

はじめに

わが国の骨粗鬆症診断基準は、現在まで 2000 年度版が用いられ、診断のための骨密度 (bone mineral density : BMD) 閾値が脆弱性骨折の有無によって 2 段階に設定されている。2006 年に刊行された骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは、骨折のリスクを BMD 以外のリスクファクターを用いて評価する「脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準」が設けられた<sup>1)</sup>。そして昨年、WHO (世界保健機関) が発表した FRAX<sup>®</sup> (fracture risk assessment tool : 骨折リスク評価ツール) では、BMD (大腿骨頸部) や既存骨折のほか、年齢、身長・体重、両親の大腿骨近位部骨折の既往、喫煙、飲酒といったリスクファクターを加え、10 年間の骨折発生リスク (%) の算出が可能となった。骨折リスクは大腿骨近位部骨折と主な骨粗鬆症性骨折(椎体骨折および大腿骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折)の 3 つの四肢

骨折) がそれぞれ算出される。FRAX<sup>®</sup> は日本人の疫学的知見を背景として、リスクファクターの有無のみではなく、その組み合わせによりリスクをはじめだすため、以前には捉えられなかった症例の診断や骨粗鬆症スクリーニングに有用であると期待されている。

本稿では整形外科における FRAX<sup>®</sup> の認知度や適応の状況を、アンケート調査結果から明らかにすると同時に、現在治療されている症例の骨折リスク値および骨粗鬆症検診受診者の骨折リスクデータから、治療介入のための FRAX<sup>®</sup> 閾値やその適応範囲について考察する。

整形外科での骨粗鬆症診療の特徴

過去に行われた全国調査によれば、整形外科医で週に 10 人未満しか骨粗鬆症患者を診療していないのは 16% であり、大半の医師が骨粗鬆症診療にかかわっている (図 1)<sup>2)</sup>。また、整形外科医

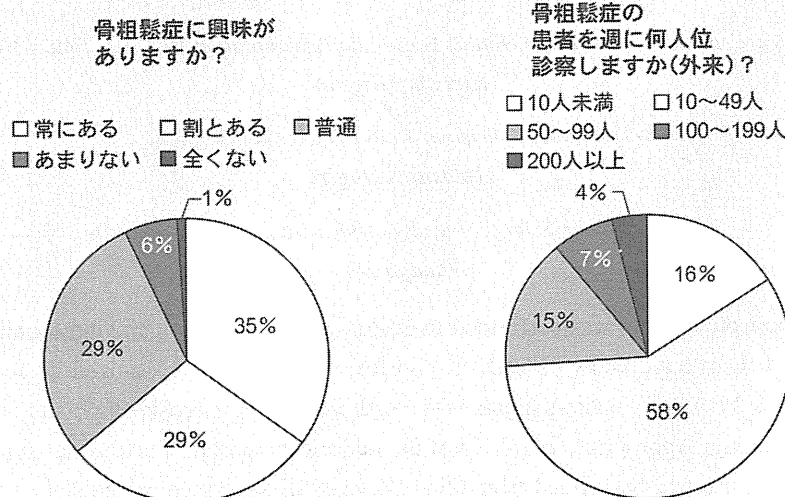


図 1 日本整形外科学会によるアンケート調査結果 (2006 年)

整形外科医の大半が骨粗鬆症に興味があり、実際に治療している。

(文献 2 より引用・作成)

BMD : bone mineral density (骨密度), DXA : dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギー X 線吸収測定法), FRAX<sup>®</sup> : fracture risk assessment tool (骨折リスク評価ツール)

の80%がBMD測定装置を有する施設で診療を行っている、その56%が二重エネルギーX線吸収測定法(dual-energy X-ray absorptiometry: DXA)である。しかしながら、DXAのうち31%のみが全身用または腰椎測定装置で、前腕骨用の装置が最も普及している。

一般に、整形外科外来を受診し加療される骨粗鬆症例の特徴は、①後期高齢者の割合が大きい、②脊椎の変形や疼痛といった自覚症状を有して受診する症例が大半を占める、③ほかの診療科の患者に比較して鎮痛を必要とする症例が多い、④骨折後の患者の割合が大きい、という特徴を有する<sup>3)</sup>。

### 整形外科でのFRAX<sup>®</sup>に関するアンケート調査結果

2009年8月に整形外科医220名を対象にしたFRAX<sup>®</sup>に関するアンケート調査を行い、110名(回答率50.0%)から回答を得た。回答者の性別は男性107名、女性1名(記載なし2名)、年齢は20歳代2名、30歳代24名、40歳代35名、50歳代18名、60歳代31名、勤務形態は一般病院勤務50名、大学病院勤務13名、開業医40名、その他7名であった。このうち骨粗鬆症治療を行っている医師が89%を占め、79%の医師がBMD測定装置を診療に用いていたが、前腕骨測定装置を使用している医師が最も多く、これは全国調査の結果と同様であった(図2)。

「骨粗鬆症診断基準(2000年度版)」に従って診

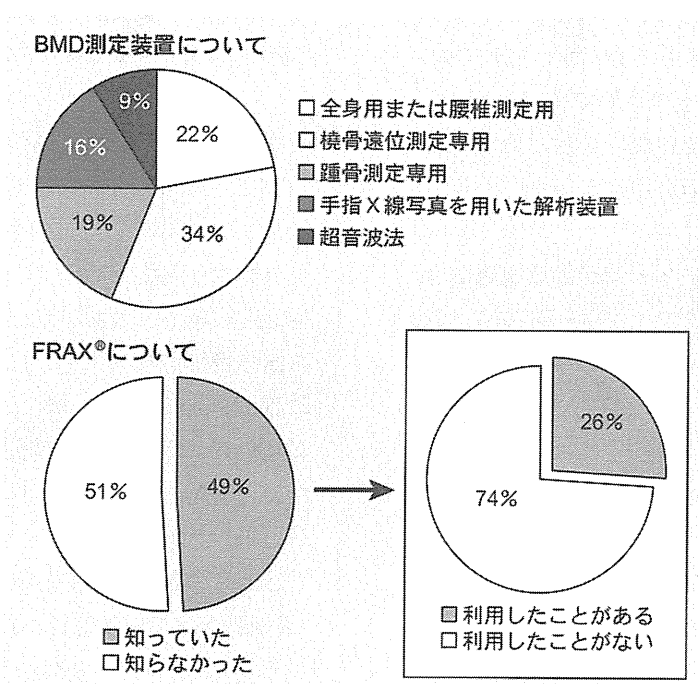


図2 使用されているBMD測定装置の種類

整形外科医を対象としたアンケート調査の結果、79%の医師がBMD測定装置を診療に用いていたが、前腕骨測定装置を使用している医師が最も多かった。FRAX<sup>®</sup>に関する質問の回答では、知っている医師と知らなかった医師に2分されていた。

BMD: bone mineral density

(筆者ら作成)

断している医師が85名と大半を占め、症例によって基準に従って診断していると回答した14名を含めると、9割以上が診断基準に従って治療を行っていた。さらに「脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準」に従って薬物療法を開始しているかについては、ほとんどすべてで37名、症例によって61名、ほとんどしていない9名、全くしていない2名(記載なし1名)という結果であった。これらの結果は、骨粗鬆症の診療現場では「診断基準」と「脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準」が広く認知され、ほとんどの症例に対してこれらに基づいた治療が行われていることを示している。

FRAX®に関する質問への回答では、知っていた医師が54名、知らなかった医師が56名と2分されていた(図2)。FRAX®を知っていた医師のうち、利用したことがある医師は14名、利用したことがない医師は40名であった。利用した医師へのFRAX®についての質問では、役立っている6名、あまり役立っていない7名という結果で、本調査の時点ではその有用性がいまだ十分には認識されていなかった。

自由記載では、「インターネットが診療現場にある環境では便利」、「リスクファクターを簡易に組み入れて評価できるのはよい」という肯定的な意見がある一方、「ガイドラインに加えFRAX®があると混乱する」、「忙しい外来中には評価方法が困難である」などの問題点が指摘された。

### 臨床例における骨折リスク

当科骨粗鬆症外来で、骨粗鬆症と診断され治療を受けている閉経後骨粗鬆症100例の骨折リスクを算出した。対象の年齢は51～86歳(平均68.5歳)、body mass index (BMI)は16.0～31.1 kg/m<sup>2</sup>(平均21.9 kg/m<sup>2</sup>)であった。対象の

うち既存骨折あり36例(36%)、両親の大腿骨近位部骨折歴あり10例(10%)、喫煙者あり0例(0%)、ステロイド使用17例(17%)、飲酒あり1例(1%)であった。

これらの骨粗鬆症例のFRAX® 10年間骨折リスク(大腿骨頸部BMDを用いた値)は50～59歳では主な骨粗鬆症性骨折が平均8.9%、大腿骨近位部骨折が平均2.1%と低いのに対して、80～89歳ではそれぞれ36%、14%と高値であった(図3)。10年間の主な骨粗鬆症性骨折発生リスクが15%以上である例は50～59歳では全体の11.1%であるのに対して、80～89歳では100%を占め、年齢によってその割合が大きく異なっていた(図4)。閾値を20%以上とすると、50～59歳では治療例全体の5.6%の症例しか含まれず、70～79歳でも52%であった。従って、介入を考慮するFRAX®値としては主な骨粗鬆症性骨折発生リスク15%が適当と考えられた。

### 検診症例の骨折リスク

次に、骨粗鬆症検診を受けた女性787例の骨折リスクを算出した。対象の年齢は50～91歳(平均69.1歳)、BMIは15.6～36.5 kg/m<sup>2</sup>(平均22.6 kg/m<sup>2</sup>)であった。リスクファクターのうち既存骨折あり87例(11.1%)、両親の大腿骨近位部骨折歴あり21例(2.7%)、喫煙あり5例(0.6%)、ステロイド使用8例(1.0%)、関節リウマチ(RA)あり8例(1.0%)、飲酒あり1例(0.1%)であった。

これらの対象例のFRAX® 10年間骨折リスク(大腿骨頸部BMDなし)は、主な骨粗鬆症性骨折が平均13.5%、大腿骨近位部骨折が平均4.5%であった。主な骨粗鬆症性骨折のリスクが15%以上であったのは304例(38.6%)、20%以上であったのは180例(22.9%)であった。

BMI：body mass index, RA：関節リウマチ

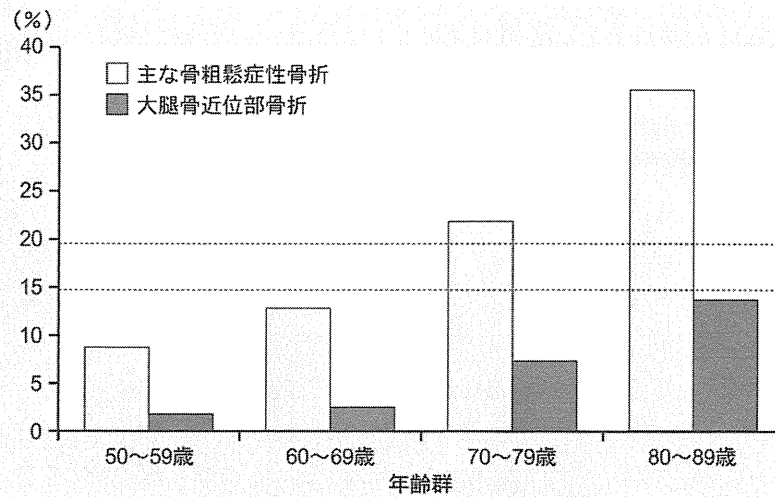


図3 年齢階級別の10年間骨折発生リスク

骨粗鬆症と診断され加療を受けている閉経後骨粗鬆症 100 例の骨折リスク。FRAX® 10 年間骨折リスク (大腿骨頸部 BMD を用いた値) は、50 ~ 59 歳では主な骨粗鬆症性骨折が平均 8.9%、大腿骨近位部骨折が平均 2.1%と低いものに対して、80 ~ 89 歳ではそれぞれ 36%、14%と高値であった。

BMD : bone mineral density

(筆者ら作成)

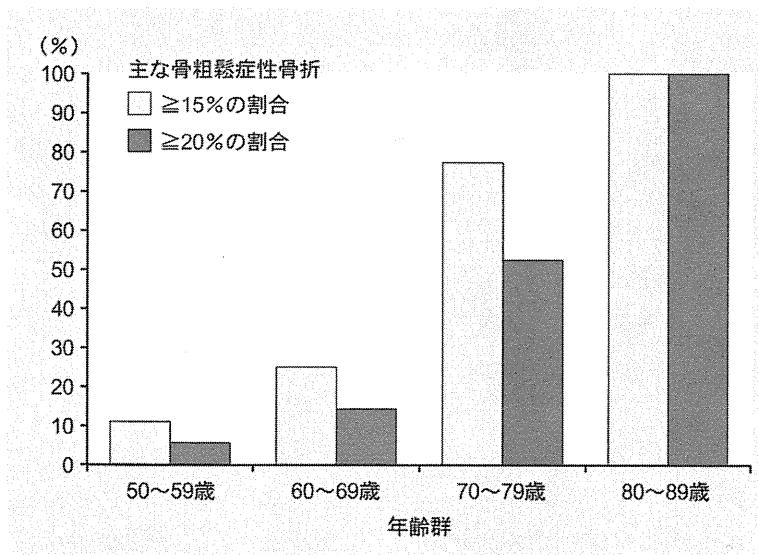


図4 年齢階級別・閾値別の患者割合

骨粗鬆症と診断され加療を受けている閉経後骨粗鬆症 100 例について、リスク高値例の年齢別割合。10 年間の主な骨粗鬆症性骨折発生リスクが 15%以上であるのは 50 ~ 59 歳では全体の 11.1%であるのに対して、80 ~ 89 歳では 100%で、年齢によってその値が大きく異なっていた。

(筆者ら作成)

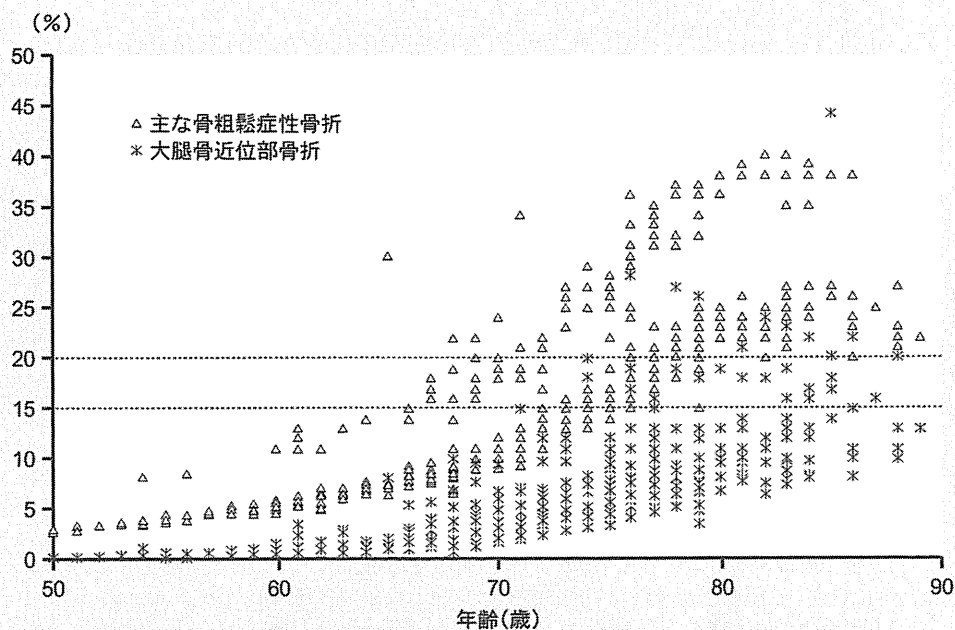


図5 骨粗鬆症検診を受けた例の骨折リスク

骨粗鬆症検診を受けた女性 787 例の骨折リスク。主な骨粗鬆症性骨折のリスクは、65 歳以下では対象者のすべてが 15%未満であり、75 歳以上の症例ではほとんどが、80 歳以上では全例が 15%以上であった。(筆者ら作成)

10 年間の主な骨粗鬆症性骨折リスクを年齢階級別に比較すると、65 歳以下では対象者のすべてが 15%未満であり、75 歳以上の症例ではほとんどが 15%以上で、80 歳以上では全例が 15%以上であった(図5)。従って、骨粗鬆症検診例で FRAX® による骨折リスク評価 15%を閾値とした場合には、その対象を 65 ~ 74 歳とする必要がある。

### 整形外科領域における FRAX®の課題

前述のごとく、FRAX® により評価される骨折リスクは 75 歳以上では一律に高値となる。一方、整形外科を受診し、治療を受ける骨粗鬆症患者は 75 歳以上の後期高齢者の割合が大きい。これは脊椎の変形や疼痛といった自覚症状を有して受診する症例が骨粗鬆症患者の大半を占めるためと考えられる<sup>3)</sup>。75 歳以上の症例では FRAX® により算出される骨折リスクは高値となるため、

一般の整形外科外来でのその有用性は、ほかの診療科に比較して低い可能性がある。また、整形外科診療で用いられている BMD 測定装置は前腕骨専用が多く、FRAX® の評価に必要な大腿骨頸部の測定が行われていない点も、FRAX® 利用上での問題点である。

### おわりに

本稿で示したように、65 歳未満と 75 歳以上の例では FRAX® による評価結果を介入開始の目安とするには問題がある。一方、FRAX® により算出される 10 年間の骨折リスクは、疫学的知見に裏付けられた値である。75 歳以上の例では BMD が正常でも骨折リスクが高値となるという事実は、これらの対象に対して何らかの骨折予防対策が必要であることを示している。しかしながら、それらの症例でこれまで用いられている骨粗

鬆症治療薬を投与して骨折予防効果が得られるかどうかは不明である。なぜならば、これまでの治療薬は、BMDと既存骨折のみによって診断された症例を対象に治療した結果、その効果が得られているからである。75歳以上でBMDが正常であっても骨折リスクが高値となるのは、加齢による易転倒性など、いまだ疫学的に明らかとなっていないリスクファクターが関与している可能性がある。FRAX®によりリスクが高いことが明らかとなったこのような症例に、いかなる骨折予防対

策を講じるべきかが今後の課題である。

#### 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。ライフサイエンス出版，東京，2007.
- 2) 骨粗鬆症委員会：2006年骨粗鬆症治療実態調査結果-10年間前の調査結果との比較-。日整会誌 **81**：984-989, 2007.
- 3) 萩野 浩：各科からみたガイドラインの使い方，考え方 整形外科。骨粗鬆症治療 **7**：51-54, 2008.



## II. 骨粗鬆症の医療経済

# 1. 骨粗鬆症における各種骨折の医療経済

Medical costs for the treatment of osteoporotic fractures

萩野 浩・近藤 暁子・大谷 美樹

Hiroshi Hagino(教授) / 鳥取大学医学部保健学科

(部長) / 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部

Akiko Kondo(准教授) / 中部大学生命健康科学部保健看護学科

Miki Okieki(助教) / 鳥取大学医学部保健学科

### key words

骨粗鬆症性骨折  
治療費  
費用対効果

骨粗鬆症治療の費用対効果を検討するためには、治療によって予防できた骨折の治療費評価が必要である。高齢者に好発する骨折のうち、発生頻度の高いものは、脊椎骨折、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位部骨折、上腕骨近位部骨折であり、このうち脊椎骨折の治療費は平均78万円程度、大腿骨近位部骨折の治療費は平均140~147万円と報告されている。発生率とその治療費用から、骨粗鬆症性骨折に要する費用は年間1兆円弱と推計されており、高齢者人口の増加に伴って、今後その費用はさらに増大するものと予想される。

### はじめに

高齢化が進んだわが国では、以前のような右肩上がりの経済成長が望めない現状であり、医療費に関しても増加の抑制が課題とされている。限られた社会資源を最も有効に利用する努力が必要となり、治療薬に対しては有効性が求められるとともに、費用に応じて十分な効果があることが論理的に示されるべき時代となっている。骨粗鬆症治療は骨折予防がその治療目的であることから、治療の費用対効果を検討するためには、治療によって予防できた骨折の治療費評価が必要である。本稿ではこれまで国内で行われた骨折治療費に関する調査結果を概説する。

### 骨折発生の現状

高齢者に好発する骨折のうち、発生頻度が高いのは、脊椎骨折、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位部骨折、上腕骨近位部骨折であり、これらは高齢者の4大骨折と呼ばれている。このうち、わが国における女性の脊椎骨折有病率は、60歳で7.6~14%、70歳代で37~45%である<sup>1)3)</sup>。また、発生率は70歳代で人口10万当たり年間約4,000、80歳代では8,400に達する<sup>4)</sup>。

上肢骨折のうち橈骨遠位部骨折は50歳代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少なく、上腕骨近位部骨折は80歳以上で発生率が上昇する<sup>5)</sup>。大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症性骨折の中で最も患者数が多く、生活機能や生

活の質(quality of life : QOL)への影響も最大である。大腿骨近位部骨折の患者数は80歳代が最多で、全体の約半分を占めるが、発生率は70歳代後半から指数関数的に上昇し、80歳代後半では人口10万人当たり年間2,000人以上、90歳以上では3,000人に達する<sup>6)</sup>。

### 骨折治療に要する費用

#### 1. 脊椎骨折

脊椎骨折の医療費に関する報告は少ない。60歳以上の新鮮脊椎椎体骨折の入院加療症例272例(年齢60~96歳:平均76.1歳,平均入院期間42.6日)を対象に、診療報酬明細書に基づいて行った結果では、脊椎椎体骨折患者に必要であった治療費は平均78万円であった<sup>7)</sup>。

II. 骨粗鬆症の医療経済 1. 骨粗鬆症における各種骨折の医療経済

表1 大腿骨近位部骨折の医療費の見積もり

	病院 A	病院 B	病院 C	Total	P 値
転院先での入院期間 平均(SD)	(n=7) 109.6(67.7)	(n=26) 79.1(102.3)	(n=8) 89.6(61.0)	(n=41) 86.3(89.5)	.731
転院先での医療費の概算(円) 平均 (SD)	1,631,377 (932,612)	1,264,094 (1,641,362)	1,499,843 (976,760)	1,372,801 (1,415,567)	.806
転院先も含めた入院日数の合計 平均 (SD)	(n=21) 65.0(65.4)	(n=56) 82.0(83.7)	(n=72) 56.9(36.9)	(N=149) 67.5(63.0)	.080
総合入院医療費(円) 平均 (SD)	(n=21) 2,259,398 (1,106,175)	(n=55) 2,212,919 (1,358,285)	(n=72) 2,189,074 (791,023)	(N=148) 2,207,914 (1,070,985)	.965
家族の給与損失額(円) 平均(SD)	(n=18) 9,444(27,965)	(n=35) 943(3,903)	(n=60) 29,292(124,281)	(N=113) 17,350(91,818)	.325
介護保険サービスの利用 n (%)	14/21(66.7)	41/53(77.4)	55/71(77.5)	110/145(75.9)	.567
介護サービスの費用(円) 平均 (SD)	(n=20) 240,503 (406,227)	(n=38) 105,376 (252,198)	(n=62) 107,959 (244,664)	(N=120) 129,232 (281,615)	.154
総合医療費(転院先も含めた入院医療費, ケアサービス, 家族の給与損失額)(円) 平均 (SD)	(n=21) 2,496,543 (1,121,866)	(n=55) 2,286,324 (1,376,368)	(n=72) 2,306,448 (862,911)	(N=148) 2,325,943 (1,109,824)	.748

術後平均1.2年間に要した医療費の比較。退院後の費用については最小限の概算。

(文献9)より引用)

脊椎椎体骨折症例のうちでも合併症を有する症例では治療に要する費用が高額で、神経麻痺合併例8例(2%)では治療費が平均345万円であった。さらに手術例では要した治療費が平均469万円で、非手術治療例に比較して有意に高額であった。

## 2. 大腿骨近位部骨折

診療報酬明細書に基づいて調査したこれまでの結果では、大腿骨近位部骨折に対する治療費合計金額は平均140

~147万円と報告されている<sup>7)9)</sup>。

最近、Kondo らは大腿骨近位部骨折の手術を受けた患者の費用を国内の3病院で比較し、さらに退院後の直接・間接費用についても概算した<sup>9)</sup>。調査対象の3施設のうち病院 A は大学病院[診断群分類別包括評価(DPC)を使用し、2週間の入院で患者を転院させる方針]、病院 B は私立一般病院(DPCは導入していなかったが、連携リハビリ病院を持っており、術後合併症がなく、歩行器歩行を開始した時点で転院

させる)、病院 C は私立一般病院(DPCは用いておらず、連携リハビリ病院もなく、患者が無理なく退院できるまで入院させる)であった。

平均入院期間は病院 A が28.5日、病院 B が45.3日、病院 C が46.9日であった。入院医療費をアウトカムとした重回帰分析では、年齢、併存症、骨折前の居住地、麻酔の型、術式を調整すると、病院 A と B は病院 C に比べて入院医療費は有意に低く、2病院とも病院 C の約83%の費用であった。



表2 3病院の総合費用の比較

	B	SE	Exp (B) (95% CI)	P 値
病院 A	0.07	0.12	1.07 (0.85-1.35)	.566
病院 B	0.07	0.09	1.07 (0.89-1.29)	.455
年齢	0.01	0.00	1.01 (1.00-1.02)	.138
骨折前に自宅に居住	0.24	0.09	1.27 (1.05-1.53)	.014
併存症	0.00	0.01	1.00 (0.98-1.01)	.565
骨折前の歩行能力	0.07	0.03	1.07 (1.01-1.14)	.033
全身麻酔	0.00	0.10	1.00 (0.82-1.22)	.999
人工骨頭置換術	0.37	0.07	1.45 (1.28-1.66)	<.001
人工股関節形成術	0.49	0.26	1.64 (0.97-2.76)	.064
観察期間	0.00	0.00	1.00 (1.00-1.00)	.737

重回帰分析。従属変数は log (総合医療費), Adjusted R<sup>2</sup>=0.208.

「観察期間」は術後死亡までの日数または術後の追跡期間。

Exp (B): exponential (B), CI: 信頼区間

(文献9)より引用)

表4 IQALY 獲得に対する最大支払意思額

米国	5万ドル (Goldman, et al. 1992)
カナダ	2万カナダドル (Laupacis, et al. 1992)
英国	3万ポンド (Nancy&Parkin. 2004)
オランダ	2万ユーロ (Hak&Buskensn. 2003)
オーストラリア	3万6千オーストラリアドル (George, et al. 2001)
日本	600~700万円 (大日. 2006)

<為替レート(平均換算値)

米国ドル: 126.68円(1992年), カナダドル: 104.96円(1992年),

ポンド: 198.08円(2004年), ユーロ: 130.96円(2003年),

オーストラリアドル: 62.84円(2001年)

(文献12)より引用, 作表)

表1にこれらの対象病院退院後の転院先の入院期間と費用, 総合入院期間とその費用の概算(対象病院と転院先), 家族が介護のために休暇をとった場合の給与の損失額, 介護保険サービス費用の概算, 総合費用の概算(対象病院, 転院先, 家族の給与損失額, 介護保険サービス)について示す(術後平均1.2年間の費用, 退院後の費用についてはアンケート調査による転院先の入院期間から入院基本料を元に見積もり, 介

護保険サービスについても, アンケートの回答のなかった患者については加算されていないため, 最小限の概算となっている)。病院Cの入院期間は最も長かったが, 転院先も含めた入院期間は最も短かった。しかしながら総合医療費の概算に有意差はなく, 病院Aが最も高くなっていた。そこで総合医療費をアウトカムとして, 同様の患者要因を調整して重回帰分析を行ったところ, 病院間で費用の有意差はなかつ

表3 骨粗鬆症性骨折に要する費用

大腿骨近位部骨折	
医療費	1,300億円
医療・介護費	6,786~8,114億円
脊椎骨折	
医療費	731~1,096億円
医療・介護費	1,188~1,781億円
大腿骨近位部+脊椎骨折	
医療費	2,382~3,218億円
医療・介護費	7,974~9,895億円

(文献8)より引用)

た(表2)。しかも病院AとBの偏回帰係数(B)はどちらも正であり, 病院Cに比べて費用が高い傾向がみられた。これらの結果から, Kondoらは, 手術を受けた病院の入院期間を短縮することで退院後の費用まで考慮するとその利点はなく, 患者が早期に他の病院に転院した場合は, 継続的な有効なケアが提供されないために, むしろ完全に回復するまでに時間と費用がかかっている可能性がある」と指摘している。

### 3. 骨粗鬆症性骨折に要する費用

前述の骨粗鬆症性骨折の発生率と治療費用から, 原田らは骨粗鬆症性骨折に要する費用は年間1兆円弱と推計している<sup>9)</sup>(表3)。高齢者人口の増加に伴って, 今後その費用はさらに増大するものと予想される。

#### 骨折によって生じるQOL低下

費用効用分析(cost-utility analysis: CUA)では治療効果の指標として, 単に延長された生存年(life year gained: LYG)のみでなく, QOLを考慮した質

調整生存年(quality-adjusted life year : QALY)を用いる。これは同じ1年間の生存年でも、全く健康であれば1、歩行障害があれば0.8、老人ホーム入所なら0.4というように調整した値を用いるものであり、近年多用されている<sup>10)</sup>。骨粗鬆症の治療では高齢者が対象となるため、その医療経済分析では、骨折を予防することによって得られる延命のみではなく、QALYを用いる本解析のほうが有効な方法とされている。したがってCUAの基礎データとして、骨折によって生じるQOL低下を調査する必要がある。

骨粗鬆症性骨折後の患者のQOL推移をEQ-5Dを用いて評価した結果では、大腿骨近位部骨折は骨折後半年の効用値は平均0.634、骨折後1年のそれは平均0.680であった<sup>11)</sup>。脊椎骨折は骨折後半年の効用値は平均0.746、骨折後1年のそれは平均0.838であった。この推移に従うと、大腿骨近位部骨折後1年間に平均0.18 QALY、脊椎骨折後1年間は平均0.13 QALYの損失となる。

骨粗鬆症治療により骨折を予防し、それによって獲得されたQALYに対して、治療費としてどのくらい支払うのが妥当かについて一定の見解はない。大日らは、居住地を層とする二層化抽出法により全国880世帯を抽出し、郵送法で調査を実施した<sup>12)</sup>。その結果、772世帯(20歳以上の成人1,297例)から回答が得られ、1QALY獲得に対する最大支払い意思額はほぼ600~700万円であると結論している(表4)。

## おわりに

骨粗鬆症の治療では、治療対象をできる限り骨折リスクが高い症例に絞り込めば、治療効率が高まり、その費用対効果が良好となる。しかしながら、骨折発生の危険性が高い症例に絞るほど、実際に予防できる骨折数は少なくなるため、治療対象を決定するには国民的なコンセンサスが必要となる。2008年、WHOは骨折リスク評価ツール(FRAX<sup>TM</sup>)を発表した<sup>13)</sup>。FRAX<sup>TM</sup>では疫学データに基づいて、骨密度、年齢、種々の危険因子の有無から、各症例の10年間の骨折リスクが推計される。米国および英国のガイドラインでは推計された骨折リスクに基づいて、治療の費用対効果を勘案して治療の要否を決定するよう推奨している<sup>14)15)</sup>。骨粗鬆症治療薬に限らず、わが国では医療行為に対する費用対効果の検討は、これまで行われることが少なかった。これは出来高払いの保険診療下において医療者は患者に対して可能な限り最高の医療を行うことが優先され、社会全体としての医療経済を考慮した治療を求める必要がなかったためである。しかしながら、DPCを使用した定額払いでも費用は削減されないことから、限られた社会資源を有効に活用するため、患者のアウトカムと費用の両方を分析して費用対効果を明確にすることが求められる。

## 文 献

- 1) Kitazawa A, Kushida K, Yamazaki K, et al : Prevalence of vertebral

fractures in a population-based sample in Japan. *J Bone Miner Metab* **19** : 115-118, 2001

- 2) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al : Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiol* **5** : 171-175, 1995
- 3) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, et al : Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* **24** : 1171-1177, 1995
- 4) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al : Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* **18** : 1547-1553, 2003
- 5) Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, et al : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* **24** : 265-270, 1999
- 6) Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, et al : Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int* 2008 [Epub ahead of print]
- 7) 萩野 浩 : 骨粗鬆症治療の費用対効果分析. *日臨* **60**(増刊号3) : 645-654, 2002
- 8) 原田 敦, 松井康素, 竹村真里枝, 他 : 骨粗鬆症の医療経済 ; 疫学, 費用と介入法別費用・効用分析. *日老医誌* **42** : 654-657, 2005
- 9) Kondo A, Zierler BK, Isokawa Y, et al : Comparison of outcomes and costs after hip fracture surgery in three hospitals that have different care systems in Japan. *Health Policy*, 2009 [E-pub]
- 10) Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ, et al : Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis ; bone

densitometry and hormone replacement therapy. Ann Intern Med **113** : 594-603, 1990

- 11) Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al : Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures ; a prospective study. Osteoporos Int 2008

[E-pub]

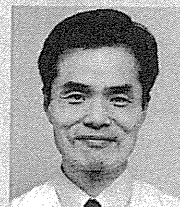
- 12) 大日康史 : IQALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究. 医療と社会 **16** : 157-165, 2006  
 13) <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>  
 14) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al : Case finding for the management of osteoporosis with

FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int **19** : 1395-1408, 2008

- 15) National Osteoporosis Foundation : Clinicians' guide to prevention and treatment of osteoporosis, 2008

**萩野 浩(Hiroshi Hagino)**

昭和57年 鳥取大学医学部卒業  
 昭和58年 益田赤十字病院整形外科  
 昭和59年 鳥取大学大学院入学  
 昭和63年 同課程修了 医学博士の学位授与  
 平成3年 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 鳥取大学医学部整形外科講師  
 平成14年 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部准教授  
 平成20年 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部长



EBMとしての骨粗鬆症治療とその未来

# ビタミンD誘導体の現状と展望

萩野 浩\* 松田明子

鳥取大学医学部保健学科 \*教授

## プライマリ・ケアにおけるポイント

ビタミンD誘導体のうち、わが国で骨粗鬆症治療薬として用いられているのは、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  (アルファカルシドール)と $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (カルシトリオール)である。アルファカルシドール、カルシトリオールは、臨床試験の結果、椎体骨折の予防効果が示されている。

最近、新しいビタミンD誘導体であるED-71 (エルデカルシトール)が開発されている。エルデカルシトールは、ビタミンD結合タンパクに対して、カルシトリオールに比較して約4.2倍の強い親和性があり、そのため血中レベルが長時間維持され、同時に、ビタミンD受容体への結合能はカルシトリオールの約1/2と低い。エルデカルシトールの骨量増加作用は基礎研究により報告されているが、その強力な骨作用によって、臨床でエルデカルシトールには骨折予防効果があることが最近報じられた。また、ビタミンDには転倒防止効果があることが示されていて、今後、その転倒防止効果を有効に引き出せる治療対象が明らかにされれば、さらなる骨折予防効果が得られると期待される。

## はじめに

ビタミンDは上皮小体ホルモン(PTH)とともに、カルシウム調節ホルモンとして、腸管・腎・骨に働き、細胞外液のカルシウム濃度を厳密に維持する。腸管では粘膜上皮細胞を介してカルシウム吸収を促進し、腎に対しては遠位尿細管に働いて、カルシウムの再吸収を促進する。骨に対しては骨芽細胞のビタミンD受容体に作用して、破骨細胞の分化・活性を促進して骨吸収を亢進する。

食物由来のビタミンD<sub>2</sub>とD<sub>3</sub>、あるいは皮膚で作られたビタミンD<sub>3</sub>は、肝臓で25-水酸化酵素により側鎖の25位が水酸化されて25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>)となる。その後、腎臓で $1\alpha$ -水酸化酵素によって $1\alpha$ 位が水酸化されて $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )、また、24-水酸化酵素によって24R,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> (24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)に変換される。このうちで、ビタミンD作用のほとんどを発揮する

のは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ である。この $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生は加齢とともに低下し、高齢者では若年者の1/2以下に減少する。したがって、高齢者の血中ビタミンD濃度は低値で、なかでも大腿骨近位部骨折を受傷した高齢者では著しく低値であることが知られている<sup>1)</sup>。

このように、骨折発生の原因の一つにビタミンDの不足が考えられ、活性型ビタミンD<sub>3</sub>は骨折予防効果をもたらすと期待される。ビタミンD誘導体のうち、わが国で骨粗鬆症治療薬として用いられているのは、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  (アルファカルシドール)と $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (カルシトリオール)である。また最近、新しいビタミンD誘導体であるED-71 (エルデカルシトール)が開発されている。

本稿では、これらのビタミンD治療薬による骨粗鬆症治療の有効性について、これまでの臨床試験結果をレビューする。

# I アルファカルシドール

1983年に骨粗鬆症への適応が認可されたアルファカルシドールは、体内に入ると肝臓で25位が置き換わり、カルシトリオールとなる。したがってアルファカルシドールの薬理効果はカルシトリオールと類似し、腸管からのカルシウム吸収を促進し、血中のカルシウム濃度を上昇させる。

わが国ではアルファカルシドールの臨床使用経験がすでに25年以上に及び、多数の症例を対象に骨折発生頻度をエンドポイントとした研究結果が発表されてきている。林らは多施設研究によって、740例の椎体骨折発生頻度を解析している<sup>2)</sup>。その結果、アルファカルシドール1.0 $\mu$ g投与群で骨折発生が有意に減少し、無治療群と比較してその頻度が約40%に低下し、本薬剤で骨折発生が抑

制されることを明らかとしている(図1)。折茂らは、1年間の二重盲検比較試験において椎体骨折発生頻度の有意な低下が観察されたことを報告している(図2)<sup>3)</sup>。

アルファカルシドールは0.5 $\mu$ g以下の投与量でも小腸のカルシウム吸収能力を促進することができるが、骨に対する効果を期待するには0.5 $\mu$ 以上の投薬量を必要とする<sup>4)</sup>。一方、血中のカルシウム濃度上昇は1.0 $\mu$ g/日以上で引き起こされ、1.5 $\mu$ g/日以上になると高カルシウム血症を起こす頻度が増加する。また、骨量に対する効果や骨折発生頻度の抑制効果が認められた投与量も0.5~1.0 $\mu$ g/日である。これらの臨床的な知見に基づき、本剤の投薬量は0.5~1.0 $\mu$ g/日が適当と考えられる。

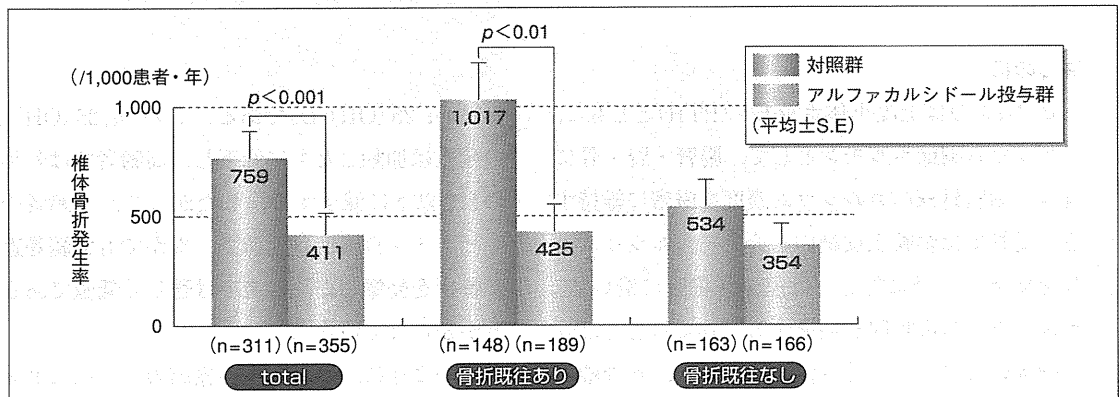


図1 アルファカルシドール投与群と無治療群の骨折発生頻度の比較 (文献2)より

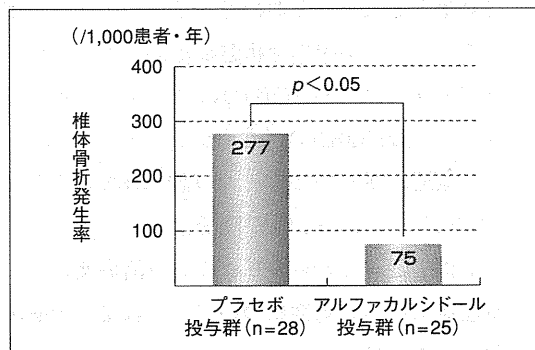


図2 プラセボを対照としたアルファカルシドールの骨折抑制効果 (文献3)より

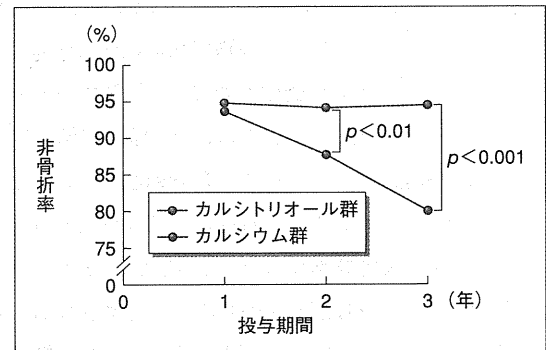


図3 カルシトリオールの骨折抑制効果 (文献6)より

## II カルシトリオール

欧米ではアルファカルシドールに比べてカルシトリオールがこれまで多く用いられ、その臨床効果が評価されてきている。1989年、Gallagherらは62例の1個以上の椎体骨折を有する症例を対象に、二重盲検比較試験を行い、椎体骨折頻度が有意に

低下したと報告している<sup>5)</sup>。またTilyardは、椎体骨折症例432例を対象に3年間にわたって治療した結果、対照のカルシウム1,000mg投与群に比較して、椎体骨折の発生率が2年目で37%、3年目では31%に抑制されることを明らかとした(図3)<sup>6)</sup>。

## III 新しいビタミンD誘導体

最近、新たな骨粗鬆症治療薬としてエルデカルシトール(ED-71:  $1\alpha, 25$ -dihydroxy- $2\beta$ -(3-hydroxypropoxy) vitamin D<sub>3</sub>)が開発された。この化合物は、カルシトリオールの $2\beta$ 位にヒドロキシプロポキシル基が導入された、新しいビタミンD誘導体である(図4)。ビタミンD結合タン

パクに対して、カルシトリオールに比較して約4.2倍の強い親和性があり、そのため血中レベルが長時間維持される。一方で、ビタミンD受容体への結合能はカルシトリオールの約1/2と低い。これまでの基礎的・臨床的な検討の結果、高カルシウム血症を起こさない用量で、強い骨作用をもたらすという特長がある。

後期第II相試験では、ビタミンD不足を是正したうえで $0.5\mu\text{g}$ 、 $0.75\mu\text{g}$ 、 $1.0\mu\text{g}$ の投与量で、219人の骨粗鬆症を対象に12ヵ月間にわたって治療が継続された<sup>7)</sup>。その結果、腰椎骨密度はプラセボ群では0.7%の低下が見られたのに対して、 $0.5\mu\text{g}$ 投与群では2.2%、 $0.75\mu\text{g}$ 投与群では2.6%、 $1.0\mu\text{g}$ 投与群では3.1%の増加が観察された(図5)。さらに、大腿骨近位部骨密度も $0.75\mu\text{g}$ および $1.0\mu\text{g}$ 投与群でプラセボ群と比較して、有意な増加が見

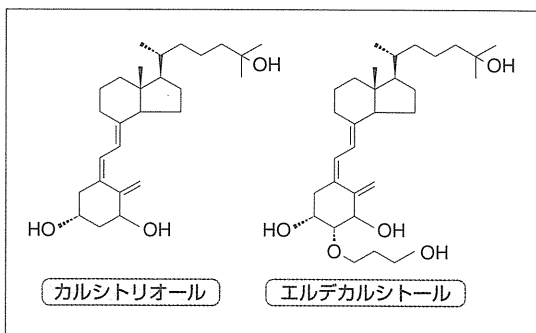


図4 カルシトリオールと新しいビタミンD誘導体(エルデカルシトール)

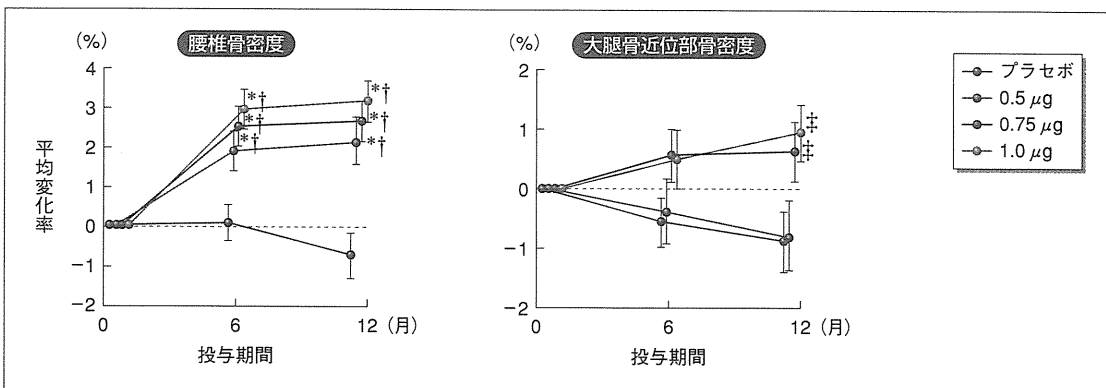


図5 エルデカルシトール後期第II相試験における骨密度の推移  
\*:  $p < 0.01$  vs. ベースライン, †:  $p < 0.01$ , ‡:  $p < 0.05$  vs. プラセボ

(文献7)より)

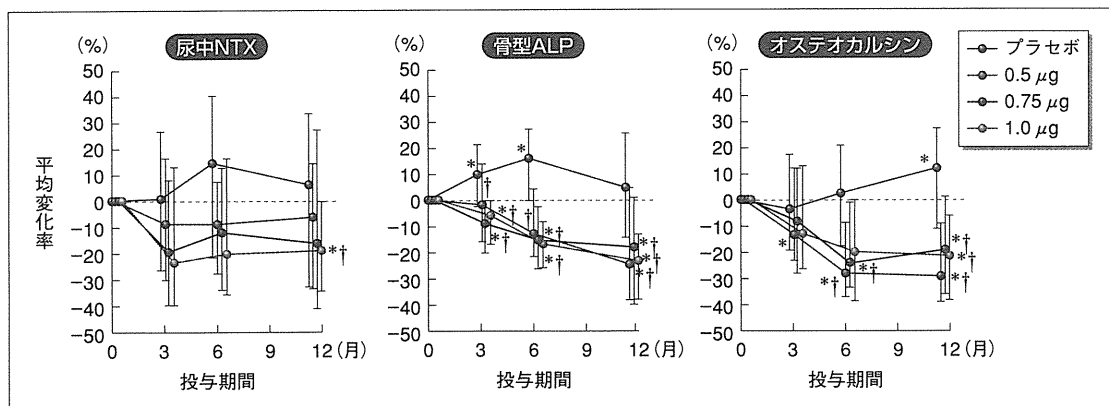


図6 エルデカルシトール後期第Ⅱ相試験における骨代謝マーカの推移 (文献7)より  
 \*: p < 0.01 vs. ベースライン, †: P < 0.01 vs. プラセボ

られた(図5)。

骨代謝マーカの推移では、骨吸収マーカである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)が用量依存的に低下し、同様に骨形成マーカである骨型アルカリホスファターゼ(ALP)、オステオカルシンも低下した(図6)<sup>7)</sup>。

このように、強力な骨作用によって骨密度増加をもたらすことから、本剤には骨折予防効果があるものと、その臨床試験結果が注目されていた。最近、第Ⅲ相骨折試験が終了し、その速報結果が

リリースされている<sup>8)</sup>。それによれば、1,087人の骨粗鬆症例を対象に3年間の二重盲検比較試験を行った結果、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。また、本剤の安全性は対照薬であるアルファカルシドールと同様で、特有のものは認められなかったことも報告されている。

## IV 今後の展望

新しいビタミンD誘導体エルデカルシトールの開発は、骨粗鬆症治療における治療薬選択の幅を広げると考えられる。欧米ではPTHが骨形成促進薬として臨床応用されているが、わが国では骨形成促進効果を有する薬剤は少ない。エルデカルシトールは投与後の骨代謝マーカの推移から、主として骨吸収抑制によって骨密度増加をもたらす薬剤であると考えられるが、骨形成に対しては抑制することなく、維持あるいは亢進をもたらすというユニークな特徴を有する治療薬である。さらに、仮骨延長モデルの実験では仮骨形成促進作用が認められ<sup>9)</sup>、この作用は臨床応用に直結し、

今後の発展が期待される。

また、近年、高齢者でビタミンDやPTHの血中濃度と筋力、平衡機能、精神活動性との関連性が報告され、ビタミンDには転倒防止効果があることが示されている。60歳以上の高齢者を対象として天然型ビタミンDまたは活性型ビタミンDを投与した5つの臨床試験のメタ解析で、転倒を22%抑制し、その効果が有意であることが示されている(表1)<sup>10)</sup>。今後、転倒防止効果を有効に引き出せる評価方法が確立され、治療対象が明らかとなれば、ビタミンD誘導体のさらなる骨折予防効果が得られると期待される。

表1 ビタミンDの転倒頻度抑制効果

報告者(報告年)	対象(年齢)	投与した薬剤(治療期間)	治療における投与前から投与後の25-OH-D濃度(Mean ± SD nmol/L)	odds ratio (95%CI)
Graafmans (1996)	健康高齢者 354人(70歳以上)	ビタミンD 400IU (7ヵ月)	測定せず	0.91 (0.59~1.40)
Pfeifer (2000)	健康高齢女性 137人(平均74歳)	ビタミンD 800IU (1年2ヵ月)	(前) 25.7 ± 20.9 (後) 40.5 ± 27.0	0.47 (0.20~1.10)
Gallagher (2001)	正常BMD高齢女性 246人(平均71歳)	カルシトリオール 0.5 μg (3年)	(前) 74.8 ± 29.0 (後) 55.5 ± 24.5	0.53 (0.32~0.88)
Bischoff (2003)	入院中高齢女性 122人(85歳)	ビタミンD 800IU (3ヵ月)	(前) 41.0 ± 25.5 (後) 65.0 ± 23.8	0.68 (0.30~1.54)
Dukas (2004)	健康高齢者 378人(平均75歳)	アルファカルシドール 1 μg (9ヵ月)	(前) 78.0 ± 21.6 (後) 60.7 ± 19.7	0.69 (0.41~1.16)

5つのRCTのメタアナリシスにおいて、ビタミンDは転倒リスクを22%減少させた (odds ratio=0.78, 95%CI : 0.64~0.92).

(文献10)より)

## おわりに

わが国で骨粗鬆症治療に使用されている活性型ビタミンDと新しいビタミンD誘導体に関して、これまで報告されている臨床成績を中心に述べた。これまでの研究から、これらの活性型ビタミンDが骨粗鬆症患者の骨量を維持・増加させ、椎体骨折の発生を抑制することが明らかとなっている。また、長期間にわたる治療経過も検討され、

わが国における経験では高カルシウム血症の発生頻度は比較的少ない。しかし、最近のカルシウムブームに影響されて、異常に多くカルシウムを摂取している症例があり、また、高齢者では腎障害の進んでいる場合があり、これらの薬剤投与中は定期的に血中カルシウム値を測定する必要がある。



## 参考文献

- 1) Sakuma M, Endo N, Oinuma T: Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture. *J Bone Miner Metab*, 25 : 147-150, 2007.
- 2) Hayashi Y, Fujita T, Inoue T: Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1α-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub>. *J Bone Miner Metab*, 10 : 184-188, 1992.
- 3) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al: Effects of 1α-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 54 : 370-376, 1994.
- 4) 西井易穂: 活性型ビタミンDの骨粗鬆症治療剤としての評価. *ビタミン*, 72 : 193-204, 1998.
- 5) Gallagher JC, Riggs BL, Recker RR, et al: The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency. *Proc Soc Exp Biol Med*, 191 : 287-292, 1989.
- 6) Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med*, 326 (6) : 357-362, 1992.
- 7) Matsumoto T, Miki T, Hagino H, et al. A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (9) : 5031-5036, 2005.
- 8) 中外製薬ホームページ ([http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/chugai\\_top.jsp](http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/chugai_top.jsp)).
- 9) Yamane K, Okano T, Kishimoto H, et al: Effect of ED-71 on modeling of bone in distraction osteogenesis. *Bone*, 24 : 187-193, 1999.
- 10) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 28 (291) : 1999-2006, 2004.



# 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン

- 1) 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部长  
2) 帝京大学整形外科准教授, 3) 公立玉名中央病院院長  
4) 富山市民病院整形外科・関節再建外科部長, 5) 帝京大学整形外科教授

萩野 浩<sup>1)</sup> 渡部欣忍<sup>2)</sup> 中野哲雄<sup>3)</sup> 澤口 毅<sup>4)</sup> 松下 隆<sup>5)</sup>

## はじめに

診療ガイドラインとは、特定の臨床状況において、医師をはじめとした医療スタッフおよび患者が適切な決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書である。現在では数多くの疾患を対象としたガイドラインが作成・出版されているが、わが国で診療ガイドラインが広く作成されるようになったのは、1999年度から厚生労働省が班研究によって20疾患のガイドライン作成を進めてからである。整形外科疾患については、大腿骨頸部/転子部骨折と腰椎椎間板ヘルニアがこの20疾患に含まれた。日本整形外科学会ではこれらの2疾患に加えて、頰椎症性脊髄症、頰椎後縦靱帯骨化症、上腕骨外側上顆炎、アキレス腱断裂、外反母趾、前十字靱帯損傷、変形性股関節症の診療ガイドライン、骨・関節術後感染予防ガイドライン、軟骨腫瘍診断ガイドラインを作成・出版している。

大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン(以下、本ガイドライン)は2002年より作成が開始された。その時点で諸外国のガイドラインを検索したところ、参考にすることができたのは Scottish Intercollegiate Guidelines Network のもののみであった。そこで本ガイドラインは evidence based medicine (EBM) の手法に従い、臨床研究の結果から得られたエビデンスに基づいて作成を進め、2005年6月に完成・出版された<sup>1)</sup>。

本稿では本ガイドラインの作成過程を紹介し、

その利用方法と作成経過中あるいは普及後に明らかとなった問題点を概説する。

## 大腿骨頸部/転子部骨折の現状

大腿骨頸部/転子部骨折は患者数が多く、骨折による生活機能障害が大きい。高齢者骨折の中でも臨床的のみならず、社会的、医療経済的に重要な骨折である。本骨折は加齢とともに発生率が上昇し、わが国の人口10万人あたりの年間発生数は、女性では80～85歳では約1,000人、86～89歳では約2,000人、90歳以上では約3,000人に達する<sup>2)</sup>。本骨折はその約95%で手術治療が行われており、初期治療病院の入院期間は平均44.9日を要している(2007年度日本整形外科学会調査結果)。日常生活動作(ADL)が自立している症例は骨折前に87%であったものが、骨折後1年で50%に低下し、骨折後1年時点での死亡率は10%程度である<sup>3)</sup>。初期に手術治療を行った施設での患者1人あたりの治療費の合計金額は平均140～147万円と報告され、本骨折により医療と介護に要する費用は年間6,786～8,114億円と推計されている<sup>4,5)</sup>。

性・年齢別発生率と日本の将来推計人口(国立社会保障・人口問題研究所2006年12月推計)に基づいて推計すると、2007年1年間にはわが国で約15万例の新規患者が発生したと推計され、人口構成の高齢化に伴って、30年後には2倍程度に達し、なかでも90歳以上の超高齢者の割合が急

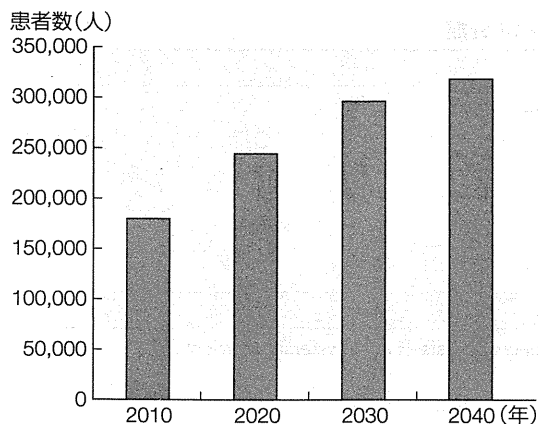


図 わが国における大腿骨近位部骨折患者数(年間)の将来推計

増すると予想される(図)。このような背景から、本骨折に対する適切な治療と予防のためのガイドラインが必要とされた。

なお、本ガイドライン作成の過程では、「大腿骨頸部骨折」という名称が問題となった。わが国ではこれまで、高齢者の大腿骨近位部骨折は、大腿骨頸部内側骨折(関節包内骨折)と大腿骨頸部外側骨折(関節包外骨折)とに分類され、両者をあわせて大腿骨頸部骨折と呼称してきた。しかしながら、最近の多くの欧米文献では、大腿骨頸部内側骨折を femoral neck fracture(大腿骨頸部骨折)、大腿骨頸部外側骨折を trochanteric fracture(転子部骨折)や intertrochanteric fracture(転子間骨折)、または pertrochanteric fracture(転子貫通骨折)と呼称することが多い。そのため、「大腿骨頸部骨折」という名称にはしばしば混乱が生じていた。そこで、本ガイドラインの作成にあたり、大腿骨頸部内側骨折、大腿骨頸部外側骨折という名称を使用せず、それぞれ大腿骨頸部骨折、大腿骨転子部骨折という名称で統一することにして、「大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン」と呼称した。なおその後、日本整形外科学会用語委員会では、大腿骨頸部骨折と大腿骨転子部骨折を合わせた骨折を大腿骨近位部骨折(hip fracture)と定義している<sup>6)</sup>。

表 1 研究デザイン分類

1. 診療ガイドライン
2. システマティックレビュー(systematic review)
3. メタアナリシス(meta-analysis)
4. ランダム化比較試験  
(randomized-controlled trial : RCT)
5. 非ランダム化比較試験  
(controlled clinical trial : CCT)
6. コホート研究(cohort study)
7. 患者対照研究(case-control study)
8. ケースシリーズ(case series)
9. ケースレポート(case report)
10. 総説(review)
11. その他: 記述的横断研究, 分析的横断研究

## ガイドライン作成の経過

### 1. エビデンスとそのレベル

ガイドライン作成にあたって日本整形外科学会の方針として、過去 10 年間の文献をもとにすること、エビデンスとなる文献は、非ランダム化比較試験(controlled clinical trial : 以下, CCT)以上の研究デザインレベルのものを採用することとし、最低でも患者対照研究(case-control study)までのレベルとすること、また日本で行われた臨床研究はできるかぎり採用すること、の 4 点に従うことが確認された。

なお、ガイドライン作成過程での「エビデンス」とは臨床研究結果の報告である文献を指し、それには様々な研究デザインがある(表 1)。エビデンスレベルは基本的にはこの研究デザインに基づいて決定した。すなわち systematic review や meta-analysis が最も高いエビデンスレベルを有し、ランダム化比較試験(randomized-controlled trial : RCT)がこれに次ぐ(表 2)。しかしながら、研究デザインのみでレベルを決定するのは困難であり、症例数や研究内容の質の高さを吟味する必要があった。

また、明らかにしたい内容によって臨床研究のデザインが異なる。例えば、ある種の治療方法の効果を検討する際には、RCT が信頼性の高い研究となるが、骨折発生の危険因子を明らかにするための RCT は存在しない。そこで、危険因子を明らかにする場合には、コホート研究や患者対照研

表 2 エビデンスレベル分類

治療等一般
I a : RCT の meta-analysis または systematic review
I b : RCT
II : CCT および cohort study
III : case-control study
IV : case series
V : case report
VI : その他
危険因子
R-I : cohort study または case-control study の meta-analysis または systematic review
R-II : cohort study
R-III : case-control study
R-IV : case series
R-V : case report
R-VI : その他
診断
C-I a : 分析的横断研究の meta-analysis または systematic review
C-I b : 十分な数の分析的横断研究
C-II : 分析的横断研究
C-III : 記述的横断研究

RCT : randomized-controlled trial(ランダム化比較試験)

CCT : controlled clinical trial(非ランダム化比較試験)

Systematic review とは、一定の手順で検索された医学文献について、それぞれに批判的吟味を行い、適切な統計的な解析を加えてまとめる一連の作業やそのサマリー(Cochrane データベースはこの代表)。

Meta-analysis とは、異なる研究における結果を統計学的手法を用いて統合する方法。

究が最も信頼性の高い研究となる。また診断では分析的横断研究が主となる。そこで、明らかにしたい内容に応じて、エビデンスレベルを決定した(表 2)。

## 2. 章とリサーチクエスションの設定

ガイドライン作成は厚生労働省から提示されていた「診療ガイドラインの作成の手順」に基づいて行った。まず骨折の分類、疫学から退院後の管理までの 10 章を設定し(表 3)、章ごとに「リサーチクエスション」を列挙し、最終的に 93 の「リサーチクエスション」を設定した。「リサーチクエスション」とは臨床的な疑問点であり、他のガイドラインでは「クリニカルクエスション」と称する場合もある。治療の手順を網羅的に順を追って記載する教科書や手順書と異なり、診療ガイドラインでは一般に問題となる「リサーチクエスション」を挙げ、それに対する回答を「推奨」として記載する形式をとる。

表 3 章分け

1. 分類
2. 疫学
3. 危険因子
4. 予防
5. 診断
6. 頸部(内側)骨折治療
7. 転子部(外側)骨折治療
8. 周術期管理
9. リハビリテーション
10. 退院後の管理

## 3. エビデンス(文献)の選択

文献は策定された検索式に基づいてヒットした 13,848 件のうち、1985 年以降に絞り、小児、青年期のみ文献および動物実験の文献を除いた結果、MEDLINE から 6,902 件、Cochrane Central データベースから 36 件が抽出された。

次いで本ガイドライン作成の方針に従い、1990 年～2002 年 7 月までに発表された文献を一次選

表 4 推奨グレード

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

扱の対象として、2人の班員がタイトルと抄録から一次選択を行った。国内文献については1990年以降の文献のうち、治療法については原則的に症例数が合計100例以上、予後については合計200例以上のものを対象とした。最終的に英語文献1,382件、日本語文献565件が選択された。また一次選択文献に含まれなかった文献のうち、1990年～2002年7月までの範囲で、「リサーチクエスチョン」に対して必要と思われる文献を章責任者が選択・追加した。

これらの選択された論文に関して、査読担当者が文献内容について要約したアブストラクトフォームを作成した。構造化抄録といわれるアブストラクトフォームは、その文献内容について目的、研究デザイン、研究施設、対象患者、介入、統計学的手法、結果、結論などの必要項目を記載したもので、単純な要約とは異なるものである。その後、章責任者がアブストラクトフォームと原文献とを参照・評価して、ガイドラインに必要なエビデンスとなる文献をエビデンスレベルの高い文献から順に選択した。その結果、最終的にガイドラインに採用された文献は、英語文献305件、日本語文献62件である。

4. サイエнтиフィックステートメントと推奨  
章ごとの責任者によって、エビデンスとなる文献とそのレベルに基づいて「サイエнтиフィックステートメント」が作成された。「サイエнтиフィックステートメント」とは、「推奨」に至るエビデンスのまとめを記載したもので、エビデンス

レベルを付記している。この「サイエнтиフィックステートメント」に従って、「推奨」を作成した。「推奨」にはその論拠となるエビデンスのレベルや数に応じて、統一された推奨グレード(表4)を付記した。「推奨」のみでは不十分であると考えられる場合には、適宜「解説」を加えて、内容の補足説明を行った。

## ガイドラインの内容

### 1. ガイドラインの構成

ガイドラインの内容は、「リサーチクエスチョン」、「推奨」、「解説」、「サイエнтиフィックステートメント」、「エビデンス」の5つから成る(「解説」は必要に応じて記載)。

### 2. リサーチクエスチョン、推奨の例

表5～7に「リサーチクエスチョン」と「推奨」または「解説」を示す。

骨折後、入院した患者に対して、以前はルーチンに直達牽引を行うことが多かった。しかしながら、術前のルーチンな牽引(介達と直達)は、疼痛、鎮痛薬の使用、整復の容易性、手術時間、偽関節の発生率に有意差は認めなかった、牽引の有効性はなかった、とするレベルの高い臨床研究結果が報告されているため<sup>7)</sup>、牽引はルーチンには行わないことを「推奨」とした(表5)。ただし、「推奨」の根拠となるエビデンスは欧米での報告であり、わが国では待機手術を余儀なくされることが多く、その場合に術前牽引が有効である可能性は否定できないため、その点を「解説」に記載した。