

Table 2 Age-specific number and incidence of fractures after the first hip fracture

Age group (years)	n	Person (years)	Subsequent fractures						Incidence (per 1,000 person-years)			Rate ratio of hip fractures ^a
			Once	Twice	Total patients	Total fractures	Hip fractures	Clinical vertebral fractures	All fractures	Hip fractures	Clinical vertebral fractures	
65–74	276	275	15	2	17	19	10	3	69.0	36.3	10.9	18.6
75–84	919	906	59	2	61	63	26	15	69.6	28.7	16.6	3.3
85–94	1,025	1,003	62	3	65	68	36	7	67.8	35.9	7.0	1.5
≥95	108	106	10	0	10	10	5		94.8	47.4		1.9
Total	2,328	2,289	146	7	153	160	77	25	69.9	33.6	10.9	4.0

^a Age- and gender-specific incidences, reported previously for the general population in Japan, were adopted to compare the risk of hip fracture among patients with a first hip fracture

walk without difficulty,” “to walk outside with a walking aid,” and “to walk only inside with an aid” and “dependent” was “unable to walk without support” and “completely unable to walk.” The proportion of patients with subsequent fractures was significantly higher in the “dependent” than in the “no aid” ambulatory group. The proportion of patients with subsequent fractures was significantly higher among patients treated with antiosteoporosis drugs than those without antiosteoporosis drugs during the posthospitalization duration. There was no significant difference between the two groups regarding other factors. A multivariate analysis was performed using variants such as body weight and ambulatory abilities before the first hip fracture, and only body weight was a significant risk factor for subsequent fractures (OR = 0.96, 95% CI 0.928–0.993).

Discussion

This study demonstrated a high risk of subsequent fractures in patients with an initial hip fracture. It also revealed that, after fractures, antiosteoporosis pharmacotherapy was prescribed in only 19.6% of patients during their hospitalization and in only 18.7% during the 1-year follow-up period after discharge from the first hospital stay. The strength of this study is the substantially large number of subjects with a wide age distribution. As a result, the age-specific incidence of a second hip fracture in patients with an initial hip fracture could be calculated.

In retrospective studies, the rate of sustaining a second hip fracture is reported to be 7.5–11.8% [9–12]. In a population-based cohort study, Melton et al. [13] estimated that the recurrence rate for an additional hip fracture was 1% at 1 year after the first fracture in Minnesota in 1943–1977. Another US population-based study showed almost identical data, with a cumulative incidence of a second hip fracture of 2.3–2.5% after 1 year [2, 14], while the cumulative incidence after 5 years varied between 8.2

and 20%. A recent report from Finland showed a higher risk of 5.08% for persons aged 60 years and over within the first year following an initial fracture [15]. These differences may mirror the large variations in the risk of hip fractures and life expectancies in different populations.

Very little data are available on the risk of sustaining a second hip fracture after an initial hip fracture in the Asian population, although there is a large difference in the incidence of fragility fractures between Asians and Caucasians [1]. In a prospective study, Yamanashi et al. [16] reported that the annual incidence of a second hip fracture was 0.038 per person-year during the first year after an initial hip fracture and 0.028 per person-year during the second year. The 1-year incidence rate as determined in our current study (3.40%) is very consistent with their data. The age- and gender-specific incidence rates of sustaining a second hip fracture established in this study indicate that the rate ratio of a second hip fracture compared to the general population in Japan is higher in patients with an initial hip fracture under 75 years of age than that in those 75 years or older. In a Danish study, age- and gender-specific incidence rates (per 1,000 person-years) in women were 40, 51, 62, and 73 in the age groups 60–69, 70–79, 80–89, and ≥90 years, respectively [14]. Although the incidence rates of a second hip fracture in the Japanese and Caucasian populations are thought to be equal [16], there are differences in the population over 70 years of age, possibly due to a lower hip-fracture incidence in the Japanese population compared to that in northern Europe.

In this study, second hip fractures most frequently occurred within 32 weeks after the first hip fracture. The rate of sustaining a second hip fracture in a previous Japanese study tended to rise during the first 8 months after the first hip fracture and then to plateau [16]. A recent nationwide study in Denmark with a large number of hip-fracture patients demonstrated that the risk of a second hip fracture was increased almost 12 times at 1 month and more than doubled at 1 year; however, the risk remained significantly elevated until 15 years of follow-up [14].

These findings indicate that the early period of 6 months after the first fracture is a window of opportunity to execute a strategy for fracture prevention.

It has been reported that a previous fracture at any site is an important risk factor for future fractures [17]. Although the risk factors for hip fractures have been well defined in Caucasian subjects, only two epidemiological studies have examined risk factors for hip fractures in Japanese subjects [18, 19]. In the current study, body weight was a risk factor for a second hip fracture; however, age and other comorbidities were not associated with this risk. The study by Yamanashi et al. [16] demonstrated that senile dementia and Parkinson disease are important risk factors for second hip fractures and that prefracture ambulatory ability was similar between the unilateral and bilateral hip-fracture groups. A large cohort Danish study demonstrated that prior fractures, alcoholism, living alone, higher income, and advanced age are risk factors for second hip fractures [14]. Lonnroos et al. [15] found no significant risk of a second hip fracture with multiple comorbidities including dementia, whereas Berry et al. [2] reported a significantly increased risk in patients with a high level of functioning compared to those with moderate functioning. On the other hand, Chapurlat et al. [20] found that walking for exercise, which is an indirect marker for functional status, was a protective predictor. The explanation for these discrepancies might be caused by differences in the definition of comorbidity used in the various studies [14].

It is reported that the vast majority of patients who experience a hip fracture do not take antiosteoporotic therapy after the fracture [7, 8]. Among patients who begin antiresorptive osteoporosis treatment after fracture, the adherence to treatment decreases over time and remains suboptimal [8, 21]. Inadequate treatment after the first hip fracture became evident in the current study. In the current study we also found that patients undergoing osteoporotic therapy were more likely to sustain a new fracture than those not undergoing pharmacotherapy. This is probably due to the fact that more fractures occurred in those with severe osteoporosis; therefore, there was an increased likelihood of prescription of pharmacotherapy. It was not determined if prescribing antiosteoporosis drugs during the 1-year posthospitalization period was effective for fracture risk reduction. It is now known that oral bisphosphonate treatments for 3 years [22] or an annual infusion of zoledronic acid for 1.9 years [23] after repair of a hip fracture is associated with a reduction in the rate of new clinical fractures including hip fracture [22] as well as an improvement in survival [23].

There are some limitations to the current study. First, we estimated the risk of sustaining a second hip fracture based

on hospital records from the treating hospital and questionnaires from the patients and calculated rate ratios based on reported age-specific incidence rates derived from a different research method. Because mortality is increased after a hip fracture, this approach underestimates the true incidence and might lead to biased estimates. Although the mortality in this study was much lower than that reported previously, 304 patients were lost to follow-up and their true life span was unknown. Since further follow-up was difficult, this is a limitation of this study; therefore, the true mortality of this study must be interpreted with caution. Second, we included only female patients ≥ 65 years. It is well known that mortality and prognoses are poorer in male versus female patients, and this might affect our results. However, this effect would be limited since the number of female patients with a hip fracture is 3.8 times that of male patients in Japan [24]. Third, we collected data based on admission records and therefore could not fully eliminate patients with additional hip fractures treated at other hospitals. Each rural hospital from where our data originate is the main hospital in its region and has orthopedic specialists. Thus, most patients sustaining fractures visit these hospitals, and the number of patients with an additional hip fracture who are missed would be limited. However, the possible bias introduced by this would underestimate the fracture incidence. A lack of sufficient validation is a potential weakness. Unfortunately, we were not able to further validate our data. Finally, we could not compare the BMD between patients with and without a subsequent hip fracture since BMD was measured in only 314 patients. Although some reports have suggested that BMD between patients with and without an additional hip fracture was similar [10], another study showed that patients with a lower BMD are more likely to sustain an additional hip fracture [20].

In conclusion, the current study discovered a high risk of a subsequent fracture after an initial hip fracture and that the treatment for patients after the first hip fracture is not entirely adequate. Since hip-fracture patients are the most plausible candidates in the prevention of subsequent fractures, prescribing appropriate osteoporosis treatments is essential along with more aggressive interventions for preventing falls.

Acknowledgments The authors sincerely acknowledge the staff members of the hospitals that cooperated with this Prevention of Second Hip Fracture (POSHIP) study. The authors also acknowledge the Japanese Society for Fracture Repair. The authors express their sincere appreciation to Ms. Kaoru Yamabe and Ms. Machiko Abe for their help in the analyses. The authors also acknowledge Ms. Ryoko Ikehara for her secretarial assistance. This study was mainly supported by a grant from the Japanese Society for Fracture Repair and partially supported by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (21-shi, 23-22 Choujyu Iryou).

References

1. Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, Okano T, Katagiri H, Yamamoto K, Teshima R (2009) Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int* 20:543–548
2. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, McLean RR, Lu M, Cupples LA, Shaffer ML, Beiser AL, Kelly-Hayes M, Kiel DP (2007) Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 167:1971–1976
3. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Morin S, Hanley DA, Papaioannou A (2009) Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 302:883–889
4. Melton LJ 3rd, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, Therneau TM, Leibson CL (2009) Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int* 20:687–694
5. Abrahamsen B, Vestergaard P (2009) Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997–2006. *Osteoporos Int* 21:373–380
6. Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K (2009) Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 4:71–77
7. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Levin R, Stedman MR, Choudhry NK, Solomon DH (2008) Trends in drug prescribing for osteoporosis after hip fracture, 1995–2004. *J Rheumatol* 35:319–326
8. Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B (2009) Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 20:299–307
9. Boston DA (1982) Bilateral fractures of the femoral neck. *Injury* 14:207–210
10. Dretakis KE, Dretakis EK, Papakitsou EF, Psarakis S, Steriopoulos K (1998) Possible predisposing factors for the second hip fracture. *Calcif Tissue Int* 62:366–369
11. Dinah AF (2002) Sequential hip fractures in elderly patients. *Injury* 33:393–394
12. Shabat S, Gepstein R, Mann G, Kish B, Fredman B, Nyska M (2003) The second hip fracture—an analysis of 84 elderly patients. *J Orthop Trauma* 17:613–617
13. Melton LJ III, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, Riggs BL (1982) Hip fracture recurrence. A population-based study. *Clin Orthop Relat Res* 167:131–138
14. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P (2009) Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169, 145 cases during 1977–2001. *J Bone Miner Res* 24:1299–1307
15. Lonnroos E, Kautiainen H, Karppi P, Hartikainen S, Kiviranta I, Sulkava R (2007) Incidence of second hip fractures. A population-based study. *Osteoporos Int* 18:1279–1285
16. Yamanashi A, Yamazaki K, Kanamori M, Mochizuki K, Okamoto S, Koide Y, Kin K, Nagano A (2005) Assessment of risk factors for second hip fractures in Japanese elderly. *Osteoporos Int* 16:1239–1246
17. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M (2000) 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
18. Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, Yoshimura N, Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamura T, Yoh K, Inoue T, Hosoi T, Orimo H (1997) Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone* 21:461–467
19. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K (1997) Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 12:998–1004
20. Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M, Stone K, Cummings SR (2003) Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 14:130–136
21. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, Deswaef A, Verpooten GA, Reginster JY (2008) Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 90:2142–2148
22. Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, Furuichi I, Doiguchi Y, Aoyagi K, Shindo H (2011) Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. *Osteoporos Int*. doi: 10.1007/s00198-011-1556-7
23. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S (2007) Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357(18):1799–1809
24. Hagino H, Sakamoto K, Harada A, Nakamura T, Mutoh Y, Mori S, Endo N, Nakano T, Itoi E, Kita K, Yamamoto N, Aoyagi K, Yamazaki K (2010) Nationwide one-decade survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci* 15:737–745

沖縄県における大腿骨近位部骨折の実態

高江洲 美 香* 大 湾 一 郎* 石 原 昌 人* 翁 長 正 道*
 当 真 孝* 比 嘉 勝 一 郎* 照 屋 善 光* 宮 田 佳 英*
 浦 崎 康 達* 喜 友 名 翼* 金 城 聡* 呉 屋 五 十 八*
 山 川 慶* 伊 志 嶺 博* 浦 崎 賢 演* 仲 間 靖*
 新 垣 薫* 砂 辺 完 和* 米 須 寛 朗* 長 嶺 順 信*
 吉 川 朝 昭* 工 藤 啓 久* 林 か お り* 比 嘉 丈 矢*
 神 谷 武 志* 坂 元 秀 行* 新 垣 和 伸* 新 垣 晴 美*
 玉 那 覇 裕 子* 金 谷 文 則*

Epidemiological Characteristics of Hip Fractures in Okinawa

Mika Takaesu*, Ichiro Owan*, Masato Ishihara*,
 Masamichi Onaga*, Takashi Toma*, Shoichiro Higa*,
 Yoshimitsu Teruya*, Yoshihide Miyata*, Kotatsu Urasaki*,
 Tasuku Kiyuna*, Satoshi Kinjo*, Isoya Goya*,
 Chikashi Yamakawa*, Hiroshi Ishimine*, Kenhiro Urasaki*,
 Yasushi Nakama*, Kaoru Arakaki*, Sadakazu Sunabe*,
 Hiroaki Komesu*, Junshin Nagamine*, Tomoaki Yoshikawa*,
 Hirohisa Kudo*, Kaori Hayashi*, Takeya Higa*,
 Takeshi Kamiya*, Hideyuki Sakamoto*, Kazunobu Arakaki*,
 Harumi Arakaki*, Yuko Tamanaha*, and Fuminori Kanaya*

平成 21 年 9 月～平成 22 年 1 月に沖縄県内の 21 施設において、大腿骨近位部骨折の診断で入院加療を行った 50 歳以上の患者 311 例を対象に、性別、年齢、骨折型、受傷場所、内科合併症の有無、受傷時間帯、骨粗鬆症性骨折の既往と、骨粗鬆症治療薬の服用の有無について調査を行った。症例数は 311 例で、男性 64 例、女性 247 例、平均年齢 82.4 歳、骨折型は頸部 155 例、転子部 153 例、受傷場所は屋内 160 例、屋外 69 例、施設内 79 例であった。264 例は合併症を有し、認知症の合併が 105 例と最も多く、次いで高血圧、脳血管障害の順であった。受傷は 6 時～11 時の時間帯が最も多く、次いで 12 時～17 時、24 時～5 時の順であった。全体の 35% に骨粗鬆症性骨折の既往を認めたと、骨粗鬆症の治療が行われていたのは全体の 12.8% であった。骨折の既往や認知症は骨折・転倒リスクの 1 つであり、リスクを有する高齢者への骨折予防の取り組みが必要と思われた。

We investigated the epidemiological data of patients with hip fractures from September 2009 to January 2010. A total of 21 hospitals with orthopedic wards in Okinawa were enrolled in this study. Patients aged 50 years and older were included, and data collected were age, gender, body mass index, fracture type, injury location, complicating disease, previous insufficiency fractures, and osteoporosis medication.

The number of hip fractures was 311 in total, 64 men, and 247 women with a mean age of 82.4 years. Of all hip fractures, 155 cases were cervical, and 153 cases were trochanteric fractures, 160 fractures occurred indoors, and 69 fractures outdoors, and 79 fractures occurred in hospitals or nursing homes, 264 fractures had some complicating disease, such as dementia, hypertension, and cerebral vascular disease in descending order of frequency. Hip fractures most frequently occurred for 6 to 11 am. Thirty-five% had previous osteoporotic fractures, and only 12.8% of patients received medication for their osteoporosis. Orthopedic surgeons and general practitioners have the opportunity to improve this situation by treating their patients, and appropriate countermeasures are required for aged individuals with dementia to decrease hip fractures.

Key words : hip fracture (大腿骨近位部骨折), osteoporosis (骨粗鬆症), Okinawa (沖縄県)

* 沖縄県高齢者転倒・骨折予防研究班 Okinawa Fall and Fracture Prevention Research Group, Okinawa, Japan

はじめに

骨粗鬆症に対する社会的関心の高まりと共に、受療率の増加や骨折発生率の低下が期待されるが、その実態は明らかではない。高齢者の Activity of daily living や Quality of life を維持するためには、骨粗鬆症性骨折、とくに大腿骨近位部骨折の予防対策が必須である。今回、骨折の予防対策を講じるために、骨折の発生状況と骨折患者における骨粗鬆症薬の服薬状況などについて調査を行った。

対象と方法

平成 21 年 9 月～平成 22 年 1 月に沖縄県内の 21 施設で大腿骨近位部骨折と診断された 50 歳以上の患者 311 例を対象に、性別、年齢、Body mass index (BMI)、骨折型、受傷場所、内科合併症の有無、受傷時間帯、多部位の骨粗鬆症性骨折の既往と骨粗鬆症治療薬の服薬の有無について調査を行った。

受傷場所は屋内、屋外、病院や介護施設などの施設内に分類し、受傷時間帯は 6 時～11 時、12 時～17 時、18 時～23 時、24 時～5 時の 3 つに分類した。内科合併症の有無や骨粗鬆症性骨折の既往及び骨粗鬆症治療薬服用の有無は、本人あるいは家族に聞き取り調査を行った。骨折の既往を確認するために単純 X 線の撮影は行っていない。

結 果

1. 性別 男性 64 例、女性 247 例で男性：女性の割合は 1：3.9 であった。
2. 年齢 平均年齢は、男性 79.0 歳、女性 83.4 歳であった。男女を合わせた年齢階級ごとの患者数は 85 歳～90 歳が最も多かった (図 1)。
3. BMI 平均身長は男性 158.3cm、女性 145.9cm、平均体重は男性 51.6kg、女性 46.7kg で、平均の BMI は $21.7\text{kg}/\text{m}^2$ 、階級別では $20\sim 25\text{kg}/\text{m}^2$ が最も多かった (図 2)。
4. 骨折型 骨折型は、頸部 155 例、転子部 153 例とほぼ同数であり、不明は 3 例であった。骨折型別平均年齢は、頸部骨折 80.8 歳、転子部骨折 84.1 歳であった。
5. 受傷場所 受傷場所は、屋内 160 例、屋外 69 例、施設内 79 例、不明 3 例と、屋内での受傷が

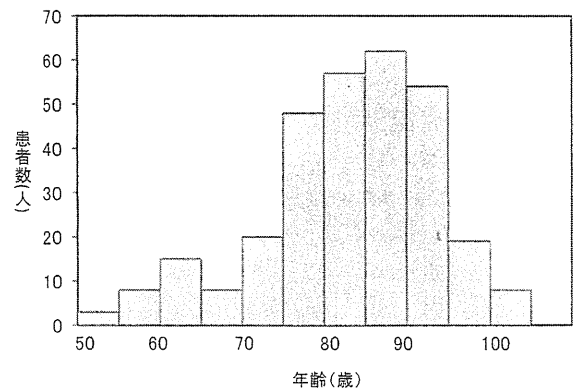


図 1 年齢階級別患者数
5 歳階級ごとに患者数を比較したところ、85～90 歳で最も患者数が多く認められた。

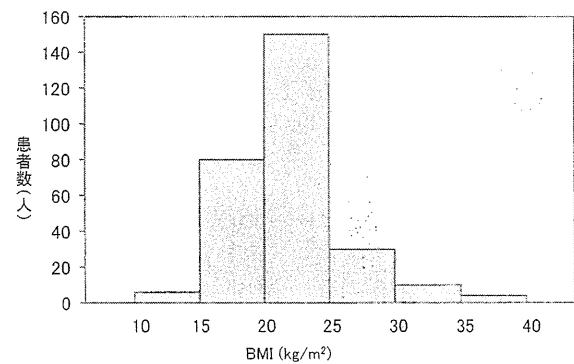


図 2 BMI 階級別患者数
すべての患者で BMI を計算し、 $5\text{kg}/\text{m}^2$ ごとに患者数を比較したところ、 $20\sim 25\text{kg}/\text{m}^2$ が最も多く、次いで $15\sim 20\text{kg}/\text{m}^2$ が多かった。

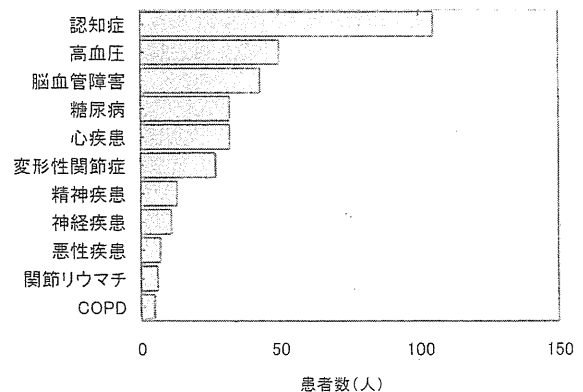


図 3 合併症別患者数
合併症で最も多かったのは認知症で、次いで高血圧、脳血管障害が上位を占めた。

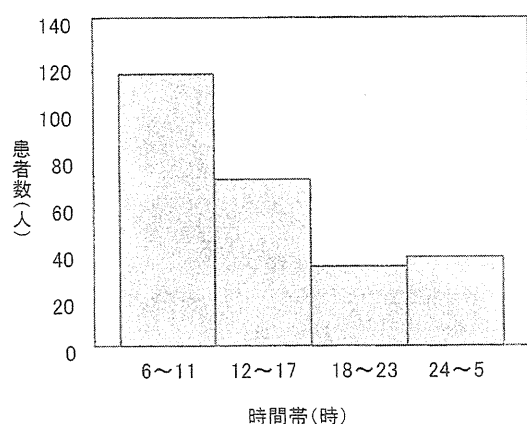


図4 受傷時間帯別受傷数
受傷時間は朝6時から11時が最も多かった。

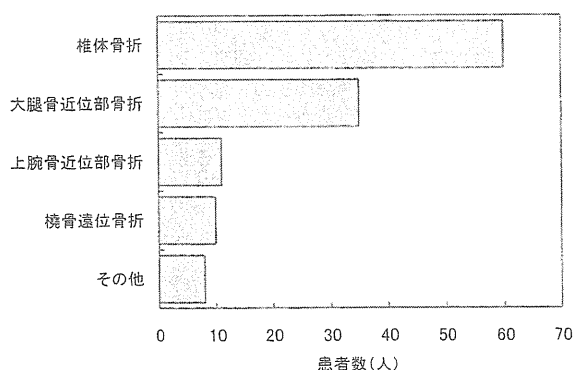


図5 骨粗鬆症性骨折の既往
全体の35%に脆弱性骨折の既往を認めた。
椎体骨折が最も多く、大腿骨近位部骨折の既往は11%にみられた。

最も多かった。

6. 内科合併症 合併症有りは264例、無しは41例、不明6例で、認知症が最も多かった(図3)。
7. 受傷時間帯 受傷時間は午前6時から11時に多くみられた(図4)。
8. 骨粗鬆症性骨折の既往 骨粗鬆症性骨折の既往有りは109例で、無しは193例、不明9例であった(図5)。
9. 骨粗鬆症治療薬の服用 骨粗鬆症治療薬を服用していたのは40例で、263例は治療歴がなかった。

考 察

沖縄県における大腿骨近位部骨折の調査は、1987年から1990年にかけてYoshikawaら⁵⁾が、2004年

にArakakiら⁶⁾が全数調査を行っている。この2つの報告によると、骨折の発生件数は1987/1988の469件から2004年の1349件へと大幅な増加を認めている。両者の年齢構成人口を同じにしても2004年の発生率が2倍近くになることから、2004年における発生数の増加は高齢者人口の単なる増加によるものではないことが考えられる。2004年の高齢者は1987/88年の高齢者よりも骨折しやすいということになるが、これがどのような因子によるものなのかは不明である。このため、今回の調査においては受傷患者の特徴を明らかにするために、内科合併症の有無や受傷時間帯、骨粗鬆症性骨折の既往の有無などについて調査を行った。

本研究で明らかになった受傷患者あるいは受傷状況の特徴として次の5つがある。まず第1に、大腿骨近位部骨折の受傷者には認知症の合併率が高いことが挙げられる。受傷患者の34%が認知症を合併しており、内科合併症の中では最も高い合併率であった。認知症は転倒・骨折リスクの1つであり、認知症患者に対する転倒予防の強化が今後ますます重要になると考えられた。ただし、本研究の認知症の判定は患者家族への聞き取り調査によるもので、明確な基準があつての判定ではない。実際に明確な基準の下に認知症の判定を行い、さらに認知症の有無によるコホート研究で骨折に対する認知症の絶対危険度を明らかにする必要がある。

第2に、骨折の発生は午前中(6時~11時)に多いことが挙げられる。骨折の発生は以前より午前中に多いことが指摘されていたが、本研究はそれを証明したことになる。なぜ午前中に多いのか、多くの人が動き出す時間帯だからなのか、眠剤等の内服薬が何らかの影響を及ぼしているのか、今後詳細な検討が必要である。

第3に、骨粗鬆症性骨折の既往が多いことが挙げられる。骨粗鬆症性骨折は重要な骨折リスク因子の1つである。受傷患者の35%に骨折の既往が認められることから、骨粗鬆症性骨折をきたした患者を対象に大腿骨近位部骨折予防のための治療あるいは転倒予防を精力的に行っていく必要がある。

第4に骨粗鬆症治療薬の服用者の割合が低いことが挙げられる。受傷患者のうち、骨粗鬆症治療薬を服用していた患者は12.8%で、骨粗鬆症性骨折の既往がある患者での服薬率も22%に過ぎなかった。今後、医療者、特に整形外科医に骨粗鬆症治療薬に対する認

識を高める必要があると思われた。

第5に、これは沖縄県の骨折受傷者だけに限定される特徴であるが、頸部/転子部骨折比がほぼ1で、他県と比較して頸部骨折患者の割合が高いことが挙げられる。2009年の日整会による全国調査では頸部/転子部比は0.93であった³⁾。一般に転子部骨折は重度の骨粗鬆症患者に多くみられることから、沖縄県では重症な骨粗鬆症患者が少ない可能性が考えられた。

よりの確な予防対策を講じるためには、今後さらに大腿骨近位部骨折患者の詳細な調査が必要である。

参 考 文 献

- 1) Arakaki, H., et al.: Epidemiology of hip fractures in Okinawa, Japan. J. Bone Miner. Metab. Published online: 04 September 2010.
- 2) 松下 隆, 渡部欣忍: 大腿骨頸部/転子部骨折診療ハンドブック, pp.1-23. 東京, 南江堂, 2009.
- 3) 日本整形外科学会骨粗鬆症委員会: 大腿骨近位部骨折の治療状況調査 (2009年発生分に関する報告書).
- 4) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会編集: 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン, pp.28-41. 東京, 南江堂, 2005.
- 5) Yoshikawa, T., et al.: Epidemiology of osteoporosis in Okinawa. J. Bone Miner. Metab., 9(Suppl): 135-145, 1991.

大腿骨近位部骨折例における受傷前 ADL と認知症の検討

喜友名 翼* 大 湾 一 郎* 石 原 昌 人* 高江洲 美 香*
翁 長 正 道* 当 真 孝* 比 嘉 勝一郎* 照 屋 善 光*
宮 田 佳 英* 浦 崎 康 達* 伊 佐 智 博* 呉 屋 五十八*
親 川 知* 稲 田 望* 島 袋 孝 尚* 伊志嶺 博*
浦 崎 賢 演* 仲 間 靖* 渡 辺 美 和* 砂 辺 完 和*
米 須 寛 朗* 長 嶺 順 信* 吉 川 朝 昭* 久保田 徹 也*
金 城 忠 克* 奥 間 英一郎* 上 原 史 成* 新 垣 晴 美*
玉那覇 裕 子* 金 谷 文 則*

Pre-fracture Activities of Daily Living and Cognitive Status in Hip Fracture Patients

Tasuku Kiyuna*, Ichiro Owan*, Masato Ishihara*,
Mika Takaesu*, Masamichi Onaga*, Takashi Toma*,
Shoichiro Higa*, Yoshimitsu Teruya*, Yoshihide Miyata*,
Kotatsu Urasaki*, Tomohiro Isa*, Isoya Goya*,
Tomo Oyakawa*, Nozomu Inada*, Takanao Shimabukuro*,
Hiroshi Ishimine*, Kenhiro Urasaki*, Yasushi Nakama*,
Miwa Watanabe*, Sadakazu Sunabe*, Hiroaki Komesu*,
Junshin Nagamine*, Tomoaki Yoshikawa*, Tetsuya Kubota*,
Tadakatsu Kinjo*, Eiichiro Okuma*, Fuminari Uehara*,
Harumi Arakaki*, Yuko Tamanaha*, and Fuminori Kanaya*

大腿骨近位部骨折受傷患者の特徴を明らかにするために、受傷前の日常生活動作（以下 ADL）のレベルと認知症の有無について調査を行った。対象は 2009 年 9 月から 2010 年 1 月までの期間に、沖縄県内の 21 施設で大腿骨近位部骨折の診断で入院加療を行った 310 人で、受傷前 ADL を Barthel index で、認知症の有無と程度を改訂版長谷川式認知症スケール（以下 HDS-R）で評価した。受傷前 ADL は Barthel index で満点が 31%、ある程度の自立が期待できる 60 点以上が 64% で、年齢と Barthel index には相関係数 -0.369 の負の相関が認められた。HDS-R で 14 点以下を認知症有りと判断すると、52% に認知症が認められ、4 点以下の高度認知症は 27% であった。HDS-R と年齢には相関係数 -0.493 の負の相関が認められた。Barthel index と HDS-R には相関係数 0.681 の正の相関関係が認められた。認知症の程度が高度になるにつれ Barthel index の点数が 60 点未満の者を多く含むようになり、逆に認知症を認めない者ではその多くが Barthel index の点数は 60 点以上であった。

The aim of this study was to investigate the pre-fracture activities of daily living (ADL) level including ambulatory status and cognitive status of patients with hip fractures. ADL level was measured by Barthel index, and cognitive status was measured by the revised Hasegawa Dementia Scale (HDS-R). A total of 21 hospitals with orthopedic wards located in Okinawa were enrolled from September 2009 to January 2010. The number of patients was 310 (64 men and 246 women), and the age of patients ranged from 50 to 102 years old with a mean age of 82.4 years old. The percentage of patients who scored 60 points or more on the Barthel Index was 64%, and that of patients who scored 14 points or less on HDS-R was 52%. HDS-R score correlates positively not only with the score of Barthel index but also with gait ability. Therefore, we can conclude that the characteristics of patients with hip fractures were relatively higher ADL level without cognitive impairment or relatively lower ADL level with cognitive impairment.

Key words : hip fracture (大腿骨近位部骨折), cognitive impairment (認知症), activities of daily living (ADL)

* 沖縄高齢者転倒・骨折予防研究班 Okinawa Fall and Fracture Prevention Research Group, Okinawa, Japan

はじめに

認知症は転倒の主要なリスク因子の1つと報告されているが、大腿骨近位部骨折患者における認知症の有病率は十分検討されていない。本邦では鷺見ら⁷⁾が76人の患者を対象に調査し、大腿骨近位部骨折患者における認知症有病率は75%との報告があるのみである。

今回、私たちは沖縄県内の21施設で入院加療を行った大腿骨近位部骨折患者を対象に認知症の有病率を明らかにすると共に骨折受傷前の日常生活動作 (ADL) に関する調査を併せて行った。

対象と方法

2009年9月から2010年1月に沖縄県内の21施設において、大腿骨近位部骨折の診断で入院加療を行った50歳以上の患者310例を対象とした。平均年齢は82.4歳、性別は男性64例、女性246例で、大腿骨頸部骨折が155例、大腿骨転子部骨折が153例であった。

受傷前 ADL は、入院時に患者あるいは家族から聞き取り調査を行い、Barthel index³⁾ で評価した。認知症の有無、程度に関しては、患者の状態が良好な時に改訂版長谷川式認知症スケール (以下 HDS-R) を用いて評価した。HDS-R は30点満点で、21~30点を正常、15~20点を認知症疑い、10~14点を軽~中等度認知症、5~9点を中~高度認知症、4点以下を高度認知症と判定した²⁾。HDS-R の点数分布、HDS-R と年齢、HDS-R と Barthel index、HDS-R と歩行能力との関係について検討を行った。歩行能力は Barthel index の歩行点数 (0点: 歩行不能、5点: 車いすの操縦可能、10点: 最小限の介助や監視下で歩行可能、15点: 介助や監視なしで少なくとも45mは歩行可能) を用いて評価した。

結 果

受傷前 Barthel index の点数分布 (図1) は、満点が91例 (31%)、90点以上が128例 (43%)、60点以上が189例 (64%) で ADL のレベルは比較的保たれている者が多かった。年齢があがるほど Barthel index の点数は低下し、年齢と Barthel index の間 (図2) には相関係数 -0.369 の弱い負の相関が認められた。入院中の HDS-R (図3) は、正常が108例 (35%)、14点以下で認知症ありと判定されたものが

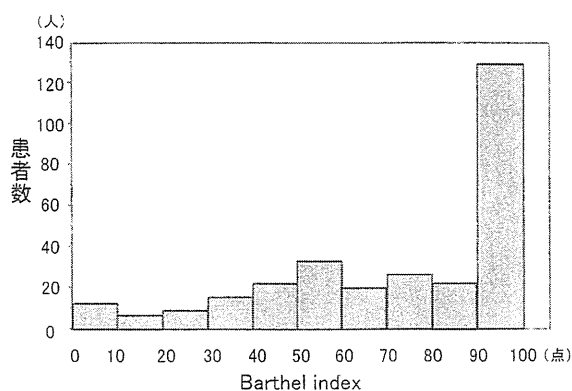


図1 受傷前 Barthel index
Barthel index の点数分布は、90点以上が全体の43%を占め、ADLのレベルは比較的保たれている者が多かった。

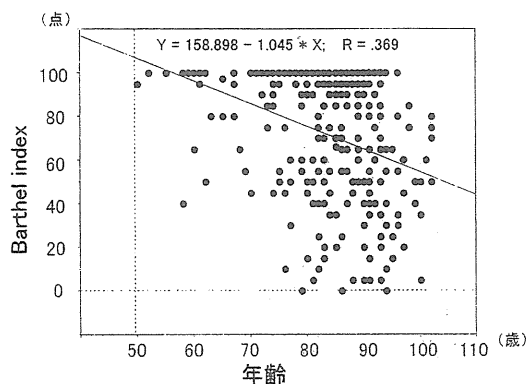


図2 Barthel index と年齢
Barthel index と年齢は負の相関関係を認めた。

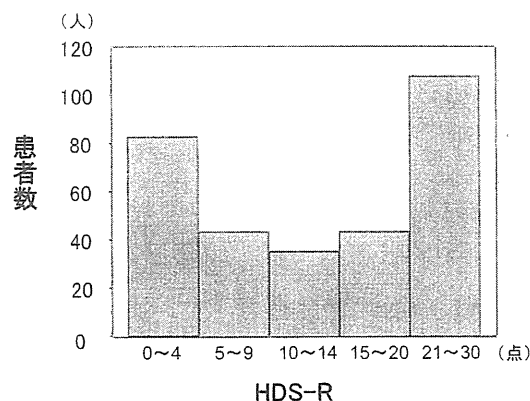


図3 入院中 HDS-R
HDS-R のグループ別患者数。認知症有り (14点以下) と判定されたのは全体の52%を占めていた。

161例 (52%) であった。HDS-R と年齢 (図4) との間にも相関係数 -0.493 の負の相関が認められた。Barthel index と HDS-R (図5) との間には、相関

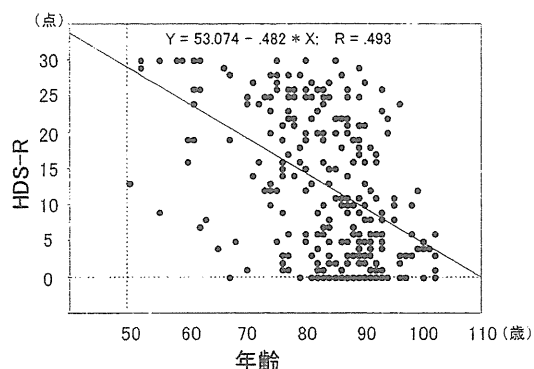


図4 入院中 HDS-R と年齢
HDS-R と年齢は負の相関を認めた。

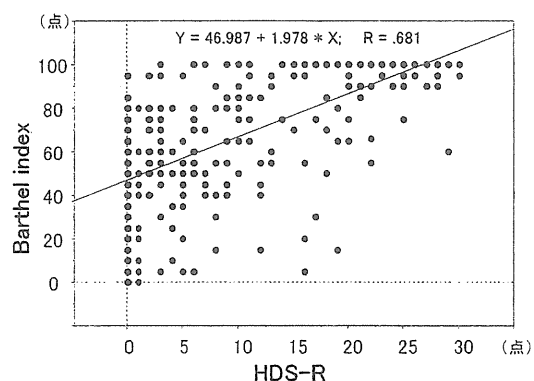


図5 入院中 Barthel index と HDS-R
Barthel index と HDS-R は相関係数 0.681 の正の相関を認め、HDS-R があがるにつれて Barthel index は上昇した。

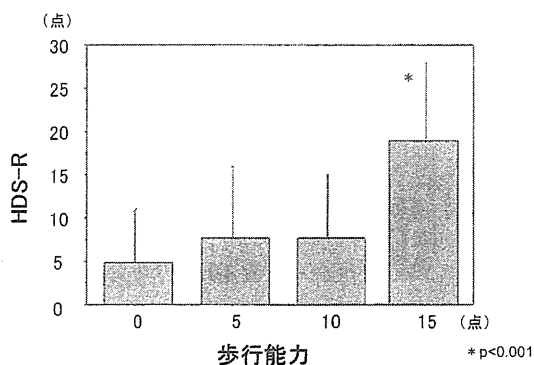


図6 HDS-R と歩行能力の関係
Barthel index の歩行点数が 0, 5, 10 点の患者群よりも、15 点の満点の患者群で有意に HDS-R の点数が高値であった。

係数 0.681 の正の相関が認められた。HDS-R と歩行能力 (図6) の関係では、歩行点数が 0, 5, 10 点の患者群よりも、15 点の患者群で HDS-R は有意に高い点数であった。(Tukey-Kramer 法, $P < 0.0001$)

考 察

大腿骨近位部骨折の発生率は加齢に伴い指数関数的に増加することが知られている。日本整形外科学会骨粗鬆症委員会による大腿骨近位部骨折の治療状況調査 (2007 年発生分) によると、患者数は 70 歳以降に急増し、男性では 80~85 歳、女性では 85~90 歳の年齢階級にピークがあることが報告されている。本研究の対象者においても患者数のピークは 85~90 歳で、平均年齢は 82.4 歳であった。

最も患者数が多いのは 80 歳代であることから、80 歳代の高齢者を対象にした転倒・骨折予防を講ずるべきであるが、実際にはこの年代で骨粗鬆症の治療を行っている者は多くはない。大腿骨近位部骨折の発生率を低下させるためには 80 歳以降の高齢者に対しても積極的な骨折予防対策が必要である。しかし、80 歳代の高齢者全員を対象にすることは不可能であり、より転倒・骨折リスクの高い高齢者の抽出が不可欠である。

薬物治療の開始基準としては、WHO 骨折リスク評価ツールである FRAX が臨床応用されているが、80 歳以上になるとほぼすべての高齢者で骨粗鬆症性の骨折リスクが 20% を超えてしまい、治療すべき患者の選択には役立たない¹⁾。転倒・骨折リスクの高い高齢者の抽出を効果的に行うには、80 歳以降の高齢者にも適応可能な、新たな転倒・骨折リスクの評価ツールが必要になる。私たちはこのようなツールの開発を目指しており、本研究では大腿骨近位部骨折患者の特徴を明らかにすることを目的に、歩行能力や日常生活動作の自立度、認知症の有無や程度について調査を行った。

転倒のリスク因子として、転倒の既往、歩行能力の低下、バランス機能の低下、視力・聴力低下、認知機能の低下など多数の要因が指摘されている。本研究で用いた Barthel index は基本的な日常生活動作の自立度を示す指標で、食事、車いすとベッド間の移動、整容、トイレ動作、入浴、平地歩行、階段昇降、更衣、排便・排尿コントロールの 10 項目から構成される。このうち、食事と排便・排尿コントロールを除く 7 項

目は、歩行能力やバランス機能に関与し、転倒リスクと関連があると考えられる。Barthel index の点数によって転倒頻度に差が生じるか、今後の検討が必要である。Granger らは Barthel index の評価として、60 点以上をある程度の自立が期待できる点数とし、21~40 点を重度の障害、20 点以下を全介助状態と分類した。本研究の結果では、90~100 点が 43%、60 点以上が 64% を占めており、全体の 2/3 では自立した行動がある程度可能であったと思われる。

一般に大腿骨近位部骨折患者では、受傷前の歩行能力は比較的保たれているという報告が多い。大関らは、屋内歩行レベルを含めて 141 例中 129 例 (91%)⁵⁾ が、里中らは介助歩行を含め 171 例中 156 例 (91%)⁶⁾ が受傷前の歩行は可能であったと報告している。本研究では、Barthel index の平地歩行の項目で歩行能力を評価したところ、介助や監視なしで少なくとも 45m 歩行可能な者 (15 点) は 296 人中 145 人 (49%)、最小限の介助や監視下で歩行可能な者 (10 点) を含めると 296 人中 240 人 (81%) で受傷前の歩行が可能であった。

認知症に罹患すると転倒に対する危険察知能力が低下することから、認知症は転倒のリスク因子の 1 つに含まれている⁷⁾。本研究では、HDS-R を用いて大腿骨近位部骨折患者における認知症の有病率を検討した。認知症と判定した患者 (HDS-R の点数が 14 点以下) の割合は 52% で、認知症疑い (15~20 点) を含めたときの有病率は 65% であった。HDS-R と Barthel index には中等度の相関 (相関係数 0.681) が認められ、認知症の程度が高度になるにつれ、Barthel index の点数が 60 点未満の者を多く含むようになり、逆に認知症を認めない者 (HDS-R が 21 点以上) ではその多くが Barthel index の点数は 60 点以上であった (図 5)。以上の結果より大腿骨近位部骨折は、ADL が比較的保たれていて認知症を有しないもの、あるいは ADL が低下し、認知症を有する者に発生しやすいと考えられた。

本研究は大腿骨近位部骨折患者における認知症の有病率を検討したが、認知症によって大腿骨近位部骨折のリスクがどの程度増加したかを明らかにするために

は、認知症の有無によって大腿骨近位部骨折の発生率に差が生じるかのコホート研究が必要である。

本研究の対象者は、ある期間内に大腿骨近位部骨折の診断で沖縄県内の 21 施設で入院加療を行った 50 歳以上の患者全員である。都市部の病院だけでなく離島の病院も含んでおり、患者の選択バイアスは働いていないと考えられる。認知症の判定は骨折の治療が一段落し、患者の状態が良好な時に行ったが、病院内という非日常的な空間で、なおかつ骨折・手術後という特殊な条件下での調査であり、HDS-R による認知症判定の信頼性や妥当性については今後の検証が必要である。

結 語

① 沖縄県内の大腿骨近位部骨折患者を対象に、受傷前 ADL (Barthel index) と認知症 (HDS-R) に関する調査を行った。

② Barthel index で自立度が高いと判断されたのは全体の 64% であった。

③ HDS-R で認知症と判定されたのは全体の 52% を占め、認知症の程度が高度になるほど ADL の低下が認められた。

参 考 文 献

- 1) 萩野 浩, 片桐浩史, 伊藤靖代: FRAX の効用と今後の課題 整形外科領域. *Clinical Calcium*, 19: 1735-1741, 2009.
- 2) 加藤伸司ら: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌*, 11: 1339-1347, 1991.
- 3) Mahoney, F. I., Barthel, D.: Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md. State Med. J.*, 14: 61-65, 1965.
- 4) Nevitt, M. C., Cummings, S. R., Hudes, E. S.: Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J. Gerontol.*, 46(5): M164-170, 1991.
- 5) 大関 覚, 安倍聡弥, 加藤寿陽: 大腿骨近位部骨折の長期生命予後とその影響因子. *関節外科*, 23: 1538-1540, 2004.
- 6) 里中東彦ら: 三重県紀南地域における高齢者大腿骨近位部骨折の検討. *中部整災誌*, 52: 935-936, 2009.
- 7) 鷺見幸彦ら: 大腿骨頸部骨折における痴呆症の検討. *Osteoporosis Japan*, 13: 156, 2005.

2. 骨形態計測の基本とその意義

山本 智章*

骨形態計測法 (bone histomorphometry) は骨組織の定量的な研究手法であり、顕微鏡観察から組織学的に構造指標とリモデリング指標が得られるため、動物実験やヒト骨代謝性疾患の臨床診断に用いられている。実験動物では薬剤の効果判定や病態モデル解析に用いられ、臨床では慢性腎疾患に伴う骨・カルシウム代謝異常 (CKD-MBD) において、病態診断や骨粗鬆症治療薬の作用メカニズムの解明や副作用の診断にも重要な検査方法となる。

Morphological analysis of bone dynamics and metabolic bone disease.

Bone histomorphometry : The basic methods and role of bone research and clinical significance.

Niigata bone science institute/Department of Orthopaedic Surgery, Niigata Rehabilitation Hospital.

Noriaki Yamamoto

Bone histomorphometry is a quantitative evaluation of bone tissue, which provides bone structure and remodeling parameters. Bone histomorphometry is widely used in not only experimental animal model, but also in the diagnosis for chronic kidney disease-mineral and bone disorder patients and the evaluation of drug effects for osteoporosis.

はじめに

骨の代謝は、破骨細胞による骨吸収と連動した骨芽細胞群による骨形成の一連の活動が基本として営まれており、この代謝メカニズムをリモデリ

ング remodeling と呼ぶ¹⁾。骨形態計測法は骨組織を直接的に評価する方法で、大きな特徴として、脱灰しない標本で骨組織の質的狀態を観察することと、骨を採取する前に骨標識 labeling をす

*新潟骨の科学研究所¹⁾ 新潟リハビリテーション病院整形外科²⁾ (やまもと・のりあき)

ることで組織レベルでのリモデリングの動態を定量的に評価することが可能となることである²⁾。動物実験における骨代謝研究での役割は大きく、病態モデルの研究や薬剤の有効性の判定においては必須の評価方法である³⁾。骨代謝マーカーの登場によってヒト臨床における骨形態計測の必要性は限定されるが、直接骨組織を観察して定量評価することで得られる情報は多く、本稿では本手法についての基本的な内容について概説する。

骨形態計測法の手技

骨形態計測はヒトや動物など生体への標識を行った後に骨の摘出、標本作成、計測、データ解析の順に進めていく。標識はヒトではテトラサイクリン系の抗生物質(アクロマイシン®Vなど)を、間隔をあけて2回投与する。動物実験では1回目と2回目の標識を区別するためカルセインなど複数の標識剤を組み合わせる用いる場合もある。また動物実験における標識剤の投与間隔については、小動物の場合には週齢によって代謝回転が大きく異なるため標識が重なることや、脱落(escape)しないように、週齢に応じて適切な間隔を

設定する必要がある。摘出骨は主に70%エタノールにて固定され、bone stainなど目的に応じたさまざまな染色が施される。我々が多く用いているVillanueva bone stainでは、染色によって類骨と石灰化骨が区別可能となる。続いてプラスチック樹脂(methyl metacrylate)に包埋して薄切標本または研磨標本が作製される。本手法の最大の特徴は、通常の病理組織検査と異なり、非脱灰標本での観察をすることで石灰化骨と類骨を区別して評価することである。標識剤は石灰化の進行部位に沈着し、蛍光で発光するため2本の線として観察され、骨形成速度を算出可能となる。計測は顕微鏡とパソコンが連動した計測システムによって一連のマニュアルに従って行われる。(図1)。類骨層の判定、骨芽細胞および破骨細胞の認識、吸収窩の計測など熟練を要する部分もあり、一定の基準で普遍的なデータとなるよう複数の測定者間の目合わせも必要と考えられる⁴⁾。(図2)。

骨形態計測のパラメーターとその解釈

1960年代に始まった骨形態計測法は骨代謝動態を示すさまざまなパラメーターが考案され、

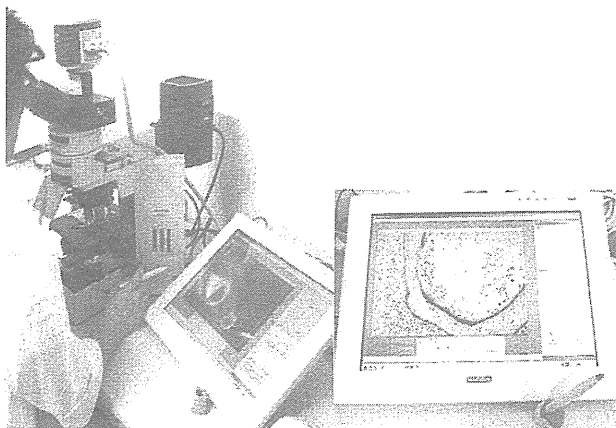


図1 骨形態計測システム

顕微鏡にカメラが連結してパネル上の画像をトレースして計測する。

(筆者提供)

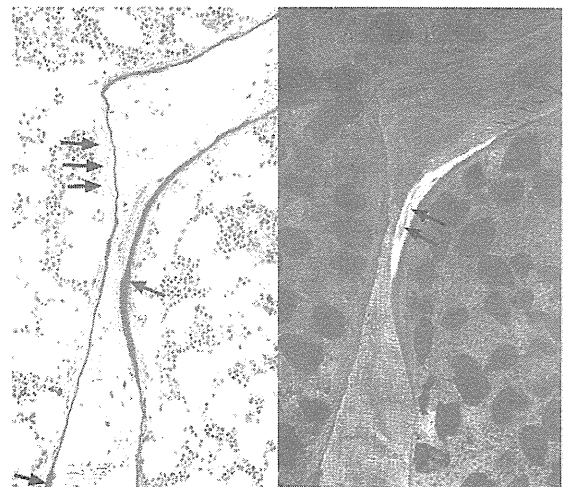


図2 骨形態計測の実際

類骨(↑)、標識(↑↑)、線維組織(↑↑↑)が観察される。

(筆者提供)

表1 骨形態計測パラメーター

英語	日本語	略語	単位
Bone volume	骨量	BV/TV	%
Osteoblast surface	骨芽細胞面	Ob.S/BS	%
Osteoid thickness	類骨幅	O.Th	mcm
Eroded surface	吸収面	ES/BS	%
Osteoclast surface	破骨細胞面	Oc.S/BS	%
Osteoclast number	破骨細胞数	N.Oc/T.A	/mm ²
Fibrosis volume	線維量	Fb.V/TV	%
Bone surface	骨面	BS/TV	mm ² /mm ³
Mineralizing surface	骨石灰化面	MS/DS	%
Mineralizing surface	骨石灰化面	MS/OS	%
Mineral apposition rate	骨石灰化速度	MAR	mcm/d
Adjusted apposition rate	補正石灰化速度	Aj.AR	mcm/d
Bone formation rate	骨形成速度 (骨面)	BFR/BS	mcm ³ /mcm ² /d
Bone formation rate	骨形成速度 (骨量)	BFR/BV	%/y
Trabecular thickness	骨梁幅	Tb.Th	mcm
Trabecular number	骨梁数	Tb.N	/mm
Trabecular separation	骨梁間隙	Tb.Sp	mcm
Wall thickness	骨梁単位壁幅	W.th	mcm
Trabecular number	骨梁数	Tb.N	(BV/TV) /Tb.Th
Trabecular separation	骨梁間隙	Tb.Sp	(1/Tb.N) - Tb.Th
Mineralizing surface	骨石灰化面	MS	(dLS + sLS/2) /BS
Mineral apposition rate	骨石灰化速度	MAR	Ir.L.Th/Ir.L.t
Adjusted apposition rate	補正石灰化速度	Aj.AR	MAR (MS/OS)
Osteoid apposition rate	類骨形成速度	OAR	MAR (MS/OS)
Mineral formation rate	石灰形成速度	MFR	MAR (MS/BS)
Bone formation rate	骨形成速度	BFR	MAR (MS/BS)
Bone resorption rate	骨吸収速度	BRs.R	文献9) 参照
Mineralization lag time	骨石灰化遅延時間	Mlt	O.Th/Aj.AR
Osteoid maturation time	類骨成熟時間	Omt	O.Th/MAR
Formation period	形成期間	FP	W/Th/Aj.AR
Resorption period	吸収期間	Rs.P	FP (Oc.S/OS)
Reversal period	逆転期間	Rv.P	FP (ES - Oc.S) /OS
Remodeling period	リモデリング期間	Rm.P	FP (ES + OS) /OS
BMI lifespan (sigma)	基本細胞単位持続時間	Sg (or o)	文献10) 参照
Quiescent period	静止期間	QP	FP (QS/OS)
Total period	全骨回転期間	Tt.P	FP (BS/OS)
Actibation frequency	骨 (梁) 単位活性化率	Ac.f	(1/Tt.P)

(文献7より引用)

1988年にParfittらによって米国骨代謝学会で標準化されている⁵⁾。わが国では日本骨形態計測学会においてパラメーターの和訳が検討され、乗松らによって報告されている⁶⁾。計測値は構造的な指標とリモデリングを表す指標があり、リモデ

リングについては静的パラメーター (static parameter) と動的パラメーター (dynamic parameter) に分類される。(表1)。動的パラメーターでは標識薬剤が骨の石灰化する部位にキレート結合する性質を利用することで、標識された2本線の

間隔の幅および標識面の割合を計測し、骨石灰化速度 mineral apposition rate (MAR) と骨形成速度 bone formation rate (BFR) が算出される。またリモデリングの1つの完成型である BSU (bone structural unit) の観察から骨梁の壁幅 (W.Th) を計測することで、W.Th と MAR の関係から形成時間 formation period (FP) が算出され、FP は類骨形成開始から石灰化が開始されるまでの石灰化遅延時間 mineralization lag time (Mit) と、その後石灰化開始から終了までの時間の活性化骨形成時間 active bone formation period に区別される。これらの計算式は、リモデリングの平衡状態では表面長の割合はその活動時間の割合に比例すると考えられることから導き出されている。その結果、リモデリングの概念として最も重要である、活性化率 (activation frequency) が算出される。

MAR と骨石灰化面 (MS/BS) の積は骨形成速度 bone formation rate (BFR) として表示され、面基準 (BFR/BS)、骨基準 (BFR/BV)、組織基準 (BFR/TV) と3つの指標が得られる。これらのパラメーターは骨代謝疾患の診断や病態解明、薬剤投与の影響や効果について判定する上で貴重な情報をもたらす。透析患者における石灰化骨と類骨の区別による類骨の定量的評価は、類骨幅 (O.Th) や類骨量 (OV/BV) として表現されて骨軟化症の指標になり、副甲状腺機能亢進症では線維組織が骨髄中に増大して特徴的な組織像を呈する⁷⁾。

骨形態計測の臨床的意義、役割

骨形態計測の最大の意義は直接的に骨代謝動態を知ることである。骨量の増減において個々のリ

モデリングにおける bone balance は形成と吸収の差であることから、W.th と吸収窩 erosion depth (EDe) の差となり、骨全体では [(W.th - EDe) × A.cf] が骨量のバランスを決定する。最近の骨粗鬆症治療薬の薬剤効果についての腸骨生検から得られた結果では、アレンドロネートの投与で W.th の増加と A.cf の低下⁸⁾、PTH (副甲状腺ホルモン) によって W.th の増加と A.cf の増加が示されており⁹⁾、これらの薬剤が明らかに代謝動態へ異なる作用によって骨量を変化させているメカニズムを示している。

近年、アレンドロネートの長期投与による骨代謝の過剰抑制 (severely suppressed bone turnover; SSBT) の問題が取り上げられている。本病態における骨形態計測所見では骨標識が全くされないことが報告されており¹⁰⁾、骨代謝マーカーでは捉えることができない低代謝状態が進行し、骨脆弱性が増悪して病的骨折に至ると考えられ、本病態では腸骨生検による評価以外では正確な診断は困難と思われる。今後さらに骨代謝動態に大きく介入する薬剤が登場し、骨粗鬆症のみならず様々な骨代謝性疾患への治療の応用が期待されている。しかしながら強い作用を有することで過剰な代謝の抑制や亢進が予期しない骨の変化をもたらす危険性があり、この際には骨生検による骨組織の評価が必要となると思われる。

透析患者など CKD (chronic renal disease) 患者では骨病変が多発することが知られており、深刻な合併症として患者の日常生活動作 (ADL) を障害し、QOL (quality of life) を低下させることから、骨代謝状態の正確な把握が重要であるため、現在も腸骨生検による骨形態計測が比較的多く施行されている。CKD では骨代謝回転の変化

CKD : Chronic renal disease (慢性腎臓病)

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes (腎臓病関連ガイドライン作成の国際的共同行動機構)

TMV : Turnover-Mineralization-Volume (T : Turnover ; 骨回転速度の増減, M : Mineralization ; 石灰化異常の有無, V : Volume ; 骨量の増減) の組合せで表現する骨病変の組織分類)

に伴って類骨の増加や線維組織の増加などの特徴的な変化が出現することが分かっており、定量的な評価から病態が分類されてきた¹¹⁾。2006年にはKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) committeeからTMV分類 (Turnover, Mineralization, Volume) に基づいた新しい分類が提唱されている¹²⁾。

おわりに

本稿では骨形態計測法についての方法とその意義について概説した。本法は骨代謝マーカーが無い半世紀前に骨が営む代謝を定量的に研究する手段として開発され、その意義が確立してきた歴史を持つ。骨代謝状態が大きく変化する疾患の増加や骨形成や骨吸収をコントロール可能な薬剤の登場によって、これまで以上に骨組織の詳細な情報が必要であり、その最終評価方法として骨形態計測法は大きな役割を果たすことが期待される。骨関節疾患に関わる多くの研究者や臨床家が本法の存在や意義を頭の片隅に入れていただくことを願う。

文 献

- 1) 高橋栄明：骨のリモデリングとモデリング。新骨の科学 医歯薬出版 2007, p231-246.
- 2) Front HM: Tetracycline based analysis of bone dynamic. *Calcif Tiss Res* 3 : 211-237, 1969.
- 3) Parfitt AM: The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker RR (ed.). *Bone histomorphometry: techniques and interpretation*. Boca Raton, FL: CRC Press, USA; 1983, p143-244.
- 4) Compston JE, Vedi S, Stellon AL. Inter-observer and intra-observer Variation in Bone Histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 38 : 67-70, 1986.
- 5) Parfitt M, Drezner MK, Glorieux, FH, et al: Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res* 2 : 595-610, 1987.
- 6) 乗松尋道, 中村利孝, 太野敦也: 骨粗鬆症の組織学的形態計測法 (Bone histomorphometry) における日本語用語の作成. *日本骨形態計測学会雑誌* 3 : 1-6, 1993.
- 7) Kulak CA, Dempster DW: Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54 (2) : 87-98, 2010.
- 8) Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al: Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 15 (4) : 754-762, 2000.
- 9) Recker RR, Bare SP, Smith SY, et al: Cancellous and cortical bone architecture and turnover at the iliac crest of postmenopausal osteoporotic women treated with parathyroid hormone 1-84. *Bone*. 44 : 113-119, 2009. (Epub 2008)
- 10) Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, et al: Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int* 85 (1) : 37-44, 2009.
- 11) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-an evolving disorder. *Kidney Int* 43 : 436-442, 1993.
- 12) Moe S, et al: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006.

10. 病態における骨組織

1) CKD-MBD における骨形態計測

山本 智章^{1) 2)}

腎機能低下により骨、カルシウム代謝異常が高頻度に発症し、慢性腎疾患では骨病変が臨床上大きな問題になっている。その病態の正確な診断に骨形態計測法は重要なツールであり、治療方針に直接的に反映する重要な情報が得られる。KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) committee によって提唱された TMV 分類では、Turnover (骨代謝回転)、Mineralization (骨石灰化)、Volume (骨量) の3つのパラメーターに基づいた新しい分類が期待されている。

Morphological analysis of bone dynamics and metabolic bone disease.

Bone Histomorphometry in CKD-MBD
(*chronic kidney disease mineral bone disorder*)

Niigata bone science institute Department of Orthopaedic Surgery, Niigata Rehabilitation Hospital.

Noriaki Yamamoto

Bone disorders are often happened in Chronic kidney disease patients. Pathophysiology of bone disease are assessed by bone histomorphometry. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) committee proposed new classification of bone biopsies by assessing Turnover, Mineralization and Volume.

はじめに

腎疾患に関係する骨病変については腎性骨異常症 (renal osteodystrophy) と呼ばれ、病期によって様々な骨代謝異常が起きていることが骨生検の組織学的所見から分類されてきた¹⁾。腎機能

の低下がカルシウム、リンの代謝を障害し、ビタミンDおよび副甲状腺ホルモンの大きな変動が骨病変を生じる原因となっている。この病態診断に腸骨生検による骨形態計測法は必須の検査方法として大きな役割を果たしている²⁾。(図1)

¹⁾ 新潟骨の科学研究所 ²⁾ 新潟リハビリテーション病院整形外科 (やまもと・のりあき)



図1 腸骨生検によるCKD患者の骨形態計測の実際

非脱灰標本の観察によって類骨(←)の定量的評価が可能である。破骨細胞による骨吸収が盛んに営まれている。(筆者作製)

本稿では腎疾患における骨病変の最近の変遷と分類について概説する。

CKD-MBD

近年、慢性腎臓病に起因する代謝および骨代謝異常が骨関節疾患のみならず、血管病変など全身的な合併症の原因となり、QOLの低下や死亡率の上昇をもたらすことからCKD-MBD (chronic kidney disease mineral bone disorder, 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常) という疾患群として捉えることが提唱されてきている²⁾。CKD-MBDでは①血液検査値異常(Ca, P, PTH)、②骨病変、③異所性石灰化病変、についてその適正な管理が重要であることが示されている。従来、腎性骨異常栄養症の病態診断について、骨形態計測では腸骨生検による海綿骨の所見が重視され、類

骨量(osteoid volume)の増加により骨軟化症、線維量(fibrous volume)によって線維性骨炎、骨形成率の極度の低下によって無形成骨、さらにどこにも属さない混合型などに分類されていた⁴⁾。しかしながらその問題点として、統一された組織診断の基準が明確でない場合や、パラメーターの表記方法が報告によって異なることがあるため、比較研究が困難となって腎性骨異常栄養症全体の病態生理の研究の妨げになっているという批判も出て、Parfittは骨形態計測学の観点から腎性骨異常栄養症の新しい枠組みの再構築を求めた⁵⁾。2006年のKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) committeeによって登場したTMV分類では、Turnover (骨代謝回転)、Mineralization (骨石灰化)、Volume (骨量)の3つのパラメーターに基づいた新しい分類が提唱されている⁶⁾。大きな特徴は骨量の評価を加えたことであり、OttはTMV分類とこれまでのROD (renal osteodystrophy)の組織分類と関係について図で表現している。(図2)。

CKDにおける骨生検

1987年のASBMR (米国骨代謝学会)のHistomorphometry Nomenclature Committeeは骨形態計測に関わる用語の標準を発表し⁷⁾、それに基づいてわが国においても乗松らによって日本骨形態計測学会誌に和訳されている⁸⁾。ここではTMV分類で重視されているTurnover (骨代謝回転)、Mineralization (骨石灰化)、Volume (骨量)の3つのパラメーターの考え方について、骨形態計測パラメーターの観点から解説する。

1. Turnover (骨代謝回転)

骨代謝回転とは骨のBone Metabolic Unit

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome (腎臓病関連ガイドライン作成の国際的共同行動機構)

TMV: Turnover-Mineralization-Volume (T: Turnover; 骨回転速度の増減, M: Mineralization; 石灰化異常の有無, V: Volume; 骨量の増減)の組合せで表現する骨病変の組織分類)

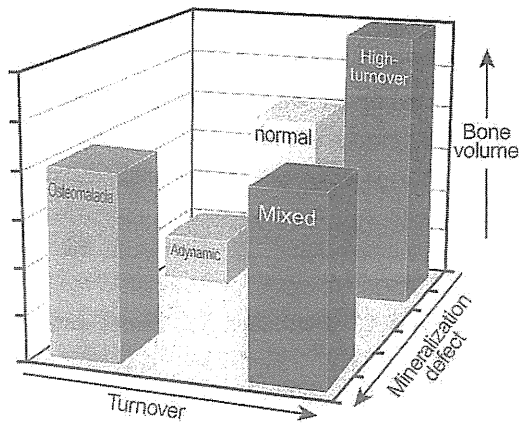


図2 TMV 分類とこれまでの ROD との関係

これまでの ROD (renal osteodystrophy) の組織所見からの分類による Osteomalacia, Mixed, Adynamic, High-turnover, Normal の5つのタイプについて, 新しい TMV 分類の3つの指標である Turnover, Mineralization defect, Bone volume との関係を図で表している。

(文献6より)

(BMU) での骨吸収と連動する骨形成のスピードを示す。健全な骨では1つの BMU において吸収される Volume とそこに形成される Volume は等しく骨量は平衡状態を保っているが, そのバランスが崩れて, 形成が優位な場合には positive balance に, 吸収が優位の場合には negative balance になる。骨形成と骨吸収のバランス状態では骨形成速度と骨吸収速度はほぼ等しいと考えて, 骨代謝回転はより正確に計測可能な骨形成速度 (bone formation rate, BFR) を指標として用いる。BFR には BFR/BS, BFR/BV, BFR/TV の3種類があり, 特に全組織量あたりの1年間の骨形成量の速度を表す BFR/TV が骨代謝マーカーとの相関が高いことから重視される。一方, 骨代謝回転を表すもう一つの重要なパラメーターとして

活性化率 (activation frequency) がある。これは石灰化速度と壁幅の比から骨形成時間 (formation period) が算出され, さらに標識面の割合から1回のリモデリング (一回目の形成開始から休止期を経て活性化, 吸収期, 次の形成開始まで) の全時間である total period の逆数であり, 真の骨代謝回転と考えられる。腎疾患の骨生検標本では標識の異常や壁幅の計測が困難なことがあり, 評価を困難にしている。

2. Mineralization

正常の骨形成過程では骨芽細胞による類骨形成とその石灰化は一定の速度で進行しているため類骨層の幅は一定に維持される。類骨層の増加は急速な類骨形成の上昇または類骨の石灰化障害の2つのパターンが考えられ, これらはまったく異なる代謝状態を示しているため, 類骨と標識の有無を組み合わせる評価が必要である。石灰化の評価としては類骨幅 (osteoid width) と石灰化遅延時間 (mineralization lag time) を用いる。Parfitt は骨軟化症の基準として類骨量 (OV/BV) が10%以上, 類骨幅を $12.5 \mu\text{m}$ 以上, mineralization lag time を100日以上と定義したが⁹⁾, CKD における明確な基準は無い。

3. Volume

腸骨生検組織における骨量は計測領域全面積における骨組織面積の計測から骨量 BV/TV であらわされている。CKD における骨量は一定の傾向はなく, その臨床的意義はこれまで不明であり, 腎性骨異常栄養症 (ROD) の病態診断には重視されていなかった。今回の TMV 分類では骨量減少は骨折リスクの増加などの臨床的問題と大きく関わっていることから採用されたと考えられる。し

BS : bone surface (骨面), BV : bone volume (骨量), OV : osteoid volume (類骨量), TV : tissue volume (組織量)
ROD : renal osteodystrophy (腎性骨異常栄養症)

かし腸骨の限られた部位での骨量の評価には限界があり、骨生検採取部位や方法による variation も大きいことが指摘されてることから、骨密度測定なども考慮する必要がある。

骨組織所見と臨床の関わり

骨組織所見からの病態に基づいた骨折発生についての報告では、一貫性のある結論はなく、骨折発生については骨軟化症または無形性骨症に多いとの報告が散見される¹⁰⁾。BV/TVの値と骨密度測定の本MD (bone mineral density) 値との相関についても一貫性はなく、CKD患者においてBMD値が骨折発生の予測因子として十分ではなく、CKDにおける骨微細構造の変化や骨質の問題など特徴的な変化が大きく関与しているものと考えられる¹¹⁾。

おわりに

CKDにおける骨病変は骨形態計測法による評価が臨床上最も必要とされる領域である。しかし本疾患の特異的な代謝状態により通常の骨形態計測が解析困難な場合も多く存在している。新しいTMV分類が提唱され、病態の整理が行われることが期待される。

文 献

- 1) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al : The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-an evolving disorder. *Kidney Int* **43** : 436-442, 1993.
- 2) Parfitt AM : The physiologic and clinical sig-

nificance of bone histomorphometric data. In: Recker RR (ed.). *Bone histomorphometry : techniques and interpretation*. Boca Raton, FL : CRC Press, USA ; 1983, p143-244

- 3) Moe S, et al : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : A position statement from kidney disease;Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **69**:1945-1953, 2006.
- 4) Hruska KA, Teitelbaum SL : Renal osteodystrophy. *N ENGL J Med* **333** : 166-167, 1995.
- 5) Parfitt AM: Renal Bone disease: a new conceptual framework for interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **12** : 387-403,2003.
- 6) Ott SM : Bone Histomorphometry in Renal Osteodystrophy. *Seminars in Nephrology* **29** : 122-132, 2009.
- 7) Parfitt M, Drezner MK, Glorieux, FH, et al : Bone histomorphometry : Standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res* **2** : 595-610, 1987.
- 8) 乗松尋道, 中村利孝, 大野敦也 : 骨粗鬆症の組織学的形態計測法 (Bone histomorphometry) における日本語用語の作成. *日本骨形態計測学会雑誌* **3** : 1-6, 1993.
- 9) Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. In Aviolo L, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease*. Philadelphia : Saunders ; 1990, p329-396
- 10) Araujo SM, et al : The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay : an overview. *Kidney Int Suppl* **85** : S54-56, 2003.
- 11) Gerakis A, et al. Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol* **13** : 437-443, 2000.

