

- (2) 開始時伸展筋力の低い群では外転筋力・伸展筋力・運動能力が有意な改善を示していた。
- (3) 疼痛と筋力増強とは今回の研究では相関はなかった。
- (4) 運動療法は特に開始時伸展筋力の低い群で有効であった。

文 献

- 1) Ducroquet et al. : Walking and Limping, pp. 20-65, JB Lippincott Company, Philadelphia & Tronto, 1968.
- 2) 廣橋賢次ほか：股関節障害に対する運動療法の試み。臨床スポーツ医学，2：143-152，1985.
- 3) 廣橋賢次ほか：二次性変股症に対する運動療法。Hip Joint, 13：27-34，1987.
- 4) 廣橋賢次ほか：変形性股関節症に対する保存療法の効果とその作用機序ならびに適応と限界—運動療法について—。第5回股関節研究セミナー，財団法人日本股関節研究振興財団編，ライフサイエンス，東京：21-35，1987.
- 5) 廣橋賢次ほか：股関節疾患に対する運動療法の位置づけと有用性。関節外科，20：1536-1548，2001.
- 6) 大橋弘嗣ほか：二次性変股症における骨頭移動に関する基礎的研究。中部整災誌，30：808-811，1985.
- 7) 大橋弘嗣ほか：変形性股関節症に対する運動療法の中期成績。Hip Joint, 29：663-667，2003.

日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

X. 骨粗鬆症の治療法
薬物療法 併用療法

活性型ビタミン D₃ とビタミン K₂ の併用療法

小池達也 高岡邦夫

X. 骨粗鬆症の治療法

薬物療法 併用療法

活性型ビタミン D₃ とビタミン K₂ の併用療法

Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂

小池達也 高岡邦夫

Key words : vitamin D₃, vitamin K₂, osteoporosis

はじめに

現在、骨粗鬆症に対する薬物療法を行おうとすれば、我が国においても多くの選択肢が用意されている。evidence-based medicine (EBM) に基づいて確かな証拠が提出されている薬剤もあれば、そうでない薬剤もある。そして、それ以上に問題なのが併用療法である。それぞれ骨粗鬆症に適応をもつ2つの薬剤を同時投与すればどのような効果があるのか。実は、はっきりした根拠のないまま、日常診療では頻用されている。一見理論的に正しいように思われるが、病態代謝に基づいた類推にすぎない。

EBM でよく例にあげられる問題として、 β カロチンの癌予防効果がある。緑黄色野菜には β カロチンが多く含まれ、癌患者は緑黄色野菜の摂取が少なく、血中 β カロチン濃度は低い。ならば、 β カロチンを投与すれば癌の発生は抑えられるはずであったが、実際には逆の結果となった。もしかすると、骨粗鬆症治療においても同じ轍を踏んでいる可能性もある。ここでは、日本特有の代表的骨粗鬆症治療薬であるビタミン D とビタミン K の併用療法に関するこれまでの研究をまとめてみる。なお、本論文では、ビタミン D は活性型ビタミン D₃ を、ビタミン K はビタミン K₂ (メナテトレノン) を指すことと

する。

1. 単独投与の効果

骨粗鬆症に対するビタミン D の投与により、骨塩量増加作用はわずかであるが、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折の発生を抑制し得ることが報告されている¹⁾。我が国においても、randomized control study ではないが、765 人のビタミン D 治療群 (6 カ月以上服用群) の大腿骨頸部骨折発生率は 10,169 人の無治療群に比して有意に低い (それぞれ 10.8, 39.8/10,000 人・年) ことが 3 年の調査で明らかになっている²⁾。

ビタミン D の骨塩量増加作用がわずかしかないのは周知の事実であるが、それにもかかわらず骨折を予防できる理由として、最近ではビタミン D の筋肉組織への影響が盛んに調べられている³⁾。それによると、ビタミン D は筋肉に作用してバランスを改善し、転倒ひいては骨折を予防し得ると考察されている。

一方、ビタミン K に関しては 2 年間の randomized control study が行われている⁴⁾。約 200 人の骨粗鬆症患者を 2 群に分け、2 年間ビタミン K を投与したところ、コントロール群 (無治療群) の腰椎骨塩量は 2.6% 減少したが、治療群の減少率は 0.4% であった。これは有意な差ではあったが、ビタミン K を投与しても骨塩量

Tatsuya Koike, Kunio Takaoka: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Medical School 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

表1 ビタミンDとビタミンKの併用療法(文献⁸⁾より引用改変)

	D(n=29)	K(n=22)	DK(n=21)	C(n=20)
年齢(年)	63.4±0.8	65.8±1.2	63.6±1.0	63.5±1.5
身長(m)	1.53±0.01	1.52±0.01	1.53±0.01	1.54±0.02
体重(kg)	48.8±0.9	49.4±1.8	51.4±1.1	50.3±1.9
Ca摂取(mg/d)	505.0±20.1	495.1±26.0	476.6±31.1	495.3±32.0
開始時腰椎骨塩量(g/cm ²)	0.697±0.009	0.682±0.018	0.677±0.028	0.691±0.018
1年目の腰椎骨塩量 平均変化率(%)	-0.44	-0.20	+1.49	-0.53
2年目の腰椎骨塩量 平均変化率(%)	+0.38	+0.90	+1.35	-0.79

D: アルファカルシドール 0.75 μ g/day 投与, K: メナテトレノン 45 mg/day 投与, DK: アルファカルシドールとメナテトレノン併用投与, C: 乳酸カルシウム 2g/day 投与. 腰椎骨塩量は L2-L4 の平均で, Norland XR-26 あるいは XR-36 にて測定. 変化率以外は平均±標準誤差.

は増加しないことが改めて確認された。しかし、骨折率を比較すると、脊椎圧迫骨折でコントロール群が30.3%、ビタミンK群が10.9%と治療群で有意に低い値であった。血清オステオカルシン濃度は治療群で有意に増加していたが、骨吸収マーカーには変動が認められず、骨塩量を増加させずに骨折率を低下させた理由は十分には説明されていない。

いずれにせよ、ビタミンDもビタミンKも骨塩量増加に対する寄与は少なく、にもかかわらず骨折は抑制する。非常によく似た臨床的効果を示すわけであるが、併用すれば効果は相加されるのか、あるいは相殺されるのであろうか。

2. *In vitro* での併用効果

Koshihara ら⁹⁾によるヒトの骨膜細胞を用いた研究では、ビタミンDとビタミンKの併用投与により、石灰化が促進され、オステオカルシンの細胞層への蓄積も増強されることが示された。

卵巣摘出ラットを用いた研究では、ビタミンDとビタミンKそれぞれの単独投与では脛骨海綿骨⁶⁾あるいは大腿骨海綿骨⁷⁾の骨量減少を予防することはできなかった。しかし、ビタミンDとビタミンKの併用投与によっては、脛骨海綿骨の骨量減少を完全に⁶⁾、大腿骨海綿骨骨量減少を完全ではないものの、単独群よりは有意

に抑制した⁷⁾。これらの事実は、ビタミンDとビタミンKの併用投与がヒトの閉経後骨粗鬆症に対しても単独投与よりも優れた効果を示すと期待させてくれる。

3. 臨床での併用効果

Iwamoto ら⁸⁾は、閉経後5年以上経過した92人の骨粗鬆症患者を無作為に4群に分け、腰椎骨塩量を評価項目として2年間の追跡を行った(表1)。彼らは、ビタミンDとビタミンKの併用群が他の3群に比較して有意に高い骨塩量変化率を示したと報告している。しかし、彼らも論文中に記載しているように、骨塩定量の誤差は1.2%程度である。現時点では、十分に証明されたとするには例数も不足していると思われる。

同様に、閉経後骨粗鬆症患者172人(平均年齢52.8-54.1)を対象としたUshiroyama ら⁹⁾の研究でも、同じグループ分けで2年間の追跡が行われ、ビタミンDとビタミンKの併用群のみが有意な骨塩量増加を示したと報告されている。しかし、先の報告と同様に、併用群の治療開始時腰椎骨塩量が他の群よりも低い傾向があり、無作為化の正確性に疑問が残る。

閉経後骨粗鬆症患者ではないが、種々の原因(子宮内膜症など)により抗エストロゲン療法を受けた患者を対象に、ビタミンDとビタミンK

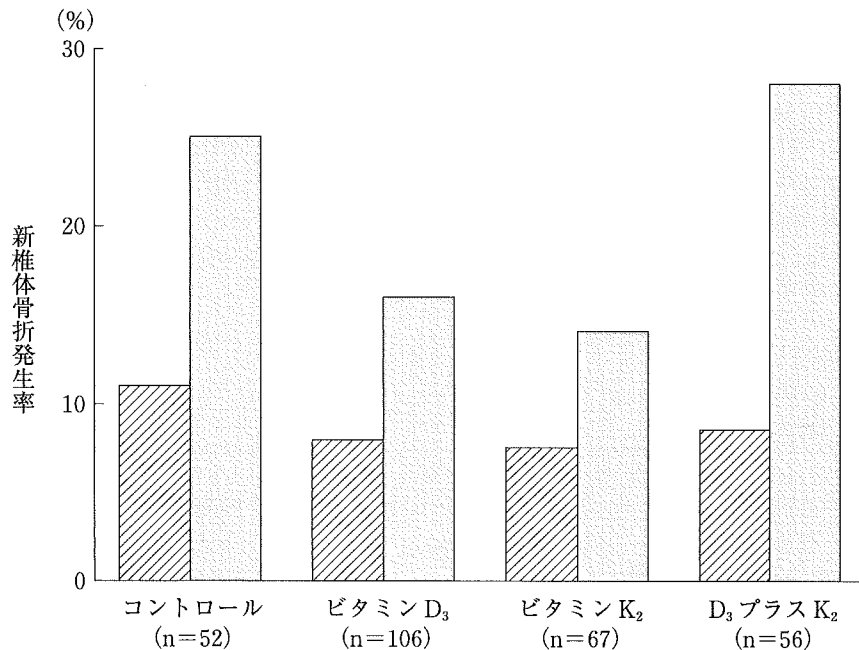


図1 斜線カラムが1年目、黒塗りカラムが2年目の新椎体骨折発生率(文献¹⁾より一部引用)

人数は2年目での追跡者数。コントロール群の経過からも高齢者が多く含まれる研究である。

の併用療法の効果を調べた研究もある¹⁰⁾。この研究でも、110人の対象者(平均年齢46.2歳)を同様に4群に分けて、6カ月間の追跡を行っている。いずれの群においても骨塩量は減少したが、コントロール群(-5.25%)に比して、ビタミンDとビタミンKの併用群は有意に低い減少率(-3.59%)を示したと報告されている。

一方、これらの報告とは異なり、ビタミンDとビタミンKの併用投与によっても骨塩量増加効果は認めず、骨折抑制効果もないとする報告もある¹¹⁾。図1に示すように、群間差はないものの、併用群の方が2年次においてより高い新脊椎圧迫骨折率を示した。図1に示したのは、全

部で1年目630例、2年目420例の一部であるが、例数はこれまでで最も多く、脊椎圧迫骨折に関する評価は初めてのものである。

おわりに

現時点では、ビタミンDとビタミンKの併用が骨塩量維持あるいは骨折予防に有効であるかどうかに関する結論は出ていない。年齢などで規定される併用療法の効果があるsubsetが存在する可能性はあるが、その証明のためにも大規模で正確なrandomized control studyが必要である。

■ 文 献

- 1) Chapuy MC, et al: Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly females. *N Engl J Med* 327: 1637-1642, 1992.
- 2) Tanizawa T, et al: Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in the prevention of hip fractures: a retrospective study. *Osteoporos Int* 9: 163-170, 1999.
- 3) Dhesi JK, et al: Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 17: 891-897, 2002.
- 4) Shiraki M, et al: Vitamin K₂(menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15: 515-521, 2000.

- 5) Koshihara Y, et al: Vitamin K₂ promotes 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 59: 466-473, 1996.
- 6) Matsunaga S, et al: The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int* 65: 285-289, 1999.
- 7) 原 久仁子ほか: 卵巣摘除ラットでの骨量減少に対するビタミン K₂(メナテトレノン)と 1 α (OH)ビタミン D₃の併用効果. *日薬理誌* 118: 231-240, 2001.
- 8) Iwamoto J, et al: Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 5: 546-551, 2000.
- 9) Ushiroyama T, et al: Effect of continuous combined therapy with vitamin K₂ and vitamin D₃ on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 41: 211-221, 2002.
- 10) Somekawa Y, et al: Use of vitamin K₂(menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2700-2704, 1999.
- 11) 小林千益ほか: 薬剤の併用療法. *骨粗鬆症治療* 2: 59-63, 2003.

日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

X. 骨粗鬆症の治療法

運動療法

骨粗鬆症に対する運動療法が骨代謝に及ぼす影響

小池達也

X. 骨粗鬆症の治療法

運動療法

骨粗鬆症に対する運動療法が骨代謝に及ぼす影響

The effects of exercise for osteoporosis on bone metabolism

小池達也

Key words : 骨粗鬆症, 運動, 歩行

はじめに

骨の量を規定する因子は、遺伝・運動・栄養の3つであるといわれている。遺伝を除いて、運動も栄養も日常生活の中で十分にコントロールできるはずである。そこで、多くの研究者が最初は横断的分析により、後には縦断的追跡調査により、運動と骨代謝の関係について研究を重ねてきた。ほとんどの報告は、運動が骨量維持に有効であるとしているが、推奨すべき運動の内容・強度・期間などに関して意見が一致しているわけではない。

また、縦断研究のエンドポイントはほとんどが骨量の増加あるいは維持であった。骨粗鬆症の薬物療法の目標は、疼痛の緩和から骨量増加へ、更に骨折予防へと変化してきた。運動療法の目標も変化して当然であろう。最も重要な問題は、実際に運動することによって、本当に骨折を予防するのに必要な分だけ骨が増えるのかという点である。最近では、骨代謝マーカーの研究発展に伴い、運動療法の作用機序に関する報告も出始めている。これらの点をふまえ、骨代謝からみた運動療法の意義について述べてみたい。

1. どのような運動が骨量増加に有効か？

スポーツ種目と骨量の関係を調査した数多くの研究はハイレベルスポーツ¹⁾であっても、アマチュアレベルスポーツ²⁾であっても、同じ傾向の解析結果を示している。つまり、荷重負荷がかかる運動(重量挙げや柔道)を行っているものの方が、非荷重運動(水泳など)参加者よりも高い骨量を示すというものである。これは臨床現場でも実感することで、がっちりした人は高い骨量を示すという直感は多くの場合正しい。

しかし、これらの研究には大きなバイアスが含まれている。体格が大きいために重量挙げを選択し、身長が高いためにバスケットボールに参加した可能性が高いからである。つまり、運動の効果ではなく、遺伝の効果を見ているにすぎない可能性がある。

同一人物の身体各部位の骨量を比較することで、この問題の答えを得ようとした研究がある。Morelら³⁾は全身骨量に対する身体各部位の骨量の比を種目別に検討し、サッカー・長距離では足の比率が高く、登山・水泳では腕の比率が高いことを報告している。この事実は、運動による骨量増加作用が身体各部位に特異的に及んでいることを示しており、特定の部位に非日常的負荷がかかることが重要であることがわかる。

Tatsuya Koike: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Medical School 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

表 1 歩行が骨量に与える影響

報告者(発表年)	対 象	研究 デザイン	観察期間 (年)	骨に対する影響		
				腰椎 BMD	大腿骨 BMD	踵骨 BUA
Cavanaugh (1988)	閉経後女性 17 人	CT	1	効果なし	ND	ND
Jones (1991)	30-61 歳の閉経 前後女性 40 人	CT	1	ND	ND	効果あり
Brooke-Wavell (1997)	閉経後 5 年以上 の女性 84 人	RCT	1	効果なし	効果なし	効果あり
Ebrahim (1997)	上肢に骨折を生 じた女性 165 人	RCT	2	効果なし	効果あり	ND

CT: control trial, RCT: randomized control trial, ND: not done, BMD: bone mineral density, BUA: bone ultrasonic attenuation, 詳細は文献参照.

しかし、骨粗鬆症における運動療法を考えるとき、中高年女性に柔道や重量挙げを勧めるものはいないであろう。少なくとも年齢に応じた最適の運動を探す努力が必要である。

2. どのような年齢層に、どのような運動が有効か？

成長期に行う負荷運動を中心とした運動は明らかに peak bone mass を増加させるのに有利に作用する^{3,4)}。これは、先に述べた運動種目と骨量の関係にも影響を与える。なぜならば、多くのスポーツ選手は‘若い’頃から特定のスポーツを継続することが多いからである。したがって、若い人たちには、積極的に運動をするように指導することは重要であろう。しかし、骨量増加がスポーツの目標ではなく、水泳より柔道を勧める理由はどこにもない。

一方、骨粗鬆症の予防や治療を考えた場合に最も重要な集団である閉経前後の女性に対する効果はどうであろうか。どのようなタイプの運動^{5,6)}であっても、閉経前後の女性の腰椎骨量の減少は阻止し得るようであるが、大腿骨骨量維持には抵抗性運動⁵⁾や衝撃性負荷⁶⁾のみが効果を示すようである。しかし、このような効果的な運動方法によってもコントロールに比較して 1-2% 程度の増加(減少抑制)が得られるのみである。骨粗鬆症治療薬剤で現時点で最も強い作用を示すビスホスフォネート製剤の年間 5% に

も及ぶ骨量増加作用にはとてもかなわない。しかも、衝撃を与えるような運動は変形性関節症の原因になる可能性も示されており、もはや運動療法は骨量増加を目標とすべきではなからう。

3. 歩行は骨量維持に有効か？

歩行は最も簡便で高齢者に対しても安全に行える運動であるが、骨代謝に対する効果という点では意見が分かれる⁷⁻¹⁰⁾。表 1 に代表的論文をまとめてみた。十分な数の論文とはいえないが傾向を読みとることはできる。歩行という単純な運動であっても、踵骨の骨量低下は予防できる可能性があり、長く続けることによって大腿骨骨量に対しても維持効果を期待できるだろう。一方、腰椎骨量に関しては、歩行のみでは減少をコントロールすることはできないようである。Brooke-Wavellらは、更に 1 年間の追跡調査を行って、歩行運動を継続しても、1 年で中断しても腰椎骨量の変動には群間差を認めなかったと報告している。

また、ここで注目すべきは、プロトコルに依存すると思われるが、研究によってはかなり高い脱落率¹⁰⁾を示していることである。実際の臨床現場では、この点も十分に考えて運動療法の内容を決定する必要がある。

さて、歩行は骨粗鬆症の運動療法として劣っているのだろうか？骨量増加あるいは維持を最終目標とすれば、先にあげた衝撃性の運動メニ

表2 運動が骨代謝マーカーに及ぼす影響

報告者 (発表年)	対象	性別	年齢	調査方法	結果
Zanker (2000)	長距離選手	男性	21-38	トレッドミルによる運動負荷	OC・DPD・NTXは変化せず。栄養を制限すると、コラーゲン合成は低下した。
Rudberg (2000)	一般	女性	51-62	エルゴメーターによる運動負荷	BAPが上昇し、休息により20分後には前値に復した。OC・ICTPは変化せず。
		女性	21-27	ジョギングによる運動負荷	高齢女性のBAPとはサブタイプの異なるBAPが上昇したが、やはり、休息により20分後には前値に復した。
Valentino (2001)	バレエダンサー	女性	20前後	横断分析 コントロールとの比較	年齢を一致させたコントロールと比較して、OC・副甲状腺ホルモン・ハイドロキシプロリンのいずれも差はなかった。
Creighton (2001)	運動選手	女性	18-26	横断分析 群間比較	水泳選手のOCレベルがバスケット・バレーボール・サッカー選手に比べて低値であった。 NTXは群間差を認めず。

OC: osteocalcin, DPD: deoxypyridinoline, NTX: N-terminal cross-linking telopeptide, BAP: bone alkaline phosphatase, ICTP: C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, 詳細は文献参照。

ユーよりも効果が劣るのは明らかである。しかし、最終目標が骨折防止であれば話は変わってくる。今後、この観点からの研究が行われることが必要であろう。

4. 運動は骨代謝マーカーをどのように変動させるか？

現在、実に多くの骨代謝マーカーが研究レベルも含めて利用可能となっている。これらのマーカーに対する運動の影響を調査した最近の研究報告を表2にまとめてみた。運動負荷による経時的変動を調べた研究^{11,12)}でも横断分析^{13,14)}でも一定の見解は得られていない。これらの研究から、運動負荷がコラーゲン代謝をはじめとする全身性の骨代謝に影響を与えることは間違いないと思われる。しかし、その変化が体全体の骨代謝を骨形成側に傾け得ると断言することはできない。また、対象としている運動様式は持久力運動が多く、衝撃運動の骨代謝に与える短期および長期の研究報告はない。したがって、骨粗鬆症患者に運動療法を処方することによって、薬剤投与と同様な全身性の骨代謝への効果が保証されるわけではない。

また、どの骨代謝マーカーを用いて調査する

かに関して一定の見解は得られていない。最近登場した新しい骨粗鬆症治療薬(ビスホスフォネートやラロキシフェン)は代謝マーカーに劇的な変動をもたらすことが証明されているが、効果のあったマーカーは研究ごとに異なる。

5. 薬剤投与が運動に影響を与えるか？

ビタミンDの投与によって骨量は増加しないにもかかわらず、脊椎圧迫骨折の発生頻度は有意に低下することが知られている。この現象を説明する一つの仮説として、ビタミンDの標的臓器は骨ではなく、筋肉にあるとするユニークな研究が幾つか出てきた。幾つかの研究でビタミンDの投与により筋力の増強や体の揺れの減少が認められ、転倒発生を抑制するというデータも報告されている。そうすると、骨粗鬆症治療薬の目的も骨量増加だけではなくてくる。ならば、運動療法の目標は、転倒防止そのものを目指すべきではないだろうか。

おわりに

骨粗鬆症の治療目標は時代により少しずつ変化してきた。当初は、骨粗鬆症に伴う疼痛の緩和が最も重要なゴールであった。その後、骨量

の増加あるいは維持が目的となり、現在は骨折予防ができなければ、骨粗鬆症の治療ではないと考えられるようになってきた。逆にいえば、骨代謝に何の影響を与えられなくとも、骨折を予防することができれば目標は達成したことになる。実際、多くの運動プログラムが転倒を予防するのに有効であることが示されており¹⁵⁾、

そういう方向で運動療法をとらえて行くべきではないかと私は考えている。

運動療法と骨代謝の関係を調べてきた研究の多くは、骨量・骨量にあまりにも注目しすぎてきたのではないだろうか。その理由は、それが最も調べやすかったからであり、本当の調査対象は別のところにあったと考えている。

■ 文 献

- 1) Heinonen A, et al: Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 17: 197-203, 1995.
- 2) Morel J, et al: Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in different physical activities. *Osteoporos Int* 12: 152-157, 2001.
- 3) Bass S, et al: Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 13: 500-507, 1998.
- 4) Bailey DA, et al: A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 14: 1672-1679, 1999.
- 5) Kelley GA, et al: Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 80: 65-77, 2001.
- 6) Wallace BA, Cumming RG: Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 67: 10-18, 2000.
- 7) Cavanaugh DJ, Cann CE: Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 9: 201-204, 1988.
- 8) Jones PR, et al: Influence of brisk walking on the broadband ultrasonic attenuation of the calcaneus in previously sedentary women aged 30-61 years. *Calcif Tissue Int* 49: 112-115, 1991.
- 9) Brooke-Wavell K, et al: Brisk walking reduces calcaneal bone loss in post-menopausal women. *Clin Sci(Lond)* 92: 75-80, 1997.
- 10) Ebrahim S, et al: Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing* 26: 253-260, 1997.
- 11) Zanker CL, Swaine IL: Responses of bone turnover markers to repeated endurance running in humans under conditions of energy balance or energy restriction. *Eur J Appl Physiol* 83: 434-440, 2000.
- 12) Rudberg A, et al: Serum isoforms of bone alkaline phosphatase increase during physical exercise in women. *Calcif Tissue Int* 66: 342-347, 2000.
- 13) Valentino R, et al: The influence of intense ballet training on trabecular bone mass, hormone status, and gonadotropin structure in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4674-4678, 2001.
- 14) Creighton DL, et al: Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *J Appl Physiol* 90: 565-570, 2001.
- 15) Carter ND, et al: Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. *Sports Med* 31: 427-438, 2001.

CASE REPORT

Kentaro Inui · Takafumi Maeno · Masahiro Tada
Kunio Takaoka · Tatsuya Koike

Open reduction of the dislocated hip in juvenile idiopathic arthritis: a case report

Received: December 23, 2003 / Accepted: May 25, 2004

Abstract An 8-year-old girl with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) required surgical reduction for a dislocated left hip joint following failure of skin traction for 1 week. Unaided walking was achieved by 3 months postoperatively. Incongruence and irregularity of the hip joint remained but may resolve with maturation. Joint laxity caused by synovitis, flexion/adduction contracture with pain, and acetabular dysplasia by growth disturbance apparently caused hip dislocation.

Key words Hip dislocation · Juvenile idiopathic arthritis (JIA) · Surgical reduction

Introduction

Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) is difficult to treat and can eventually become indistinguishable from polyarticular-onset JIA.¹ Systemic- or polyarticular-onset JIA results in severe destruction of polyarticulation, including hip joints. As hip joint involvement can cause severe residual disability, treatment of this joint is extremely important for preserving the quality of life in young patients. The present article describes a rare case of dislocated hip joint in a patient with JIA for which surgical reduction was performed.

Case reports

A 3-year-old girl experienced high fever, spiking at 37°–39°C. Ultrasonographic examination showed no hepatosplenomegaly. High fever recurred several times annually

until the patient was 8 years old, and JIA was diagnosed. There had been no use of corticosteroids or disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). At 8 years of age she developed polyarthralgia in both hip joints and visited a hospital. Nonsteroidal antiinflammatory drugs were prescribed and a rehabilitation program was initiated to restore range of motion (ROM) in several joints. Four months later, leg-length discrepancy became apparent, and posterior dislocation of the left hip was revealed on radiography. The patient was then referred to our hospital.

Physical examination

Her body weight was 16.1 kg (–2.3 SD), and her height was 120 cm (–1.6 SD). The patient displayed eight painful joints (both wrists, hips, and knee and ankle joints), but only the bilateral knee joints were swollen. Neither skin rash nor uveitis was detected on her first visit to our hospital. Her left hip joint was contracted in flexion, adduction, and internal rotation, with severe pain. A leg-length discrepancy of 8 cm was apparent, and a small spherical bony prominence was palpable on her left buttock. Both wrists and both ankle joints were also contracted.

Laboratory findings

Blood counts were normal, but severely high levels of C-reactive protein were identified (9.9 mg/dl). The erythrocyte sedimentation rate was 90 mm/h. The negative rheumatoid factor, negative antinuclear antibody, and HLA-DR4 indicated systemic-onset JIA.

Imaging findings

Radiography revealed posterior dislocation of the left hip joint with severe osteopenia (Fig. 1A). However, destruction of the joint surface was not evident, and no destructive changes were detected on radiographs of other joints. Bilateral acetabula were dysplastic, and growth plates were

K Inui · T. Maeno · M. Tada · K Takaoka · T Koike (✉)
Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Medical School, 1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan
Tel. +81-6-6645-3851; Fax +81-6-6646-6260
e-mail: tatsuya@med.osaka-cu.ac.jp

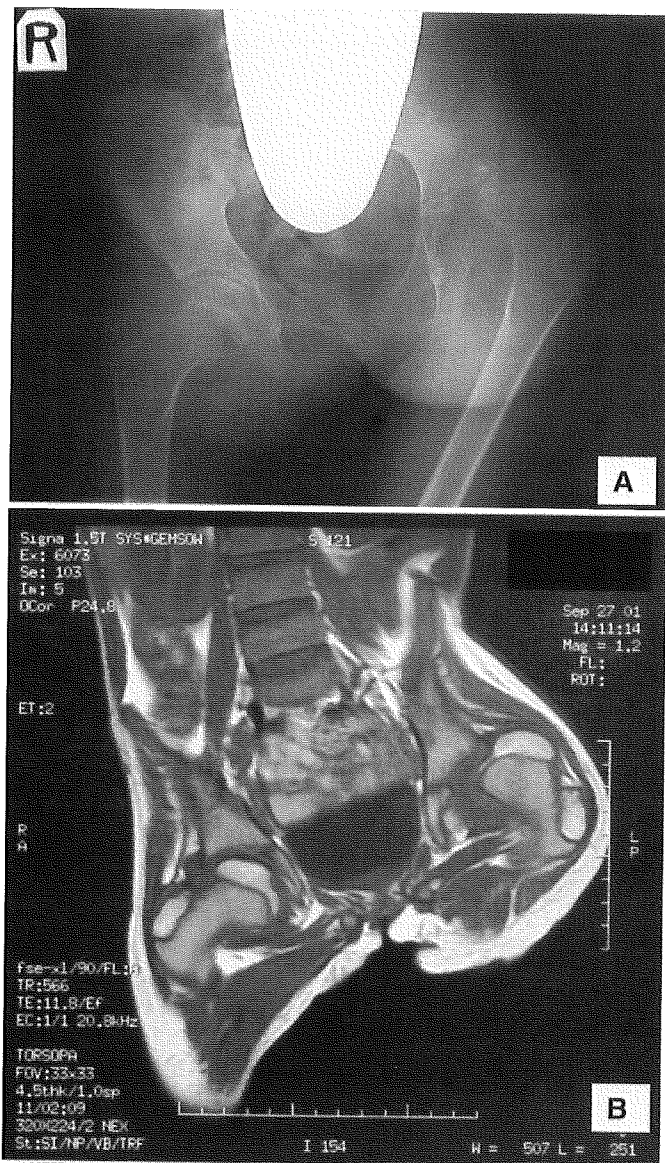


Fig. 1. Affected hip joint at first visit. **A** Radiography revealed severe osteoporosis with a dislocated left hip joint in addition to acetabular dysplasia. **B** Magnetic resonance imaging indicated normal intensity of the femoral head, suggesting the absence of idiopathic osteonecrosis

nearly closed. T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) indicated that avascular necrosis of the femoral head had not occurred (Fig. 1B).

Surgical treatment and postoperative course

Skin traction of the left limb for 1 week proved unsuccessful, so open reduction of the dislocated hip joint was performed. Using an anterolateral approach, and taking extreme care to avoid damaging the vascular structures to the femoral head, the affected hip joint filled with copious synovia was observed. An irregular articular surface of the acetabulum was seen, with numerous small fragments of cartilage in the joint cavity. Reduction of the femoral head was achieved after resecting the iliopsoas and adductor

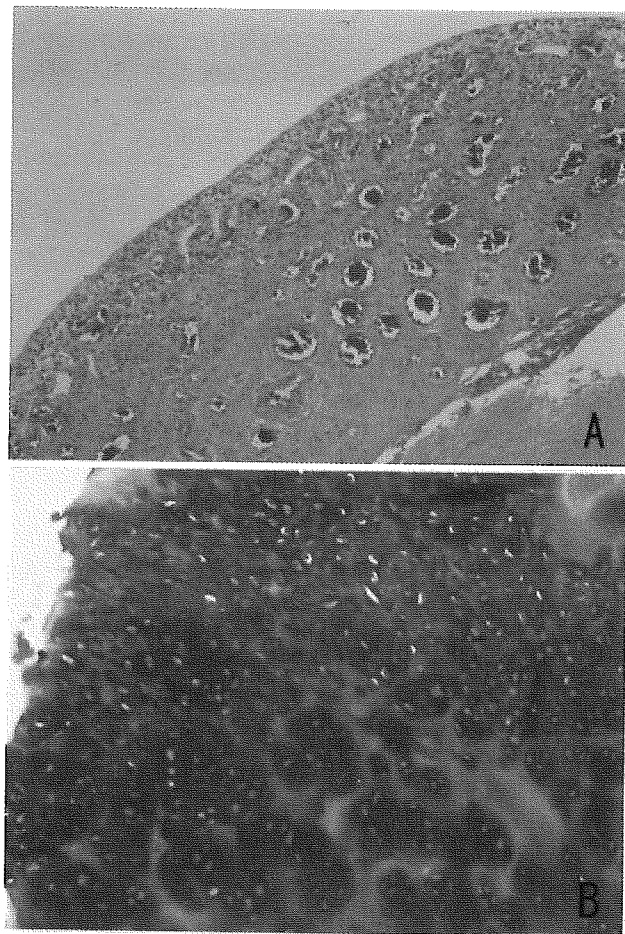


Fig. 2. Histological examination of tissue obtained from the affected hip joint at surgery. **A** Hypertrophic synovium was observed with proliferated and dilated vessels ($\times 200$). **B** Inside of joint displayed irregularity of the articular surfaces and numerous scattered cartilage fragments. Articular cartilage was severely degenerated ($\times 400$)

muscle tendons. Synovectomy of the affected joint was also performed. Histological examination revealed multiple cell layers with proliferated vessels in the synovium and severely degenerated articular cartilage (Fig. 2). A hip spica cast was applied for 3 weeks in the frog-leg position followed by 3 weeks in the functional position. Although the hip joint was considered at risk of spontaneous fusion, the reduced position was maintained with preservation of the ROM (Fig. 3). After removing the cast, standing and gait exercises were initiated using a long leg brace and crutches, as well as prescription of methotrexate, salazosulfapyridine, and glucocorticoid. The patient was able to walk unaided and independently by 3 months after the operation.

Discussion

In general, JIA leads to joint inflammation and growth disturbance. The former causes destruction of the articular cartilage and joint subluxation, and the latter causes loss

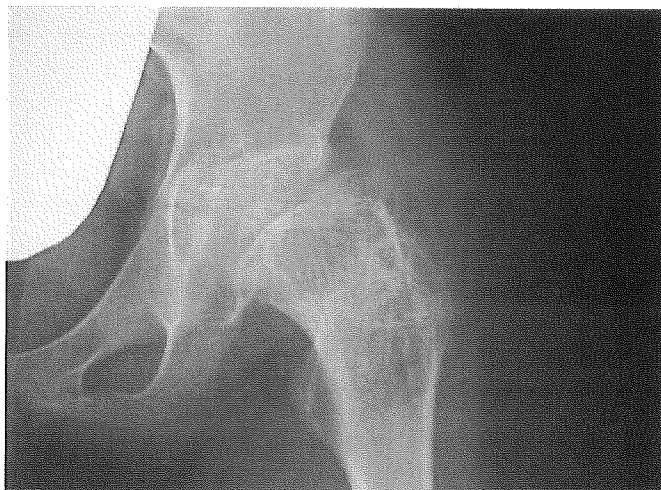


Fig. 3. Radiograph at the final follow-up. The reduced position was maintained, but joint congruence was not recovered

of congruence in the joint. Hip joints reportedly display several forms of destruction, including an Otto pelvis, subluxation, dysplastic hip, deformity of the femoral head or combinations of these problems. The ratio of hip involvement is reportedly 70% in JIA² and 50% in systemic JIA.³ In most cases, hips display subluxation or central migration.⁴

Dislocation of the hip in JIA is rare, and to the best of our knowledge this is only the second report of such a case.⁵ In this case, joint laxity caused by synovitis, flexion/adduction contracture with pain, and acetabular dysplasia due to growth disturbance contributed to dislocation of the hip joint.

The dislocated hip should be reduced by any means. In the first report in 1975,⁵ the hip was successfully reduced

using skin traction and subsequent cast immobilization. Once reduced, hip joint remodeling can be expected in the best-case scenario because of the young age of the patients, such as in the case reported in 2000.⁶ If the best-case scenario does not occur, spontaneous ankylosing or severe destruction of the hip joint occurs, often leading to significant functional disability and subsequent joint replacement, even in young patients. At final follow-up, this girl was able to walk unaided, but radiography revealed inappropriate congruity with severe dysplasia of the acetabulum and deformation of the femoral head. Additional surgical treatment will probably be necessary in the future for her hip joint so she can have a normal social and school life, as do approximately 80% of children in Japan with systemic or polyarticular JIA.⁷

References

1. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109–15.
2. Cooperman D, Emery H, Keller C. Factors relating to hip joint arthritis following three childhood diseases: juvenile rheumatoid arthritis, Perthes disease, and postreduction avascular necrosis in congenital hip dislocation. *J Pediatr Orthop* 1986;6:706–12.
3. Svantesson H, Akesson A, Eberhardt K, Elborgh R. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset: a follow-up study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:139–44.
4. Laxer RM, Schneider R, Woo P, Glass DN. Systemic-onset juvenile chronic arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, editors. *Oxford textbook of rheumatology*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 1114–31.
5. Ahmad I. Juvenile rheumatoid arthritis causing hip dislocation: case report. *Bull Hosp Joint Dis* 1975;36:159–62.
6. Banks S, Ostrov BE. Clinical images: hip joint remodeling in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2856.
7. Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:245–9.

カレントセラピー

別刷

月刊 カレントセラピー [別刷] 2004 VOL.22 NO.3 **3**月号

治療薬としてのPTH

小池達也*

abstract

副甲状腺ホルモン (PTH) は、骨形成作用を有する骨粗鬆症治療薬であり、骨折閾値以下にまで低下した骨塩量を増加させうる能力を有している。大規模臨床試験で、骨塩量の増加および脊椎圧迫骨折や非脊椎骨折の予防効果があることが証明されており、米国では2002年より、骨粗鬆症治療薬として認可されている。さらに、ステロイド性の骨粗鬆症や男性の骨粗鬆症に対しても骨塩量増加をエンドポイントとして、その効果が確認されている。ただし、皮質骨量に対する作用は十分ではない。

おもしろいことに、PTH治療に引き続くビスフォスフォネート治療は治療効果が相加されるが、併用療法では単独療法以上の効果は期待できない。動物実験において、高用量長期のPTH投与により骨肉腫の発生を認めたため、治験は一時中止されていた。しかし、今後再開の見通しが立ち、その場合には海外の標準である連日皮下投与ではない方法が採用される可能性が高い。

I はじめに

現在の骨粗鬆症治療薬は、ビスフォスフォネート・カルシトニン・女性ホルモンなど骨吸収抑制剤が主流である。代表的薬剤であるビスフォスフォネートは、強力に骨吸収を抑制し、骨塩量を増加させる。しかし、その増加は初年度には著明であるが、その後の増加には鈍化傾向が認められる。これまでの大規模臨床試験¹⁾の報告でも、3年で10%程度の増加にとどまる。

したがって、骨折閾値以下まで低下した骨量を増加させうる骨形成促進剤は非常に魅力的な存在である。副甲状腺ホルモン (PTH) は、骨形成を促進し骨量を増加させることが知られており²⁾、米国で

は2002年に骨粗鬆症治療薬として認可されている。

II PTHが骨量に与える影響

Finkelsteinら³⁾は、子宮内膜症の治療のためにGnRHアゴニストの投与を受け偽閉経状態となった女性患者を無作為に2群に分け、一方にヒトPTH (hPTH) (1-34) の40 μ g連日皮下投与を行った。その結果、PTH非投与群では12カ月で4~5%の骨塩量低下が腰椎・大腿骨に認められ、全身骨塩量でも2%の低下が認められた。ところが、同時にPTHを投与された群では、腰椎で逆に2%の骨塩量増加を認め、大腿骨では治療6カ月の時点まではPTH非投与群と同様に減少傾向が認められたが、12カ月時点では開始時の骨塩量に復していた。

* 大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学 助教授

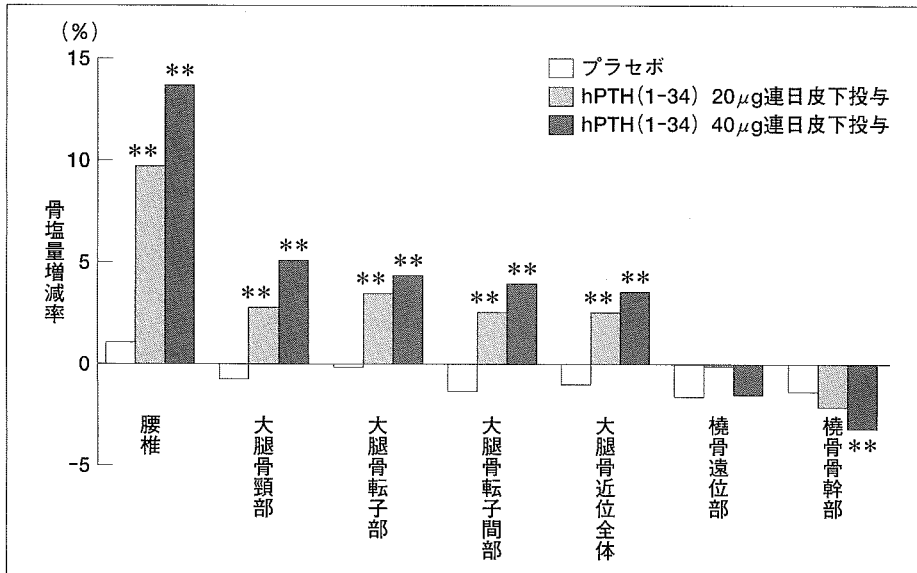


図1 PTH投与後の身体部位別骨塩量変化率

脊椎圧迫骨折を有する閉経後女性を各群500名前後で平均21カ月の観察。開始時の骨塩量に対する変化率で表示。

** : $p < 0.001$ vs プラセボ
[文献4)の表より作成]

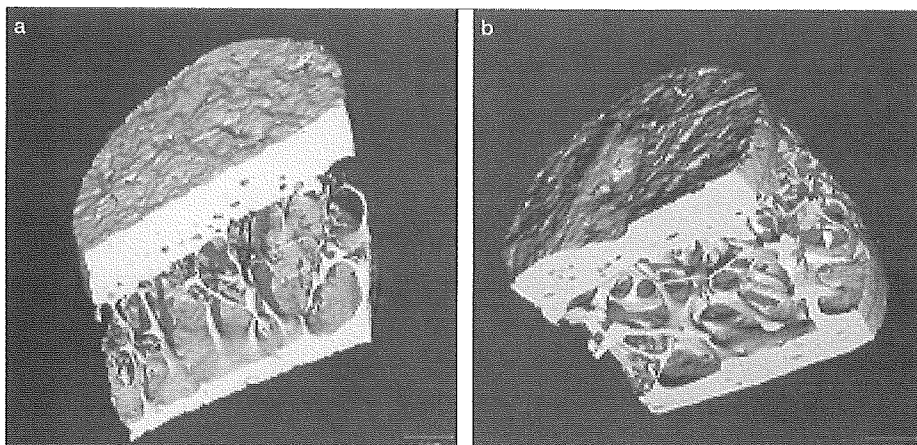


図2 PTH投与前後の腸骨骨梁構造の変化

65歳の女性にテリパラチド20 µgを21カ月間投与し、投与前後で腸骨骨生検を行い、3D µCTイメージに再構築した。骨梁幅や皮質骨との連結を観察することができる。

a: 投与前, b: 投与後
[文献8)より引用]

この結果は、PTH投与が閉経後骨粗鬆症の治療薬として非常に有望であることを示している。実際その後、Finkelsteinの同僚であるNeerを中心に行われた大規模臨床試験⁴⁾により、その効果は確認された。彼らは1,637名の脊椎圧迫骨折を有する閉経後女性を3群に分け、1群にはプラセボを、残り2群にはhPTH(1-34)の20あるいは40 µg連日皮下投与を平均21カ月間行った。40 µg投与群では腰椎で13.7%、大腿骨頸部でも5.1%の増加を認めた。図1に示すように他の部位でも、有意な骨塩量増加が認められたが、橈骨骨幹部においては逆にPTH投与群で有意な減少を認めた。

PTH投与は、閉経後骨粗鬆症に限らず、ステロイド性骨粗鬆症⁵⁾や男性における骨粗鬆症⁶⁾に対し

ても有意な骨塩量増加をもたらした。これら海外でのPTHの投与方法は、すべて連日の自己皮下投与であるが、わが国での臨床研究では別の投与方法が採用された。Fujitaら⁷⁾は、骨粗鬆症女性220例に対して、hPTH(1-34) (50, 100, 200U)を週1回の皮下注で投与し、1年後に最大用量群で腰椎骨塩量が8.1%増加したと報告している。

III PTHが皮質骨および骨構造に与える影響

先に述べたNeerらの研究⁴⁾では、橈骨骨幹部の骨塩量はPTHの投与により逆に減少を示した。他の研究^{3), 5)~7)}でも、PTHの投与により橈骨骨幹部

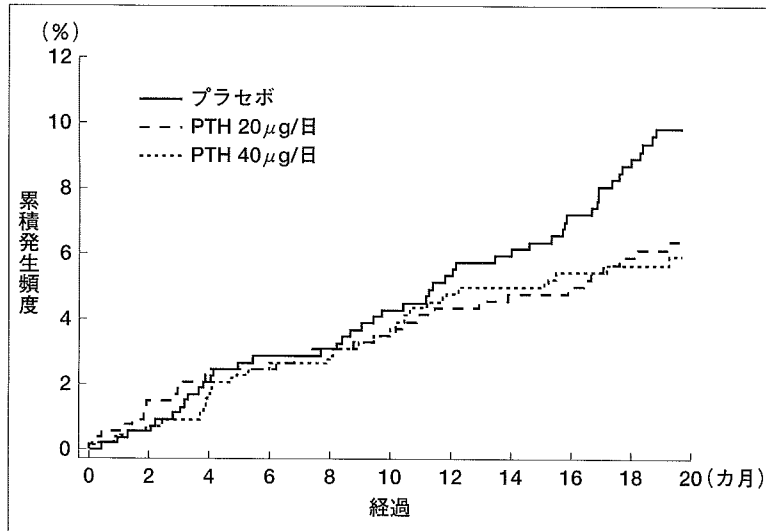


図3
非脊椎骨折の累積発生頻度
既存脊椎骨折を有する女性を3群（プラセボ、PTH 20 µg/日、PTH 40 µg/日）に分け、20カ月間追跡し、非脊椎骨折を起こした症例の累積割合を示す。開始時には3群間に差を認めないが、9～12カ月後にはPTH投与群よりもプラセボ群で非脊椎骨折を有する女性の割合が増加した。
〔文献4〕より引用改変

などの皮質骨骨塩量を増加しようという証拠は得られていない。これはおそらく、まず皮質骨の代謝が促進され、海綿骨の骨塩量増加の基礎になっているためだと考えられている。

一方、PTH投与後の骨梁構造変化に関しては、骨生検を用いた最近の報告⁸⁾がある。Jiangらは、51人の脊椎圧迫骨折を有する閉経後5年以上を経過した女性に対して、無作為にテリパラチド〔rhPTH(1-34)〕の連日自己皮下投与を行った。群分けは、プラセボ (n=19)、PTH 20 µg (n=18)、PTH 40 µg (n=14) であり、各症例において投与前後に腸骨骨生検を行った。PTH投与群では、図2で明らかなように海綿骨の容積・海綿骨間の結合性・皮質骨幅の増大が認められた。この図からも明らかなように、皮質骨に対するPTHの効果はそれほど強力ではない。

IV PTHの骨折抑制効果

骨塩量は確かに増加するが、骨折抑制に関する効果はどうであろうか。最も大きな臨床試験⁴⁾では、1つ以上の新脊椎圧迫骨折発生率がPTH投与群で、65(20 µg群)～69(40 µg群)%抑制された。また、非脊椎骨折の累積発生頻度においても、PTH投与群では40%の抑制が認められた(図3)。ホルモン補充療法(HRT)をすでに受けている閉経後骨粗鬆症患者にPTHを3年間投与した場合にも、脊椎圧迫骨

折は非投与群と比較して有意に抑制された⁹⁾。

V PTHとビスフォスフォネート

ともに強力な骨量増加作用を示すPTHとビスフォスフォネートであるが、どちらがより強力なのだろうか。Bodyら¹⁰⁾は、この2つの薬剤の効果を閉経後骨粗鬆症患者を対象として、同一臨床試験において二重盲検にて比較した。その結果、PTH(テリパラチド40 µg連日皮下投与)は、腰椎・大腿骨頸部・全身の骨塩量をビスフォスフォネート(アレンドロネート10mg/日)よりも有意に増加させ、非椎体骨折の発生抑制効果もアレンドロネートより優れていた。ただし、橈骨遠位1/3骨塩量はアレンドロネートに比較して有意に低下した。

2剤を連続して投与すれば、その効果は増加するであろうか、あるいは減弱されるであろうか。Rittmasterら¹¹⁾の結果を図4に示す。まず、PTH〔rhPTH(1-84) 50～100 µg連日皮下〕投与により、1年で腰椎骨塩量は各群平均7.1%の増加を示した(対照群は1.3%)。次の1年は全員に10mg/日のアレンドロネートを投与したところ、1年目にPTH投与を受けた群では平均13.4%の腰椎骨塩量の増加を認め、1年目が対照群であった群は7.1%の増加を示した。この結果から、PTHに引き続きビスフォスフォネートを投与する方法は、単独投与よりもより効

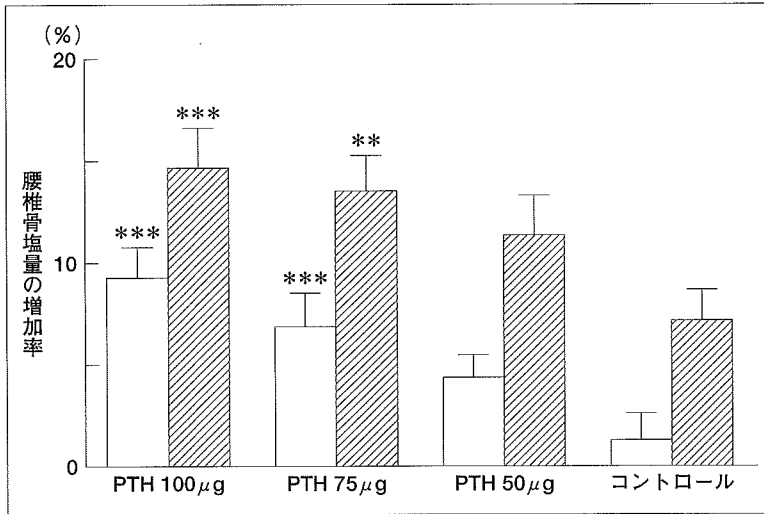


図4
PTHに引き続きアレンドロネートを投与した場合の腰椎骨塩量変化
閉経後骨粗鬆症患者66名を4群 (rhPTH(1-84) 50µg, 75µg, 100µgおよびプラセボ投与) に分け、1年間経過観察。この時点での腰椎骨塩量増加を白抜きカラムで示す。次の1年はPTH投与を中止し、全員にアレンドロネート10mg/日を投与した。最終 (2年後) 時点での腰椎骨塩量増加率を斜線カラムで示す。
** : p<0.01 vs プラセボ/アレンドロネート群
*** : p<0.001 vs プラセボ/アレンドロネート群
[文献11)より引用改変]

果的であることが判明した。

では、併用療法でも相加的効果を示すであろうか。この命題に挑戦した研究は、2003年の米国骨ミネラル代謝学会でmost outstanding awardを受賞するとともに、すぐにN Engl J Medにて公表された¹²⁾。結果は否定的で、テリパラチドとアレンドロネートの併用は1年の前向き調査で、単独投与群よりも優れてはいなかった。PTH作用が発揮されるには、骨代謝回転が上がる必要があるのかもしれない。

VI PTHの日本における現状

前述のように、海外でのPTHの投与方法は連日の自己皮下注射が基本である。しかし、わが国では自己注射がなかなか認められないこともあり、臨床試験⁷⁾で採用された週1回の間欠的皮下投与が標準となるものと思われる。

わが国の臨床試験は、その後、ラットへの高用量かつ長期のPTHの投与により、骨肉腫発生頻度が上昇することが判明し、中止された。しかしこの件に関して、米国食品医薬品局 (FDA) がヒトにおける治療においては、期間および用量とも当てはまらないと判断し、骨粗鬆症治療薬として認可したため、再びわが国においても臨床試験が計画されている。現時点で3つの企業が臨床試験を予定している。すべてhPTH (1-34) であるが、2社はリコンビナン

トで残り1社が合成ペプチド。また、投与方法も2社は皮下注射であるが、残り1社は経鼻投与を考えている。骨粗鬆症治療のさらなる進歩はそこまできている。

参考文献

- 1) Black DM, et al : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348 : 1535~1541, 1996
- 2) Dempster DW, et al : Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. Endocr Rev 14 : 690~709, 1993
- 3) Finkelstein JS, et al : Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone- (1-34) : a randomized controlled trial. JAMA 280 : 1067~1073, 1998
- 4) Neer RM, et al : Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344 : 1434~1441, 2001
- 5) Lane NE, et al : Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 102 : 1627~1633, 1998
- 6) Kurland ES, et al : Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men : effects on bone mineral density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 85 : 3069~3076, 2000
- 7) Fujita T, et al : Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis : a randomized double-masked prospective study using three dose levels. Osteoporos Int 9 : 296~306, 1999
- 8) Jiang Y, et al : Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res 18 : 1932~1941, 2003
- 9) Lindsay R, et al : Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with

- osteoporosis. *Lancet* 350 : 550~555, 1997
- 10) Body JJ, et al : A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 4528~4535, 2002
 - 11) Rittmaster RS, et al : Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 2129~2134, 2000
 - 12) Black DM, et al : The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349 : 1207~1215, 2003