

に大腿骨近位部骨折が約11万人、脊椎骨折が100万人発生したと考えられるが、2030年にはそれぞれ25万人、170万人に達する。このように運動器疾患のなかでも転倒に起因する骨折は今後急速に患者数が増加するため、その対応が急がれる。

文献

- 1) 「運動器の10年」日本委員会ホームページ：
<http://www.bjdjapan.org/>
- 2) 「運動器の10年」世界運動ホームページ：
<http://www.boneandjointdecade.org/>
- 3) Walsh NE: The bone and joint decade 2000-2010. 臨床リハ, 15: 44-49, 2006.
- 4) 国分正一: 「運動器の10年」世界運動—その概略とわが国における展開. 理学療法, 21: 1127-1132, 2004.
- 5) 国分正一: 「運動器の10年」世界運動の中での日本. 世界の活動と成果. *The Bone*, 19: 369-372, 2005.
- 6) 杉岡洋一: 日整会広報室ニュース, 64号, 2006.
- 7) Renault V, et al: Regenerative potential of human skeletal muscle during aging. *Aging Cell*, 1: 132-139, 2002.
- 8) Frontera WR, Larsson L: Skeletal muscle function in older people, Kauffmann TL(ed), Geriatric rehabilitation manual, 8-11, Churchill Livingstone, 1999.
- 9) 藤原勝夫ほか(編): 筋の老化, 身体機能の老化と運動訓練—リハビリテーションから健康増進まで—, 53-75, 日本出版サービス, 1996.
- 10) 折茂 肇ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). *Osteoporosis Jpn*, 4: 643-653, 1996.
- 11) Stone KL, et al: BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*, 18: 1947-1954, 2003. <Summary> 骨量測定後約10年間にわたりその後に発生した骨折を調査した結果, 大腿骨近位部骨折, 手関節部骨折, 脊椎椎体骨折の他, 調査した骨折のほとんどで骨量減少がそのリスクとなっていた.
- 12) Cummings SR, et al: Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*, 16(288): 1889-1897, 2002.
- 13) 安村誠司: 高齢者の転倒と骨折, 眞野行生(編),

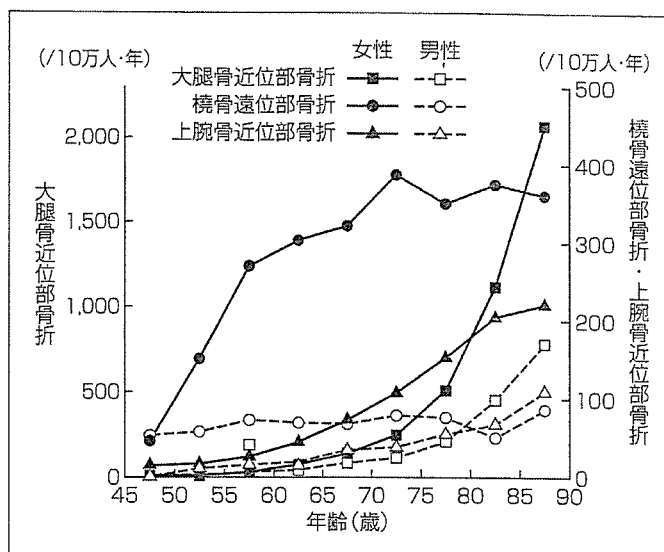


図 8. 四肢骨折の年齢階級別発生率(女性)
(文献 18 より引用作成)

年間10万人当たりの発生数。橈骨遠位部骨折は50歳代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ない。これに対して、大腿骨近位部骨折と上腕骨近位部骨折は70歳代後半からの発生が多くなる

高齢者の転倒とその対策, 40-45, 医歯薬出版, 1999.

- 14) Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association: Nationwide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci*, 9: 1-5, 2004.
- 15) Tinetti ME, et al: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 319(26): 1701-1707, 1988. <Summary> 75歳以上の336例(在宅)を1年間追跡した結果, 108例(32%)が1回以上転倒をきたし, このうち24%に重度の外傷が生じ, 6%に骨折が発生した.
- 16) Cummings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. *Osteoporos Int*, 4(suppl 1): 67-70, 1994.
- 17) Fujiwara S, et al: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res*, 18: 1547-1553, 2003.
- 18) Hagino H, et al: Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone*, 24: 265-270, 1999.

II. 転倒の予防

大腿骨頸部/転子部骨折診療 ガイドラインを用いた転倒予防

萩野 浩 渡部欣忍 中野哲雄 糸満盛憲 松下 隆

Key words : clinical guideline, hip fracture, fall

はじめに

骨折は骨脆弱化が進行するにしたがってその発生頻度が高くなるため、加齢により骨粗鬆化が進むと骨折発生率が上昇する。一方で骨折の直接的な原因は転倒であり、大腿骨頸部/転子部骨折の92%は転倒によって発生する¹⁾。日本整形外科学会の調査結果でも、立った高さからの転倒が受傷原因の73.2%を占め、転落・交通事故、記憶なし、不明を除けば、90%以上が転倒に起因している(図1)²⁾。高齢となるにしたがって転倒頻度も高まるため、高齢者の転倒を予防することは骨折発生防止の重要な戦略に位置づけられる。

『診療ガイドライン』は、臨床家がさまざまな場面で適切な判断をくだせるよう支援することを目的として作成されたもので、臨床研究で得られたエビデンス(文献)に基づいてquestion

& answerの形で記載される。しかしすべての臨床的な問題に対する解答が過去の臨床研究で得られているわけではないため、十分なエビデンスが存在しない問題点に関しては専門家の意見により診療の指針が示される。

2005年出版された『大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン』³⁾は、本骨折の予防から退院後の管理までをカバーする臨床的問題点(リサーチクエスチョン)と、その解答となる推奨が記載されており、転倒防止を含む骨折予防についてもエビデンスに基づいた内容が作成されている。

大腿骨頸部/転子部骨折診療 ガイドラインについて

厚生労働省班研究によって、1999年度から20の疾患についてガイドライン作成が進められ、

A clinical guideline for prevention and management of hip fracture

0286-5394/06/¥400/論文/JCLS

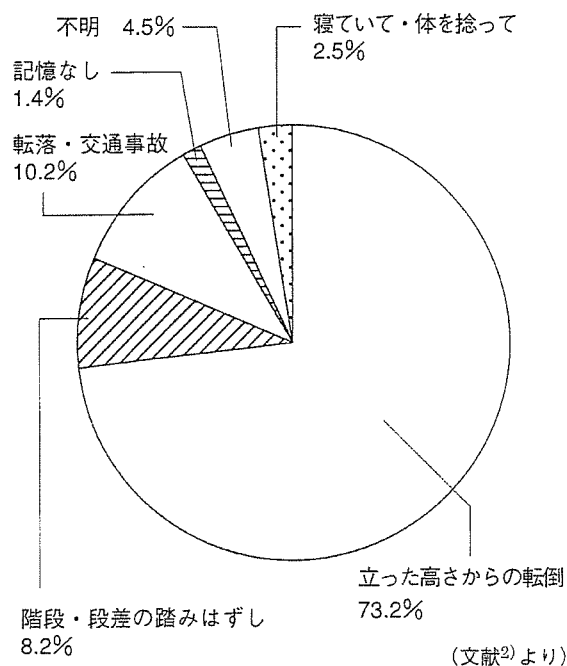
H. Hagino : 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部 ; Y. Watanabe, T. Matsushita : 帝京大学医学部整形外科 ; T. Nakano : 公立玉名中央病院整形外科 ; M. Itoman : 北里大学医学部整形外科

整形外科疾患としては腰椎椎間板ヘルニアと大腿骨頸部骨折の2つが含まれていた。日本整形外科学会ではこの2疾患に加えて、頸椎症性脊髄症、頸椎後縦靭帯骨化症、上腕骨外側上顆炎、アキレス腱断裂、外反母趾、前十字靭帯損傷、変形性股関節症、骨・軟部腫瘍診断、骨・関節感染症を取り上げて、そのガイドライン作成を行ってきている。このうち腰椎椎間板ヘルニア、大腿骨頸部/転子部骨折、頸椎症性脊髄症、頸椎後縦靭帯骨化症、軟部腫瘍の診療ガイドラインは2005年6月に出版され、上腕骨外側上顆炎、前十字靭帯損傷、骨・関節術後感染予防の診療ガイドラインも最近出版された。

大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドラインは、2002年より作成を開始し、まず本骨折に関する過去のエビデンスの検索を行った。すなわち、1990～2002年7月までの文献を種々のデータベースにアクセス・検索し、ヒットしたもの

図1 大腿骨近位部骨折の受傷原因

日本整形外科学会が行った平成10～12年までに発生した110,747例の集計結果。立った高さからの転倒が原因全体の3/4を占め、「不明」や「記憶なし」を除けば、90%以上の症例で転倒が原因であった。



ち、その内容を吟味して最終的に英語文献1,382件、日本語文献565件を選択して、そのすべてのアブストラクトフォーム(構造化抄録)を作成した。これらのエビデンスに従いガイドラインの作成を進めた。

本ガイドラインは、リサーチクエスション、推奨、サイエンティフィックステートメント、エビデンスからなる。“リサーチクエスション”とは、臨床診療上で問題となる疑問点である。この疑問点の解答が“推奨”で、“サイエンティフィックステートメント”とは、推奨に至るエビデンスのまとめである。

“エビデンス”は研究デザインや症例数により、一定のルールに従って1つ1つにレベルをつけた(表1)。推奨はエビデンスから導き出された結果であるが、決定にあたって用いられるエビデンスは、レベルの高いものから採用し、エビデンスのレベルと数に基づいて推奨にGradeを付記した(表2)。このように推奨Gradeは客観的に付記したが、十分なエビデンスが存在しないリサーチクエスションでは、専門家の意見によって推奨を記載した(Grade I, insufficient data)。

危険因子としての転倒

大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドラインでは、骨折危険因子として、骨密度低下、既存骨折、骨代謝マーカーの高値などをあげている。また転倒に関しては、74歳以下の前期高齢者と

表1 エビデンスレベル(治療など一般)

I a	RCTのmeta-analysisまたはsystematic review
b	RCT
II	CCT および cohort study
III	case-control study
IV	case series
V	case report
VI	その他

RCT ; randomized-controlled trial
CCT ; controlled clinical trial

表2 推奨Grade分類

Grade A	行うよう強く推奨する 強い根拠に基づいている	質の高いエビデンスが複数ある
Grade B	行うよう推奨する 中程度の根拠に基づいている	質の高いエビデンスが1つ、または中等度の質のエビデンスが複数ある
Grade C	行うことを推奨してもよい 弱い根拠に基づいている	中等度の質のエビデンスが少なくとも1つある
Grade D	推奨しない 否定する根拠がある	肯定できる論文がないか、否定できる中等度以上のエビデンスが少なくとも1つある
Grade I	委員会の審査基準を満たすエビデンスがない、あるいは複数のエビデンスがあるが結論が一様でない	

75歳以上の後期高齢者とを比較すると、転倒の発生率が後者で有意に高く、高齢になるほど発生率は急上昇し、それと相関して転倒による外傷数も指数関数的に増加する。しかしながら、加齢による転倒増加が骨密度減少とは独立して、どの程度大腿骨頸部/転子部骨折発生に寄与しているかについては不明である。

転倒予防のエビデンス(大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドラインから)

第4章 大腿骨頸部/転子部骨折の予防

(リサーチクエスション2)

運動療法是に予防に有効か

(推奨)

運動療法是に転倒予防には有効である。

(Grade A)

(サイエンティフィックステートメント)

運動療法是に転倒予防に有効であるとする、高いレベルのエビデンスがある。

このリサーチクエスションは運動療法によって骨折予防が可能であるかどうかを明らかにする目的で設定された。しかしながら、運動が直接的に大腿骨頸部/転子部骨折を予防するとする臨床研究結果はこれまで得られていない。その

一方で、運動により転倒防止効果があったと多くのエビデンスが報告されている。

運動訓練が行われた7つの研究のメタアナリシスでは、運動によって転倒率は0.90 (95%CI 0.81~0.99)に減少し、バランス訓練は0.83 (95%CI 0.70~0.98)ととくに効果的であった⁴⁾。この論文(エビデンス)は、メタアナリシスでありエビデンスレベルはIaである。また11のRCTのメタアナリシスによる合計4,933名の60歳以上の男女への運動介入結果の解析では、5つの試験において介入群で有意な転倒率や転倒リスクの減少を示し、結論として、運動は選択された群において効果的に転倒リスクを低下させると報告されている⁵⁾ (エビデンスレベルIa)。

一方、閉経後女性の骨量減少と骨折の予防に対する運動療法的の有効性を検証した18のRCTのシステムティックレビューでは、エアロビクス、体重負荷運動や抵抗運動は、すべて脊椎骨密度増加に有効であると結論されている⁶⁾ (エビデンスレベルIa)。

このように本リサーチクエスションに対して、運動による転倒防止効果に関する高いレベルのエビデンスが複数存在するので、本リサーチクエスションに対する推奨のGradeはAとなる。また運動介入による骨密度増加についても多くのエビデンスがあり、両者を考え合わせれば、運動により骨折予防が可能とな

ると結論される。

第4章 大腿骨頸部/転子部骨折の予防

(リサーチクエスト5)

その他の予防法はあるか

(推奨)

住環境改善, 向精神病薬漸減は転倒防止に有効である。(Grade A)

(サイエンティフィックステートメント)

転倒歴のある対象への住環境改善, 向精神病薬漸減は転倒防止に有効であるとする高いレベルのエビデンスがある。大腿骨頸部/転子部骨折を予防できるという, 基準に達するエビデンスはない。

高齢者(在宅, 施設入所あるいは入院中)における転倒頻度減少のために, デザインされた介入の効果を評価するためのメタアナリシスの結果では, 効果のある介入として, 筋力強化とバランス改善のプログラム(プロによる家庭での個別指導による): RR 0.80, 太極拳: RR 0.51, 家庭環境因子の評価と改善: RR 0.64, 向精神病薬中止: RR 0.34, 多要因プログラムRR 0.73(転倒リスクをもつ高齢者ではRR 0.79)であったと報告されている⁷⁾(エビデンスレベル I a)。同様の転倒防止に関する高いレベルのエビデンスが複数存在するため⁸⁾(エビデンスレベル I a), こ

のリサーチクエストに対する推奨のGradeはAである。

おわりに

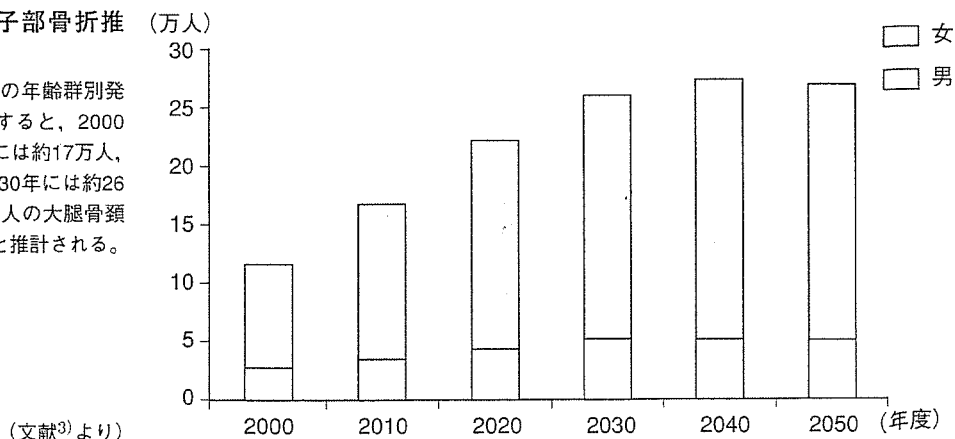
大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドラインで示されたように, 転倒防止のためのいくつかの有効なプログラムが知られるようになり, その医学的な意義が認識されるとともに, 社会的にも注目されるようになってきている。本ガイドラインによれば, 1997年における全国調査の年齢群別発生率が変化しないと仮定すると, 2000年には約11万人, 2010年には約17万人, 2020年には約22万人, 2030年には約26万人, 2043年には約27万人の大腿骨頸部/転子部骨折が発生すると推計される(図2)。骨折患者数抑制のためには, 高齢者医療にかかわるすべてのスタッフが協力して, これらのエビデンスを有する転倒予防法を実践するとともに, さらにユニークで有効なアプローチの工夫が必要である。

◆文 献◆

- 1) Cummings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. *Osteoporosis Int*, 4 Suppl 1: 67-70, 1994.
- 2) Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association: Nationwide

図2 大腿骨頸部/転子部骨折推計発生数 (万人)

1997年における全国調査の年齢群別発生率が変化しないと仮定すると, 2000年には約11万人, 2010年には約17万人, 2020年には約22万人, 2030年には約26万人, 2043年には約27万人の大腿骨頸部/転子部骨折が発生すると推計される。



- survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci*, 9 : 1-5, 2004.
- 3) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会編 : 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2005.
- 4) Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al : The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries : Cooperative Studies of Intervention Techniques. *JAMA*, 273 : 1341-1347, 1995.
- 5) Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ : Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people : a review of randomized controlled trials. *Br J Sports Med*, 34 : 7-17, 2000.
- 6) Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al : Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 : CD000333, 2002.
- 7) Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al : Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 : CD000340, 2001.
- 8) van Haastregt JC, Diederiks JP, van Rossum E, et al : Effects of preventive home visits to elderly people living in the community : systematic review. *BMJ*, 320 : 754-758, 2000.

高齢者の転倒の結果と その予後

「畳の上で転んだだけで、骨折して、それ以後、寝たきりになってしまったのです」という驚きと無念さが込められた言葉を、大腿骨頸部骨折を発症した高齢患者の家族から、よく聞くことがあります。「転ぶ」ということが、どれほど高齢者の身体機能や生命予後に影響するかを、如実に表現している言葉といえます。

我が国の高齢者の転倒によるけがの頻度は、54～70%と報告されています。このうち骨折に至る症例は6～12%で、その1/4程度が大腿骨頸部骨折であると報告されています^{1,2)}。米国の報告でも、転倒の5～10%で骨折を生じ、その1%が大腿骨頸部骨折とされます³⁾。その他、頻度は少ないのですが、頭部外傷や頸髄損傷などの重篤な外傷も発生します。

このように、高齢者では若年者と比べて、転倒によって生じる外傷の発生率、重傷度ともに高いため、その対策が重要となるのです。

本稿では、転倒によって発生する高齢者の主な骨折について、その発生と治療の現状、および予後について概説します。

骨折の発生率

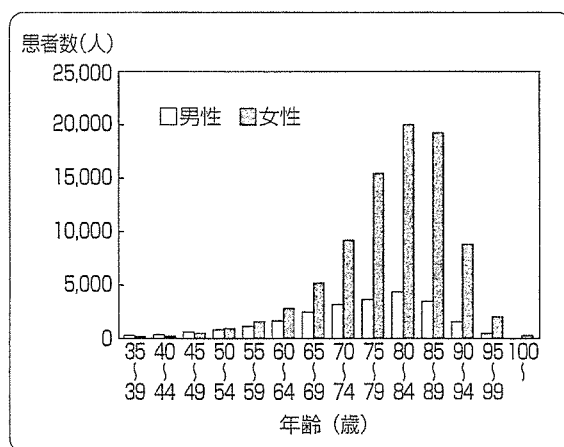
(1) 四肢骨折

大腿骨頸部骨折は70歳以下の発生が少なく、高齢になるにつれて患者数が多くなり、80代が最多で、全体の約半分を占めます(図1-7)⁴⁾。

性・年齢階級別発生率は、80歳以降も指数関数的に増加し、85歳以上では人口10万人当たり年間2,000人以上となります(図1-8)⁵⁻⁷⁾。

上腕骨近位端骨折の年齢階級別発生率は60代後半から直線的に増加を示し、高齢となるほど高くなります(図1-9)⁷⁾。これは本骨折が転倒時に手をつくことができないような高齢者に好発するためです。

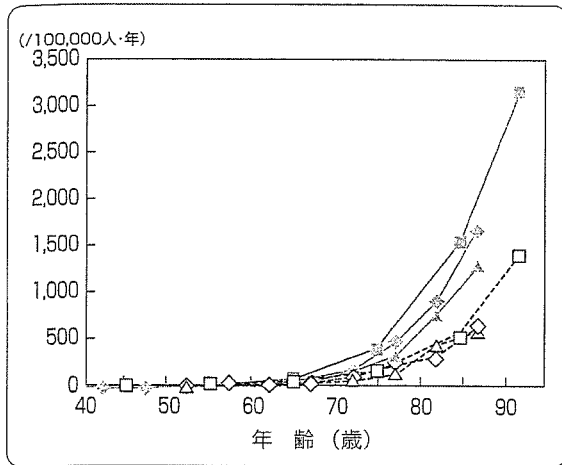
橈骨遠位端骨折は50代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ないという特徴があります(図1-9)⁷⁾。これは大腿骨頸部骨折や上



日本整形外科学会が行った1998～2000年までの大腿骨頸部骨折全国調査110,747例の集計結果。大腿骨頸部骨折は70歳以下の発生が少なく、高齢になるにしたがって患者数が多くなり、80代が最多で、全体の約半分を占める。

図1-7・大腿骨頸部骨折の性・年齢階級別患者数

(Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association : Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci, 9, p.1-5, 2004)



全国調査（2002年）：□，男性；■，女性
 鳥取県調査（1992～1994年）：◇，男性；◆，女性
 新潟県調査（1999年）：△，男性；▲，女性
 大腿骨頸部骨折は70歳以下の発生が少なく、80歳以降に指数関数的に上昇する。

図1-8・大腿骨頸部骨折の性・年齢階級別発生率

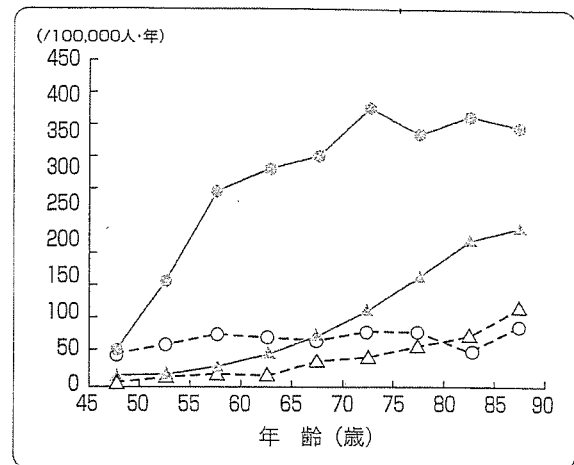
（折茂 肇，坂田清美：第四回大腿骨頸部骨折全国調査成績—2002年における新発症患者数の推定と15年間の推移，日本医事新報，4180，p.25-30，2004／
 Morita, Y. et al. : The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab, 20, p.311-318, 2002／
 Hagino, H. et al. : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. Bone, 24(3), p.265-270, 1999を参考に作成）

腕骨近位端骨折の年齢階級別の発生率が70代後半から高くなるのと対照的です。

このように骨折によって発生率の加齢パターンが異なる理由は、転倒時に手をついて防御できるかどうかの違いによると考えられています。骨粗鬆症が背景にあっても、前期高齢者では転倒時に反射的に手をつくため、橈骨遠位端骨折を生じます。これに対して、後期高齢者では転倒時に手での防御ができず、大腿骨近位部や肩関節を直接受傷して、大腿骨頸部骨折や上腕骨近位端骨折を発症するのです。

(2) 脊椎骨折

脊椎骨折は転倒後に背部痛を主訴として受診する症例と、はっきりとした外傷がない症例とがあり、中には症状を伴わない例もみられます。したがって、四肢骨折のように発生時期を特定することが困難です。



上腕骨近位端骨折：△，男性；▲，女性
 橈骨遠位端骨折：○，男性；●，女性
 上腕骨近位端骨折は60代後半から直線的に増加を示し、高齢となるほど発生率が高くなるのに対して、橈骨遠位端骨折は50代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ないという特徴がある。

図1-9・上腕骨近位端骨折と橈骨遠位端骨折の性・年齢階級別発生率

（Hagino, H. et al. : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. Bone, 24(3), p.265-270, 1999を参考に作成）

そこで、これまでは主に有病率の調査が行われてきました。我が国での有病率は60代で7.6～14%，70代で37～45%と報告されています^{8,9)}。

最近、発生率についても大規模前向き研究によって調査・報告されました。それによれば、日本人の脊椎骨折の発生率は加齢とともに上昇し、女性では75歳で人口10万人当たり年間約3,000人に達します¹⁰⁾。

(3) 人種間による骨折発生率の差

① 四肢骨折

疫学調査結果から、日本人の四肢骨折発生率は、欧米白人のそれと比べて1/2～1/3程度と、明らかに低いことがわかっています。その原因について、これまでさまざまな角度から検討されてきましたが、そのうちで最も有力な説明理由として、転倒率が日本人では欧米白人より低値であることがあげられています。

② 脊椎骨折

一方、日本人の脊椎骨折の有病率や発生率は、

報告されている欧米白人の発生率と比較して、同程度か、高値であることもわかっています。脊椎骨折には、脊椎の骨粗鬆化やライフスタイルなどが影響していると推測されますが、脊椎骨折と四肢骨折で、人種間差に相違がある理由は、現在のところ十分な説明はできていません。

骨折発生の状況

(1) 四肢骨折

① 大腿骨頸部骨折

日本整形外科学会が行った大腿骨頸部骨折の全国調査によれば、1998～2000年までに発生した10万1,112例（35歳以上）の大腿骨頸部骨折の原因は、単純な転倒が最も多いという結果でした（図1-10）⁴⁾。「立った高さからの転倒」が原因全体の3/4を占め、90歳以上の超高齢者では82%を占めていました。「不明」や「記憶なし」を除けば、90%以上が転倒によって骨折しています。

また、屋内で受傷した患者が約3/4を占め、90歳以上の超高齢者では86%が屋内受傷でした。受傷部位は身体の右側より左側に多く、季節性では冬期に多発し、夏期に少ない傾向がありました。

② 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折も転倒による受傷が多くを占めています。1999～2000年に鳥取県で調査した177例の結果では、受傷場所は屋内が23%、屋外が62%（不明15%）と、屋外での受傷が多く、大腿骨頸部骨折とは対照的でした。

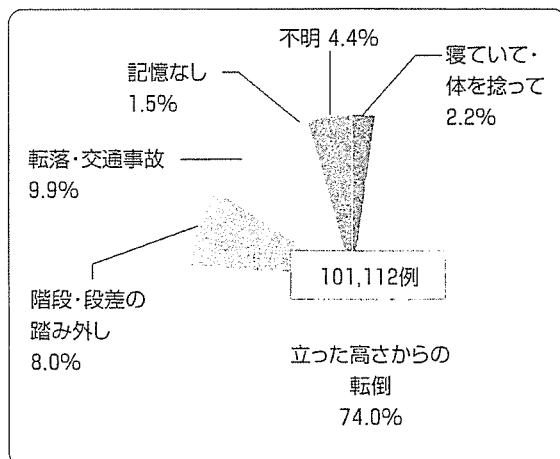
受傷部位は身体の左側が多く、季節は冬期に多く、夏期に少ない傾向がみられ、これは大腿骨頸部骨折と同じです。

骨折治療の現状

(1) 四肢骨折

① 大腿骨頸部骨折

我が国では全大腿骨頸部骨折の95%で手術的



日本整形外科学会が行った1998～2000年までの大腿骨頸部骨折全国調査の集計結果より。

図1-10 ● 大腿骨頸部骨折の原因

(Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association : Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci. 9, p.1-5, 2004)

治療が選択され⁴⁾、内側骨折の場合には、骨折部の転位や年齢に応じて内固定術か人工骨頭置換術が選択されます。外側骨折では内固定術が行われます。

② 上腕骨近位端骨折

上腕骨近位端骨折では、転位が少ない例では保存的加療が行われます。骨片の整復や早期運動開始を目的に、手術的治療も選択され、小切開からの鋼線固定や各種のプレート固定、髓内釘固定などによる内固定が行われます。

③ 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折の治療では、骨折の徒手的な整復を試みて、整復され安定していればギプス固定を行います。徒手的な整復が困難な場合や整復位が維持されない症例、関節面に骨折線が及んでいる症例では、経皮的な鋼線刺入や創外固定、プレートによる内固定が行われます。

(2) 脊椎骨折

脊椎圧迫骨折でも他の骨折の初期治療と同様に、局所の安静や不動の目的で、体幹ギプス固定や硬性コルセット装着を行います。

脊椎骨折では、時に神経麻痺を合併することがあり、その場合には手術的治療が必要となり

表1-4・大腿骨頸部骨折患者の機能予後

報告者(年)	退院時歩行可能症例	例数	対象
松下(1991)	73%	156	65歳以上
中村(1991)	62%	474	70歳以上
藤戸(1995)	81%	118	60歳以上
田代(1995)	56%	222	65歳以上

〈超高齢者〉			
松林(1995)	48%	83	90歳以上
大浦(1997)	37%	34	85歳以上
伊野部(1999)	59%	54	90歳以上

(萩野 浩：高齢者の四肢骨折と生活運動機能障害. 整形・災害外科, 45(7), p.747, 2002)

表1-5・大腿骨頸部骨折患者の生命予後

報告者(年)	1年生存率	例数	対象
松林(1990)	87%	750	60歳以上
水野(1992)	79%	92	62歳以上
田代(1995)	87%	236	65歳以上
Kitamura(1998)	89%	1,169	50~102歳

〈超高齢者〉			
伊野部(1999)	71%	54	90歳以上
根本(2000)	89%	40	90歳以上

(萩野 浩：高齢者の四肢骨折と生活運動機能障害. 整形・災害外科, 45(7), p.748, 2002)

ます。神経麻痺は骨折が発生してすぐに生じる症例だけでなく、時間が経ってから生じる場合(遅発性神経麻痺)があり、注意が必要です。

骨折の予後

(1) 機能予後

① 大腿骨頸部骨折

大腿骨頸部骨折の機能予後に関しては、これまで主に歩行能力の評価が行われています。その報告によれば、本骨折症例のうち退院時歩行可能者の割合は60~80%程度です(表1-4)¹¹⁾。85歳または90歳以上の超高齢骨折患者を対象とした調査では、約40~60%の症例が退院時に歩行可能であると報告されています。

大腿骨頸部骨折の機能予後に影響を及ぼすのは、年齢、受傷前の歩行能力、認知症の有無、骨折型(内側骨折のほうが良好)です。

② 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折は上肢骨折なので、大腿骨頸部骨折と異なり歩行能力は低下しないため、患者の活動性の制限は少ないといえます。局所の関節機能の低下についても、受傷から6カ月後には健側に比較して90%以上の手関節可動域が獲得されます¹²⁾。

③ 脊椎骨折

脊椎骨折の臥床期間は骨折数が多くなるほど長くなります。脊椎骨折のない高齢者で1日以上臥床するのは4%程度、1週間以上活動が制限

されるのが13%程度であるのに対して、1つでも脊椎骨折を生じると、それぞれ19%・36%、骨折が2カ所以上になると、42%・69%と高くなります¹³⁾。

(2) QOL

① 大腿骨頸部骨折

Randellらは患者対照研究によって、32例の大腿骨頸部骨折患者のquality of life (QOL) の変化を検討しています¹⁴⁾。その結果、身体機能は受傷以前と比較して受傷3カ月後にSF-36^{*1}で51%、OPAQ2^{*2}で20%程度の低下を認め、同時に骨折患者では社会活動のスコアが低いことが観察されました。

van Balenらも同様に、102例を対象に受傷から4カ月間のQOL前向き研究を行い、社会孤立性が特にQOLを悪化させる要因となっていると報告しました¹⁵⁾。

このように、転倒の結果発生した大腿骨頸部骨折の患者では、身体機能の低下と同時に社会性の低下、すなわち社会とのつながりを絶たれることが、QOLを大きく低下させる要因となるのです。

② 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折患者についての研究では、労

*1 SF-36 : MOS Short-Form 36 -item Health Survey. 健康関連QOL尺度。

*2 OPAQ2 : Osteoporosis Assessment Questionnaire version 2. 骨粗鬆症患者QOL評価質問票。

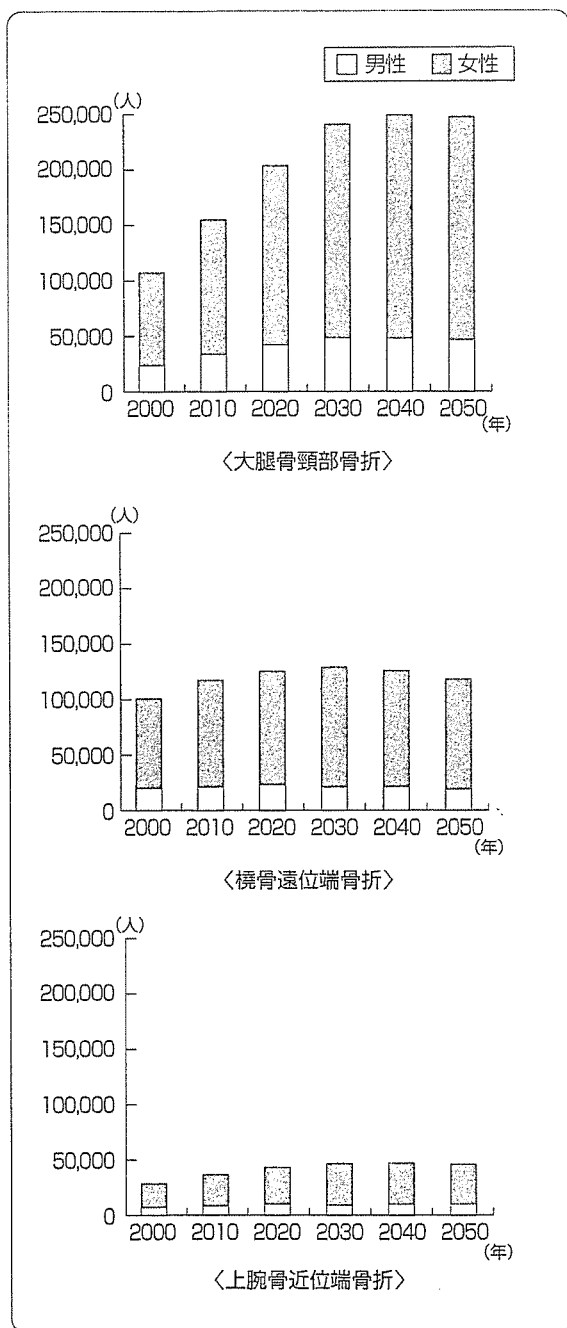


図1-11 ● 四肢骨折患者数の将来予測

働年齢の群で、仕事や社会生活上、高い関節機能が要求されるために、QOL評価のうち精神機能や身体機能のスコアが悪かったと報告されています¹⁶⁾。

このように、若年者ではQOLが低下しやすいのですが、高齢者では比較的、治療後の運動機能に対する満足度が高いと考えられています。

(3) 生命予後

● 大腿骨頸部骨折

大腿骨頸部骨折患者の受傷1年後の生存率は約80～90%と報告されています(表1-5)¹¹⁾。大腿骨頸部骨折症例では受傷後3カ月から半年までの死亡率が高く、それ以後は一般人の生存率と変わらなくなること知られています。90歳以上の超高齢者では生存率はさらに低下し、1年後生存率は70%程度です。

生命予後に影響を与える因子として、年齢、性別(女性のほうが良好)、認知症の有無、合併症の有無、退院時の歩行能力があげられます。

● 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折は、生命予後へは影響を及ぼさないと報告されています。橈骨遠位端骨折患者の98%が1年後に生存しており、これは一般人と差がみられません¹⁷⁾。

● 脊椎骨折

脊椎骨折は、生命予後を低下させることが知られています。Kadoらによる大規模コホート研究から、少なくとも1椎体の骨折が発生した女性では、椎体骨折のない女性に比べて、死亡率が32%も高くなることが明らかとなっています¹⁸⁾。

*

高齢者では、転倒によって、高頻度に重度の外傷が引き起こされ、多くの骨折のため身体機能が低下し、QOLが悪化するとともに、生命予後にも影響を与えます。

一方で、我が国では人口構成の高齢化に伴い、2030年には大腿骨頸部骨折患者が現在の2.3倍、橈骨遠位端骨折患者が1.3倍、上腕骨近位端骨折患者が1.6倍程度に増加すると予想されます(図1-11)。高齢者の転倒予防に関わるすべてのスタッフが協力し、有効な転倒への対策を確立する必要があります。

引用文献

- 1) 安村誠司：高齢者の転倒と骨折。眞野行生編：高齢者の転倒とその対策，医歯薬出版，p.40-45，1999。

- 2) 安村誠司, 金成由美子 : 高齢者における転倒と骨折の疫学. THE BONE, 17, p.237-241, 2003.
- 3) Cummings, S.R., Nevitt, M.C. : Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int, 4 (Suppl. 1), p.67-70, 1994.
- 4) Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association : Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci, 9, p.1-5, 2004.
- 5) 折茂 肇, 坂田清美 : 第四回大腿骨頸部骨折全国調査成績—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, 4180, p.25-30, 2004.
- 6) Morita, Y. et al. : The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab, 20, p.311-318, 2002.
- 7) Hagino, H. et al. : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. Bone, 24 (3), p.265-270, 1999.
- 8) Kitazawa, A. et al. : Prevalence of vertebral fractures in a population-based sample in Japan. J Bone Miner Metab, 19, p.115-118, 2001.
- 9) Yoshimura, N. et al. : Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. J Epidemiol, 5, p.171-175, 1995.
- 10) Fujiwara, S. et al. : Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res, 18, p.1547-1553, 2003.
- 11) 萩野 浩 : 高齢者の四肢骨折と生活運動機能障害. 整形・災害外科, 45(7), p.745-752, 2002.
- 12) Wakefield, A.E., McQueen, M.M. : The role of physiotherapy and clinical predictors of outcome after fracture of the distal radius. J Bone Joint Surg, 82-B, p.972-976, 2000.
- 13) Nevitt, M.C. et al. : The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann Intern Med, 15, p.793-800, 1998.
- 14) Randell, A.G. et al. : Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study. Osteoporos Int, 11, p.460-466, 2000.
- 15) van Balen, R. et al. : Hip fracture in elderly patients: outcomes for function, quality of life, and type of residence. Clin Orthop, 390, p.232-243, 2001.
- 16) Fernandez, J.J. et al. : Outcome of distal radius fractures using the short form 36 health survey. Clin Orthop, 341, p.36-41, 1997.
- 17) Cooper, C. et al. : Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol, 137, p.1001-1005, 1993.
- 18) Kado, D.M. et al. : Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Osteoporos Int, 14, p.589-594, 2003.

Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture

M. Sakuma · N. Endo · T. Oinuma · T. Hayami ·
E. Endo · T. Yazawa · K. Watanabe · S. Watanabe

Received: 21 October 2005 / Accepted: 3 May 2006 / Published online: 28 July 2006
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2006

Abstract

Introduction The prevalence of hypovitaminosis D in patients with acute hip fracture was examined in a population on Sado Island in Japan. There were 85 cases of hip fracture among this population in 2004, giving an overall incidence of hip fracture of 121.4 per 100,000 population per year. This study included 50 of the 85 cases, and these cases were defined as the hip fracture group. Patients older than 70 years without established osteoporosis who were admitted to the hospital on the island during almost the same period for treatment of an orthopedic condition other than a hip fracture were defined as the control group.

Materials and methods The levels of serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD), intact parathyroid hormone (intact PTH), alkaline phosphatase (ALP), albumin, and the number of remaining teeth were examined in each group.

In the hip fracture group, serum calcium, serum phosphorus, urine N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (NTx), bone mineral density (BMD) of the nonfractured hip, the presence of a vertebral fracture on X-ray, severity of dementia, and physical activity level were also examined.

Results Both the serum 25-OHD and serum albumin levels were significantly lower in patients with hip fracture than in controls, and the intact PTH level was significantly higher in patients with hip fracture. The number of remaining teeth was correlated with age, and was also significantly correlated with 25-OHD. In the hip fracture group, 62% of the subjects had hypovitaminosis D (25-OHD <20 ng/ml) and one-fifth of cases with hypovitaminosis D showed elevated PTH levels (>65 pg/ml). On the other hand, in the control group, hypovitaminosis D occurred in 18.9% of the subjects, and only one case showed elevated PTH. The serum 25-OHD level showed a decrease as the severity of dementia progressed and the activity level decreased.

Conclusion Our results indicate that about two-thirds (62%) of hip fracture patients had vitamin D insufficiency, suggesting that this condition may be closely associated with hip fracture in elderly people. Therefore, the serum 25-OHD level may be a useful index for the risk of hip fracture in elderly people.

M. Sakuma (✉) · N. Endo
Division of Rehabilitation Medicine,
Department of Community Preventive Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi dori,
Niigata 951-8510, Japan
e-mail: msakuma@med.niigata-u.ac.jp

N. Endo · T. Hayami · S. Watanabe
Division of Orthopedic Surgery,
Department of Regenerative and Transplant Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
Niigata, Japan

T. Oinuma · E. Endo · T. Yazawa · K. Watanabe
Department of Orthopedic Surgery, Sado General Hospital,
Sado, Japan

Keywords 25-OHD · Activity · Dementia · Hip fracture ·
Intact PTH · Number of remaining teeth

Introduction

The number of cases of hip fracture has been increasing with the aging of societies worldwide, and methods for the

prevention of hip fracture are therefore of value. Vitamin D is an important nutrient for bone health and is a regulator of calcium metabolism. Vitamin D deficiency leads to an increase in PTH levels, resulting in bone loss [1], and subclinical vitamin D deficiency is considered to be a risk factor for osteoporotic hip fracture in the elderly [2–4]. The aim of this study was to examine whether osteoporotic patients with hip fracture have lower levels of serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) compared to non-osteoporotic cases, based on a study of the elderly population of a particular Japanese geographical area (Sado Island). The number of remaining teeth, dementia, and physical activity level were also examined in the study.

Patients and methods

Study site

This study was carried out on Sado Island, Japan. Sado Island is located in Niigata Prefecture in the Sea of Japan, at latitude 37°47'N to 38°20'N and longitude 138°12'E to 138°34'E, situated north of the main Japanese island of Honshu. Sado Island has an area of 855 km² and the population of the island was 70,011 as of 30 June 2004, of which 23,787 (34%) were 65 years old and older. There were 1,754.5 h of daylight on the island during 2004. Tourism, fishing, and agriculture are the chief industries, and access to the island is only by ferry or airplane. Immigration and emigration among the elderly people of the island is extremely low.

Subjects

From January to December 2004, 85 patients (20 males and 65 females) visited the general hospital on Sado Island because of an acute hip fracture. All the patients lived on the island. Of the 85 patients, 81 (20 males and 61 females) were admitted to the hospital. Of these 81 patients, 2 were excluded from the study because they had a traumatic fracture, rather than an osteoporotic fracture. Patients with a generally poor medical condition and those who were immediately moved to another ward for treatment of an internal disease were also excluded from the study. After these exclusions, 50 remaining fracture patients (9 males and 41 females, 61–101 years old, average age: 82.6 years old) were included in the study. A control group was selected from patients who were admitted to the same general hospital with various orthopedic conditions from July to December 2004: 53 patients over 70 years old (25 males and 28 females, 70–96 years old, average age: 77.2 years old) with no clinical evidence of osteoporotic

fractures were included in the control group. The patients (or their family if the patient had dementia) were informed of the nature of the study and consent was obtained from each participant.

Serum 25-OHD, intact parathyroid hormone (intact PTH), albumin, alkaline phosphatase (ALP), and the number of remaining teeth were checked at the time of admission. The number of remaining teeth was counted macroscopically by the examiner. Since a lack of teeth might be related to poor nutritional status and hypovitaminosis D, the relationship between the number of remaining teeth and the level of serum 25-OHD was also examined.

In patients with hip fracture, serum calcium, serum phosphorus, urine N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (NTx), and the bone mineral density (BMD) of the nonfractured hip were measured, and the presence of vertebral fractures was determined by X-ray. In addition, the severity of dementia and the activity level before fracture were checked, using the criteria of the long-term care insurance system of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Serum, urine, and BMD measurements

Blood samples were collected at the time of admission. Serum calcium, serum phosphorus, serum albumin, and serum ALP were determined using standard methods. Serum calcium was adjusted for the albumin concentration [adjusted calcium (mg/dl) = calcium – albumin (g/dl) + 4.0] [5]. The serum creatinine, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase levels were checked to examine liver and renal function. Intact PTH was measured by the chemiluminescence immunoassay (CLIA) method (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA, USA), in which intact PTH molecules are detected; the normal range is 10–65 pg/ml [6, 7]. We note that Segersten et al. [8] have suggested that the upper limit of the normal range for PTH may be too high; however, LeBoff et al. [4] used a value of 65 pg/ml, and we also chose 65 pg/ml as the upper limit of the normal range for intact PTH.

The serum 25-OHD level was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a kit supplied by DiaSorin (Stillwater, MN, USA). A serum 25-OHD level of at least 15–20 ng/ml is needed to achieve optimum PTH levels, based on several reports. Hence, Hollis et al. [9] reported that the normal range of 25-OHD was 32–100 ng/ml and that a concentration of less than 10 ng/ml indicated a vitamin D-deficient state. Other studies performed in the US and Australia [10, 11] show that a serum 25-OHD level of at least 15–20 ng/ml is needed to achieve optimum PTH levels, and therefore we defined a 25-OHD level of less than 20 ng/ml as vitamin D

insufficiency. The value obtained at admission (from the day the fracture occurred until a few days later) was used as the serum 25-OHD level. The urine NTx assay was performed using the Osteomark NTx ELISA kit (Inverness Medical Professional Diagnostics, Princeton, NJ, USA).

BMD of the nonfractured hip was measured using a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scan (Hologic 4500A, Bedford, MA, USA). The presence of vertebral fractures was also checked using the X-ray scan.

Severity of dementia and physical activity level

The severity of dementia was classified according to the criteria of the long-term care insurance system developed by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare [12, 13], in which the severity of dementia is rated from I to IV, and M, as follows: I, some dementia, but independent in almost all daily activities in the community; II, symptoms and actions that impair daily activities or difficulty with mutual understanding, but independent with some attention; III, symptoms and actions that impair daily activities or difficulty with mutual understanding and requires care; IV, frequent symptoms and actions that impair daily activities or severe difficulty with mutual understanding and always require care; and M, a very severe case with extremely disruptive behavior, for which special medical care is required (in the current study no patients were in the M category). These standards were approved by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare in 1993 [12, 13].

Physical activity level was also evaluated using the standards of the long-term care insurance system of Japan that are used to assess the degree of independence of disabled elderly people. These standards comprise four categories: J, some disabilities, but independent in activities of daily life; A, housebound, needing partial assistance only in outdoor activities; B, chairbound, needing partial assistance in indoor activities; and C, bedridden, dependent for most daily activities. These standards were approved by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare in 1991 [12, 13] and are used generally in medical institutions in Japan.

The relationships of the serum 25-OHD level with the severity of dementia and the physical activity level were also determined.

Statistical analysis

Data are expressed as means±SD. Comparison between the two groups was performed using a Mann-Whitney U test, and correlations were examined using Spearman's rank correlation test. Regarding the dementia and activity level, a comparison among groups was performed using a Kruskal-

Wallis test. Analysis was performed using StatView for Windows software (version 5.0).

Results

There were 85 cases of hip fracture on Sado Island in 2004, giving an overall incidence of 121.4 per 100,000 population per year. The male-to-female ratio was 1:3.25, and the cervical-to-trochanteric ratio was 1:1.30 (Table 1). Of the patients, 65.8% (25 of 38 cases) were classified as "osteoporotic" on the basis of WHO criteria, which defines osteoporosis as BMD below 2.5 standard deviations (SD) of the mean BMD for young adults [14]. Of the 85 patients, a group of 50 patients with hip fracture were judged eligible for the study and were compared with a group of 53 patients with other orthopedic diseases. All patients had normal renal function, based on a serum creatinine level within the normal range, and none of the patients had serum calcium and phosphorus levels consistent with a diagnosis of primary hyperparathyroidism or osteomalacia. The characteristics of the hip fracture patients are shown in Table 1. The average hip total BMD of the hip fracture group was 0.513 g/cm², and 81% of the patients had vertebral fractures (Table 1).

Table 1 Laboratory data for patients with hip fracture (n=50)

Variables	Male+female (n=50)	Male (n=9)	Female (n=41)
Serum calcium (mg/ml)	9.5±0.5	9.5±0.3	9.5±0.6
Serum phosphorus (mg/ml)	3.2±0.6	2.8±0.7	3.3±0.5
Urine NTx (nmol BCE/nmol Cr)	106.2±62.4	95.7±84.0	108.8±57.3
Hip BMD (g/cm ²)			
Total area	0.513±0.1	0.634±0.09	0.485±0.17
Neck	0.456±0.1	0.557±0.08	0.427±0.14
Trochanter	0.359±0.1	0.473±0.07	0.327±0.15
Intertrochanter	0.583±0.2	0.739±0.11	0.539±0.20
Ward's	0.218±0.1	0.270±0.88	0.203±0.13
Classified as osteoporotic on the basis of WHO criteria (%) ^a	65.8	57.1	67.7
Patients with vertebral fracture (%) ^b	81.8	62.5	86.1
Ratio of cervical to trochanter fractures	1:1.30	1:0.80	1:1.93

^aHip total BMD ≤−2.5: 38 patients were examined; 12 patients (2 males and 10 females) were not examined because there was no opportunity for a DXA examination

^b44 patients were examined; 6 patients (1 male and 5 females) were not examined because there was no opportunity for an X-ray examination

Table 2 Characteristics of patients in the study

Variables	Patients with hip fracture (n=50, 9 males and 41 females)	Non-hip fracture controls (n=53, 25 males and 28 females)	p value
Age range (years)	61–101	70–96	–
Average (years)	82.6±8.7	77.2±5.3	<0.01
Albumin (g/l)	3.53±0.5	3.97±0.5	<0.01
ALP (IU/l)	311.0±226	250.0±99.8	<0.05
25-OHD (ng/ml)	17.8±22.2	25.8±7.4	<0.01
Intact PTH (pg/ml)	45.1±22.2	31.4±18.3	<0.01
Number of remaining teeth	6.1±8.6	10.1±9.9	<0.05

Further characteristics of the patients in the study are shown in Table 2. Serum albumin levels were significantly lower ($p<0.0001$) in patients with hip fractures than in patients without hip fractures, and the hip fracture group had higher serum ALP levels, significantly lower serum 25-OHD levels ($p<0.0001$), and significantly higher intact PTH levels ($p<0.001$) compared to the control group. The number of remaining teeth in the hip fracture group was significantly fewer than in the control group (Table 2).

Because there was a significant difference in age and gender between the hip fracture group and the control group, a subgroup analysis was performed with adjustments for age and gender. There were 13 patients (2 males and 11 females) aged more than 90 years in the hip fracture group and there was 1 male only aged more than 90 years in the control group. There was no significant difference in age between the groups for subjects aged less than 90 years;

Table 3 Sub-group analysis of women aged less than 90 years

Variables	Patients with hip fracture (n=30)	Non-hip fracture controls (n=28)	p value
Age range (years)	67–88	70–87	–
Average (years)	79.9±5.4	77.5±4.8	n.s.
Albumin (g/l)	3.6±0.5	4.0±0.5	<0.05
ALP (IU/l)	309.0±281	255.3±112	n.s.
25-OHD (ng/ml)	16.6±6.3	22.0±6.0	<0.01
Intact PTH (pg/ml)	45.8±20.4	35.8±22.8	<0.05
Number of remaining teeth	6.3±8.9	8.9±9.5	n.s.

therefore, a subgroup analysis was performed for women of less than 90 years of age in the hip fracture group ($n=30$, average age: 79.9 years old, range: 67–88 years old) and the control group ($n=28$, average age: 77.5 years old, range: 70–87 years old) (Table 3). Significant differences in albumin, 25-OHD, and intact PTH levels persisted in the subgroup analysis, but there was no significant difference in ALP level or in the number of teeth.

Correlations were also examined in the total population ($n=103$, 50 hip fracture patients and 53 controls) (Table 4): albumin was significantly inversely correlated with age ($r=-0.22$, $p<0.05$) and positively correlated with 25-OHD ($r=0.35$, $p<0.05$); 25-OHD was significantly inversely correlated with age ($r=-0.24$, $p<0.05$) and intact PTH ($r=-0.40$, $p<0.01$); and number of teeth was significantly inversely correlated with age ($r=-0.45$, $p<0.01$) and positively correlated with 25-OHD ($r=0.20$, $p<0.05$) (Table 4).

In hip fracture patients ($n=50$, 9 males and 41 females), intact PTH was significantly correlated with phosphorus ($r=0.31$, $p<0.05$) and NTx was significantly inversely correlated with 25-OHD ($n=-0.44$, $p<0.01$) (Table 5). In addition, BMD was significantly negatively correlated with age ($r=-0.53$, $p<0.01$) and NTx ($r=-0.52$, $p<0.01$), and number of teeth was significantly negatively correlated with age ($r=-0.48$, $p<0.01$) and BMD ($r=-0.42$, $p<0.01$). The relationships between intact PTH and 25-OHD level in patients with hip fracture ($n=50$) and in control subjects ($n=53$) are shown in Fig. 1. In the controls, there was a significant negative correlation between the intact PTH and 25-OHD levels (Fig. 1a, $R^2=0.127$), but this was not found in the hip fracture patients (Fig. 1b). In patients with hip fracture, 62.0% (31 of 50) had serum 25-OHD levels of less than 20 ng/ml, whereas in non-hip fracture patients, only 18.9% (10 of 53) had 25-OHD levels of less than 20 ng/ml.

Table 4 Correlation matrix for age, serum albumin, serum ALP, serum 25-OHD, serum intact PTH, and number of remaining teeth in the total population (fracture group and control group, $n=103$, 69 females and 34 males)

Variables	Albumin	ALP	25-OHD	Intact PTH	Number of remaining teeth
Age	-0.22*	0.10	-0.24*	0.19	-0.45**
Albumin	–	-0.11	0.35*	-0.06	0.18
ALP	–	–	-0.08	0.15	0.10
25-OHD	–	–	–	-0.40**	0.20*
Intact PTH	–	–	–	–	-0.17
Number of remaining teeth	–	–	–	–	–

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

Table 5 Correlation matrix for age, serum calcium, serum phosphorus, serum ALP, serum 25-OHD, serum intact PTH, urine NTx, BMD of the femoral neck, and number of teeth in patients with hip fracture ($n=50$, 9 males and females)

Variables	Calcium	Phosphorus	Albumin	ALP	25-OHD	Intact PTH	NTx	BMD	Number of teeth
Age	0.10	-0.10	-0.19	0.07	0.08	0.06	0.08	-0.53*	-0.48*
Calcium	-	0.10	-0.22	0.18	0.04	0.16	0.04	-0.28	-0.17
Phosphorus	-	-	0.06	-0.15	-0.05	0.31**	-0.10	0.11	-0.10
Albumin	-	-	-	-0.24	0.03	0.19	-0.31	0.18	0.04
ALP	-	-	-	-	0.01	0.18	0.14	0.02	0.19
25-OHD	-	-	-	-	-	-0.17	-0.44*	0.30	0.23
Intact PTH	-	-	-	-	-	-	-0.12	-0.04	-0.05
NTx	-	-	-	-	-	-	-	-0.52*	-0.03
BMD	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.42*
Number of teeth	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* $p<0.01$; ** $p<0.05$

The hip fracture patients were also classified into two categories based on the level of 25-OHD: a hypovitaminosis group with 25-OHD <20 ng/ml and a normovitaminosis group with 25-OHD ≥ 20 ng/ml. NTx was significantly higher in patients with a lower level of 25-OHD (<20 ng/ml) (Table 6), but significant differences were not observed for other items in the 25-OHD subgroup analysis.

The relationship between dementia level and serum 25-OHD in the hip fracture patients ($n=50$) is shown in Fig. 2. The mean 25-OHD level was highest, at more than 20 ng/ml, in the normal (based on dementia level) group and then tended to decrease as the degree of dementia progressed ($p<0.05$). The relationship between physical activity level and serum 25-OHD in the hip fracture patients is shown in Fig. 3. The mean level of 25-OHD reached a level of more than 20 ng/ml in the group assessed to be independent and then tended to decrease as the degree of activity decreased.

Discussion

Our data show that the serum albumin level was significantly lower in the hip fracture group compared to the control group (Tables 2 and 3), consistent with the study of Thiebaud et al. [15], in which low albumin was also reported to be an important risk factor for hip fracture. The 25-OHD level was also significantly lower and the intact PTH level was significantly higher in the hip fracture group, also consistent with previously reported results [3, 4]. In the US, a serum 25-OHD level lower than 12 ng/ml was observed in 50% of women with osteoporotic hip fractures [4]. In Italy this value was found to be 13.5%, and 21.6% of patients had a serum 25-OHD level less than 20 ng/ml [3]. Our data show that 26% of the hip fracture patients (13 of 50) had a serum 25-OHD level of less than 12 ng/ml and 62% (31 of 50) had a level of less than 20 ng/ml; these percentages were higher than in the study performed in Italy, but lower than the study in the US. We note that intake of fishery products is very common on Sado Island, but despite these habits, vitamin D insufficiency was observed in patients with hip fracture. ALP was significantly higher

Fig. 1 Relationship between serum intact PTH and 25-OHD levels. **a** Patients with hip fracture. **b** Non-hip fracture controls. Of 50 patients with hip fracture, 31 (62.0%) had serum 25-OHD levels <20 ng/ml (a). Of 53 non-hip fracture controls, 10 (18.9%) had serum 25-OHD levels <20 ng/ml (b)

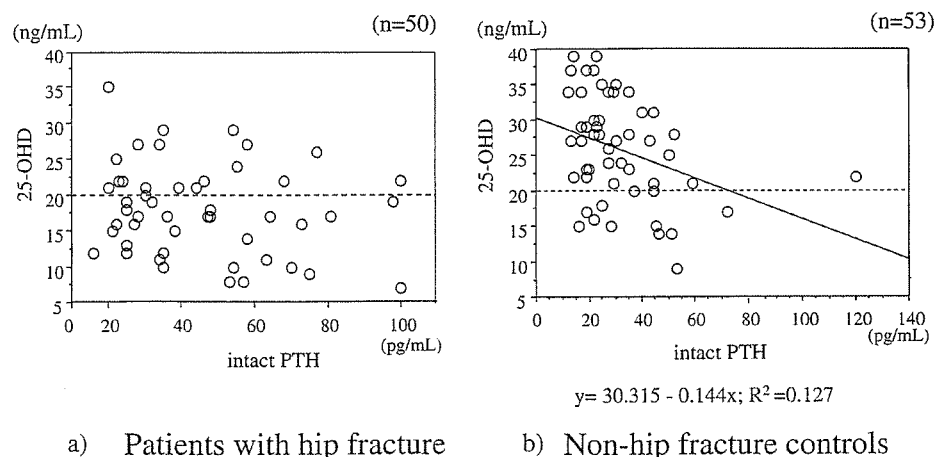
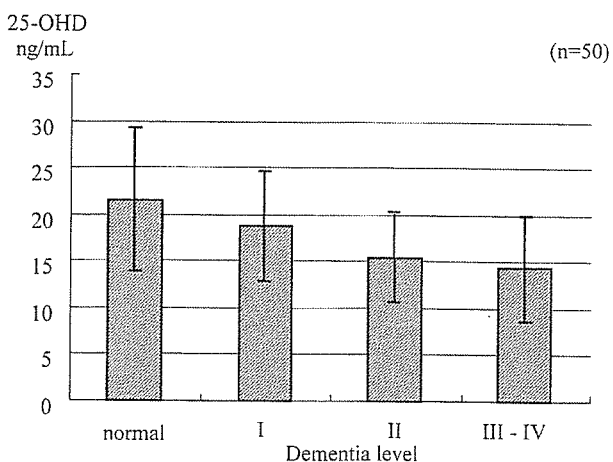
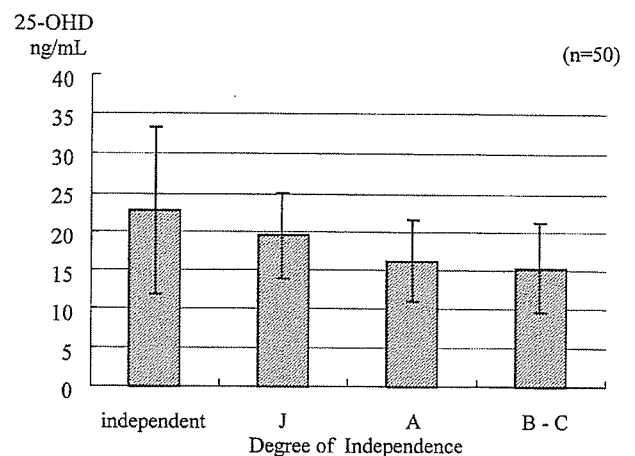


Table 6 Characteristics of patients with hip fracture grouped according to 25-OHD

Variables	25-OHD <20 ng/ml (n=31, 5 males and 26 females)	25-OHD ≥20 ng/ml (n=19, 4 males and 15 females)	p value
Age range (years)	61–101	66–97	–
Average (years)	81.7±9.0	84.2±8.3	n.s.
Cervical-to-trochanter ratio	1:1.81	1:1.38	
Intact PTH (pg/ml)	46.7±22.6	42.5±21.7	n.s.
Calcium (mg/ml)	9.54±0.5	9.44±0.5	n.s.
Phosphorus (mg/ml)	3.30±0.5	3.05±0.7	n.s.
Albumin (g/l)	3.51±0.5	3.55±0.5	n.s.
ALP (IU/l)	320.0±278.4	296.4±100.9	n.s.
NTx (nmol BCE/nmol Cr)	117.6±60.7	84.3±61.9	<0.05
Number of remaining teeth	5.6±8.5	7.0±8.8	n.s.
Hip BMD (g/cm ²)			
Total area	0.490±0.171	0.551±0.164	n.s.
Neck	0.435±0.128	0.497±0.155	n.s.
Trochanter	0.344±0.166	0.381±0.129	n.s.
Intertrochanter	0.570±0.218	0.610±0.187	n.s.
Ward's	0.186±0.116	0.263±0.129	n.s.

and the number of teeth was significantly lower in the hip fracture group. However, since there were no significant differences in these items in a subgroup analysis in women less than 90 years old, the influence of age on ALP and number of teeth appeared to be significant.

Regarding the number of remaining teeth, there was no significant difference between the hip fracture group and the control group, but a strong correlation between age and the number of teeth was found. However, a significant correlation between 25-OHD and the number of teeth was

**Fig. 2** Relationship between dementia level and 25-OHD in patients with hip fracture ($p<0.05$) (mean±SD)**Fig. 3** Relationship between serum 25-OHD and degree of independence in patients with hip fracture (n.s.) (mean±SD)

also observed (Table 4). Bollen et al. [16] reported that the number of teeth is not influenced by fracture state, whereas Krall et al. [17] have suggested that intake levels of calcium and vitamin D have a beneficial effect on tooth retention. It appears likely that the number of remaining teeth is mainly influenced by age and is not necessarily associated with fracture directly, but may be associated with serum 25-OHD levels. The significant correlation between the number of teeth and BMD was mainly related to age (Table 5).

Regarding the relationship between intact PTH and 25-OHD levels, although intact PTH was significantly correlated with 25-OHD in the control group ($r^2=0.127$) (Fig. 1), no such correlation was found in the hip fracture group. When the 25-OHD level becomes insufficient, the intact PTH level generally rises. However, of the 31 patients in the current study with a low 25-OHD level, only a few (6 of 31) had an elevated PTH level (>65 pg/ml). Chapuy et al. [18] have reported that low serum 25-OHD does not always lead to an increase in serum PTH, and Sahota et al. [19] suggested that a slight reduction in serum calcium and a substantial decrease in 1,25-(OH)₂D levels may be partly related to the failure of the parathyroid gland to mount an adequate PTH response. In addition, the cutoff for definition of an elevated PTH level may require further examination.

The relationship of dementia level with 25-OHD indicated a tendency for the 25-OHD level to decrease as dementia progressed (Fig. 2). Sato et al. [20] reported that serum 25-OHD levels are significantly decreased in Alzheimer disease patients and that vitamin D deficiency due to sunlight deprivation and malnutrition contributes significantly to reduced BMD. The relationship of activity level with 25-OHD also indicated a tendency for the 25-OHD level to decrease as the activity level decreased (Fig. 3). Bishoff-Ferrari et al. [21] have reported that 25-OHD concentrations between 40 and

94 nmol/l are associated with better musculoskeletal function in the lower extremities, and Monaco et al. [22] reported a significant positive correlation between serum 25-OHD₃ and Barthel Index score in hip fracture patients.

Overall, our results suggest that dementia, decreased activity, and vitamin D deficiency are mutually associated and carry a high risk of hip fracture. In particular, of the patients with hip fracture in the current study, two-thirds had vitamin D deficiency. Since aging of the population is progressing and cases of hip fracture are likely to increase in number, we conclude that determination of the level of serum 25-OHD in elderly patients is of value, because vitamin D deficiency is a risk factor for hip fracture.

Acknowledgements This study was performed with the permission of the Ethical Review Board of Sado General Hospital. The authors gratefully acknowledge all the staff at Sado General Hospital for their support in the collection of patient data. We acknowledge Teijin Pharma Limited and SRL Inc. for measurements of laboratory data.

References

- Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD (1996) Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11(3):337–349
- Cumming RG, Klineberg RJ (1994) Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 139:493–503
- Nuti R, Martini G, Valenti R, Gambera D, Gennari L, Salvadori S, Avanzati A (2004) Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 422:208–213. DOI 10.1097/01.blo.0000129163.97988.06
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J (1999) Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 281(16):1505–1511
- Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR (1973) Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4:643–646
- Omote M, Nakagawa K, Matsushima H, Yasui T (1997) Evaluation of chemiluminescence immunoassay kit “Lumico PTH” and “Lumico ACTH”. *Jpn J Med Pharm Sci* 38(4):805–812
- Paudyal MR, Segre GV, Sherrard D, Potts JT, Lavigne JR, Carlton EI (1983) Immunoradiometric assay for intact PTH: a new generation of PTH assay for assessment of parathyroid function. *Nichols Institute Reference Laboratories* 60-712-204:1–7
- Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Akerstrom G, Westin G (2002) 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6):2967–2972
- Hollis BW (2005) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135:317–322
- Malabanan A, Veronikis E, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805–806
- Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BC (2000) Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 71:1577–1581
- Sato S, Demura S, Minami M, Kasuga K (2002) Longitudinal assessment of ADL ability of partially dependent elderly people: examining the utility of the index and characteristics of longitudinal change in ADL ability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 21(4):179–187
- Arai Y, Zarit SH, Kumamoto K, Takeda A (2003) Are there inequities in the assessment of dementia under Japan’s LTC insurance system? *Int J Geriatr Psychiatry* 18(4):346–352
- Kanis JA, WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 4:368–381
- Thiebaud D, Burckhardt P, Costanza M, Sloutskis D, Gilliard D, Quinodoz F, Jacquet AF, Burnand B (1997) Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporos Int* 7:457–462. DOI 10.1007/s001980050033
- Bollen AM, Taguchi A, Huijoe PP, Hollender LG (2004) Number of teeth and residual alveolar ridge height in subjects with a history of self-reported osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15(12):970–974. DOI 10.1007/s00198-004-1695-1
- Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B (2001) Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 11(6):452–456
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ (1997) Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7(5):439–443. DOI 10.1007/s001980050030
- Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking D (2001) Hypovitaminosis D and ‘functional hypoparathyroidism’—the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing* 30:467–472
- Sato Y, Asoh T, Oizumi K (1998) High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer’s disease. *Bone* 23(6):555–557
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752–758
- Di Monaco M, Vallero F, Monaco R, Manutino F, Cavanna A (2005) Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and functional recovery after hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil* 86:64–68

Changes in Serum 25-hydroxycholecalciferol and Intact Parathyroid Hormone Status after Hip Fracture

Mayumi SAKUMA, Naoto ENDO, Izumi MINATO, Hideki TOYAMA and Einosuke ENDO

Reprinted from
Acta Medica et Biologica Vol.54, No.3, 2006
p. 93-98
