

骨粗鬆症と腰痛予防

萩野 浩*

Abstract 骨粗鬆症は骨が脆弱となり骨折リスクの高まった状態と定義される。骨脆弱性が高まっても腰痛を生じるわけではなく、骨粗鬆症による腰痛は、椎体骨折が原因となる。したがって、骨粗鬆症の腰痛予防は、椎体骨折の予防が主となる。さらに骨折を生じた例では、再び骨折を生じるリスクが高まることが知られているため、腰痛の改善・予防に際して、さらなる骨折の予防が求められる。骨粗鬆症の骨折予防戦略には、骨量増加と転倒リスクの改善を目指した運動療法と、骨脆弱性の改善を目的とした骨粗鬆症治療薬による治療がある。骨折の重複は高齢者のADLを加速度的に低下させ、廃用が進行するため、骨粗鬆症例では運動療法と薬物療法を継続することが重要である。

Key words : 骨粗鬆症(osteoporosis), メカニカルストレス(mechanical stress), 椎体骨折(vertebral fracture), 転倒防止(fall prevention), 骨粗鬆症治療薬(anti-osteoporosis drug)

はじめに

骨粗鬆症は骨が脆弱となり骨折リスクの高まった状態と定義される。骨脆弱性が高まっても腰痛を生じるわけではなく、骨粗鬆症による腰痛は、椎体骨折が原因となる。したがって、骨粗鬆症の腰痛予防は、椎体骨折の予防が主となる。

骨粗鬆症の分類と病態

骨粗鬆症は原因疾患の有無により原発性(退行期)骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分類される。原発性骨粗鬆症は閉経後骨粗鬆症と男性における骨粗鬆症とに分けられる(表1)¹⁾。

骨の量的な減少は、主に成人後の骨形成と骨吸収の不均衡によって生じる。骨は生涯にわたって骨リモデリングと呼ばれる新陳代謝を繰り返している。リモデリングとは骨の形態は変化しないで、既存の古い骨が破骨細胞によって吸収され、その部位に骨芽細胞によって新しい骨が添加される変

表 1. 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症(退行期骨粗鬆症)
閉経後骨粗鬆症
男性における骨粗鬆症
続発性骨粗鬆症

(文献1より引用)

化を指す²⁾。この骨形成と骨吸収のバランスが保たれていれば、骨量が減少しないが、閉経や加齢によって骨吸収が亢進し、それに骨形成が追いつかず骨量減少をきたす。

また骨粗鬆症の発症には20歳代までに獲得する最大骨量が少ないことも原因となる。最大骨量の獲得には遺伝的要因の他、成長期の運動や栄養、内分泌ホルモンなどが関与する。

メカニカルストレスと骨形成

骨折予防における運動の効果を検討するためには、メカニカルストレスと骨の反応について理解する必要がある。歩行や運動による骨へのメカニカルストレスは主に骨基質中の骨細胞が感知して、骨芽細胞の骨形成を促進し、骨量の維持・増加をもたらす。運動によって骨量増加が得られる。

* Hiroshi HAGINO, 〒 683-8503 米子市西町 86
鳥取大学医学部保健学科, 教授

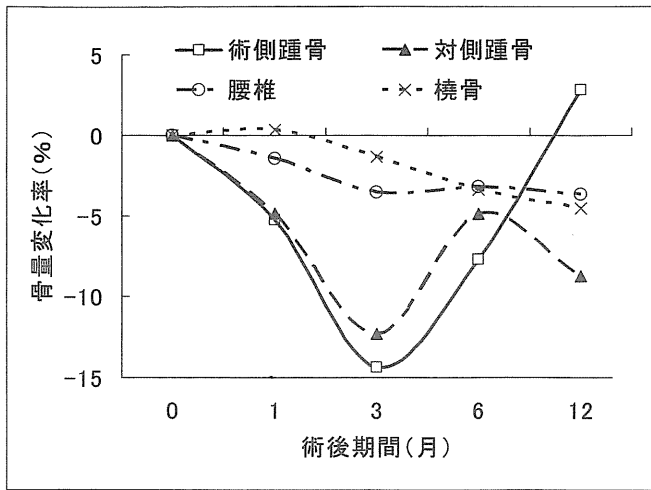


図 1. 全人工股関節置換術後の骨量推移
メカニカルストレスに対する骨の反応は、個体内の部位によって差があり、脛骨、踵骨といった下肢荷重骨は、通常、大きなメカニカルストレスにさらされているため、短期間の不動・廃用によって容易に骨量が減少する。

(文献3より引用・作成)

のはこのためである。一方、メカニカルストレスの減少はリモデリングを亢進させ、その結果として、骨吸収が亢進して骨脆弱化が進行する。したがって、長期臥床や下肢の免荷によって骨量が減少する。

このメカニカルストレスに対する骨の反応は、個体内の部位によって差がある。例えば、脛骨、踵骨といった下肢荷重骨は、通常、大きなメカニカルストレスにさらされているため、短期間の不動・廃用によって容易に骨量が増加する(図1)³⁾。これに対して、頭蓋骨は正常な環境でもほとんどメカニカルストレスにさらされていない(荷重が加わっていない)。したがって、生体はその骨量を維持するには、極めて小さなメカニカルストレスで十分であるため、長期の臥床下でも骨量が減少しない⁴⁾。このようにメカニカルストレスの減少によって生じる骨粗鬆化は骨格部位によって異なる。

骨粗鬆症による腰痛

骨粗鬆症では骨脆弱化(骨量減少)のみで腰痛が出現することはなく、椎体骨折を併発した場合や既存の椎体骨折による変形、あるいは椎体骨折に

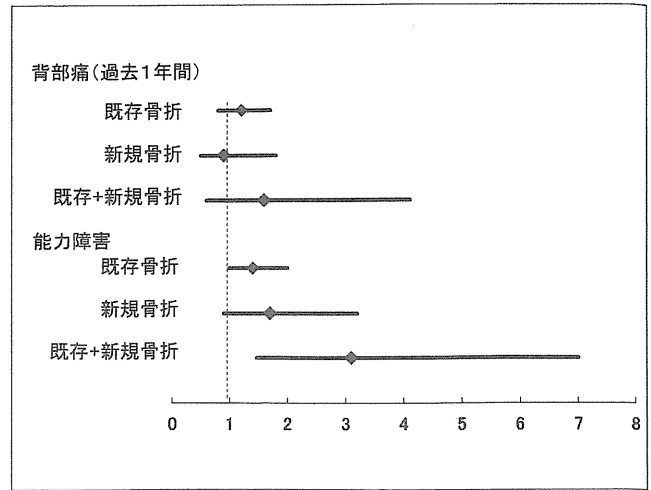


図 2. 椎体骨折と背部痛、能力低下の関係
骨折を有しない場合に比べ、既存骨折を有する例では背部痛(過去1年間)発生リスクが1.2倍、能力障害リスクが1.4倍、新規骨折例ではそれぞれ0.9倍、1.7倍、既存骨折に新規骨折が加わるとそれぞれ1.6倍、3.1倍となる。既存骨折を有する例に新たに椎体骨折を発生すると、有意な能力低下をきたす。

(文献6より引用・作成)

併発する変性性脊椎疾患が腰痛の原因となる。骨脆弱化が進行した例では、転落などの外傷がなくても、尻もちをついたり、重い物を持ち上げたりした際に椎体骨折を発症することがあり、受傷したことが記憶にない例がある。骨折受傷当初の臨床症状は軽微なことが多く、臨床症状を有して診断されるのは、椎体骨折全体の1/3程度であると報告されている⁵⁾。したがって骨粗鬆症を有する高齢者が腰痛をとまなう場合には、必ずしも骨折を受傷したという病歴がない場合であっても、椎体骨折の発症を疑う必要がある。

O'Neillら⁶⁾は2,260例の50歳以上の女性(平均年齢52.2歳)を平均5年間にわたって追跡し、椎体骨折が機能障害や能力低下に与える影響を観察した。その結果によれば、骨折を有しない場合に比べ、既存骨折を有する例では背部痛(過去1年間)発生リスクが1.2倍、能力低下リスクが1.4倍、新規骨折例ではそれぞれ0.9倍、1.7倍となり、既存骨折に新規骨折が加わるとそれぞれ1.6倍、3.1倍と高くなる(図2)。

表 2. 骨折の有無による骨折発生の危険度

骨折部位	手関節	椎体	大腿骨頸部	すべて
手関節	3.3(2.0, 5.3)	1.7(1.4, 2.1)	1.9(1.6, 2.2)	2.4(1.7, 3.4)
椎体	1.4(1.2, 1.7)	4.4(3.6, 5.4)	2.3(2.0, 2.8)	1.8(1.7, 1.9)
大腿骨頸部	—	2.5(1.8, 3.5)	2.3(1.5, 3.7)	1.9(NA)
その他	1.8(1.3, 2.4)	1.9(1.3, 2.8)	2.0(1.7, 2.3)	1.9(1.3, 2.7)

相対危険(95%信頼区間)

既に骨折を有する例ではそうでない例に比べて、年齢や骨密度が同じであっても、その後に骨折が2~5倍程度も発生しやすい。

NA: データなし

(文献7より引用)

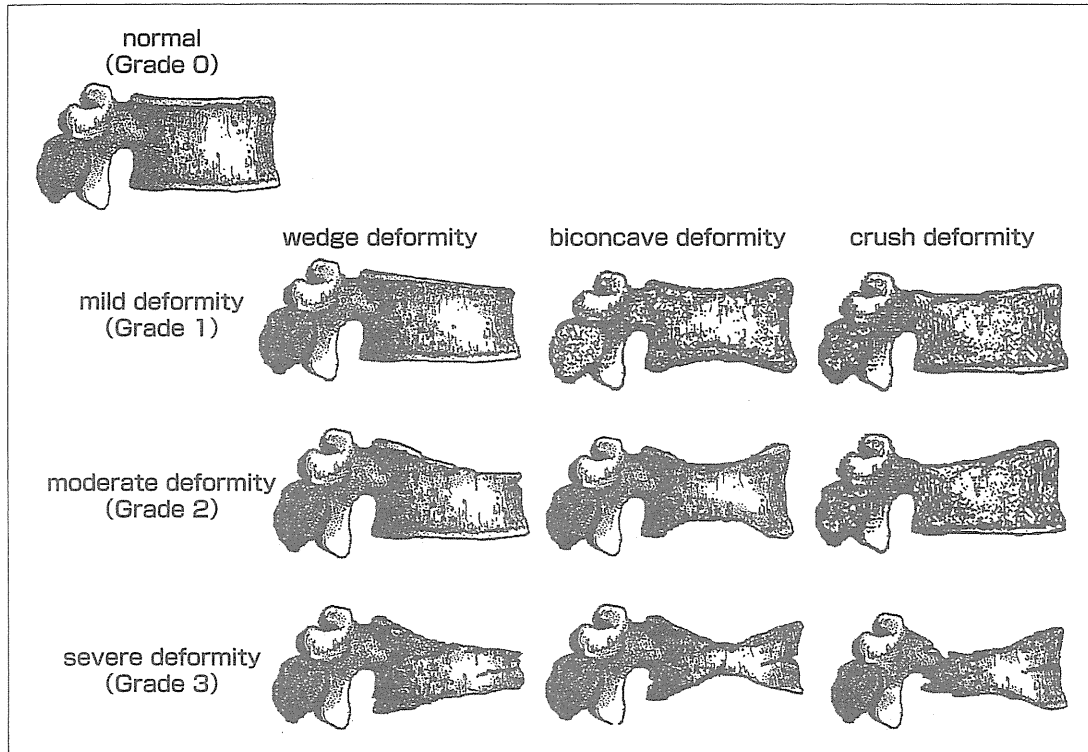


図 3. 半定量的椎体骨折評価法

椎体の圧潰度を正常から grade 1~3 までに分類する。正常椎体と比較した椎体高の減少は grade 1 では 20% 以上~25% 未満, grade 2 では 25% 以上~40% 未満, grade 3 では 40% 以上が目安となるが、計測が必須ではない。

(文献9より引用)

骨粗鬆症が原因となる腰痛の予防

1. 骨粗鬆症における腰痛改善と重症化の予防

骨粗鬆症における慢性の腰背痛は椎体骨折にともなう脊椎の変形が原因となり、過剰なストレスが腰背部に集中するために慢性疼痛が生ずる。その多くは動作時の痛みで、特に動き出そうとした動作開始時に疼痛が認められることが多い。慢性腰背痛の改善には、靭帯の拘縮を除去するための温熱などの物理療法、運動療法が有効である。

さらに骨折を生じた例では、再び骨折を生じる

リスクが高まることが知られている。例えば椎体骨折を有する例では、非骨折例に比べて、年齢や骨密度が同じであっても、再び椎体骨折を発症するリスクが4.4倍高まる(表2)⁷⁾。橈骨遠位端骨折や大腿骨近位部骨折の発生リスクも有意に高くなるため、腰痛の改善・予防に際して、さらなる骨折の予防が求められる。

椎体変形の程度によって骨折の重症度を分類する Genant の半定量法(Semi-Quantitative 法, SQ法)⁸⁾では、重度(grade 3)の骨折を有する例ほど、再び椎体骨折を発症するリスクが高い(図3)⁹⁾。

表 3. 骨粗鬆症の予防と治療のための運動に関する
システマティックレビュー結果

運動種類	介入群(N)	対照群(N)	平均群間差(95%信頼区間)
有酸素運動+荷重運動			
脊椎 BMD	166	170	1.79(0.58-3.01)
大腿骨 BMD	139	148	0.68(-1.18-2.53)
前腕骨 BMD	78	82	0.09(-1.15-1.33)
筋力増強運動			
脊椎 BMD	27	30	2.50(0.44-4.57)
大腿骨 BMD	53	55	0.41(-0.85-1.67)
前腕骨 BMD	21	21	-0.28(-3.21-2.65)
有酸素運動			
脊椎 BMD	186	189	0.83(0.08-1.58)
大腿骨 BMD	161	174	-0.07(-1.18-1.03)
前腕骨 BMD	80	106	1.22(0.71-1.74)

BMD：骨密度

(文献 10 より引用)

したがって、骨折の重複による重症化を防ぐため、骨脆弱化の改善や転倒防止を目的とした治療が必要である。

2. 運動療法

運動療法により骨量の増加効果が得られることが、これまでの前向き試験によって示されている。Bonaiuti ら¹⁰⁾は 1966～2000 年までの 45～70 歳を対象とした 90 の研究から 18 の研究を抽出したシステマティックレビューを実施し、有酸素運動、荷重運動、筋力増強運動のいずれも腰椎骨密度の維持・増加効果が認められた(表 3)。Wallace ら¹¹⁾によるレビューでも運動による骨密度増加は年間 0.9～1.6%であった。Martyn-St ら¹²⁾は、メタアナリシスにより閉経後女性に対する筋力増強運動の効果を検証している。その結果、14 論文では、平均約 10.5 か月の期間で腰椎の骨密度の有意な増加が得られることが示された。

在宅高齢者を対象とした 44 試験(9,603 例)のシステマティックレビューでは、中等度～高度のバランス訓練が転倒防止に有効で、筋力増強のみでは転倒防止効果が認められなかった¹³⁾。したがって筋力増強運動のみではなく、転倒防止にはバランス訓練が重要である。運動器不安定症やロコモティブシンドロームでは開眼片脚立ち(ダイナミックフラミング訓練)、スクワットが推奨されている¹⁴⁾。開眼片脚立ちは左右 1 分ずつ 1 日 3 回、スクワットは 5～6 回を 1 セットとして 1 日 3 回行う。

筋力増強はベルト式重り、ダンベル、水を入れたペットボトル、ゴムバンドを用いるのが、簡便な方法である。脊椎圧迫骨折予防の目的で、背筋の強化運動が勧められる¹⁵⁾。最大筋力の 60～80% の運動強度が勧められているが、高齢者では安全性を考えて運動強度は低く設定し、日常生活の活動量や運動開始時の筋力を考慮する。1 セット 8～12 回とし、1 日 1 セット、週に 2～3 日が勧められている。

高齢者では、持久力の個人差が大きく、心疾患、呼吸器疾患などの内科的合併症や、変形性膝関節症、腰痛性疾患などの運動器合併症の頻度が高い。したがって、各症例の運動機能障害に応じた運動療法を総合的に組み合わせ、実施する。実施時には十分な運動機能や骨密度を含めた体力の評価を行い、症例に応じた内容とゴールを設定することが重要である。また腰椎屈曲運動を続けていた症例群では有意に椎体骨折の増加が観察されたと報告されていて、骨粗鬆症化が著しい例では脊柱の強度の屈曲を避けた運動を指導する。

3. 骨脆弱化の改善

骨粗鬆症による腰痛の予防のためには、椎体骨折の予防効果を有する骨粗鬆症治療薬による治療が必要である。骨折予防効果に関するエビデンスを有するのは、骨吸収抑制剤である窒素含有ビスフォスフォネートおよび選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator; SERM)、骨形成促進剤であるテリパ

ラチドである。

窒素含有ビスフォスフォネートのうちリセドロネート、アレンドロネートは、海外の大規模臨床試験により優れた骨折予防効果が報告されていて、3年間の投与の結果、プラセボ群に比べて椎体骨折発生の相対リスクをいずれの薬剤も約半分に引き下げる¹⁶⁾¹⁷⁾。ミノドロネートは我が国で開発された窒素含有ビスフォスフォネートであり、椎体骨折発生を59%抑制する¹⁸⁾。

SERMはエストロゲン受容体を有する標的臓器のうち、ある臓器ではエストロゲンのアゴニストとして、別の臓器ではアンタゴニストとして働くという、ユニークな薬剤で、我が国ではラロキシフェンとバゼドキシフェンが使用される。骨量増加作用を有するが、子宮筋層や子宮内膜への影響が少なく、子宮癌の危険性が小さい。SERMのうちラロキシフェンは80歳未満の骨粗鬆症患者を対象とした3年間の二重盲検比較試験で椎体骨折のリスクを55%低減することが明らかとなっている¹⁹⁾。バゼドキシフェンも55~85歳の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした3年間の試験で、新規椎体骨折を42%、また高リスク群では非椎体骨折の発生率を44%、プラセボ群と比較して有意に低減したと報告されている²⁰⁾。

骨形成促進作用を有するテリパラチドは、強力な骨量増加効果により骨折を予防する。椎体骨折の既往がある閉経後女性を対象とした、最長2年間(中央値:19か月)の二重盲検比較試験では、新規椎体骨折の相対リスクは、プラセボ群と比べてテリパラチド投与群では65%、さらに椎体骨折変形が中等度または重度の新規椎体骨折リスクは90%、プラセボ群に比較して有意に抑制した²¹⁾。また非椎体骨折の相対リスクは、プラセボ群と比べて、テリパラチド投与群では53%低かった。椎体骨折発生をともなう骨粗鬆症例では、早期の骨脆弱性改善と同時に骨折部の治癒が求められるため、骨形成促進という作用機序を有するテリパラチドはその治療時に選択されやすい薬剤である。

これまで、活性型ビタミンD₃には身体動揺性

や転倒の防止にも効果があることが知られているものの、大規模試験での骨折予防効果に関する成績が少なかった。最近、骨粗鬆症治療薬として承認されたエルデカルシトールは強力な骨に対する作用によって骨密度増加をもたらし、骨形成促進作用も認められる。骨粗鬆症例を対象とした3年間の二重盲検比較試験では、エルデカルシトール投与群では、対照薬のアルファカルシドール投与群と比較して、有意に骨折発生頻度の低下が認められ、骨折予防効果に関する優越性が証明された(中外製薬ホームページ)。

骨粗鬆症にともなう椎体骨折とそれに起因する腰痛を予防するには、これらの骨折予防効果が確認されている骨粗鬆症治療薬による治療が勧められる。

おわりに

椎体骨折の発生率は、年齢とともに指数関数的に上昇し、女性では、年間人口100,000人当たりの発生数は70歳代で約3,000、80歳代で約8,000と報告されている。我が国の高齢者人口は増加を続け、2042年頃にピークを迎え、その後は減少に転じる。したがって、今後、高齢者骨折数がさらに増加するため、骨粗鬆症が原因の椎体骨折が多くの高齢者の腰痛の原因となるものと予想される。骨折が重複すると、高齢者のADLは加速度的に低下し、廃用が進行するため、骨折発症例では再骨折予防のための運動療法、薬物療法を継続することが重要である。

文 献

- 1) 折茂 肇：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版，東京：ライフサイエンス出版，2007。
- 2) Dempster DW：Bone remodeling, In：Riggs BL, Melton LJ (eds), Osteoporosis, pp.67-91, Lippincott-Ravan, Philadelphia, 1995.
- 3) Hirano Y, et al：Longitudinal change in periprosthetic, peripheral, and axial bone mineral density after total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol*, 11：

- 217-221, 2001.
- 4) Watanabe Y, et al : Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res*, 19(11) : 1771-1778, 2004.
 - 5) 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.
 - 6) O'Neill TW, et al : Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women : a prospective study. *Osteoporos Int*, 15 : 760-765, 2004.
 - 7) Klotzbuecher CM, et al : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures : a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*, 15 : 721-739, 2000.
 - 8) van Kuijk C, Genant HK : Radiological aspects, In : Riggs BL, Melton LJ(eds), *Osteoporosis Etiology, Diagnosis, and Management*, pp. 249-273, Lippincott-Ravan, Philadelphia, 1995.
 - 9) Delmas PD, et al : Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures : results from the MORE trial. *Bone*, 33 : 522-532, 2003.
 - 10) Bonaiuti D, et al : Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 : CD000333.
 - 11) 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.
 - 12) Martyn-St James M, Carroll S : High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 17 : 1225-1240, 2006.
 - 13) Sherrington C, et al : Effective exercise for the prevention of falls : a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 56 : 2234-2243, 2008.
 - 14) 日本整形外科学会 : 新概念「ロコモティブシンドローム(運動器症候群)」, 2010.
<http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/>
 - 15) Sinaki M : The role of physical activity in bone health : a new hypothesis to reduce risk of vertebral fracture. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 18 : 593-608, xi-xii, 2007.
 - 16) Wells GA, et al : Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD001155, 2008.
 - 17) Wells G, et al : Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD004523, 2008.
 - 18) Matsumoto T, et al : Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis : a randomized placebo-controlled double-blind study. *Osteoporos Int*, 20 : 1429-1437, 2009.
 - 19) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al : Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 282 : 637-645, 1999.
 - 20) Silverman SL, et al : Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis : results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 23 : 1923-1934, 2008.
 - 21) 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. 薬物治療における骨密度と骨質の評価

Assessment of bone mineral density and bone quality in the medical treatment

萩野 浩

Hiroshi Hagino(教授)／鳥取大学医学部保健学科
(部長)／同 附属病院リハビリテーション部

key words

骨密度増加率と骨折発生リスク低減とが相関するため、骨密度が治療効果の指標とされる。また、骨質と骨リモデリングとは深い関連があり、骨代謝マーカー減少率と骨折発生リスク低減には一定の相関がある。しかしながら、これらの指標の推移によって説明できる薬剤効果の範囲は限定的である。近年、骨のマクロおよびミクロでの構造劣化やハイドロキシアパタイトおよびコラーゲン代謝の劣化について解明が進み、骨質評価が可能となりつつあり、さらなる発展が期待されている。

骨粗鬆症
骨吸収抑制剤
骨密度
骨代謝マーカー
骨質

はじめに

近年、非侵襲的骨密度測定法(dual X-ray absorptiometry : DXA)の飛躍的進歩によって、極めて高い精度で身体のあるゆる部位において測定を行うことができるようになった。その結果、骨密度と骨折発生リスクとが密接に関連することが明らかとなり、骨密度が治療効果の指標とされるようになった。また、骨のマクロおよびミクロでの構造劣化やハイドロキシアパタイトおよびコラーゲン代謝の劣化について解明が進み、画像解析技術の進歩や血中・尿中マーカーの開発により、その評価が可能となりつつある。

本稿では、骨吸収抑制剤治療下における治療効果評価のための骨密度と、

骨質関連指標の評価について概説し、その問題点を考察する。

骨密度の評価

1. 骨密度と骨折発生リスク

一般人口では10~15%の骨量減少によって骨折発生リスクは2倍となることが知られ、両者には密接な関係がある。たとえば、骨粗鬆症患者(T-Score -2.5の人)に比べて大腿骨近位部骨折発生のリスクが50%高いのは、この患者よりも骨密度が30%高値の人となる。一方、ビスフォスフォネートによる治療では8%程度の骨密度増加しか得られないのに対して、椎体骨折発生リスクを約50%低減させる。このように非薬物治療介入時の骨密度の差違と骨折

発生発生リスクとの関係と、薬物治療介入後の骨量増加率と骨折発生リスク低減との関係は大きく異なる。

2. 骨密度測定部位による治療効果の違い

骨密度は治療効果のモニタリングに用いられる。骨粗鬆症の治療を行う場合、ビスフォスフォネートのような骨密度増加作用の大きい薬剤でも、年間の骨密度増加はせいぜい4~6%程度である。さらに、個々の症例における骨量変動を6ヵ月程度の短期間に評価することは、腰椎または大腿骨近位部の骨密度以外では困難である。たとえば、これまでの大規模臨床試験結果では、アレンドロネートによる3年間の治療(10mg/日)によって腰椎骨密度増加が

5. 薬物治療における骨密度と骨質の評価

9.59%であるのに対し、橈骨では0.32%の変化しか観察されていない¹⁾(表1)。リセドロネート(5mg/日)による3年間の試験結果も同様で前腕骨骨密度の変化は少ない²⁾。したがって、治療効果のモニタリングにはこれらの末梢骨の骨密度は不適当であることを認識しておく必要がある。

3. 骨密度増加の評価

治療による変化が有意な変動であるかどうかを判断するためには、その施設の測定機器の精度(変動係数)を知っておく必要がある。この測定精度(Pr)に基づいて最小有効変動(least significant change : LSC)が算出される。一般的にはLSCの95%信頼区間(LSC95)を超える変化を有意な変動と判定するが、臨床的には80%信頼区間(LSC80)も用いられる。LSCは以下の式で算出される。

$$LSC95 = 2.77 \times Pr,$$

$$LSC80 = 1.81 \times Pr$$

たとえばベースラインの値が $0.460\text{g}/\text{cm}^2$ で、再測定時の値が $0.485\text{g}/\text{cm}^2$ の場合、変化は $0.025\text{g}/\text{cm}^2$ (+5.4%)である。測定施設のPrが2.0%の場合、LSC95は5.54%、LSC80は3.62%となるため、この症例で観察された変化はLSC95を基準とすると有意ではないが、LSC80を基準とすると有意な変化と判定される。

4. 骨密度増加と薬物治療効果

これまで骨吸収抑制剤によるいくつかの臨床試験において腰椎骨密度変化と椎体骨折発生抑制との間には有意な

表1 骨吸収抑制剤による測定部位別の骨密度増加率

治療薬	腰椎	大腿骨頸部	大腿骨転子部	前腕
アレンドロネート (10mg 3年間)	9.59%	4.66%	7.38%	0.32%
リセドロネート (5mg 3年間)	5.4%	1.6%	3.3%	0.2%

(文献1)2)より引用)

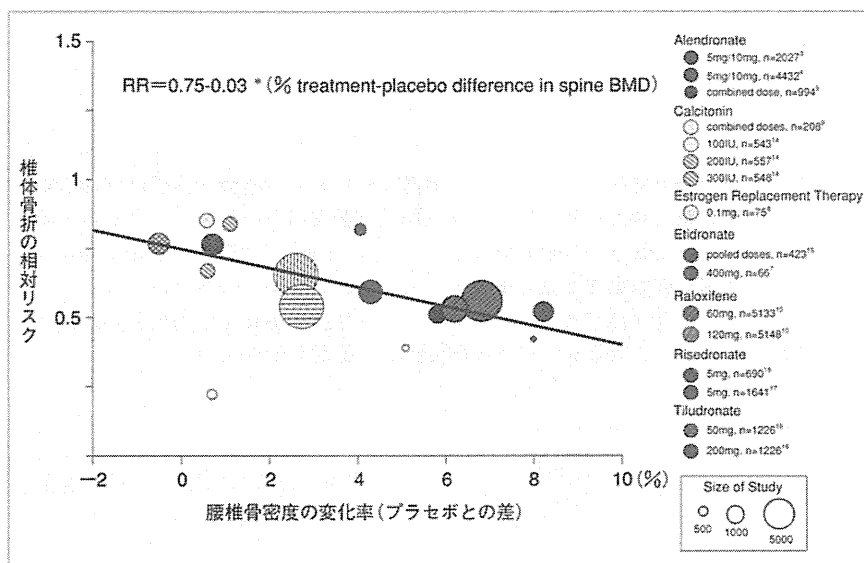


図 骨吸収抑制剤における腰椎骨密度と椎体骨折発生リスクの関係

骨吸収抑制剤の二重盲検比較試験における腰椎骨密度変化率のプラセボ群との差と、椎体骨折のプラセボ群に対する相対リスクとの関係を各試験の用量群ごとに示したものの、骨吸収抑制剤投与による1%の腰椎骨密度増加がもたらす椎体骨折低減への寄与は0.03程度であった。

(文献4)より引用)

関係があると報告されている。Wasnichらは、種々の骨吸収抑制剤の臨床試験成績をメタ解析した結果、骨密度増加と椎体骨折発生リスク低減が直線的に相関し、8%の骨密度増加が54%の椎体骨折抑制にあたると報告した³⁾。しかしながらその後のメタ解析では、アレンドロネートによる治療で増加した骨密度は、骨折発生リスク低減効果の

16%程度しか説明しないことも明らかとなっている⁴⁾。両者の相関直線は、相対骨折発生リスク = $0.75 - 0.03 \times$ (腰椎骨密度の変化率[% : プラセボとの差])となり、骨吸収抑制剤投与による1%の腰椎骨密度増加がもたらす椎体骨折低減への寄与は0.03程度であった(図)。また、アレンドロネート治療下では骨密度が軽度低減(0~4%)して

いる例においても、プラセボ群と比較して椎体骨折発生リスクが低減していることも明らかとなっている⁵⁾。

非椎体骨折について、治療による骨折発生リスク低減と骨密度増加率とは相関を認めるとする報告⁶⁾と、両者には明らかな関係がないとする報告⁷⁾がある。Hochbergらは、1年時の腰椎骨密度1%増加は8%の非椎体骨折発生リスク低減にあたりと報告している⁶⁾。これに対して、Delmasらはデータの再解析を行い、骨密度増加が非椎体骨折発生リスク低減に与える影響は小さいと結論している⁷⁾。

このように骨密度増加はある程度、薬剤の治療効果、すなわち骨折発生リスク低減効果を反映する。しかしながら骨密度増加の大きさのみでは、必ずしも十分に骨折抑制効果を評価することはできないことも同時に示されており、骨吸収抑制剤の治療では、骨密度で評価できない骨脆弱性の改善がもたらされていると考えられる。

骨質の評価

1. 骨質の概念

骨粗鬆症の診断と治療における「骨質」の関与とその重要性が強調されるようになって久しい。「骨質」は構造と材質とに分けて論じられる。この構造特性と材質特性のいずれにも骨リモデリングが関与し、過剰な骨代謝回転の亢進・低下によって骨質は劣化する。

骨は皮質骨と海綿骨とに分けられ、皮質骨は特徴的な環状構造を有し、海綿骨は plate と rod からなる微細な骨

梁構造を構築している。皮質骨におけるマクロの構造特性は、大きさと形状である。大きな骨の強度は高いが、同じ骨量であっても、形状が異なると強度にも差が生じる。海綿骨では閉経後の急速な骨吸収によって骨梁構造に断裂を生じ、骨脆弱化がもたらされる。また、骨の材質特性に関与すると考えられている要因には、ハイドロキシアパタイトの結晶度、異方性、石灰化度、コラーゲンの性状があげられる。これらに加えて、骨のマイクロダメージや微小骨折の有無が骨強度に影響すると考えられている。

2. 骨代謝マーカーの変化と骨折発生リスク低減

前述のごとく、骨質と骨リモデリングとは深い関連がある。そこで骨代謝マーカーの変化率と骨折発生リスク低減との関係が検討されている。

リセドロネートの治療例では治療開始後3~6ヵ月での骨吸収マーカー低下率と3年間の骨折発生率低下とに有意な相関が認められた⁸⁾。また、ラロキ

シフェンの治療例では治療開始後1年の骨形成マーカー [I型プロコラーゲンC末端プロペプチド(PINP)、オステオカルシン(OC)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)] の変化率と3年間の骨折発生リスク低減に有意な相関がみられた⁹⁾(表2)。しかしながら両者の相関の傾きは小さく、骨代謝マーカーの変化率が大きくても骨折発生リスク低減率は小さい。

実際の臨床例の評価では、骨代謝マーカーの治療前値からの最小有意変化 (minimum significant change : MSC) を超える変化が認められれば、薬剤治療効果があると判定される (MSC は閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍を示し、その信頼性は8%以下の危険率に相当する)。薬剤による治療効果を判定する際には、アレンドロネートなどのアミノ基を有するビスフォスフォネートによる治療では、尿中遊離デオキシピリジノリン (DPD) の変化はテロペプチド (NTX, CTX) に比較して小さいため注意が必要である。また、ビスフォスフォネート以外

表2 治療下での1年間の骨代謝マーカー変化率と3年間の椎体骨折発生リスク

骨代謝マーカー	プラセボ		ラロキシフェン	
	傾き*	P値	傾き*	P値
PINP	0.0071	0.0095	0.0085	0.009
OC	-0.0028	0.555	0.0068	0.035
CTX/Cr	-0.0005	0.762	0.0027	0.192
BAP	0.0035	0.113	0.0056	0.039

* : ロジスティック回帰分析から得られた傾き
CTX/Cr : クレアチニン補正 CTX

(文献9)より引用)

5. 薬物治療における骨密度と骨質の評価

の薬剤による治療に際しては、骨代謝マーカーの変化率は小さく、効果判定は困難な場合が多い。

3. 新たな骨質評価法

最近では、骨のマクロおよびミクロでの構造や、ハイドロキシアパタイトおよびコラーゲンを主とした基質の代謝と劣化についての知見が明らかとされ、その評価方法が検討されてきている。構造特性の評価は、近年、画像解析手法の進歩によって、急速に発展している。Imaiらは、104例の閉経後骨粗鬆症例において、椎体CT画像データをもとに、有限要素法を用いて骨脆弱性を解析した¹⁰⁾。その結果、椎体骨折発生の閾値が1.95kNであることが示され、さらにアレンドロネート治療によって、強度指数が10.2%上昇することを明らかとした。Mawatariらも同様の手法によって関節リウマチ例に対する約1年間のアレンドロネート治療の結果を検討している¹¹⁾。その結果、骨強度がプラセボ群で10.6%低下したのに対し、アレンドロネート治療群では0.4%の増加を観察した。

最近、Shirakiらは、ビスフォスフォネートによって十分な治療効果が得られないリスク因子として、年齢、既存骨折の他、尿中ペントシジンの高値、血中ホモシステインの高値があげられることを明らかにしている¹²⁾。これらの評価方法は研究段階のため健康保険内での検査は不可能であるが、今後、骨質にアプローチする有力な手段として、注目されている。

おわりに

骨吸収抑制剤の治療により、骨密度増加率、骨代謝マーカー低下率に応じて骨折発生リスクが低減することが報告されている。これらの測定値は現時点で臨床的に簡便に得ることができるため有用である。しかしながら、骨密度や骨代謝マーカーの変化によって説明できる薬剤治療効果の範囲は限られている。さらに臨床現場で有用な、骨質を十分に評価できるツールも、いまだ臨床応用されるには至っていない。これらの点は、骨粗鬆症の薬物療法が十分に普及していない一因であり、服薬継続率が低い要因ともなっている。骨質へのアプローチのさらなる発展が期待される。

文 献

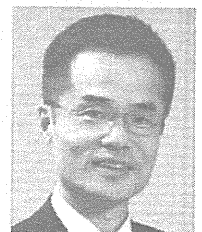
- 1) Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al : Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* **101** : 488-501, 1996
- 2) Harris ST, Watts NB, Genant HK,

et al : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis ; a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* **282** : 1344-1352, 1999

- 3) Wasnich RD, Miller PD : Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* **85** : 231-236, 2000
- 4) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al : Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* **112** : 281-289, 2002
- 5) Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, et al : Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int* **16** : 842-848, 2005
- 6) Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al : Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment

萩野 浩 (Hiroshi Hagino)

昭和57年3月 鳥取大学医学部卒業
昭和57年5月 鳥取大学医学部附属病院整形外科研修医
昭和59年4月 鳥取大学大学院医学研究科博士課程入学
昭和63年3月 同 課程修了 医学博士の学位授与
昭和63年4月 鳥取大学整形外科助手
平成 3年3月 クレイトン大学 (米国ネブラスカ州)
骨粗鬆症センター留学
平成 4年3月 帰国
平成 4年5月 鳥取大学医学部整形外科講師
平成14年4月 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部助教授
平成20年4月 鳥取大学医学部保健学科 教授
(附属病院リハビリテーション部長 併任)



- with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* **87** : 1586-1592, 2002
- 7) Delmas PD, Seeman E : Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or non-vertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* **34** : 599-604, 2004
- 8) Eastell R, Hannon RA, Garnero P, et al : Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate ; review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* **22** : 1656-1660, 2007
- 9) Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al : Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* **34** : 344-351, 2004
- 10) Imai K, Ohnishi I, Matsumoto T, et al : Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int* **20** : 801-810, 2009
- 11) Mawatari T, Miura H, Hamai S, et al : Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by finite element analysis of clinical computed tomography scans ; a prospective randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* **58** : 3340-3349, 2008
- 12) Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, et al : Urinary pentosidine and plasma homocysteine levels at baseline predict future fractures in osteoporosis patients under bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2010 May 11. [Epub ahead of print]

PTHの骨粗鬆症性骨折予防

萩野 浩*

ヒト副甲状腺ホルモン(1-34) (テリパラチド)はわが国で承認されたはじめての骨形成促進薬で、その臨床効果は骨量増加、骨折予防ともに他の治療薬にくらべて大きい。大規模臨床試験結果において、テリパラチド投与群では、新規椎体骨折の相対リスクがプラセボ群とくらべて65%、中等度または重度の椎体骨折リスクは90%低下した。骨折発生をともなう重症骨粗鬆症例では、早期の骨脆弱性改善と同時に骨折部の治癒が求められ、骨形成促進薬であるテリパラチドは治療に際して選択されやすい。骨形成促進薬の登場によってこれまで不十分であった骨折患者への骨粗鬆症治療の状況が改善されるものと期待される。

Key words テリパラチド, 骨粗鬆症, 骨形成促進, 骨折予防

はじめに

ヒト副甲状腺ホルモン(1-34) (テリパラチド)は2010年に骨粗鬆症治療薬として製造販売承認された。テリパラチドは、わが国で承認されたはじめての骨形成促進薬で、強力な骨形成促進作用により、十分な骨密度(bone mineral density : BMD)増加が得られ、骨構造の改善をもたらす結果、優れた骨折予防効果を有する。本稿では、テリパラチドの特徴とこれまでの臨床試験結果(第Ⅲ相骨折予防試験)¹⁾を中心に、その骨折予防に関する有用性を概説する。

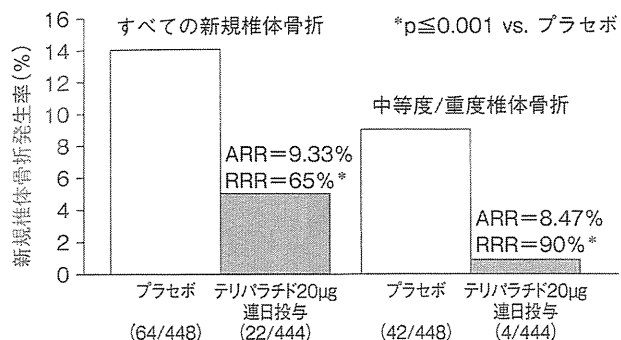
テリパラチドの骨量効果

骨折予防に関する大規模試験(fracture prevention trial : FPT)は椎体骨折既往のある閉経後女性1,637人を対象として、二重盲検で最長2年間(中央値：19ヵ月)にわたっ

て実施された。プラセボ群、テリパラチド20 μ g連日投与群または40 μ g連日投与群に無作為に割付け、1日1回の自己注射が継続された。本試験では基礎治療として、カルシウム1,000mg/日、ビタミンD 400~1,200IU/日が全例に投与された¹⁾。

本試験において、テリパラチド20 μ g連日投与群では治療開始3ヵ月後から腰椎BMDが有意に増加を示し($p < 0.001$)、試験終了時に9.7%の増加が得られた。試験終了時には、テリパラチド20 μ g連日投与群のBMDはプラセボ群にくらべ8.6%高値であった($p < 0.001$)。大腿骨近位部 totalのBMDはプラセボ群では試験終了時に1.0%低下していたのに対し、テリパラチド20 μ g連日投与群では2.6%の有意な増加が観察された($p < 0.001$)。

わが国で実施された第Ⅲ相臨床試験では、腰椎BMDが18ヵ月間の治療により11.9%、24ヵ月で13.4%増加した²⁾。大腿骨近位部 totalのBMDは18ヵ月で3.0%、24ヵ月で3.7%の増加が観察された。これらの結果はFPTと同



図① 骨折予防試験(FPT)での新規椎体骨折発生率
 FPTでは、閉経後女性の骨粗鬆症患者に対し、19ヵ月(中央値)にわたりテリパラチド20µgを1日1回連日投与した。その結果、新規椎体骨折リスクは65%低下し、中等度または重度の新規椎体骨折リスクは90%低下した。ARR：絶対リスク減少, RRR：相対リスク減少 (Neer RM *et al*, 2001¹⁾より引用)

様か、やや良好なBMD増加であった。

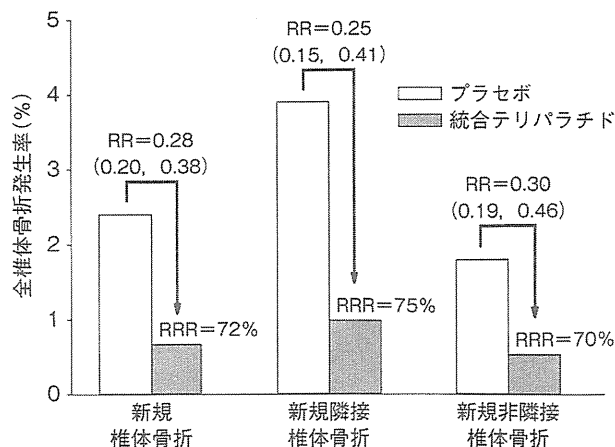
一方、橈骨BMDはテリパラチド治療によって、遠位部では0.1%、骨幹部では2.1%の減少が観察された¹⁾。これは、テリパラチドの骨形成作用が十分に石灰化していない新しい骨の沈着を促進し、同時に皮質骨の厚さの増加をもたらすため、二次元での面積あたりの密度であるBMDが低値となったためと考えられる。骨構造の改善がBMD減少量以上に骨強度を改善するため、末梢骨のBMD低下が骨脆弱性をもたらしているわけではない。

骨骨折予防効果

椎体骨折予防効果

FPTの結果、1つ以上の新規椎体骨折の相対リスクは、プラセボ群とくらべてテリパラチド20µg連日投与群では65%(**図①**)¹⁾、40µg連日投与群では69%、それぞれ低下した。さらに、椎体骨折変形が中等度または重度の新規椎体骨折リスクは90%低下した(**図①**)¹⁾。これらはプラセボ群に比較して有意な抑制効果であった。

FPTの再解析によって、テリパラチドが新規隣接椎体骨折および新規非隣接椎体骨折の発生率に及ぼす影響が検討されている(**図②**)³⁾。その結果によれば、プラセボ群とくらべて、テリパラチド群のすべての新規椎体骨折の相対リスクは72%低かった。また、隣接する新規椎体骨折の相対リスクは75%、隣接しない新規椎体骨折の相

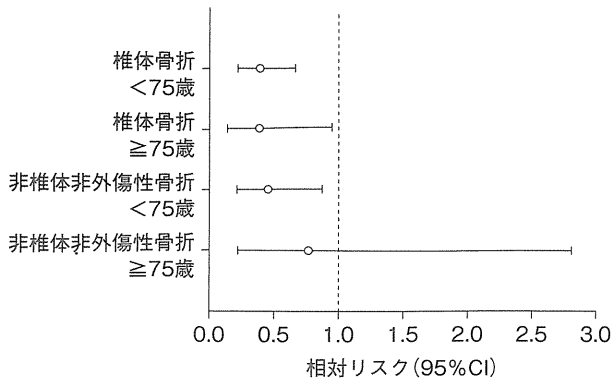


図② 隣接椎体の骨折予防
 新規隣接椎体骨折および新規非隣接椎体骨折の発生率に及ぼす影響がFPTの再解析によって検討された。その結果、隣接する新規椎体骨折の相対リスクは75%、隣接しない新規椎体骨折の相対リスクは70%低かった。ARR：絶対リスク減少, RRR：相対リスク減少 (Bouxsein ML *et al*, 2009³⁾より引用)

対リスクは70%低かった。さらに、テリパラチド群における隣接骨折の相対リスクは、ベースライン時の既存骨折が2つの女性患者ではプラセボ群より81%低く、ベースライン時の既存骨折数が3つ以上の女性患者ではプラセボ群より68%低かった。この再解析結果は、楔状変形により骨折リスクが高まっている隣接椎体の、テリパラチドによる骨折リスク抑制効果が高いことを意味している。

FPTの対象を75歳以上と75歳未満の2群に分けてその骨折予防効果を比較した結果⁴⁾では、75歳未満群では、テリパラチド連日投与群の4.9%、プラセボ群の14.1%に新規椎体骨折が報告された(RR=0.35, NNT=11, p<0.01)。一方、75歳以上群については、テリパラチド連日投与群の5.2%、プラセボ群の15.1%に新規椎体骨折が報告された(RR=0.35, NNT=11, p<0.05)。この解析結果により、治療-年齢相互作用は有意ではなく(p=0.99)、有効性は両年齢群ともほぼ同等であることが明らかにされている(**図③**)。

わが国で実施された第Ⅲ相臨床試験では、BMD変化を主たる評価項目とし、骨折予防効果を明らかとする試験計画ではなかったため、統計学的な有意差は得られなかったが、テリパラチド20µg連日投与群で新規椎体骨折は28%抑制された(**図④**)²⁾。



図③ テリパラチド連日投与群とプラセボ群における新規の椎体骨折と非椎体非外傷性骨折の年齢別相対リスク(95%CI)の比較

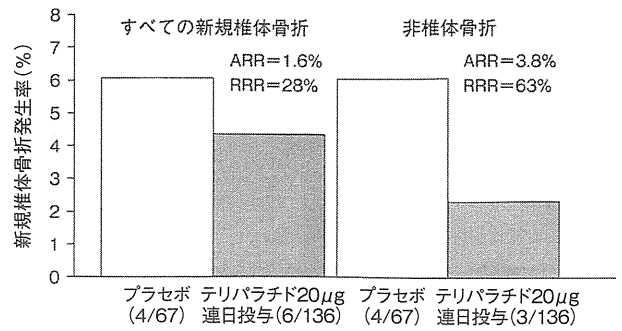
FPTの対象を75歳以上と75歳未満の2群に分けてその骨折予防効果が比較した結果、治療-年齢相互作用は認められなかったことから、骨折予防の有効性は両年齢群ともほぼ同等であることが示された。

(Boonen S *et al*, 2006⁴⁾より引用)

非椎体骨折予防効果

FPTでは対象女性の特定の骨格部位のX線写真が撮影され、新規非椎体骨折(大腿骨、橈骨、足関節、上腕骨、肋骨、足部、骨盤、その他の部位)の発生率が検討されている¹⁾。非椎体骨折は、原因となった外傷を治験責任医師が軽微だと判断した場合に「非外傷性骨折」とされた。1つ以上の新規非椎体非外傷性骨折の累積発生率を20ヵ月にわたり評価した結果、テリパラチド投与群における予防効果が投与開始後9~12ヵ月後より明らかに認められるようになり、プラセボ群とくらべて有意に低値であった(図⑤)¹⁾。1つ以上の非椎体非外傷性骨折の絶対リスクは、プラセボ群で6%、テリパラチド 20 μ g連日投与群で3%、テリパラチド 40 μ g連日投与群で3%であった。その結果、新規非椎体非外傷性骨折の相対リスクは、プラセボ群とくらべて、テリパラチド20 μ g連日投与群では53%低く、40 μ g連日投与群では54%低かった。上述の通り、テリパラチド投与により橈骨BMDの減少が観察されるが、臨床試験結果から四肢骨折発生率は抑制されることが示されている。

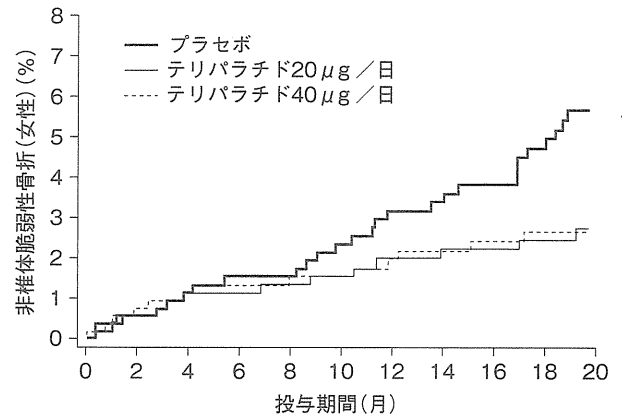
椎体骨折と同様に、FPTの対象を75歳以上と75歳未満の2群に分けてその骨折予防効果を比較した結果では、治療-年齢相互作用は有意ではなく、新規非椎体骨折に対する有効性はほぼ同等であることが示された($p=0.42$) (図③)⁴⁾。



図④ 国内第Ⅲ相試験における骨折抑制率

国内第Ⅲ相臨床試験では、BMD変化を主たる評価項目とし、骨折予防効果を明らかにする試験計画ではなかったため、統計学的な有意差は得られなかったが、テリパラチド 20 μ g連日投与群で新規椎体骨折は28%抑制された。非椎体骨折についてはテリパラチド 20 μ g連日投与群で63%の抑制が観察された。

(Miyachi A *et al*, 2010²⁾より引用)



図⑤ 非椎体骨折発生率の比較

1箇所以上の脆弱性骨折発生率の比較。テリパラチド投与群ではプラセボ群に比較して、発生率が有意に低値であった。

(Neer RM *et al*, 2001¹⁾より引用)

国内第Ⅲ相試験結果では、テリパラチド 20 μ g連日投与群で63%の非椎体骨折抑制が観察されている(図④)²⁾。椎体骨折と同様、統計学的に有意な抑制効果ではなかったが、相対危険度の低下率はFPT以上であった。

骨折治癒への影響

テリパラチドは骨芽細胞性骨形成を活性化することから、骨折後の骨癒合への良好な影響が期待される。骨折発症例では骨折リスクが上昇することが知られており、骨折予防のための骨粗鬆症治療を最も必要とする対象である。一方で、新鮮骨折例では骨癒合に対する種々の薬剤の影響が考えられる。

表① 橈骨遠位端骨折例の仮骨形成

	プレラボ	テリパラチド20 μ g	テリパラチド40 μ g
poor	7	1	1
intermediate	1	5	3
rich	0	3	6

(Aspenberg P *et al.*, 2010⁷⁾より引用)

骨折モデル動物での検討で、テリパラチドは骨折部の骨癒合を促進することが明らかとなっている。臨床例でも上腕骨骨幹部骨折の偽関節症例にテリパラチドの投与を試み、骨癒合を得た症例が報告されている⁵⁾。さらに最近、橈骨遠位端骨折を対象とした無作為化比較試験の結果により、テリパラチド投与群によって骨折部により早期に仮骨形成を認めたとする報告がある⁶⁾。さらに、これらの症例のうち、1施設での27例の骨折後5週時点での仮骨形成を検討した結果、テリパラチド投与群での形成が良好であった(表①)⁷⁾。これらの前臨床および臨床試験の結果は、テリパラチドが骨折治癒に対して好ましい効果をもたらすことを示唆している。この点、骨折例において、次の骨折を予防するための骨粗鬆症治療を、より早期から積極的に開始しやすくするものと思われる。

おわりに

骨折を発症した症例ではその後の骨折リスクが高まっているにもかかわらず、十分な骨粗鬆症治療がなされていないことが問題となっている。とくに大腿骨近位部骨折例では、骨折後に骨粗鬆症治療を受けているのは全体の2割に満たないのが現状である。骨折治療を担っている手術担当医は、骨折部の治癒に集中して、その後の骨折予防への注意が不足している。手術担当医がその後の骨粗鬆症治療の必要性を説明した場合には、説明しない場合にくらべて、6ヵ月後の骨粗鬆症治療率が有意に高い⁸⁾。

本稿で述べたように、テリパラチドの臨床効果は、骨量増加、骨折予防ともに他の治療薬にくらべて大きい。また、骨折発生をともなう重症骨粗鬆症例では、早期の骨脆弱性改善と同時に骨折部の治癒が求められるため、他の治療薬にはない骨形成促進という作用機序を有するテリパラチドは治療時に選択されやすい薬剤である。テリパラチドの登場によって、これまで不十分であった骨

折患者への骨粗鬆症治療の状況が改善されるものと期待される。



文 献

- 1) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR *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
- 2) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T *et al* : Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study : 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* **47** : 493-502, 2010
- 3) Bouxsein ML, Chen P, Glass EV *et al* : Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* **91** : 1329-1338, 2009
- 4) Boonen S, Marin F, Mellstrom D *et al* : Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis : bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* **54** : 782-789, 2006
- 5) Oteo-Alvaro A, Moreno E : Atrophic humeral shaft nonunion treated with teriparatide (rh PTH 1-34) : a case report. *J Shoulder Elbow Surg* **19** : e22-28, 2010
- 6) Aspenberg P, Genant HK, Johansson T *et al* : Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans : a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* **25** : 404-414, 2010
- 7) Aspenberg P, Johansson T : Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. *Acta Orthop* **81** : 236-238, 2010
- 8) Miki RA, Oetgen ME, Kirk J *et al* : Orthopaedic management improves the rate of early osteoporosis treatment after hip fracture. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* **90** : 2346-2353, 2008

はぎの・ひろし

萩野 浩 鳥取大学医学部保健学科 教授

専門は、代謝性骨疾患、リウマチ性疾患

The Risk of a Second Hip Fracture in Patients after Their First Hip Fracture

Hiroshi Hagino · Takeshi Sawaguchi ·
Naoto Endo · Yasuyo Ito · Tetsuo Nakano ·
Yoshinobu Watanabe

Received: 4 May 2011 / Accepted: 14 October 2011 / Published online: 12 November 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract We investigated the incidence of additional fractures and the rate of prescription of osteoporotic pharmacotherapy after an initial hip fracture. We surveyed female patients aged 65 and over who sustained their first hip fracture between January 1, 2006, and December 31, 2007, treated at 25 hospitals in five geographic areas in Japan. Data for 1 year after the first hip fracture were collected from medical records, and questionnaires were mailed to all patients. In total, 2,663 patients were enrolled, and 335 patients were excluded based on exclusion criteria. The analysis was performed on 2,328 patients. During the 1-year follow-up period 160 fractures occurred in 153 patients and 77 subsequent hip fractures occurred in 77 patients. The incidence of all additional fractures among patients who sustained their first hip fracture was 70 (per

1,000 person-year) and that for second hip fracture was 34. In comparison to the general population, women ≥ 65 years of age who sustained an initial hip fracture were four times as likely to sustain an additional hip fracture. Antiosteoporosis pharmacotherapy was prescribed for 436 patients (18.7%), while 1,240 patients (53.3%) did not receive any treatment during the 1-year period. Patients who have sustained one hip fracture have a higher risk of a second hip fracture compared to the general population, and most of these women receive no pharmaceutical treatment for osteoporosis.

Keywords Hip fracture · Second hip fracture · Treatment of osteoporosis

The authors have stated that they have no conflict of interest.

H. Hagino (✉) · Y. Ito
School of Health Science, Tottori University,
86 Nishi-Cho, Yonago, Tottori 683-8503, Japan
e-mail: hagino@med.tottori-u.ac.jp

T. Sawaguchi
Department of Orthopedic Surgery, Toyama City Hospital,
Toyama City, Japan

N. Endo
Department of Orthopedic Surgery, Niigata University,
Niigata, Japan

T. Nakano
Department of Orthopedic Surgery, Tamana Central Hospital,
Tamana, Japan

Y. Watanabe
Department of Orthopedic Surgery, Teikyo University,
Tokyo, Japan

Introduction

Hip fractures are a common cause of morbidity and mortality in the elderly and are associated with considerable health expenditures in most industrialized countries. Several studies have suggested a worldwide geographic variation in the incidence of hip fractures, with the highest rates reported for northern European countries and the United States and the lowest rates reported in Africa and some Asian populations [1]. However, epidemiological information regarding the risk of sustaining subsequent hip fractures is limited compared to that of sustaining the first hip fracture as fewer studies have addressed this issue. Overall 1- and 5-year mortality rates after the first hip fracture are 15.9 and 45.4%, while rates after a second hip fracture are 24.1 and 66.5%, respectively [2].

The incidence of hip fractures had been increasing in Europe and the United States until about 10 years ago, when this rate plateaued or decreased [3–5]. Contrast this

to Japan and other Asian countries, where the incidence of hip fractures has increased steadily from 1986 to 2006 [1, 6]. However, only a few epidemiological studies have been conducted to determine the incidence of sustaining a second hip fracture within the Asian population.

Because of the high risk of sustaining a second hip fracture in patients after their initial hip fracture, pharmacologic intervention is essential. However, reports suggest that pharmacotherapy is not necessarily prescribed adequately in these populations. Cadarette et al. [7] reported an increased proportion of hip-fracture patients treated with osteoporosis drugs; however, the overall proportion remains low, with fewer than one-third of these patients receiving pharmacotherapy. In another report, 9.2% of women and 4.1% of men began therapy after a hip fracture in 2004 [8]. Currently, no data are available concerning the rates of prescription for osteoporosis treatment after a first hip fracture based on an investigation of Asian patients.

The aim of this study was to elucidate the incidence of additional fractures in patients within 1 year after they sustained their first hip fracture. An additional aim was to investigate the frequency of prescription of antiosteoporotic pharmaceuticals in these patients.

Patients and Methods

Study Design and Overview

The present study was designed as a historical, register-based, uncontrolled, follow-up study. This study was approved by the local ethics committee at the Faculty of Medicine, Tottori University (no. 1096), and by each participating hospital. Data on demographics, treatments, and health outcomes during each patient's hospital stay were collected from medical records. Data on patients who were followed after the treatment for 1 year following the fracture were also collected from medical records at each hospital. A voluntary and confidential questionnaire was mailed to patients and/or their family members regarding the patients' health outcomes in the 1-year period after the initial hip fracture. The letter included an informed consent explaining the study purpose, with instructions on how to complete and return the survey.

Five geographic areas in Japan were selected for this study: Niigata, Toyama, Tokyo, Tottori, and Kumamoto. Within each area, four, five, two, nine, and five hospitals (total of 25) participated in the study, respectively. A tally of all female patients who sustained a hip fracture, 65 years or older, injured during the 2-year period from January 1, 2006, to December 31, 2007, and treated in these hospitals was conducted. All hospital data, registered anonymously by number, were sent to Tottori University and compiled.

Data Collection

Medical Record Review

Hip fractures were identified by hospital records with radiographs. Inclusion criteria were female patients 65 years or older who had experienced a hip fracture due to minor trauma for the first time and had been admitted to one of the 25 study hospitals during the study period (January 2006 to December 2007). Patients with pathological fractures or high-impact trauma, such as traffic accidents, were excluded from the enrollment. During the medical records review, all patients were selected according to the above inclusion and exclusion criteria by orthopedists.

Data collected from medical records were patient's age at the time of the first hip fracture, fracture site (right or left), fracture type (neck or trochanter), date of birth, body height, body weight, residence before the fracture, bone mineral density (BMD, percent of young adult mean, YAM), and if osteoporosis medications were taken. The patients' ambulatory ability before the first hip fracture was also recorded, divided into the following six categories: ability to walk without difficulty, ability to walk outside with a walking aid, ability to walk only inside with an aid, inability to walk without support, complete inability to walk, and unknown.

Comorbidities were defined as conditions that patients had before hip-fracture surgery. Main comorbidities included hypertension, heart failure, arrhythmia, diabetes mellitus, respiratory disease, a history of stroke, Parkinson disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and dementia. Dementia was defined as patients having fewer than 21 points on the revised version of Hasegawa's Dementia Scale. The presence of cognitive dysfunction was ascertained by a medical records review.

Treatment data included admission and discharge dates, type of surgery (osteosynthesis or arthroplasty), implants used for surgery, rehabilitation protocol, and if osteoporosis treatment was prescribed during the hospital stay. Medical record reviews at the treating hospitals confirmed whether follow-up data were available in the hospital, if the patient was currently alive or dead, the occurrence of new fractures within 1 year after the first hip fracture and treatment for those fractures, and if osteoporosis was treated. Fractures were verified by radiographs.

Questionnaire

A letter was sent from coinvestigators at each hospital to the patients who met the study inclusion criteria. The informed consent and surveys were sent to the billing addresses used at their last hospitalization. Patients and/or

their family members were asked to sign the consent form and complete and return the questionnaire in a self-addressed, stamped envelope if they agreed to participate in the study. The questionnaire inquired if osteoporosis treatment had been prescribed and the occurrence of any new fractures. If the latter was present, the details about the new fracture site, the cause of the fracture, and treatment details were also asked.

Statistical Analysis

Age-specific incidence was calculated based on the number of fractures and observational year. Age- and gender-specific incidences (per 1,000 person-years), reported previously for the general population in Japan, were adopted to compare the risk of hip fracture among patients with a prior hip fracture. Age- and gender-specific incidences (per 1,000 person-years) of hip fracture for the general population in women are 1.9, 8.6, 24.5, and 25.4 in the age groups of 65–74, 75–84, 85–94, and ≥ 95 years, respectively, and the risk for all women 65 years old or older is 8.3 (data were analyzed based on the study by Hagino et al. [1]).

Continuous variables, including age, body height, body weight, and body mass index (BMI) before surgery, were compared using *t*-tests. Pearson's chi-squared tests or Fisher's exact tests were used to compare the categories/ratios of variables.

A multivariate analysis was performed in addition to a univariate analysis. Variables determined during the hospitalization with a significance level of $P < 0.05$, as determined by univariate analysis, were selected for multivariate analysis. Multivariate logistic regression analysis

was used to provide adjusted odds ratio (OR) estimates for associations with subsequent fractures.

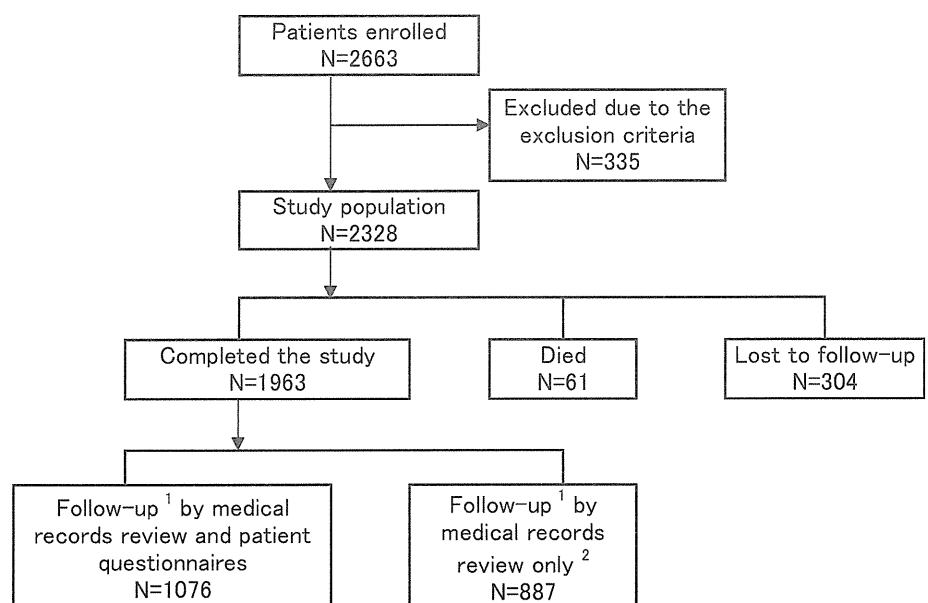
Statistical analysis was performed using SPSS software (SPSS II for Windows, version 11.0.1J; SPSS, Inc., Tokyo, Japan).

Results

Enrolled Patients and Response Rates for Questionnaires

Two hundred thirty-five patients from the Niigata area, 605 patients from the Toyama area, 216 patients from the Tokyo area, 892 patients from the Tottori area, and 715 patients from the Kumamoto area (in total 2,663 patients) were enrolled. Three hundred thirty-five patients were excluded according to the exclusion criteria: 213 had a fracture before or after the study period, 96 were under 65 years old, and 26 were lacking detailed data regarding the cause of the fracture including a suspicion of pathological fracture. The analysis was then conducted for 2,328 patients (Fig. 1). Fractures occurred on the right side in 1,200 patients and on the left side in 1,128 patients; 1,025 were neck fractures and 1,303 were trochanteric fractures. One thousand eighty-five (46.6%) of 2,328 patients returned their questionnaires. Sixty-one patients died during the follow-up period. Among the remaining patients, 1,076 were followed based on both medical records and patient questionnaires and 887 patients who did not return the patient questionnaires were followed by a medical record review. As a result, 304 were lost to follow-up.

Fig. 1 Patient disposition. 1, Duration of follow-up 1 year; 2, patient questionnaires were not returned



Demographics of the Patients

The average age at the time of the initial fracture was 83.6 years (range 65–104). The place of residence, investigated by medical chart records, was the patient's own home in 1,550 patients, a nursing home in 482 patients, a hospital in 190 patients, other in 9 patients, and unknown in 97 patients.

Ambulatory abilities before the first hip fracture according to the medical charts were "Able to walk without difficulty" in 881 patients (37.8%), "Able to walk outside with a walking aid" in 670 patients (28.8%), "Able to walk only inside with aid" in 132 patients (5.7%), "Unable to walk without support" in 329 patients (14.1%), "Unable to walk" in 171 patients (7.3%), and unknown in 145 patients (6.3%).

Regarding comorbidities, hypertension was diagnosed in 1,030 patients, heart failure in 297 patients, arrhythmias in 123 patients, diabetes mellitus in 317 patients, respiratory disease in 148 patients, a history of stroke in 320 patients, Parkinson disease in 87 patients, osteoarthritis in 236 patients, and rheumatoid arthritis in 60 patients. Dementia was diagnosed in 500 patients (21.5%), was not diagnosed in 666 patients (28.6%), and was not examined in 1,139 patients (48.9%). Among those not examined, cognitive dysfunction was present in 472 patients (20.3%).

Osteoporosis was diagnosed before the first hip fracture in 274 patients (11.8%), was not diagnosed in 1,587 patients (68.2%), and status was unknown in 467 patients (20.1%). Antiosteoporosis medication was administered in 185 patients (7.9%). Importantly, no information regarding medications was available in 2,038 patients (87.5%).

BMD was measured in 365 patients (15.7%) before the first hip fracture or during the hospitalization for treatment of the first hip fracture. BMD measurements were performed using dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine and hip in 241 patients (66.0%) and of the forearm in 117 patients (32.1%). Radiographic absorptiometry of the metacarpal bone was measured in one patient (0.27%). The mean BMD value (YAM%) was $60.1 \pm 15.2\%$, with a range of 27–127%.

Treatment during Hospitalization for First Hip Fracture

Among 2,328 patients, 2,192 (94.2%) were treated surgically. Among patients with femoral neck fractures treated surgically ($n = 951$), 630 (66.2%) were treated with arthroplasty, including hemiarthroplasty and total arthroplasty. Among patients with trochanteric fractures treated surgically ($n = 1,241$), 1,232 (99.3%) were treated with osteosynthesis (cannulated screw or pin 10, sliding hip screw 484, short femoral nail 726, other 12) and 8 (0.6%) were treated with arthroplasty (unknown 1). Postoperative

rehabilitation was prescribed for 2,196 patients (94.3%), was not performed in 109 patients (4.7%), and status was unknown in 23 patients (1.0%). Antiosteoporotic pharmacotherapy was administered to 456 patients (19.6%) during their hospitalization. The mean duration of hospitalization was 48.6 ± 53.4 days for neck fractures and 48.0 ± 41.1 days for trochanteric fractures.

Treatment after Discharge from First Hospital Stay

Data regarding treatment after discharge from the first hospital stay were collected from the patient questionnaires and follow-up data, if available, and confirmed by hospital records. During this 1-year period, antiosteoporosis pharmacotherapy was given in 436 patients (18.7%) and 1,240 patients (53.3%) received no treatment. In 24.8% of patients the treatment status was unknown. Only 166 patients (36.4%) among the 456 receiving antiosteoporosis pharmacotherapy during hospitalization continued treatment during the 1-year follow-up.

Fractures after the First Hip Fracture

During the 1-year follow-up period, 160 fractures occurred in 153 patients (Table 1). Among them, 129 were verified by radiography and confirmed by orthopedic doctors and 24 were self-reported in questionnaires. The average age in this subset of patients at the time of the first fracture was 84.0 years (range 68–98). Sixty-six (43.1%) fractures occurred within 6 months after the first hip fracture and 88 (57.5%) within 8 months (Fig. 2). Among these, 77 hip fractures occurred in 77 patients, 25 clinical vertebral fractures occurred in 25 patients, and 9 forearm fractures occurred in 9 patients within 1 year after the first hip fracture. Among the 77 hip fractures, 67 were verified by radiography and confirmed by orthopedic doctors and 10 were self-reported in questionnaires. Forty (51.9%) hip fractures occurred within 6 months after the first hip fracture and 48 (62.3%) within 8 months (Fig. 2). Subsequent hip fractures occurred on the opposite side in 58 patients (75.3%) and 63.3% were similar in fracture type to the first fracture.

The incidence of all fractures among patients with a first hip fracture was 70 (per 1,000 person-years), and that for hip fractures was 34. Age-specific incidences for subsequent fractures were highest in the ≥ 95 year age group; however, the differences between the age groups were small (Table 2). In comparison to the general population, women ≥ 65 years of age who sustained an initial hip fracture were four times as likely to sustain an additional hip fracture. The rate ratio among those with one hip fracture was as high as 18.6 times in the age group 65–74 years compared to that in the general population (Table 2).

Table 1 Characteristics of patients with subsequent fractures

	All fracture		<i>P</i>	Hip fracture		<i>P</i>
	(+) <i>n</i> = 153	(-) <i>n</i> = 2,175		(+) <i>n</i> = 77	(-) <i>n</i> = 2,251	
Age (years)	84.2 ± 7.0	83.6 ± 7.1	n.s.	84.4 ± 7.3	83.6 ± 7.1	n.s.
Body height (cm)	145.3 ± 7.2	146.7 ± 7.0	n.s.	144.8 ± 7.6	146.6 ± 7.0	n.s.
Body weight (kg)	42.8 ± 8.3	44.3 ± 8.6	0.038	42.2 ± 7.9	44.3 ± 8.6	0.046
Body mass index (kg/m ²)	20.1 ± 3.1	20.6 ± 3.4	n.s.	20.0 ± 3.0	20.6 ± 3.4	n.s.
Comorbid disease						
+	135	1,964		66	2,033	
-	17	159	n.s.	10	166	n.s.
Cognitive dysfunction						
+	70	902		35	937	
-	74	1,117	n.s.	39	1,152	n.s.
Ambulatory abilities before the first hip fracture						
No aid	24	476		12	488	
Dependent	123	1,560	0.049	61	1,622	n.s.
Fracture site (1st hip fracture)						
Right	80	1,120		41	1,159	
Left	73	1,055	n.s.	36	1,092	n.s.
Fracture type						
Neck	69	956		40	985	
Trochanteric	84	1,219	n.s.	37	1,266	n.s.
Surgical procedure						
Osteosynthesis	105	1,446		53	1,498	
Arthroplasty	43	595	n.s.	22	616	n.s.
Pharmacotherapy						
During hospitalization						
+	38	418		13	443	
-	107	1,717	n.s.	58	1,766	n.s.
Posthospitalization						
+	48	388		19	417	
-	103	1,715	<0.001	57	1,761	n.s.

n.s. Nonsignificant

Among patients with subsequent fractures, antiosteoporosis drugs were administered in 24 (15.7%, unknown 123 [80.4%]) before the first hip fracture, 38 (24.8%, unknown 8 [5.2%]) during the hospitalization, and 48 (31.4%, unknown 29 [19.0%]) during the 1-year follow-up period. Among 77 patients with a second hip fracture, antiosteoporosis drugs were administered in 11 (14.3%, unknown 64 [83.1%]) before the first hip fracture, 13 (16.9%, unknown 6 [7.8%]) during the hospitalization, and 19 (24.7%, unknown 18 [23.4%]) during the 1-year follow-up period.

There were significant differences in body weight between patients with and without subsequent fractures (Table 1). Ambulatory abilities were divided into two categories of “no aid” and “dependent”: “no aid” was “to

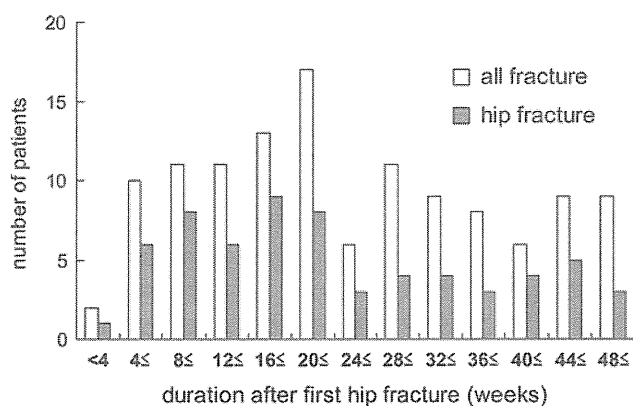


Fig. 2 Number of patients with subsequent fractures in selected time intervals after the first hip fracture