

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

Mayumi SAKUMA¹, Naoto ENDO^{1,2}, Izumi MINATO³, Hideki TOYAMA³ and Einosuke ENDO¹

¹Division of Rehabilitation Medicine, Department of Community Preventive Medicine, ²Division of Orthopedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, and ³Department of Orthopedic Surgery, Niigata Rinko General Hospital, Niigata, Japan

Received July 3, 2006; accepted September 20, 2006

Summary. The purpose of the study was to examine changes in the levels of serum 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD) and other biochemical markers in response to hip fracture. Serum 25-OHD, serum intact parathyroid hormone (intact PTH), serum N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen (NTx), and urine NTx were measured during a 6-month period after fracture in 11 patients with acute hip fracture. Bone mineral density (BMD) of the non-fractured hip was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum and urine were sampled at admission, on the day of surgery, and two weeks, four weeks, and either three months or six months after fracture. The mean change in the serum 25-OHD levels was less than $\pm 10\%$ after fracture. Intact PTH levels after three months were higher than those after two weeks or six months, and intact PTH after six months was higher than after two weeks, the mean change being $\pm 20\%$. Urine NTx levels changed until four weeks after fracture, and individual differences were observed; insufficient urine NTx data were obtained for analysis after four weeks, though the changes in the urine NTx level after four weeks were small. Changes in serum NTx were smaller than those in urine NTx and similarly showed no significant changes during the measurement period. In conclusion, serum 25-OHD did not show large changes during hip-fracture healing.

Key words — 25-OHD, intact PTH, NTx, hip fracture.

INTRODUCTION

The number of cases of hip fracture has been increasing with the aging of society¹⁾, necessitating methods for its prevention. The serum 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD) concentration is an index that reflects nutritional status as determined by the level of vitamin D, which is an important nutrient for bone health and a regulator of calcium metabolism. Vitamin D deficiency leads to an increase in parathyroid hormone (PTH) levels – resulting in bone loss²⁾, and subclinical vitamin D deficiency is considered to be a risk factor for osteoporotic hip fracture in the elderly;^{3,4,5,6)} these facts give importance to an evaluation of the vitamin D level in osteoporotic patients with hip fracture. An association of vitamin D with normal bone formation has been established, but there are insufficient data regarding serum 25-OHD changes after hip fracture, and the relationship between 25-OHD levels and hip-fracture healing remains unclear. In evaluating serum 25-OHD in hip-fracture patients, the influence of the fracture on the value of serum 25-OHD and other biochemical markers must be considered. Thus, the aim of this study was to examine the levels of 25-OHD and other biochemical markers, including serum intact parathyroid hormone (intact PTH) and serum and urine N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen (NTx), in patients after acute hip fracture.

Correspondence: Mayumi Sakuma, M.D., Division of Rehabilitation Medicine, Department of Community Preventive Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, 1-757 Asahimachi dori, Niigata 951-8510, Japan.

Abbreviations – ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMD, bone mineral density; CLIA, chemiluminescence immunoassay; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NTx, N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen; PTH, parathyroid hormone; RIA, radioimmunoassay; 25-OHD, 25-hydroxycholecalciferol.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Patients with a fresh fracture of the femoral neck who were admitted to a particular general hospital in Niigata, Japan, from February to September 2004 were invited to participate in a prospective study of recovery from hip fracture. Twenty-six patients were recruited, and 15 of these patients could be followed. However, two of the 15 patients were excluded because they had taken active vitamin D₃ before the fracture, and two more patients were excluded because of malignant disease and liver damage, respectively, leaving an enrollment of 11 patients. The average age of the 11 patients (three males and eight females) was 75.3 ± 11.2 years old (range, 55-91 years old); none suffered from renal, liver or malignant disease. The participants took no active vitamin D₃ for six months after the fracture, with the time limit defined by the final blood examination, and serum levels of 25-OHD, intact PTH and NTx, and the urine NTx level were determined during this period. Written consent for participation in the study was obtained from all patients.

Serum, urine, and bone mineral density (BMD) measurements

Serum and urine samples were collected at admission, on the day of surgery, and two weeks, four weeks and three months or six months after the fracture occurred. The average period from fracture to admission was 3.9 days (range, 0-12 days), and the average period from admission to surgery was 3.5 days (range, 1-8 days). Conservative therapy was used for one patient. The blood and urine samples were assayed for NTx, and blood samples were assayed for intact PTH and 25-OHD. The samples were collected in the morning. Serum calcium, serum phosphorus, and serum total protein were determined at admission, using standard methods. Serum creatinine, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) levels were checked to examine liver and renal function. The BMD of the non-fractured hip was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Hologic, QDR Delphi, Bedford, MA, USA).

Table 1. Subject characteristics

Subject number	Gender	Age (years)	BMD of hip (g/cm ²)	Serum total protein (g/dl)	Serum albumin (g/dl)	Serum Ca (mg/dl)	Serum iP (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)
1	F	55	0.703	6.9	4.3	8.9	3.1	0.6
2	F	70	0.443	5.6	3.1	8.0	2.9	0.4
3	M	91	0.330	5.6	3.1	8.2	2.7	0.4
4	F	88	0.586	5.8	3.7	8.6	3.4	0.5
5	F	80	0.554	6.8	4.3	8.9	3.8	0.4
6	F	74	0.589	6.3	4.0	8.7	2.5	0.5
7	M	83	NE*	7.6	3.0	8.1	2.8	1.5
8	F	78	0.595	6.7	NE	8.8	3.0	0.4
9	M	58	0.630	6.1	NE	8.2	2.6	0.5
10	F	79	NE	7.7	NE	9.1	3.5	0.7
11	F	72	0.806	6.8	NE	8.4	4.6	0.6
Mean ± SD		75.3 ± 11.2	0.582 ± 0.14	6.54 ± 0.73	3.64 ± 0.58	8.51 ± 0.37	3.17 ± 0.62	0.59 ± 0.32

*NE, not examined; BMD, bone mineral density.

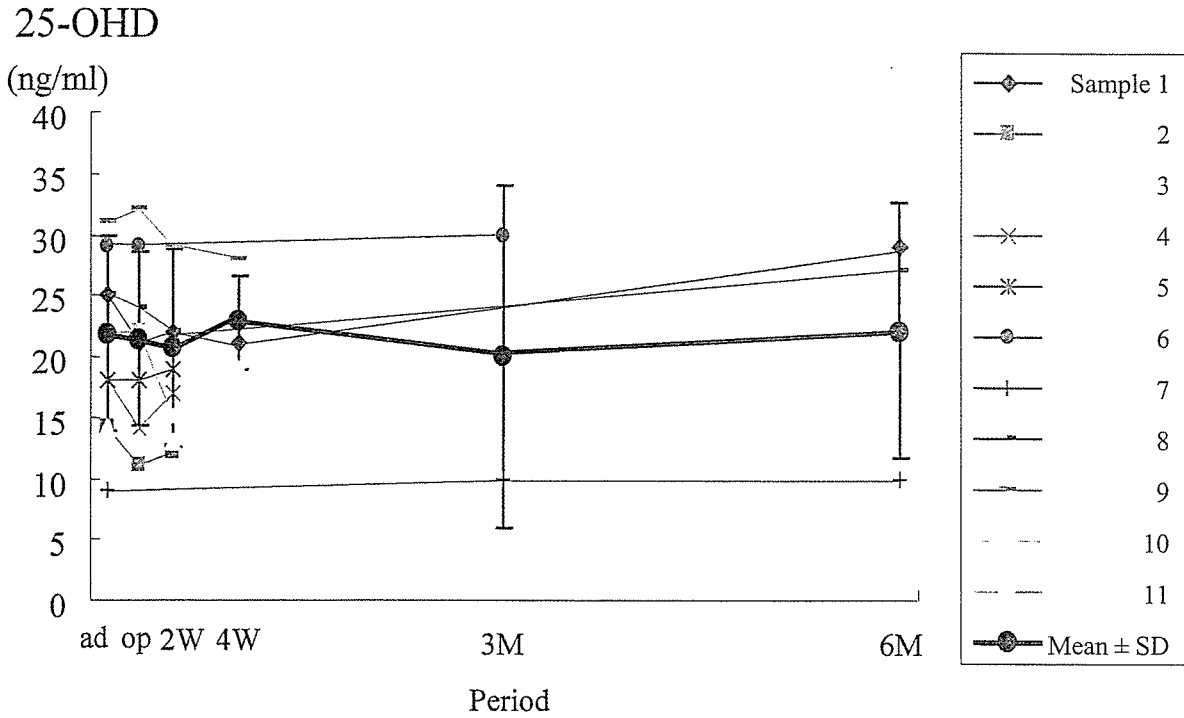


Fig. 1. Plots of the serum 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD) level over time for all cases. The average maximum change from the mean value in each case was $\pm 8.5\%$ (± 1.75 ng/mL).

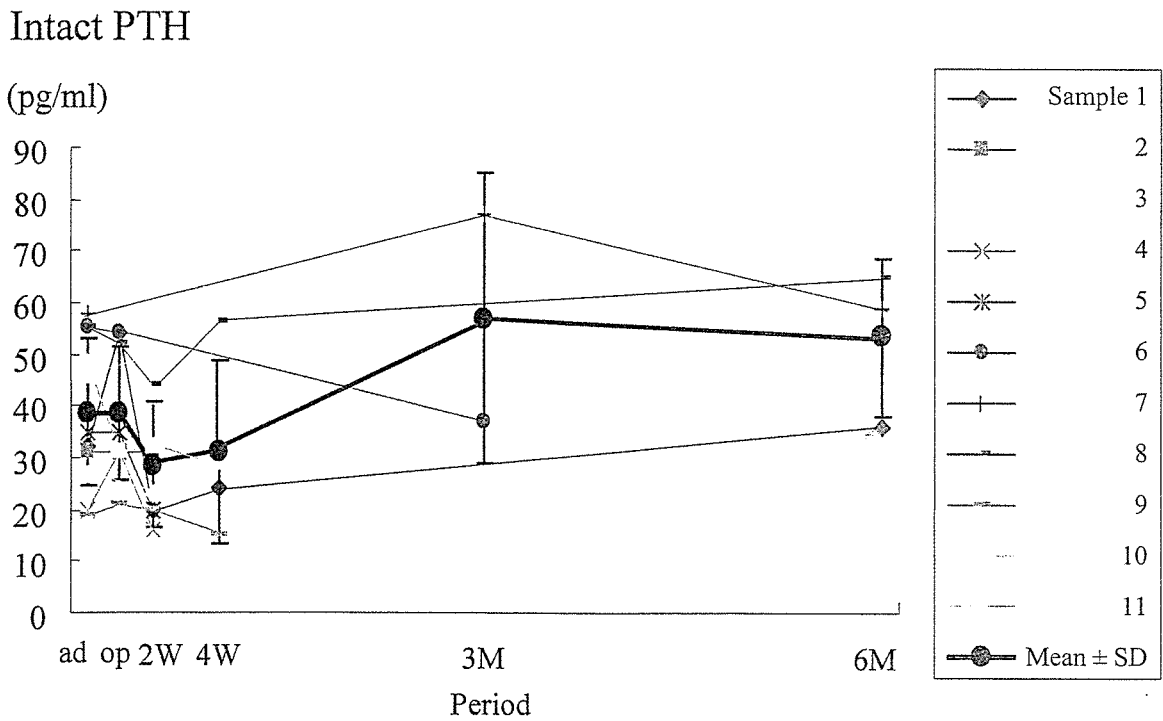


Fig. 2. Plots of the serum intact parathyroid hormone (PTH) level over time for all cases. The average maximum change from the mean value in each case was $\pm 20.7\%$.

Urine NTx

(nmolBCE/nmolCRE)

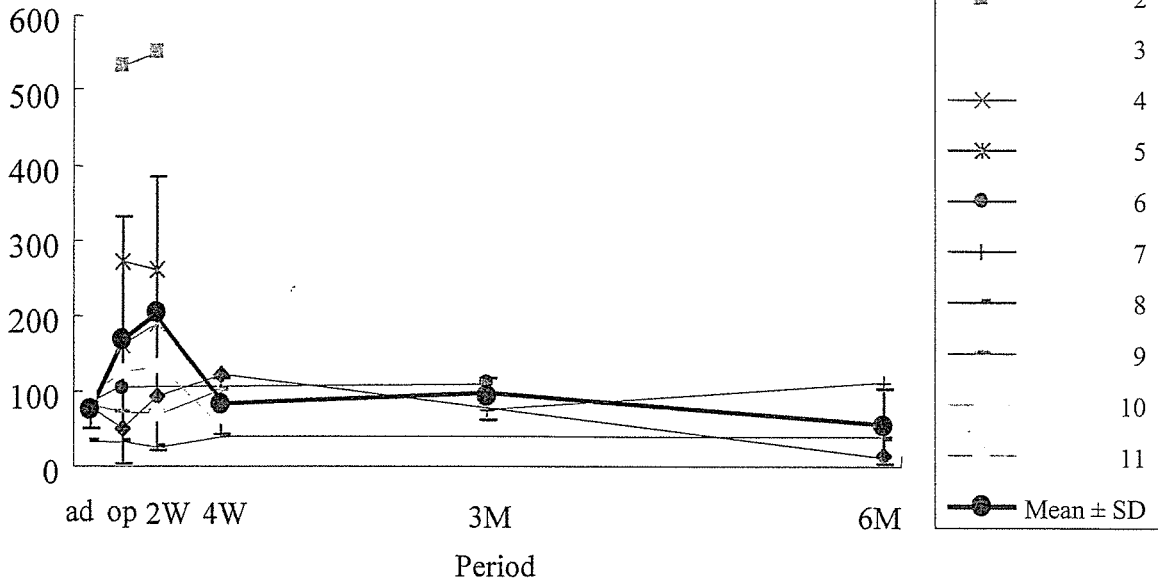


Fig. 3. Plots of the urine NTx level over time for all cases. The average maximum change from the mean value in each case was $\pm 19.4\%$.

Serum NTx

(nmolBCE/l)

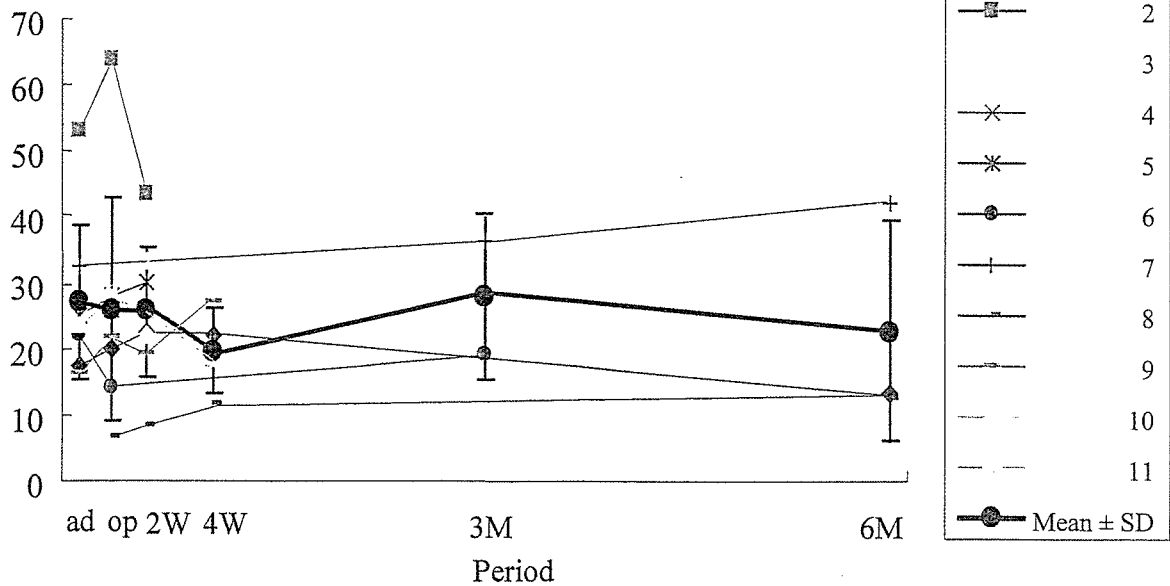


Fig. 4. Plots of the serum NTx level over time for all cases. The average maximum change from the mean value in each case was $\pm 18.0\%$.

Hormone assays

The 25-OHD level was measured by radioimmunoassay (RIA) using a kit supplied by DiaSorin (Stillwater, MN, USA), and intact PTH was measured by the chemiluminescence immunoassay (CLIA) method using a kit provided by Nichols Institute Diagnostics (San Clemente, CA, USA). Urine and serum levels of NTx were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), using the Osteomark kit (Inverness Medical Professional Diagnostics, Princeton, NJ, USA).

Statistical analysis

ANOVA followed by the Bonferroni/Dunn test was used to evaluate differences in the data, with P values less than 0.05 considered to be statistically significant. Analysis was performed using StatView for Windows software (version 5.0).

RESULTS

Subject characteristics

The characteristics of the 11 patients are shown in Table 1. On discharge from the hospital, six patients returned home after an average hospitalization period of 32 days, while three patients returned to the hospital or the nursing home at which they had lived before the fracture, and two patients who had lived at home before the fracture moved into a hospital or a nursing home. The BMD of the non-fractured hip was measured by DXA in nine of the 11 patients, and the average BMD was 0.582 ± 0.13 g/cm². The average serum total protein level was 6.53 ± 0.7 g/dl. Renal function and liver function, as determined by the serum creatinine level and by serum ALT and AST levels, respectively, were close to the normal ranges, and all patients had normal serum calcium and phosphorus.

The serum levels of 25-OHD are shown in Fig. 1. The average at the time of admission was 20.8 ng/mL (< 20 ng/mL in five of the 11 patients), and in most cases this level changed little in the six months after the fracture occurred: the average maximum change was $\pm 8.5\%$ (± 1.75 ng/mL), and no significant difference was observed in comparison of serum 25-OHD levels for any pair of time points. The serum levels of intact PTH are shown in Fig. 2. Intact PTH was higher after three months than after two weeks or six months, and higher after six months than after two weeks: the average maximum change was $\pm 20.7\%$, but no significant difference was observed in comparison of serum PTH

levels for any pair of time points. The urine and serum levels of NTx are shown in Figs 3 and 4, respectively. Urine NTx levels changed until four weeks after fracture, and individual differences were observed; there were, however, insufficient data for urine NTx after four weeks to perform any statistical analysis. The average maximum change in urine NTx was $\pm 19.4\%$, though no significant difference was observed in comparison of the urine NTx levels for any pair of time points. Serum NTx levels also increased for two weeks after fracture in six of 11 cases, though smaller changes in serum NTx were observed in comparison with urine NTx; the mean maximum change was $\pm 18.0\%$, and no significant difference was observed between data for any pair of time points.

DISCUSSION

The serum levels of 25-OHD showed little change in osteoporotic patients. Tauber et al.⁷⁾ found that the blood level of 25-OHD₃ is reduced during fracture repair in humans and suggested that this could be related to reduced outdoor activity; however, these results were obtained in patients undergoing prolonged fracture healing. On the other hand, Meller et al.⁸⁾ reported that PTH and 25-OHD₃ do not show significant changes during the healing period for fractures in young adults. Yu-Yahiro et al.⁹⁾ reported that intact PTH levels gradually rise after fracture and are significantly elevated after 365 days, compared with all other time points; however, their study also showed that intact PTH is somewhat decreased 10 days after fracture and returns to a baseline level after 60 days. In our subjects, the intact PTH level was higher three months after fracture than two-four weeks after fracture (not significant), an observation that is not contradictory with previous results. Ingle et al.¹⁰⁾ showed that urine NTx slightly increases following fracture and then decreases from 12 to 52 weeks. In the current study, numerical variation and the small sample size prevented these changes from reaching a statistical significance. Changes in serum NTx were also observed, but these were smaller than the changes in urine NTx. Overall, our data are consistent with previous studies, but the small sample size and lack of data for some variables at certain time points indicate that more detailed studies are needed to confirm these results.

CONCLUSION

The serum 25-OHD level did not change greatly after fracture, in comparison with the levels of intact PTH and NTx.

Acknowledgments. We are grateful to all the staff at Niigata Rinko General Hospital, for their advice and their technical support.

REFERENCES

- 1) Morita Y, Endo N, Iga T, Tokunaga K, Ohkawa Y: The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* **20**: 311-318, 2002.
- 2) Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD: Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* **11(3)**: 337-349, 1996.
- 3) Cumming RG, Klineberg RJ: Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* **139**: 493-503, 1994.
- 4) Nuti R, Martini G, Valenti R, Gambera D, Gennari L, Salvadori S, Avanzati A: Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* **422**: 208-213, 2004.
- 5) LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* **28**; **281(16)**: 1505-1511, 1999.
- 6) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, Watanabe S: Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int* **17**: 1608-1614, 2006.
- 7) Tauber C, Noff D, Noff M, Malkin C: Blood levels of active metabolites of vitamin D₃ in fracture repair in humans. A preliminary report. *Arch Orthop Trauma Surg* **109**: 265-267, 1990.
- 8) Meller Y, Shaikin-Kestenbaum R, Shany S, Zuilli I, Yankowitz N, Giat J, Konforti A, Torok G: Parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* **183**: 238-245, 1984.
- 9) Yu-Yahiro JA, Michael RH, Dubin NH, Fox KM, Sachs M, Hawkes WG, Hebel JR, Zimmerman SI, Shapiro J, Magaziner J: Serum and urine markers of bone metabolism during the year after hip fracture. *J Am Ger Soc* **49**: 877-883, 2001.
- 10) Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R: Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporosis Int* **10**: 408-415, 1999.


特集 大腿骨頸部骨折の危険因子と予防・Seminar

血中ビタミンD低値と大腿骨頸部骨折

新潟大学大学院医歯学総合研究科地域予防医学講座リハビリテーション医学分野 佐久間真由美
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野教授 遠藤 直人

CLINICAL CALCIUM 第16巻12号別刷

(2006年12月号)

 株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

血中ビタミンD低値と大腿骨頸部骨折

佐久間 真由美* 遠藤 直人**

ビタミンD不足は高齢者に多く見られ、特に骨折との関係が近年注目されている。このビタミンDの状態は、血清 25 (OH) D を測定することにより把握される。大腿骨頸部骨折患者の血清 25 (OH) D レベルは高率に低値であり、ビタミンD不足の状態が示されている。ビタミンD不足に適切に対応することが、骨折予防のための一つの可能性を示すものと期待される。最近の研究の結果を交え、ここではビタミンDの観点から骨折を考えたい。

The relationship between vitamin D insufficiency and hip fracture.

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Community Preventive Medicine, Division of Rehabilitation Medicine
Mayumi Sakuma*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Regenerative and Transplantation Medicine, Division of Orthopedic Surgery
Naoto Endo*

Recently the relationship of vitamin D insufficiency and fracture is noticed in elderly people. Vitamin D nutritional status is evaluated by measuring serum 25 (OH) D. Higher prevalence of vitamin D insufficiency is observed in the patients with hip fracture. This suggests that vitamin D insufficiency is one of fracture risk factor and improvement of vitamin D status reduce fracture risk. With the results of recent studies, we would like to discuss about fractures from the viewpoint of vitamin D insufficiency.

はじめに

本邦における高齢者が寝たきりになる原因として、「骨折・転倒」は「脳血管疾患」に次ぐ主要な

要因であり、特に、骨折においては大腿骨頸部骨折がその中核をなす重要な疾患であると言えよう。高齢化の進む今日、健康で自立した生活を維

*新潟大学大学院医歯学総合研究科地域予防医学講座リハビリテーション医学分野（さくま・まゆみ）

**新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野・教授（えんどう・なおと）

持・増進することが求められている。すなわち、高齢となっても高い quality of life (QOL) を維持することは重要な課題である。大腿骨頸部骨折²⁾は、自立性を喪失、障害する疾患であることから、骨折を予防し危険因子に対応することは、QOLの向上につながると考えられる。

一方、ビタミンDは、特に高齢者における低栄養の観点から、さらに若年層においても過度のダイエットや偏食によるビタミンD不足が将来の骨粗鬆症予備群を生む可能性につながり、注目されている。また、骨折とビタミンD欠乏が関連するとのデータが徐々に集積されてきている。

ここでは、大腿骨頸部骨折と血清ビタミンDレベルについて述べたい。

■ ビタミンD代謝

ビタミンDは主に、D₂とD₃が自然界に多く分布し、高い生物効力を持つ。D₂はシイタケなどの植物性食品に含まれ、通常その量はD₃に比べわずかである。D₃は卵黄、牛乳、乳製品、魚類などの食物に含まれるが量としてはあまり多くなく、大半が皮膚などで生成する内因性のものに由来する。

日照により皮膚で生成したビタミンD₃、または経口的に摂取されたビタミンDは、肝臓で25位が水酸化されて25(OH)Dとなり、血漿中を循環する。これ自体には生理作用はないとされ、次に腎臓で1 α 位または24位が水酸化されて、1,25(OH)₂Dまたは24,25(OH)₂Dに代謝される。1,25(OH)₂Dは活性型ビタミンDとしてその効力を発揮し、小腸、腎のカルシウム(Ca)吸収を促進する。また、骨におけるCa代謝調整、副甲状腺におけるPTHの分泌調節にも関与する。

ビタミンDの供給レベルはより安定なかたちで血中を循環する血清25(OH)Dレベルから判断される。

■ ビタミンDの転倒、動揺性への影響

大腿骨頸部骨折の原因としては、転倒によるものがその大部分を占める。従って、骨強度のみならず、高齢者における易転倒性、動揺性、筋力低下などは骨折の大きな危険因子となる。

Pfeiferら¹⁾は閉経後女性237名について、血清25(OH)Dレベルが体幹動揺性と負の相関を示した。Steinら²⁾は、転倒経験の有無との関係を検討した結果、転倒経験者は非経験者に比べて血清25(OH)Dレベルが低値であると報告している。これらのメカニズムとして、ビタミンDが筋細胞や神経細胞のビタミンD受容体に作用して筋と神経の協調性を高め、重心動揺を減らす方向に働くのではないかとの機序が考えられている^{1)~3)}。

■ 高齢者の栄養とビタミンD

高齢者では腸管からのCa吸収能が低下し、腎におけるビタミンD活性化能が減弱し、二次的にPTHの分泌が亢進しているとされている。その観点から、ビタミンD、Caを補充することは有用である。

我が国の高齢者で、実際どのくらいビタミンDが不足しているのかについて近年研究成果が集まりつつある。Nakamuraら⁴⁾は、日本人でビタミンDの摂取が少なく、魚を多く摂取する人でも不足していること、食事のみでは十分なビタミンD摂取が期待できないこと、さらには高齢者だけではなく若年層でも不足していることを報告している。岡野ら⁵⁾の報告では、平均年齢65歳の女性462例において、血清25(OH)D₃が20ng/mL(ビタミンD不足)が55%、12.5ng/mL未満(ビタミンD欠乏)が5%にも認められた。特に80歳以上では、70%がビタミンD不足であったと報告している。

大腿骨頸部骨折：近位部すなわち頸部・転子部骨折を合わせた表現。ここでは以前より用いられている頸部骨折と称する。

表1 骨折群 vs 非骨折群の比較 (年齢調整)

骨折群では非骨折群に比べ、25(OH)D、アルブミンが有意に低く、intact PTHが有意に高い。

測定項目	骨折群 (n = 30)	非骨折群 (n = 28)	p 値
年齢 (歳)	67 ~ 88	70 ~ 87	-
年齢平均 (歳)	79.9±5.4	77.5±4.8	ns
アルブミン (g/L)	3.6±0.5	4.0±0.5	< 0.05
ALP (IU/L)	309.0±281	255.3±112	ns
25 (OH) D (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
残存歯牙数	6.3±8.9	8.9±9.5	ns

ALP：アルカリホスファターゼ、ns：有意差なし、PTH：副甲状腺ホルモン
(文献9より)

以上の報告は、少なくとも我が国ではビタミンD摂取量が不足しており、特に高齢者において高率に血清25(OH)Dが低値であることを示している。

血清ビタミンDレベルと大腿骨頸部骨折との関連～歯、認知機能、活動度を含めて～

そこで、実際の骨折症例におけるビタミンD状態と骨折との関連が注目される。米国やイタリアにおいて、それぞれ大腿骨頸部骨折症例におけるビタミンDレベル、骨代謝について検討した結果、大腿骨頸部骨折患者は高率に血清25(OH)Dレベルが低値であるとの報告がみられる⁶⁾⁷⁾。

筆者らは、新潟県佐渡市(一島一市、総人口70,011人、高齢化率34%)において1年間の大腿骨頸部骨折症例を調査した結果、大腿骨頸部骨折症例の血清25(OH)Dレベルが、骨折を有しない同地域の方に比べて低値であることを報告した⁸⁾⁹⁾。年齢を調整した比較においても、骨折群では非骨折群に比べ、25(OH)D、アルブミンが有意に低く、intact PTHが有意に高かった(表1)。また、骨折例では、25(OH)Dが低値であってもintact PTHが上昇していない例が多数存在した(図1)。この機序についてはまだ明確とはなっていないが、こうした25(OH)Dとintact PTH、Ca代謝の関係・メカニズムがより明らかになれば、個々の患者に合ったよりきめ細かな骨折予防や治療が期待できるのではないだろうか。

同調査で、骨折患者において25(OH)Dと歯の関係を調べた結果、残存歯牙数と25(OH)Dに有意な正の相関($\alpha = 0.20$, $p < 0.05$)を認めた。歯数は年齢による影響も勿論大きいですが、一方で、高齢者の口腔状態と栄養状態、特にCaやビタミンDの摂取状況が関係するとの報告もされている¹⁰⁾¹¹⁾。口腔機能の悪化が栄養状態の悪化につながる、または相互に作用するという図式が想定できる。

同調査において、介護保険主治医意見書の判定基準(1999年厚生省通達)を用い、25(OH)Dと術前の認知症自立度・日常生活自立度との関連について調べた。25(OH)Dと認知症自立度度との関係では、認知症の程度が重くなるにつれ25(OH)D濃度が低下する傾向がみられた($p < 0.05$)(図2)。同様に、25(OH)Dと日常生活自立度との関係では、自立度が低下するにつれ、25(OH)Dの値が低下する傾向がみられた(有意差なし: ns)(図3)。

これらの要因については明確ではないが、活動

これらの要因については明確ではないが、活動

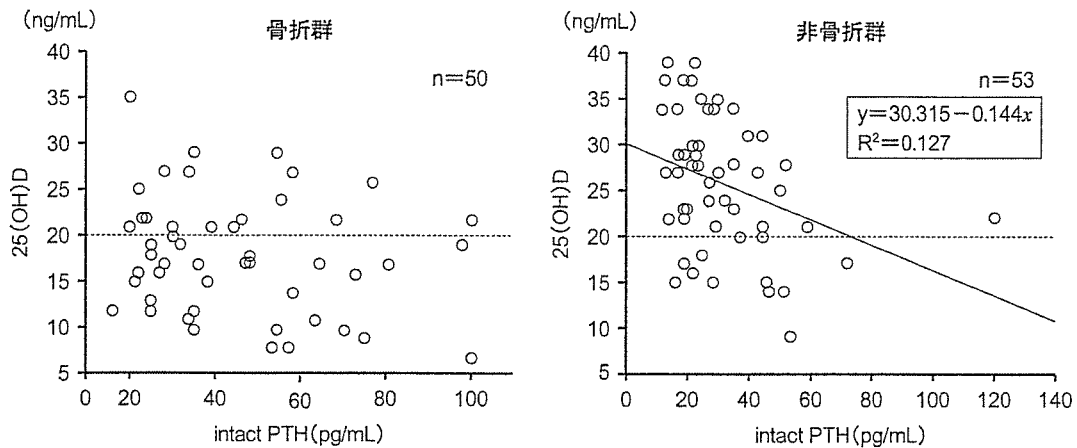


図1 25(OH)Dとintact PTHとの関係

骨折群(左)では、62.0% (50人中31人)が血清25(OH)Dの値が20ng/mL以下であった。一方、对照群(右)では、血清25(OH)Dが20ng/mL以下を示したのは18.9% (53人中10人)であった。
PTH：副甲状腺ホルモン (文献9より)

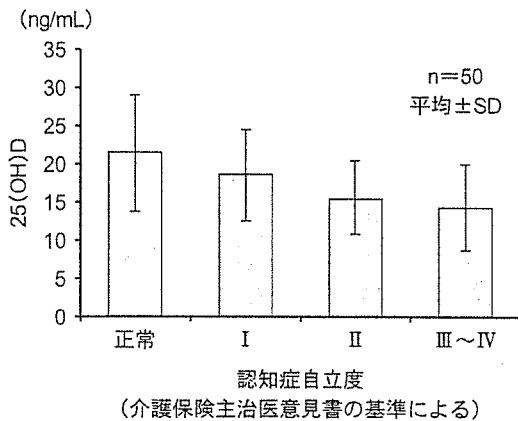


図2 大腿骨頸部骨折患者における認知症自立度と血清25(OH)Dとの関係

グラフの右側に行くに従い、認知症自立度が低下し、より重度な状態である。認知症が重くなるにつれ、血清25(OH)Dの値が低下する傾向にある ($p < 0.05$)。
SD：標準偏差 (文献9より)

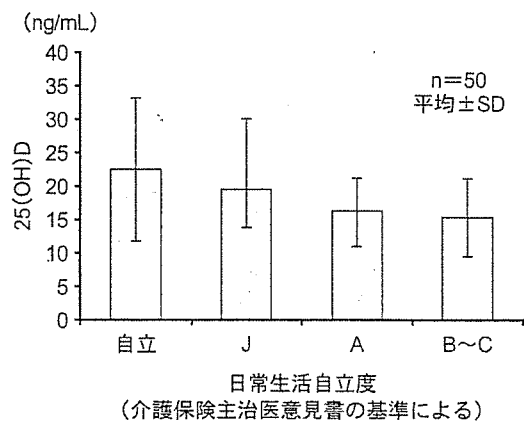


図3 大腿骨頸部骨折患者における日常生活自立度と血清25(OH)Dとの関係

グラフの右側に行くに従い、日常生活の自立度が低下した状態である。自立度が低下するにつれ、血清25(OH)Dの値が低下する傾向にある (ns)。
ns：有意差なし，SD：標準偏差 (文献9より)

性の低下と25(OH)Dの関係については日光曝露低下と皮膚におけるビタミンD産生の低下などの関与が考えられる。また、25(OH)Dと認知症については、アルツハイマー患者における25(OH)Dの低値が報告されており¹²⁾、認知症も含

めて虚弱高齢者の潜在的なビタミンD不足が示唆される。

このように、大腿骨頸部骨折患者ではビタミンD不足が存在し、さらに口腔や栄養状態、認知機能、活動度とも関係していた。もちろんビタミン

D不足のみが原因ではないと思われるが、ビタミンD不足に対処し充足させることは、骨折予防や高齢者のQOL向上に対しさまざまな角度から有用である可能性が出てきた。今後もさらなる結果の集積が期待される。

おわりに

ビタミンD不足は高齢者で高率にみられ、骨粗鬆症、骨折の危険因子である。特に、25(OH)DはビタミンDレベルを反映する指標として有用で、大腿骨頸部骨折症例では血清25(OH)Dが低値である。易転倒性、易骨折性、活動性や認知機能の問題、低栄養など、トータルで高齢者が抱えやすい問題に対し、潜在的なビタミンD不足が関与している可能性がある。もちろんビタミンD不足はこれらの諸問題に対する一要因として捉えられるべきであるが、骨折・転倒予防を中心としてさまざまな観点から検討の余地が見直されている。今後、このビタミンD不足蔓延という問題に現実的に対処していくことが、適切な治療・骨折予防への一つの糸口になるのではと考えている。

文献

- 1) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al : Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 (2) : 87-92, 2001.
- 2) Stein MS, Wark JD, Scherer SC, et al : Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* Oct 47 (10) : 1195-1201, 1999.
- 3) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA* 28 ; 291 (16) : 1999-2006, 2004.
- 4) Nakamura K, Hori Y, Nashimoto M, et al : Nutritional covariates of dietary calcium in elderly Japanese women : results of a study using the duplicate portion sampling method. *Nutrition* 19 (11-12) : 922-925, 2003.
- 5) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智ほか : 高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporos Jpn* 12:77-79, 2004.
- 6) LeBoff MS, Kholmeier L, Hurwitz S, et al : Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 281 (16) 1505-1511, 1999.
- 7) Nuti R, Martini G, Valenti R, et al : Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 422 : 208-213, 2004.
- 8) 遠藤栄之助, 遠藤直人, 佐久間真由美 : 2004年新潟県大腿骨頸部骨折全県調査結果. 第23回日本骨代謝学会抄録集. p202, 2005.
- 9) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al : Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2006 [Epub ahead of print] .
- 10) Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH : Relationship between oral health and nutrition in very old people. *Age Ageing* 28 (5) : 463-468, 1999.
- 11) Krall EA, Wehler C, Garcia RI, et al : Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 11 (6) : 452-456, 2001
- 12) Sato Y, Asoh T, Oizumi K : High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 23 (6) : 555-557, 1998.

特集 運動器不安定症と高齢者の転倒
—その概念と今後の展開

転倒の先に起こることは骨折である

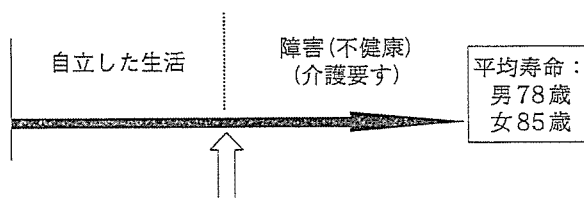
遠藤直人* 佐久間真由美** 生沼武男***

要旨：骨粗鬆症は骨脆弱により骨折を引き起こす自立喪失疾患である。自立性を損なうことから、いわゆる「健康寿命を阻害する疾患」と捉えることができる。高齢者社会の現在、個人レベルでも、社会レベルでも健康長寿の延伸が求められており、“健康寿命を阻害する骨粗鬆症を基盤とする骨折を予防する”ことは重要である。高齢者の骨粗鬆症患者さんでは骨強度が低下（骨脆弱化）し、転倒などの軽微な外力で骨折をきたすものである。転倒の先に起こることはまさに「骨折」である。そして骨折はその結果として日常生活動作 ADL (activity of daily living), QOL (quality of life) を低下させ、身体的にも心理的にも障害するものである。

I. 骨折はどのくらい発生しているのか

骨粗鬆症は骨脆弱により骨折を引き起こす。脊椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位端骨折などがみられる。骨粗鬆症患者さんは全国で1,000万人ともいわれており、高齢化が進行する日本ではますます骨粗鬆症を基盤とした骨折が重要な問題となっている(図1)。では実際、「どの部位の骨折が、どのくらいの骨折数として発生しているのか」が対策を立てる上でも必要な情報である^{1)~3)}。

新潟大学医学部整形外科教室では新潟県内の全病院にご協力をいただき、1985年以來、新潟県全



健康寿命：痴呆(認知症)、寝たきりにならない状態
心身ともに自立した生活・活動期間“介護が不要”

図1

高齢者社会で求められるものは「健康な長生き：健康寿命の延伸」である。

県を対象に大腿骨頸部骨折〔大腿骨近位部骨折は頸部骨折(内側骨折)、転子部骨折(外側骨折)と分けるようになったが、今までの経緯よりここでは頸部・転子部骨折を包括して以前の呼称である大腿骨頸部骨折として使用する〕の疫学調査を行ってきた。新潟県という一つの県レベルの地域(総人口250万)を対象に行っている大規模な疫学調査であり、骨折発生数、発生率の経年的推移を知ることができ、過去、現在そして将来を予測するに貴重な情報を与えてくれる⁴⁾⁵⁾。

* Naoto ENDO, 新潟大学大学院医歯学総合研究科, 機能再建医学講座整形外科学分野

** Mayumi SAKUMA, 新潟大学大学院, リハビリテーション医学分野

*** Takeo OINUMA, 新潟県佐渡市厚生連佐渡総合病院, 整形外科

Falling and fractures in osteoporotic patients

Key words : ADL, QOL, Hip fracture

表 1 新潟県全県（総人口 250 万）における疫学調査，経年推移

	1985	'87	'89	'94	'99
骨折数	677	773	996	1468	1697
男女比	1 : 2.7	1 : 2.4	1 : 2.8	1 : 2.9	1 : 3.2
平均年齢（歳）					
男性	67.5	70.4	71.4	74.4	75.5
女性	76.2	76.9	77.7	80.9	80.5
発生率 （100,000 人口/年）	27.3	31.2	40.1	59.1	68.2
高齢化率（%）	12.9	13.7	14.2	17.3	20.7

（JBMM 川嶋 1987，堂前 1989，森田 2002，遠藤栄 2004 より引用⁴⁾⁵⁾）

新潟県の総人口は過去 20 年間ほぼ 250 万と大きな変動はないものの，高齢化率（65 歳以上の人口が総人口に占める割合）は 1985 年：12.9%，2004 年：23.2%と 2 倍程度に増加している。そのような社会的人口構成の推移の中，1985 年には新潟県では 1 年間に大腿骨頸部骨折は 677 発生していたことが報告されている。その骨折受傷者の平均年齢は男性：67 歳，女性：76 歳であった。その後の数度におよぶ経年的疫学調査で骨折数は年々増加を示し，1999 年調査でも 1,500 以上，さらに 2004 年の調査では，1 年間に発生した大腿骨頸部骨折数は 1985 年当時と比較して 3 倍以上の増加を示していた。受傷時の平均年齢は女性では 80 歳を超え，男性では 70 歳代後半で男女ともに骨折者の高齢化が一層進行していることが明らかになった。

大腿骨頸部骨折発生率では人口 10 万あたりおよそ 100 骨折に及ぶものであり，発生総数に加え，骨折発生率（人口 10 万あたりの骨折数）についても過去 20 年間増加が続いており，2006 年現時点でも増加が続いていると思われる。平均寿命の延伸，社会の高齢化，ライフスタイルの変化，あるいは骨脆弱な虚弱高齢者が増加していることが理由として推測されるが，詳細は明らかではない。このように新潟県疫学調査結果からは大腿骨頸部骨折発生数および発生率ともに依然として増加を持続していることが明らかとなったことより，将来を見据えての対策が急務である（表 1）⁴⁾⁵⁾。

また大腿骨頸部骨折調査は旧厚生省，厚生労働

省の研究班（折茂肇班長），日本整形外科学会（日本整形外科学会，骨粗鬆症委員会）において全国規模の疫学調査が行われてきた。その結果によれば，2002 年には 117,900 人（女性 92,600 人，男性 25,300 人）と推定されている。また地域別には西高東低の発生率が示されている。

上述の新潟県全県調査，全国調査結果いずれにおいても大腿骨頸部骨折は女性に多く，発生数は経年的に増加しており，さらに骨折受傷者の高齢化が一層進んでいることが明らかになった。今後の予測は難しいが，現時点でも欧米ほど大腿骨頸部骨折の発生率が高くないこと，日本の高齢化が今後も進むことを考えると少なくとも骨折発生総数は今後も増加するものと思われる。一方，現在多くの骨粗鬆症の薬剤が手に入る状況であり，いずれも骨折を抑制する効果が示されている。これらの薬剤が必要な対象者に適切に服用され，骨折リスクを低減することができれば，骨折発生率の低下が期待できるのでないか。今後が楽しみでもある。

骨折は骨脆弱に加え，転倒リスク，骨折危険因子などが関係している。これらのことから骨折の特徴を明らかし，骨折高リスク者をスクリーニングし，予防策を進めることが望ましいであろう^{1)~5)}。

II. 骨粗鬆症関連の骨折の発生にはどのような特徴があるか

骨粗鬆症を基盤とする骨折は上述の大腿骨頸部

表 2 骨粗鬆症関連骨折の特徴と対応

骨折頻度： 脊椎＞大腿骨近位部＞橈骨遠位端＞上腕骨頸部 いずれの骨折も転倒，転落が骨折原因として最多
大腿骨近位部骨折： 受傷時年齢が最も高齢 屋内での受傷が多い 原因は“転倒”が最も多い
対応： 1) 転倒予防，薬剤治療介入はまだ余地あり 2) 病院間，病院，診療所一家庭を含めた地域連携が重要 ⇒例：大腿骨頸部骨折地域連携パス

骨折のほかに脊椎椎体骨折，上腕骨頸部骨折，橈骨遠位端骨折，さらに高度の骨粗鬆症患者さんでは骨盤（仙骨，恥骨など）骨折を生ずることがある。では，これらの骨折の発生数とその特徴はどのようなものであろうか。

2004年の1年間，佐渡市において発生した大腿骨頸部骨折，脊椎椎体骨折，上腕骨頸部骨折，橈骨遠位端骨折の発生数を調査した結果が報告されている。同一地域，同時期に発生した骨折を調査したもので，それぞれの骨折の頻度，特徴などを明らかにすることができる。佐渡市は一島一市であり，島外へは船，飛行機などを利用するしかなく，骨折患者さんは原則として島内の医療機関に受診すると思われるので，医療機関のご協力を得て全体数を捕捉することができるといえよう。それで島内の医療機関にご協力をいただき，1年間に発生した骨折の全数調査を行った。島内の医療機関を訪れた骨粗鬆症関連の骨折患者さんを調査したものである。2004年1年間での結果であるが，骨折数は脊椎，大腿骨頸部，次いで橈骨遠位端，上腕骨頸部骨折の順に多いことが明らかになった。脊椎の圧迫骨折は60歳代以降，年齢が進むとともに，指数関数的に高率に発生している。発生頻度と年齢の関係でみると脊椎骨折に遅れて，その後3～5年高齢化してから，大腿骨頸部骨折が同様に年齢とともに指数関数的に高率に発生していた。また大腿骨頸部骨折患者さんの多くの

表 3 臨床の場での“骨折危険因子”

既存骨折，既存脊椎骨折 ステロイド 年齢：70歳以上 骨吸収亢進：吸収マーカー高値 体格：やせている 家族歴：母親が骨折歴 喫煙 飲酒 関節リウマチ 運動性：動揺性，歩行速度低下
--

方は脊椎圧迫骨折を既存骨折として有していたことも明らかとなった。あたかも脊椎圧迫骨折症例がその後3～5年，年齢が進むと，大腿骨頸部骨折を起こす転帰・経過がうかがわれた。いわば脊椎骨折の既往は新たな大腿骨頸部骨折の危険因子といえよう（表2）。脊椎骨折受傷時から次なる骨折（大腿骨頸部骨折）を予防する対策が必要といえよう（表3）。

III. 転倒と骨折の関係

上記佐渡地域における骨折調査結果によれば，脊椎骨折，大腿骨頸部骨折，橈骨遠位端骨折，上腕骨頸部骨折患者さんの大多数は，いずれの骨折においても^{4)～6)}転倒，転落により骨折を受傷していた。特に大腿骨頸部骨折では大多数が転倒によるものであった。骨脆弱性が基盤にあるものの，受傷機転として「転倒」が主要要因であることが改めて明らかとなった。まさに「転倒の先には骨折がある」といえる（表2，表3）^{4)～6)}。

IV. 骨折，転倒の危険因子

病歴，家族歴，既往歴から骨折，転倒危険因子を検討することが必要である。特に「低骨量（低骨密度）」「過去の骨折歴（既存骨折）」「年齢（70歳以上の高齢）」「骨吸収マーカーの高値」「基礎疾患（ステロイド服用など）」「過度の飲酒（一日2単位以上）」「現在の喫煙」「家族の骨折歴：母親が大腿骨頸部骨折の既往」「運動量の低下」はエビデンスが集積された骨折危険因子であり，臨床的にも骨折リスク評価は重要である。

年齢は骨密度とは独立した骨折危険因子である。同じ骨密度でも年齢が高いほど骨折リスクが高い^{6)~13)}。

ステロイドに起因する骨粗鬆症では原発性骨粗鬆症に比して比較的高い骨密度値でも骨折をきたす。ステロイド投与(PSL換算で5mg, 3ヵ月間以上)あるいは投与が予定される方にはステロイド投与早期から注意深い観察と治療が必要であると推奨されている(表3)¹⁴⁾。

最近、大腿骨頸部骨折症例において血液中のビタミンDレベル:25(OH)Dが低値であることが明らかとなり、骨粗鬆症、骨脆弱化の要因として注目されている。新潟県佐渡地域において大腿骨頸部骨折患者さんと同年齢の非骨折症例を比較すると、骨折群では血液中25(OH)Dが低く、また血液中アルブミン値も低値であることが示された⁶⁾。口腔内歯牙数も少ない傾向にあった。また介護保険制度に基づく日常生活度判定基準、痴呆性老人の日常生活自立度の判定基準との関連をみると、いずれも血液中25(OH)Dレベルとの負の関連が示唆された。これらのことからビタミンD不足状態が骨折のリスクの一因子ともみなされることを示唆している。さらにビタミンK不足、ホモシステイン値の差異も報告されており、栄養摂取、栄養状態が骨脆弱性と関連していることが示唆される⁶⁾。

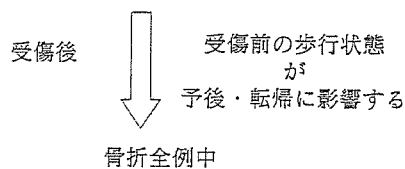
転倒危険因子としては「転倒の既往」「歩行能力の低下」「服薬」、さらに近年「血清ビタミンD濃度」が筋力、筋肉量と関係しており、ビタミンD不足が転倒に関係しているとの報告もある。またビタミンD投与で転倒発生率が減少したとの報告が示されている^{5)~7)}。

V. 骨折後の転帰、経過とQOL

脊椎骨折や脊柱変形の方では脊椎棘突起部の圧痛、運動時痛を認めることが多い。高度な変形、骨圧潰では神経症状(知覚異常、筋力低下、膀胱直腸障害¹⁵⁾)を呈する例もある。

大腿頸部骨折症例の特徴は高齢者に発生することで、骨折時には種々の合併症を有している方が多く、また身体的自立性も半数の方が既に障害さ

大腿骨近位部(頸部・転子部)骨折



25%は寝たきりへ

図2 大腿骨近位部骨折は自立を障害。特に“寝たきり”と関連深い。

れており、また認知機能も障害されている方が半数はおられる。このように受傷時に既に身体的、認知機能的に障害されていることもあり、骨折後の歩行能力は70%の方が低下し、また25%の方は寝たきりに至るといわれる。特に受傷前の歩行能力が低い方ほど転帰として寝たきりに至る割合が高い。骨折後、6~12ヵ月後の生命予後も不良である(図2)。

骨粗鬆症患者さんのQOL評価は重要である。高齢者の骨粗鬆症患者さんでは身体的、心理的障害をきたしている。骨粗鬆症患者さんのQOL調査結果によれば「移動、娯楽・社会活動、健康度に関するQOLの項目」の点数が低く、自力で移動、活動できることが健康関連QOLと深く関連していることが示唆された。

骨折のQOLへの影響では、大腿骨頸部骨折直後にはQOLが低下し、骨折の治癒とともに改善することが示されている。

脊椎椎体骨折を有する方はない方に比してQOL総点数が低く、さらに骨折後の後弯変形を有する方は後弯のない方に比してQOLは低く、特に「疼痛、家事、姿勢・体型、転倒・心理的不安のドメイン」で低い(図3、図4)。

骨折直後でない、比較的身体的自立性が保たれている方で外来通院できるレベルの患者さんでも「腰背痛、脊椎圧迫骨折により腰が曲がった(姿勢が変化してしまった)」「将来の骨粗鬆症の悪化、再度の転倒、骨折が心配」「外へ出たくない」などを懸念し、心理面でも障害されている。このように骨粗鬆症患者さんでは骨折直後のみならず、骨折治癒後においても、また骨折治癒後の残存脊柱

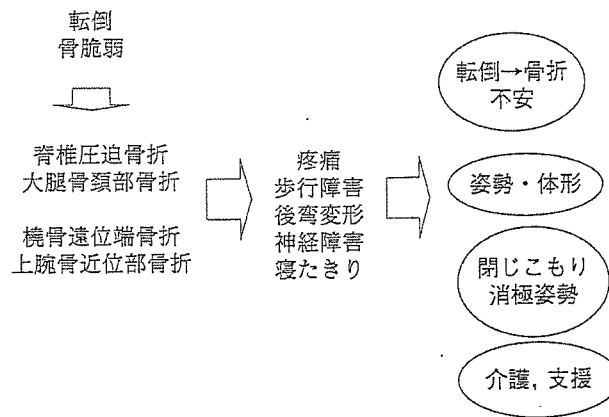


図 3 骨粗鬆症の転帰
骨折を起こす⇒ADL, QOL 低下^{8)~11)}。

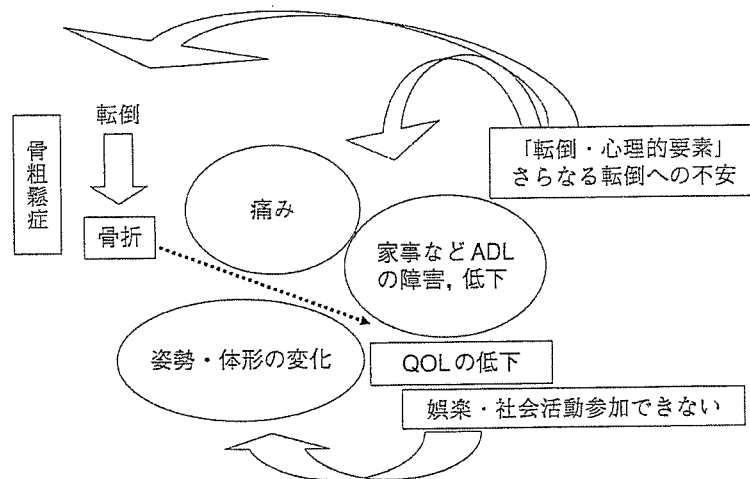


図 4 治療目標は「疼痛対策, 骨折危険性を抑制, ADL・QOL 維持・向上を目指す」ことである^{8)~11)}。

変形（後弯）により、身体的にも、心理的にも障害をきたしている。まさに ADL の障害にとどまらず、QOL の低下ももたらすことを示唆している。特に「疼痛」は大きな問題であり、QOL を低下する大きな要因の一つである。したがって骨粗鬆症の治療を考える上で「疼痛対策、骨折予防とともに ADL, QOL の維持、向上までを目指す」ことが重要である^{8)~14)}。

VI. 評価とスクリーニング

骨粗鬆症患者さんは高齢でもあり、身体的、心理的状态は様々である。また内科的基礎疾患、認

知機能、栄養状態なども異なっている。したがって骨粗鬆症の状態を評価し、一人一人の病態により方針を決定し、対応することが必要である。特に新たな骨折を予防するという観点が重要で、そのためには「骨折、転倒リスク評価」を適切に行うことが重要である。それに基づいて骨折、転倒リスク因子の量的・質的低減を図り、必要に応じ、骨粗鬆症薬物治療も行い、将来の骨折防止を行うことが重要である。重ねて骨粗鬆症の予防と治療の目標は患者さんの QOL の維持・向上を図ることである^{8)~17)}。

また高齢者の方の運動能力低下は骨折危険性が

表 4 骨粗鬆症治療についての基本的考え方

1. 骨折危険性を抑制し, QOL の維持改善を図る
2. 薬剤治療基準は, 骨粗鬆症診断基準とは別に定める
3. 日本における骨折危険因子は
低骨密度, 既存骨折, 年齢 (エビデンスあり)
WHO のメタアナリシス:
アルコール摂取 (日本酒 2 合), 現在の喫煙,
大腿骨頸部骨折の家族歴
4. 骨粗鬆症の薬物治療開始は
上記の骨折危険因子を考慮して決定する

治療にあたり, 適切な診断, 骨折危険性の評価, 治療の可能性と開始の決定が重要。
(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2006 年版²⁴⁾)

表 5 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

- I. 脆弱性骨折がない場合
 - 1) 腰椎, 大腿骨, 橈骨または中手骨 BMD が YAM 70%未満
 - 2) YAM 70%以上 80%未満, 閉経後女性, 50 歳以上の男性
過度のアルコール摂取, 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか 1 つを有する場合
- II. 脆弱性既存骨折がある場合 (男女とも 50 歳以上)

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2006 年版²⁴⁾)

表 6 評価すべき骨折危険因子

- 年齢: 70 歳以上, 骨密度 (低骨密度)
- 既存骨折の有無
- 喫煙, 飲酒, (吸収マーカー高値)
- ステロイド服用中, 服用予定
- 家族歴: 親の骨折歴
- 栄養状態: ビタミン D [血中 25(OH)], K, アルブミン
- 生活機能低下, 運動器不安定症の有無
- 認知機能, 転倒リスク (動揺性, 服薬, 視力など)

生活習慣, ライフスタイルと密接に関連したリスク因子であること, ADL, QOL, 骨強度 (骨密度, 骨折リスク) を含めた評価を適切に行うこと²⁴⁾。

高いといえる。現在, 各地域では高齢者運動教室, 骨密度・骨粗鬆症検診, 転倒予防教室あるいは特定高齢者検診などが行われている。その際に, 虚弱高齢者, 運動機能低下者をスクリーニングすることができれば“骨折予備軍”ともいえるこの方々への予防対策ができよう^{19)~24)} (表 4~表 7)。

VII. 今後の展望

骨粗鬆症, 骨粗鬆症を基盤とする骨折, 特に大腿骨頸部骨折の対策は重要で, 高齢者社会の現在, 寝たきりを減らす上でもその対策が急務である。「転倒の先には骨折がある」。転倒, 骨折危険因子の評価から始めたいものである。

表 7 住民検診における基本チェックリスト

6. 階段を手すりや壁を伝わらずに昇っていますか？
7. 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか？
8. 15 分間、続けて歩いていますか？
9. この 1 年間に転んだことはありますか？
10. 転倒に対する不安は大きいですか？

特定高齢者チェック項目、25 項目。そのうち運動器関連は上記 5 項目（生活機能評価）ある。

重ねて「転倒の先には骨折がある」のである。

〔謝辞：新潟県全域で疫学調査が行われており、ご協力をいただいている医療機関、関係者に深謝する。また佐渡地域では佐渡病院、佐渡医師会、佐渡市をはじめ、多くの方のご協力、ご支援に改めて感謝いたします。〕

文 献

- 1) 平成 16 年度厚生労働白書，厚生労働省監修，ぎょうせい，2004
- 2) 遠藤直人ほか：運動器疾患の病態と治療．新潟市医師会報 384：2-6，2003
- 3) 遠藤直人ほか：代謝性骨疾患—骨粗鬆症．図解整形外科，金芳堂，219-228，2006
- 4) 遠藤栄之助ほか：2004 年新潟県大腿骨頸部骨折全県調査結果．第 23 回日本骨代謝学会抄録集，202，2005
- 5) 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 20：311-318，2002
- 6) Sakuma M et al：Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporos Int 17：1608-1614，2006
- 7) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）．日本骨代謝会誌 8：76-82，2001
- 8) 高橋栄明ほか：骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表．日本骨代謝会誌 8：85-101，2001
- 9) 遠藤直人ほか：骨粗鬆症における治療評価法—骨密度，骨代謝および QOL 評価. PTM 8，5，2005
- 10) 佐久間真由美ほか：骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表（日本骨代謝学会 2000 年度版）の検討. Osteoporos Jpn 11：859-866，2003
- 11) 佐久間真由美ほか：骨粗鬆症患者の QOL をどう評価し，向上させるか. Med Pract 21：1710-1713，2004
- 12) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン（2002 年度版）. Osteoporos Jpn 10：251-261，2002
- 13) 骨粗鬆症の治療（薬物治療）に関するガイドライン作成ワーキンググループ：骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン 2002 年度改訂版. Osteoporos Jpn 10：637-709，2002
- 14) ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン（2004 年）. J Bone Miner Metab 23：105-109，2005
- 15) 伊木雅之：地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン，日本公衆衛生協会，2004
- 16) 岡野登志夫ほか：高齢者を中心とした日本人女性のビタミン D 栄養状態と骨代謝関連指標について. Osteoporos Jpn 12：77-79，2004
- 17) 遠藤直人：疼痛対策の方針と実際．骨粗鬆症診療実践マニュアル（松本俊夫編），文光堂，238-240，2003
- 18) 遠藤直人ほか：骨粗鬆症治療薬剤の使い分け. The Bone 20：73-78，2006
- 19) 遠藤直人：薬剤と EBM 活性型ビタミン D 製剤. 骨粗鬆症治療 4：334-337，2005
- 20) Bischoff-Ferrari HA et al：Effect of vitamin D on falls；a meta analysis. JAMA 291：1999-2006，2004
- 21) 遠藤直人：運動療法とリハビリテーション．骨粗鬆症診療実践マニュアル（松本俊夫編），文光堂，241-243，2003
- 22) 遠藤直人ほか：生活指導と理学療法. Pharma Medica 21：51-54，2003
- 23) 遠藤直人：骨粗鬆症検診の現状と活用．骨粗鬆症診療実践マニュアル（松本俊夫編），文光堂，231-233，2003
- 24) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（代表：折茂 肇）：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン，2006 年版，ライフサイエンス出版，2006