

高齢者（認知症等の疾患等を有する者を含む。）における
運動器疾患（骨折、関節疾患）に係る調査研究（21指-16）

主任研究者 原田 敦 国立長寿医療研究センター 先端診療部長

研究要旨

<2年間全体について>

運動器疾患データベース研究：骨折、腰痛、膝痛に関しては治療・予防のための診療システムをよりよいものに改良していくための総合的運動器データを構築する。

大腿骨近位部骨折データベースでは、ADLとQOLと費用(小林)の調査を行う。大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折患者61例の入院治療の臨床的重要項目とADLとQOLが調査され、退院後に生命予後、ADLとQOLが追跡された。平均84.8歳で女性が85%を占め、MMSEは平均15.2、受傷前の基本的ADL(Barthel index)とQOL(EQ5D)は64.3並びに0.810であった。90%が入院後3.5日で手術治療を受け、入院中死亡はなかったが、退院後死亡率は11.5%と高く、機能やQOL効用値は6ヶ月の時点は受傷前のレベルには回復していない状況が途中解析結果から伺えた。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、対象患者197例のうち認知症群は49%、非認知症群は52%みられ、認知症群内訳はアルツハイマー病(AD)が半数を超え、またMMSE10点以上獲得した者のうち五角形模写を正解したのは23%しかおらず、構成障害・視空間認知の低下が転倒の一因となっている可能性を示唆した。

膝痛に関しては、膝手術例のMRIでの髄内変化は脛骨内側部に最も強く、JOA scoreは55.2、Barthel Indexは95.7であった。高齢者の握力ならびに膝の伸展・屈曲筋力を測定することが可能な測定器開発に重点をおいた。握力計は虚弱な筋力も正確に測定ができ、筋の瞬発力、持続力や反応時間も測定可能なもので、高齢者224名の測定を基に解析を行った。また年度の終盤に実用可能となった膝伸展・屈曲筋力計を用い、高齢者の膝関節痛を主訴とする女性患者29名に測定を行い、QOLやADL能力、日常生活動作時の痛みと、筋力との関連について検討結果を報告した。

腰痛に関しては、高齢者における脊椎変性に起因する腰痛における筋性要素の関与を客観的に評価するため、術前後の筋機能の評価を画像、筋酸素動態測定の観点から行った。腰部脊柱管狭窄症手術患者をロコモティブシンドローム(ロコモ)の有無でADLを評価し、手術成績との関連を筋機能の面から詳細に検討した。ロコモを伴う腰部脊柱管狭窄症ではサルコペニアとしての四肢筋量減少を認めた一方、体幹筋量の減少は認めず、筋酸素動態が不良であり、体幹筋の量的低下よりはむしろ質的低下が手術成績に影響している可能性が指摘された。

疫学研究：広島コホート研究では、目的は高齢者の運動器疾患、特に骨折に関する長期疫学コホートを使い、骨折予防対策に資する情報を提供することである。EQ-5D は、年齢とともに低下し、女性が低値を示し、高齢になるほどばらつきが大きくなった。疾患ごとでは、大腿骨近位部骨折既往者 0.233、椎体骨折既往者 0.02、パーキンソン病患者 0.264、脳卒中既往者 0.051、認知症患者 0.103、膝関節症 0.032 と有意に低い値を示した。WHO FRAX 日本版についての検討で、大腿骨近位部骨折をアウトカムとした医療経済基礎データを FRAX で算出した。ベースライン時に FRAX で算出された骨粗鬆症性骨折確率が高いほど実際の骨折割合も高かった。危険因子のみの FRAX で求めた 10 年間の骨折確率は、女性 70 歳代は、主要骨折 17.7%、大腿骨近位部骨折 6.1%であった。治療介入のカットオフ値を 10 年大腿骨近位部骨折確率 3%以上とすると、女性の 75 歳以上が全員、5%以上とすると、女性の 80 歳以上が全員、治療該当者となった。危険因子のみの FRAX を住民健診に用いる場合、年齢依存性のカットオフ値-年齢別 FRAX 平均値+1 標準偏差-がより現実的であると考えられる。これで各年代の約 16%の人がスクリーニングされる。次ぎに、WHO 骨折リスク評価ツール (FRAX) のわが国の骨粗鬆症治療開始基準について基礎的検討および骨折危険因子について検討を行った。WHO FRAX 日本版の検討は、成人健康調査を受診した 2,155 人を対象にした。対象者は、診察、身体計測、血液生化学検査、DXA による大腿骨頸部骨密度(BMD)測定および質問票調査を受けた。FRAX 日本版に危険因子を入力し、主要骨粗鬆症性骨折および大腿骨近位部骨折の 10 年間の骨折確率を求めその分布を比較した。わが国の骨粗鬆症治療開始のガイドラインでは、治療開始基準は、骨量減少かつ BMD ありなしの FRAX の使用に関わらず主要骨粗鬆症性骨折確率 15%以上が取り入れられた。この基準を使うと、男性では該当者が非常に少なかった。「BMD なしの FRAX」を用いると「BMD ありの FRAX」を用いた場合に比べて、高い確率が算出された。今後は、医療経済を考慮して、大腿骨近位部骨折確率についてのカットオフ値の設定も必要であろう。骨折危険因子の検討は、広島成人健康調査に受診した 2,498 人を対象にし、健診時に診察、血液生化学検査、身長体重計測、質問票調査、DXA による腰椎と大腿骨頸部の骨密度検査、胸腰椎 X 線検査を行った。身長低下は健診身長計測の記録に基づき、40 歳代身長から現在の身長の差とした。10 年間で身長低下は年齢、性、腰椎骨密度、既存椎体骨折と独立して椎体骨折を予測し、中年期以降 2cm 以上の身長低下があると椎体骨折リスクは 1.73 倍となった。身長低下は椎体骨折を、椎体骨折既往と独立して予測し、日常的に簡単に得られる情報で、骨折高リスク者の判別に役立つ情報となりうる。

高齢者の医療経済研究では、本研究の基本となる臨床経済モデルを構築し、予防介入費用や骨折予防による直接便益とそれによる QALY (質調整生存年) 推計が必要である。レセプトデータを用いた骨粗鬆症・骨折患者の医療費推計では、調査開始月の被保険者数は、女性 7,040 名、男性 6,610 名であった。レセプト発生者数は女性 6,437 名、男性 5,215 名で、最多の 75 歳以上でみると、骨粗鬆症・骨折関連レセプトが少なくとも 1 か月発生している者の一人当たり年間医療費は、女性 89 万円、男性 132 万円、12 か月間通して発生して

いる者の一人当たり年間医療費は、女性 72 万円、男性 94 万円であった。大腿骨頸部骨折の入院・手術費用の集計によれば 1 症例平均 160 万円で手術料が約 4 割を占めていた。次いで、骨粗鬆症の医療経済に資するため、レセプトデータにおいて傷病データと薬剤データをリンケージして高精度の骨粗鬆症・骨折に係る有病率と医療費の推計し、骨粗鬆症の医療経済評価に必要な骨粗鬆症の QOL の推計などを行った。国民健康保険レセプト・データベース（被保険者数 13,650）から、傷病名および調剤名を用いて、骨粗鬆症および骨折の有病率を推計したところ、ビスフォスフォネート処方による調整済有病率（千人対）は、50 歳以上の女性で 81.3、男性で 7.8 であった。骨粗鬆症医療費として、レセプト上に骨粗鬆症のみの記載があった月の医療費は、平均で 8,182 円であった。さらにビスフォスフォネートが処方された月のみに限定すると、平均で 6,138 円であった。TTO（時間得失法）と骨粗鬆症のシナリオを用いて、インターネットパネル調査により骨粗鬆症の QOL を推計したところ、結果は 0.95 以上の高値と 0.2 以下の低値に二極化していた。代表値にまとめることには注意が必要であるが、骨粗鬆症疑いでない群に限ると QOL の中央値は 0.85 であった。今後、TTO の実施方法のさらなる検討が必要である。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、2009 年に全国で発生した大腿骨近位部骨折について、日本整形外科学会関連施設（約 3,120 施設）での調査を行って、大腿骨近位部骨折の発生頻度、発生状況、治療状況を検討した結果、いずれの年齢群でも大幅な患者数の増加が認められ、なかでも 90 歳以上での発生数が急増している。治療実態の変化に関しては、入院期間の短縮、術前待機期間の短縮が観察された。大腿骨近位部の両側骨折発生率は、1998-2004 年に全国で発生した大腿骨近位部骨折 289,711 例のうち 0.95%の再骨折例を認めた。再骨折例の割合は、80-84 歳が 1.15%と最も高かったが、最も低い 45-49 歳でも 0.36%を占めていた。初回と 2 回目と同じ骨折型であったのが平均 67%であった。初回と同側に発生したのは平均 2.3%で、ほとんどが初回骨折の反対側に発生していた。大腿骨近位部骨折後の再骨折発生例の頻度を骨折型別、治療法別に比較した。その結果、大腿骨近位部骨折例では再び大腿骨近位部骨折を発症するリスクが高く、頸部骨折ではピンニングがその骨折リスクを引き下げる可能性があることが判明した。再転倒予防の運動療法に関する予備的研究として前脛骨筋の電気刺激によって、足関節背屈力を維持・増加し、歩行パターンが改善する可能性が示された。

運動器疾患再発予防研究：この研究では目的疾患として大腿骨近位部骨折、腰痛、膝痛を設定した。

大腿骨近位部骨折患者は、対側同骨折発生リスクが 6 倍以上に高く、対側骨折で著しく予後が悪化するため、その予防には大変重要な意義がある。そこで、骨折治療時に対側骨内的補強を行うという初めての臨床試験を行う。大腿骨近位部骨折患者の対側大腿骨に対する予防的補強法の臨床試験が開始され、骨折手術のみの非介入群 10 例、骨折手術時に対側大腿骨近位部に予防スクリュー 1 本刺入する介入群 10 例まで実施され、そこまでの解析では、両群間で合併症はなく、入院日数、術後退院までの日数に差はなかった。ADL の回復

についても、受傷前、入院時、退院時の Barthel index には差がみられず、ADL 回復にかかった時間も、寝返り、起き上がり、移乗、立ち上がり、歩行の退院時レベルに回復するのに要した日数に差はなかった。予防スクリー刺入を行った対側の疼痛の状況を非介入群の対側と比較すると、手術翌日は介入群で疼痛が強い傾向がみられたが、7 日後にはほとんど対側疼痛の訴えは消失していた。予防スクリー1 本刺入することで生じた手術侵襲等は、予防スクリー手術時間 8.8 分、対側手術出血 0.3ml、刺入創長 7.0mm、対側透視時間 3.3 分と十分に小さいものであった。

腰痛の再発予防研究では、腰痛症例を対象に腰痛再発に関わる因子を検討し、腰痛再発予防に有効な治療介入法の提言を本研究の目的とする前向き臨床研究を立案した。方法は腰痛を主訴に外来受診した 18-65 歳までの労働年齢層の患者を対象とし、無作為化により適宜内服治療群および内服治療群+装具着用群へ割り付けする。その後の治療経過を包括的に評価する研究である。この研究により、腰痛再発に関わる因子、ならびに有効な治療介入法を検討した。

膝痛の再発予防研究では、変形性膝関節症の治療として、日常診療に即したプロトコール、すなわちアセトアミノフェンによる鎮痛効果の乏しい患者について COX-2 阻害薬単独療法と COX-2 阻害薬、ヒアルロン酸ナトリウム関節注射併用療法の効果を検証することとしたが、そのスクリーニングおよび、ベースラインデータとして膝痛を有する高齢者について膝痛の程度、膝関節機能、抑うつ、包括的 QOL を自記式質問紙にて調査し、高齢者における身体機能と精神的機能、QOL の関連を検討した。疼痛と精神的評価（抑うつ）、身体機能と QOL は有意な相関を示した。

基礎的研究：骨代謝と心血管系疾患の関連性研究では、心機能評価指標と骨代謝関連指標との関連の検討を開始し 478 名が登録された。横断的検討の中間解析では、proBNP は ICTP および PTH と、LVEF は ICTP および TRAP と関連した。proBNP および LVEF の共通規定因子である ICTP により 4 群に分けると、最高値群は、その他 3 群と比較して proBNP のみならず、総ての骨代謝マーカーが有意に高値を示した。心血管系作働薬が骨代謝におよぼす影響の臨床的検討-ARB と抗アルドステロン薬の比較縦断的検討-では、現時点で Eplerenone 群 3 名、ARB 群 3 例が登録されている。現時点では骨密度には明らかな変動はない。

アンジオテンシン II の Ia 型受容体である AT1a 遺伝子のホモ欠損マウスは、high turnover bone の状態で、高骨量を示し、骨梁の構造解析でも骨強度の高さが示唆された。AT1a KO マウス由来の骨髄マクロファージを M-CSF と RANKL で刺激すると、破骨細胞形成は WT と相違なかった。骨芽細胞との共存培養では、AT1a KO マウス由来の骨芽細胞を用いた場合に、破骨細胞形成が若干亢進していたことから、RANKL/OPG 比の上昇と合わせて、骨吸収の亢進の一因は、血液細胞側ではなくて、AT1a のない骨芽細胞側にあると考えられた。さらに、アンジオテンシン II の Ia 型受容体である AT1a を遺伝的に欠損したマウスを用いて、骨代謝におけるレニン・アンジオテンシン系の生理機能について明らかにし、循環系と骨代謝との間に密接な関係があることを提唱した。今年度は、AT1a を欠失したマウスに

おける骨形成亢進・高骨量の原因について解析を進め、骨細胞における SOST 遺伝子の発現減少が一因として認められた。レニン・アンジオテンシン系が骨細胞の機能を介して骨代謝を制御している仕組みが解明された。さらに、骨脆弱性のモデルとして、グルココルチコイドを慢性的に投与したマウスモデルについても検討した。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、腰部脊柱管狭窄症の一因とされる黄色靭帯の肥厚に着目し、黄色靭帯の肥厚について組織検体について検討したところ、組織の加齢とともに、なんらかのイベントがあり、不均一な組織像が見られたと思われ、膠原線維は異所性石灰化を起こしやすく、肥厚靭帯の石灰化/骨化もこの線維構成変化に起因している可能性が考えられた。肥厚靭帯組織の酵素分解について検討したところ、酵素 B において溶解活性が検出された。また、黄色靭帯細胞について分子レベルの検討を行った。線維芽細胞や骨芽細胞などの他の間葉系細胞との遺伝子発現比較により、黄色靭帯細胞に特異的に発現する遺伝子を抽出した。その中から黄色靭帯細胞に発現する PAX9 転写因子について検討を行ったところ、細胞増殖の亢進と Hdac9 の発現上昇が誘導された。その増殖亢進は Hdac 阻害剤で抑制されたことから、黄色靭帯細胞の異常増殖に対して同阻害剤が有効である可能性が示された。

<平成22年度について>

運動器疾患データベース研究：骨折、腰痛、膝痛に関しては治療・予防のための診療システムをよりよいものに改良していくための総合的運動器データを構築する。

大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折患者 61 例の入院治療の臨床的重要項目と ADL と QOL が調査され、退院後に生命予後、ADL と QOL が追跡された。平均 84.8 歳で女性が 85%を占め、MMSE は平均 15.2、受傷前の基本的 ADL (Barthel index) と QOL (EQ5D) は 64.3 並びに 0.810 であった。90%が入院後 3.5 日で手術治療を受け、入院中死亡はなかったが、退院後死亡率は 11.5%と高く、機能や QOL 効用値は 6 ヶ月の時点は受傷前のレベルには回復していない状況が途中解析結果から伺えた。膝痛とその他の骨折に関しては、高齢者の運動器疾患における筋力の重要性は明らかであるが、その客観的評価の報告はまだ少ない。本年度は、高齢者の握力ならびに膝の伸展・屈曲筋力を測定することが可能な測定器開発に重点をおいた。握力計は虚弱な筋力も正確に測定ができ、筋の瞬発力、持続力や反応時間も測定可能なもので、高齢者 224 名の測定を基に解析を行った。また年度の終盤に実用可能となった膝伸展・屈曲筋力計を用い、高齢者の膝関節痛を主訴とする女性患者 29 名に測定を行い、QOL や ADL 能力、日常生活動作時の痛みと、筋力との関連について preliminary な検討結果を報告した。また、腰痛では、高齢者における脊椎変性に起因する腰痛における筋性要素の関与を客観的に評価するため、術前後の筋機能の評価を画像、筋酸素動態測定の観点から行った。腰部脊柱管狭窄症手術患者をロコモティブシンドローム (ロコモ) の有無で ADL を評価し、手術成績との関連を筋機能の面から詳細に検討した。ロコモを伴う腰部脊柱管狭窄症ではサルコペニアとしての四肢筋量減少を認めた一方、体

幹筋量の減少は認めず、筋酸素動態が不良であり、体幹筋の量的低下よりはむしろ質的低下が手術成績に影響している可能性が指摘しえた。大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、対象患者 197 例のうち認知症群は 49%、非認知症群は 52%みられ、認知症群内訳はアルツハイマー病 (AD) が半数を超え、また MMSE10 点以上獲得した者のうち五角形模写を正解したのは 23%しかおらず、構成障害・視空間認知の低下が転倒の一因となっている可能性を示唆した。

疫学研究：広島コホート研究では、目的は高齢者の運動器疾患、特に骨折に関する長期疫学コホートを使い、骨折予防対策に資する情報を提供することである。本年度は WHO 骨折リスク評価ツール (FRAX) のわが国の骨粗鬆症治療開始基準について基礎的検討および骨折危険因子について検討を行った。WHO FRAX 日本版の検討は、成人健康調査を受診した 2,155 人を対象にした。対象者は、診察、身体計測、血液生化学検査、DXA による大腿骨頸部骨密度 (BMD) 測定および質問票調査を受けた。FRAX 日本版に危険因子を入力し、主要骨粗鬆症性骨折および大腿骨近位部骨折の 10 年間の骨折確率を求めその分布を比較した。わが国の骨粗鬆症治療開始のガイドラインでは、治療開始基準は、骨量減少かつ BMD ありなしの FRAX の使用に関わらず主要骨粗鬆症性骨折確率 15%以上が取り入れられた。この基準を使うと、男性では該当者が非常に少なかった。「BMD なしの FRAX」を用いると「BMD ありの FRAX」を用いた場合に比べて、高い確率が算出された。今後は、医療経済を考慮して、大腿骨近位部骨折確率についてのカットオフ値の設定も必要であろう。骨折危険因子の検討は、広島成人健康調査を受診した 2,498 人を対象にし、健診時に診察、血液生化学検査、身長体重計測、質問票調査、DXA による腰椎と大腿骨頸部の骨密度検査、胸腰椎 X 線検査を行った。身長低下は健診身長計測の記録に基づき、40 歳代身長から現在の身長の差とした。10 年間で身長低下は年齢、性、腰椎骨密度、既存椎体骨折と独立して椎体骨折を予測し、中年期以降 2cm 以上の身長低下があると椎体骨折リスクは 1.73 倍となった。身長低下は椎体骨折を、椎体骨折既往と独立して予測し、日常的に簡単に得られる情報で、骨折高リスク者の判別に役立つ情報となりうる。高齢者の医療経済研究では、骨粗鬆症の医療経済に資するため、レセプトデータにおいて傷病データと薬剤データをリンケージして高精度の骨粗鬆症・骨折に係る有病率と医療費の推計し、骨粗鬆症の医療経済評価に必要な骨粗鬆症の QOL の推計などを行った。国民健康保険レセプト・データベース (被保険者数 13,650) から、傷病名および調剤名を用いて、骨粗鬆症および骨折の有病率を推計したところ、ビスフォスフォネート処方による調整済有病率 (千人対) は、50 歳以上の女性で 81.3、男性で 7.8 であった。骨粗鬆症医療費として、レセプト上に骨粗鬆症のみの記載があった月の医療費は、平均で 8,182 円であった。さらにビスフォスフォネートが処方された月のみに限定すると、平均で 6,138 円であった。TTO (時間得失法) と骨粗鬆症のシナリオを用いて、インターネットパネル調査により骨粗鬆症の QOL を推計したところ、結果は 0.95 以上の高値と 0.2 以下の低値に二極化していた。代表値にまとめることには注意が必要であるが、骨粗鬆症疑いでない群に限ると QOL の中央値は 0.85 であった。今後、TTO の実施方法のさ

らなる検討が必要である。大腿骨近位部骨折疫学研究では、全国調査によりわが国における大腿骨近位部骨折の発生頻度、発生状況、治療状況を検討した結果、いずれの年齢群でも大幅な患者数の増加が認められ、なかでも90歳以上での発生数が急増している。治療実態の変化に関しては、入院期間の短縮、術前待機期間の短縮が観察された。大腿骨近位部骨折後の再骨折発生例の頻度を調査して、骨折型別、治療法別に比較した。その結果、大腿骨近位部骨折例では再び大腿骨近位部骨折を発症するリスクが高く、頸部骨折ではピンニングがその骨折リスクを引き下げる可能性があることが判明した。再転倒予防の運動療法に関する予備的研究として前脛骨筋の電気刺激によって、足関節背屈力を維持・増加し、歩行パターンが改善する可能性が示された。

運動器疾患再発予防研究：この研究では目的疾患として大腿骨近位部骨折、腰痛、膝痛を設定した。大腿骨近位部骨折患者は、大腿骨近位部骨折患者の対側大腿骨に対する予防的補強法の臨床試験が開始され、骨折手術のみの非介入群10例、骨折手術時に対側大腿骨近位部に予防スクリュー1本刺入する介入群10例まで実施され、そこまでの解析では、両群間で合併症はなく、入院日数、術後退院までの日数に差はなかった。ADLの回復についても、受傷前、入院時、退院時のBarthel indexには差がみられず、ADL回復にかかった時間も、寝返り、起き上がり、移乗、立ち上がり、歩行の退院時レベルに回復するのに要した日数に差はなかった。予防スクリュー刺入を行った対側の疼痛の状況を非介入群の対側と比較すると、手術翌日は介入群で疼痛が強い傾向がみられたが、7日後にはほとんど対側疼痛の訴えは消失していた。予防スクリュー1本刺入することで生じた手術侵襲等は、予防スクリュー手術時間8.8分、対側手術出血0.3ml、刺入創長7.0mm、対側透視時間3.3分と十分に小さいものであった。腰痛の再発予防研究では、腰痛症例を対象に腰痛再発に関わる因子を検討し、腰痛再発予防に有効な治療介入法の提言を本研究の目的とする前向き臨床研究を立案した。方法は腰痛を主訴に外来受診した18-65歳までの労働年齢層の患者を対象とし、無作為化により適宜内服治療群および内服治療群+装具着用群へ割り付けする。その後の治療経過を包括的に評価する研究である。この研究により、腰痛再発に関わる因子、ならびに有効な治療介入法を検討する。膝痛の再発予防研究では、本研究では、変形性膝関節症の治療として、日常診療に即したプロトコール、すなわちアセトアミノフェンによる鎮痛効果の乏しい患者についてCOX-2阻害薬単独療法とCOX-2阻害薬、ヒアルロン酸ナトリウム関節注射併用療法の効果を検証することとしたが、そのスクリーニングおよび、ベースラインデータとして膝痛を有する高齢者について膝痛の程度、膝関節機能、抑うつ、包括的QOLを自記式質問紙にて調査し、高齢者における身体機能と精神的機能、QOLの関連を検討した。疼痛と精神的評価（抑うつ）、身体機能とQOLは有意な相関を示した。

基礎的研究：骨代謝と心血管系疾患の関連性研究では、心機能評価指標と骨代謝関連指標との関連の検討を開始し478名が登録された。横断的検討の中間解析では、proBNPはICTPおよびPTHと、LVEFはICTPおよびTRAPと関連した。proBNPおよびLVEFの共通規定因子であるICTPにより4群に分けると、最高値群は、その他3群と比較してproBNPのみなら

ず、総ての骨代謝マーカーが有意に高値を示した。心血管系作働薬が骨代謝におよぼす影響の臨床的検討-ARB と抗アルドステロン薬の比較縦断的検討-では、現時点で Eplerenone 群 3 名、ARB 群 3 例が登録されている。現時点では骨密度には明らかな変動はない。さらに、アンジオテンシン II の Ia 型受容体である AT1a を遺伝的に欠損したマウスを用いて、骨代謝におけるレニン・アンジオテンシン系の生理機能について明らかにし、循環系と骨代謝との間に密接な関係があることを提唱した。今年度は、AT1a を欠失したマウスにおける骨形成亢進・高骨量の原因について解析を進め、骨細胞における SOST 遺伝子の発現減少が一因として認められた。レニン・アンジオテンシン系が骨細胞の機能を介して骨代謝を制御している仕組みが解明された。さらに、骨脆弱性のモデルとして、グルココルチコイドを慢性的に投与したマウスモデルについても検討した。関節支持組織変性に関する基礎研究では、腰部脊柱管狭窄症の一因とされる黄色靭帯の肥厚に着目し、黄色靭帯細胞について分子レベルの検討を行った。線維芽細胞や骨芽細胞などの他の間葉系細胞との遺伝子発現比較により、黄色靭帯細胞に特異的に発現する遺伝子を抽出した。その中から黄色靭帯細胞に発現する PAX9 転写因子について検討を行ったところ、細胞増殖の亢進と Hdac9 の発現上昇が誘導された。その増殖亢進は Hdac 阻害剤で抑制されたことから、黄色靭帯細胞の異常増殖に対して同阻害剤が有効である可能性が示された。

主任研究者

原田 敦 国立長寿医療研究センター 先端診療部長

分担研究者

池田 恭治 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部長
松井 康素 国立長寿医療研究センター 先端診療部 関節科医長
渡辺 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部 骨細胞機能研究室長
酒井 義人 国立長寿医療研究センター 先端診療部 骨粗鬆症科医長
山岡 朗子 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 第一脳機能診療科医師
小嶋 俊久 名古屋大学医学部整形外科 講師
今釜 史郎 名古屋大学医学部整形外科 助教
藤原佐枝子 放射線影響研究所 臨床研究部 部長
岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授
小林 廉毅 東京大学大学院医学系研究科 教授
萩野 浩 鳥取大学医学部保健学科 教授

研究期間 平成21年6月26日～平成23年3月31日

A. 研究目的

< 2年間全体について >

骨折、腰痛、膝痛等の運動器疾患に対する効率的な長寿医療を提供するための臨床的並びに疫学的データベース作成は、病態解明に大きく資するものと思われ、その再発予防策の開発は高齢化社会に寄与するところが大きいと考える。さらに骨、関節の基礎的検討がそれらの基盤となる。

運動器疾患データベース研究：

骨折、腰痛、膝痛に関しては治療・予防のための診療システムをよりよいものに改良していくための総合的運動器データを構築する。

大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折退院後の ADL と QOL と費用の調査を行うことがあげられ、医療経済データも収集し、ADL と QOL に加えて費用を実態調査する。その理由は、大腿骨近位部骨折は、医療・介護の費用が最も高くつく骨折であるからである（原田、小林）。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、認知機能や脳画像評価等によって大腿骨近位部骨折患者の脳疾患合併状況について認知症を中心に明らかにするだけでなく、易転倒性の高い患者に特有の画像所見があるかについて検討する（山岡）。

膝痛・その他の骨折データベースでは、筋性要素に着目し、高齢者の筋力を的確（かつ多面的）に測定でき、実用性の高い2種の筋力測定機器を新しく確立する（松井）。

また、腰痛・脊椎骨折データベースでは、高齢者における脊椎変性に起因する腰痛における筋性要素の関与を客観的に評価し、最適な腰痛予防プログラムを作成し、高齢者における脊椎変性の代表疾患である腰部脊柱管狭窄症(LCS)における体幹の骨格筋の状態が、運動器の衰え、障害のために要介護となる危険の高い状態であるロコモティブシンドローム（ロコモ）および手術成績に及ぼす影響について、高齢手術患者を対象に検討した（酒井）。

疫学研究：

広島コホート研究では、初年度は、一般住民の疫学調査によって、高齢者の心身の実態、特に QOL に関して実態を調査すること、および、WHO 骨折リスク評価ツール (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) を用いて、骨折に対する治療介入を決定した場合、医療経済的な視点からカットオフ値の妥当性、および骨粗鬆症性治療を評価する研究に寄与するための基礎データを作成することである。次年度は、高齢者における運動器疾患、特に骨折に関する長期疫学コホートを使い、骨折予防対策に資する情報を提供する目的で、FRAX のわが国の骨粗鬆症治療開始基準について検討を行った。FRAX では 11 の危険因子を入力する手間が現場での普及を遅らせているが、少ない危険因子で、効果的に骨折高リスク者を判定するツールが実務的である。骨折の重要な予測因子である椎体骨折については、すべての人に腰椎 X 線検査を行うわけにはいかないので、身長低下が椎体骨折の代替として骨折を予測すれば、有効な骨折危険因子となりうる。この調査において、FRAX の適用化への基礎的

検討および、高齢者における身長低下が骨折の危険因子となるかを検討した（藤原）。

高齢者の医療経済研究では、初年度は、医療経済の視点から、高齢者の骨折の予防的介入に係わる費用や便益等の推計結果に基づいて、予防的介入の具体的な方策と対象集団を呈示することを最終的な目的として以下の研究を実施した。(1)予防的介入（早期治療）を行うことにより、骨粗鬆症関連の医療費をどの程度まで削減できるかについて臨床経済モデルを検討した。(2)骨粗鬆症・骨折に係わる医療費推計を正確に行うためには、医療費を集計する大規模なデータベースの作成が必要である。診療報酬請求明細書（レセプト）のデータベースを構築し、医療費集計に適用できるか試みた。(3)骨折のうち、医療費の高額化しやすい大腿骨近位部骨折について、当該疾患で入院・手術を実施した患者の医療費の集計を開始した。次年度は、骨粗鬆症の医療経済に資するため、将来予防的介入を行った場合に減らすことのできる骨粗鬆症患者の頻度や医療費、予防的介入によって改善できるQOLの推計を行うことを目的とした。本研究の成果は、限られた医療資源のもとで高齢者の健康とQOLを高めるための政策立案の資料となると考えられる。今年度は、以下の研究を実施した。(1)骨粗鬆症・骨折に係わる診療報酬請求明細書（レセプト）・データベースを構築し、薬剤データとリンケージすることで精度の高い有病率と医療費の推計を行った。(2)骨粗鬆症の医療経済評価に必要な骨粗鬆症のQOLの推計を行った（小林）。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、大腿骨近位部骨折は患者数、予後、費用から高齢者骨折の中で最も重要な骨折に位置づけられる。今後さらなる患者数増加が予想されるため、標準的治療法確立が求められてきた。本研究では本邦の大腿骨近位部骨折の発生頻度を調査し、その発生状況、治療状況を明らかとすることを目的とした。さらに、両側発生例について検討し、その割合を明らかとすると同時に、頸部骨折例に対する骨接合術がその後の骨折発生に与える影響を明らかとすることを目的とした。また、再骨折防止を目的とした転倒防止のための新しい介入法開発を試みた（萩野）。

運動器疾患再発予防研究：

運動器疾患再発予防研究では、再発予防も目的とする主要疾患として、大腿骨近位部骨折、腰痛、膝痛を設定した。

大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、本骨折患者は、対側同骨折発生リスクが6倍以上に高くなり、対側も骨折すると片側骨折より著しくADLと生命予後が悪化し、初回骨折後の対側骨折予防には大変重要な意義がある。そこで、本研究の独創点として、骨折治療時に対側骨内的補強を行うという初めての試みを行う、その理由は、これまでの基礎検討で有効性を示すデータを得ているので、初回骨折治療時に対側大腿骨にスクリュー補強をして再骨折リスクを低減させる方法を開発し、まずその安全性の検証を行う段階にあるからである（原田、萩野）。

腰痛の再発予防研究では、腰痛症例を対象に腰痛再発に関わる因子を検討し、腰痛再発予防に有効な治療介入法の提言を本研究の目的とする（今釜）。

膝痛の再発予防研究では、膝痛の代表である早期の症候性変形性膝関節症に対する実際

の治療にそった治療プロトコルの有効性について、1)治療反応性と、効果持続性から検証すること、2)疼痛、機能の改善からみた治療効果と精神的機能(抑うつ)、QOLとの関連を検討すること、3)レントゲン、関節マーカーも含めて治療効果継続性について予後予測因子を検討すること本研究の目的とする。症例スクリーニング時(ベースラインデータ)における、疼痛程度、膝関節機能、抑うつ、QOL、レントゲン評価により、高齢者における、身体、精神的機能とQOLの関連、特徴を探索する(小嶋)。

基礎的研究：

骨と循環系の老化に着目して、共通する調節機構解明とそれに基づく新治療技術開発に向けて研究を行った。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究(1)では、近年、骨粗鬆症と心血管系疾患の関連が報告されている。我々も脈波速度が踵骨超音波骨強度指標と負の相関を示すと報告した。しかし、心機能自体と骨粗鬆症・骨代謝との関連、さらには心血管系作働薬と骨代謝の関連についての臨床検討はほとんどないのが現状である。そこで、本研究では1)心臓カテーテル検査を含む心機能評価指標と骨代謝関連指標との横断的関連、および心血管系予後との縦断的関連を明らかにすること、2)心血管系作働薬のうち、心血管系保護薬として汎用されているアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と、最近、我が国でも臨床応用が可能になり実験動物においては骨代謝を改善することが示されつつある抗アルドステロン薬(Eplerenone)が、骨代謝におよぼす影響の比較検討を目的とする(岡崎)。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究(2)では、モデルマウスの開発と病態解析を通して加齢に伴う骨折リスク増加の原因を探求することが目的である。加齢に伴う高血圧症と骨粗鬆症の併発に注目し、レニン・アンジオテンシン系を異常に活性化させたトランスジェニックマウスにおいて、高血圧だけではなく骨代謝回転亢進による骨粗鬆症を起こすことを報告した。レニン・アンジオテンシン系が骨代謝に果たす生理機能を解明するために、アンジオテンシンIIのIa型受容体であるAT1aの遺伝的欠損マウスを導入し、前年度の研究で高代謝回転の高骨量を呈することを見出した。そこで本年度は、循環系と骨代謝との間の関係を明らかにするために、本モデルマウスの特徴である骨形成亢進メカニズムの検討を進めた。一方、骨密度低下が顕著になる前から骨折リスクが高まることで知られるステロイド骨粗鬆症に注目し、グルココルチコイド慢性過剰モデルを作製して、ステロイド骨粗鬆症の骨脆弱性の病理基盤を解明するツールになりうるかどうか検証した(池田)。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、さらに腰痛・膝痛の一因が関節支持組織変性であるとの作業仮説をたて、そのうちの腰部脊柱管の支持組織である黄色靭帯に関する分子情報などが非常に限られており、適当な動物モデルもない。そこで、本研究では、脊柱管狭窄症の予防・診断・治療に資する研究の分子基盤を提示することを目的とする。組織学的検討および黄色靭帯細胞特異的に発現する遺伝子の探索とともに、靭帯肥厚に関わるメカニズムについて検討を行う(渡辺)。

<平成22年度について>

骨折、腰痛、膝痛等の運動器疾患に対する効率的な長寿医療を提供するための臨床的並びに疫学的データベース作成は、病態解明に大きく資するものと思われ、その再発予防策の開発は高齢化社会に寄与するところが大きいと考える。さらに骨、関節の基礎的検討がそれらの基盤となる。

運動器疾患データベース研究：

骨折、腰痛、膝痛に関しては治療・予防のための診療システムをよりよいものに改良していくための総合的運動器データを構築する。独創点として以下のものが挙げられる。大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折退院後の ADL と QOL と費用の調査を行うことがあげられ、医療経済データも収集し、ADL と QOL に加えて費用を実態調査する。その理由は、大腿骨近位部骨折は、医療・介護の費用が最も高くつく骨折であるからである（原田、小林）。さらに、膝痛・その他の骨折データベースでは、筋性要素に着目し、筋力簡易測定法を新しく確立する。今年度は高齢者の筋力を的確（かつ多面的）に測定でき、実用性の高い2種の筋力測定機器の開発に重点をおいた（松井）。また、腰痛・脊椎骨折データベースでは、高齢者における脊椎変性の代表疾患である腰部脊柱管狭窄症(LCS)における体幹の骨格筋の状態が、運動器の衰え、障害のために要介護となる危険の高い状態であるロコモティブシンドローム（ロコモ）および手術成績に及ぼす影響について、高齢手術患者を対象に検討した（酒井）。大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、転倒・骨折したアルツハイマー病（AD）患者において脳画像評価（頭部 MRI）を施行し、易転倒性の高い患者に特有の画像所見があるかについて検討する（山岡）。

疫学研究：

広島コホート研究では、高齢者における運動器疾患、特に骨折に関する長期疫学コホートを使い、骨折予防対策に資する情報を提供することである。本年度は、WHO 骨折リスク評価ツール（FRAX）のわが国の骨粗鬆症治療開始基準について検討を行った。FRAX では 11 の危険因子を入力する手間が現場での普及を遅らせているが、少ない危険因子で、効果的に骨折高リスク者を判定するツールが実務的である。骨折の重要な予測因子である椎体骨折については、すべての人に腰椎 X 線検査を行うわけにはいかないため、身長低下が椎体骨折の代替として骨折を予測すれば、有効な骨折危険因子となりうる。この調査において、FRAX の適用化への基礎的検討および、高齢者における身長低下が骨折の危険因子となるかを検討した（藤原）。

高齢者の医療経済研究では、骨粗鬆症は患者数が多く、しかも患者の生活の質（QOL）が少なからず低下するため、高齢化社会において重要な疾患である。しかも、その医療介護費用は膨大と予想されるが、わが国における骨粗鬆症や骨折に関わる医療経済分析はほとんどなく、そのような分析を行うための資料も不足している。そこで本研究は、骨粗鬆症の医療経済に資するため、将来予防的介入を行った場合に減らすことのできる骨粗鬆症患者の頻度や医療費、予防的介入によって改善できる QOL の推計を行うことを目的とした。

本研究の成果は、限られた医療資源のもとで高齢者の健康と QOL を高めるための政策立案の資料となると考えられる。今年度は、以下の研究を実施した。(1)骨粗鬆症・骨折に係わる診療報酬請求明細書（レセプト）・データベースを構築し、薬剤データとリンケージすることで精度の高い有病率と医療費の推計を行った。(2)骨粗鬆症の医療経済評価に必要な骨粗鬆症の QOL の推計を行った（小林）。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、大腿骨近位部骨折は患者数、予後、費用から高齢者骨折の中で最も重要な骨折に位置づけられる。今後さらなる患者数増加が予想されるため、標準的治療法確立が求められてきた。本研究では本邦の大腿骨近位部骨折の発生頻度を調査し、その発生状況、治療状況を明らかとすることを目的とした。さらに、両側発生例について検討し、その割合を明らかとすると同時に、頸部骨折例に対する骨接合術がその後の骨折発生に与える影響を明らかとすることを目的とした。また、再骨折防止を目的とした転倒防止のための新しい介入法開発を試みた（萩野）。

運動器疾患再発予防研究：

運動器疾患再発予防研究では、再発予防も目的とする主要疾患として、大腿骨近位部骨折、腰痛、膝痛を設定した。

大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、本骨折患者は、対側同骨折発生リスクが 6 倍以上に高くなり、対側も骨折すると片側骨折より著しく ADL と生命予後が悪化し、初回骨折後の対側骨折予防には大変重要な意義がある。そこで、本研究の独創点として、骨折治療時に対側骨内的補強を行うという初めての試みを行う、その理由は、これまでの基礎検討で有効性を示すデータを得ているので、初回骨折治療時に対側大腿骨にスクリュー補強をして再骨折リスクを低減させる方法を開発し、まずその安全性の検証を行う段階にあるからである（原田、萩野）。

腰痛の再発予防研究では、腰痛症例を対象に腰痛再発に関わる因子を検討し、腰痛再発予防に有効な治療介入法の提言を本研究の目的とする（今釜）。

膝痛の再発予防研究では、早期の症候性変形性膝関節症に対する実際の治療にそった治療プロトコルの有効性について、1)治療反応性と、効果持続性から検証すること、2)疼痛、機能の改善からみた治療効果と精神的機能(抑うつ)、QOL との関連を検証すること、3)レントゲン、関節マーカーも含めて治療効果継続性について予後予測因子を検討することである。今年度は、症例スクリーニング時（ベースラインデータ）における、疼痛程度、膝関節機能、抑うつ、QOL、レントゲン評価により、高齢者における、身体、精神的機能と QOL の関連、特徴を探索することとした（小嶋）。

基礎的研究：

骨と循環系の老化に着目して、共通する調節機構解明とそれに基づく新治療技術開発に向けて研究を行った。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究（1）では、近年、骨粗鬆症と心血管系疾患の関連が報告されている。骨粗鬆症患者では心血管系イベントリスクが高く、骨代謝マーカー高

値群では生命予後が悪く、死因で心血管系疾患が多いこと、またビタミン D 不足や PTH 高値と心血管イベント発生率が相関することなどが明らかになっている。一方、動脈硬化症の進展度が骨密度低下や骨折率増大と関連することも示され、我々も脈波速度が踵骨超音波骨強度指標と負の相関を示すと報告した。しかし、心機能自体と骨粗鬆症・骨代謝との関連、さらには心血管系作働薬と骨代謝の関連についての臨床検討はほとんどないのが現状である。そこで、本研究では 1) 心臓カテーテル検査を含む心機能評価指標と骨代謝関連指標との横断的関連、および心血管系予後との縦断的関連を明らかにすること、2) 心血管系作働薬のうち、心血管系保護薬として汎用されているアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) と、最近、我が国でも臨床応用が可能になり実験動物においては骨代謝を改善することが示されつつある抗アルドステロン薬 (Eplerenone) が、骨代謝におよぼす影響の比較検討を目的とする (岡崎)。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究 (2) では、モデルマウスの開発と病態解析を通して加齢に伴う骨折リスク増加の原因を探求することが目的である。加齢に伴う高血圧症と骨粗鬆症の併発に注目し、レニン・アンジオテンシン系を異常に活性化させたトランスジェニックマウスにおいて、高血圧だけではなく骨代謝回転亢進による骨粗鬆症を起こすことを報告した。レニン・アンジオテンシン系が骨代謝に果たす生理機能を解明するために、アンジオテンシン II の Ia 型受容体である AT1a の遺伝的欠損マウスを導入し、前年度の研究で高代謝回転の高骨量を呈することを見出した。そこで本年度は、循環系と骨代謝との間の関係を明らかにするために、本モデルマウスの特徴である骨形成亢進メカニズムの検討を進めた。一方、骨密度低下が顕著になる前から骨折リスクが高まることで知られるステロイド骨粗鬆症に注目し、グルココルチコイド慢性過剰モデルを作製して、ステロイド骨粗鬆症の骨脆弱性の病理基盤を解明するツールになりうるかどうか検証した (池田)。関節支持組織変性に関する基礎研究では、腰痛・膝痛の一因である関節支持組織変性のうち、腰部脊柱管の支持組織である黄色靭帯に関する分子情報などが非常に限られており、適当な動物モデルもない。そこで、本研究では、脊柱管狭窄症の予防・診断・治療に資する研究の分子基盤を提示することを目的とする。本年度の研究においては、黄色靭帯細胞特異的に発現する遺伝子の探索とともに、靭帯肥厚に関わるメカニズムについて検討を行う (渡辺)。

B. 研究方法

< 2 年間全体について >

運動器疾患データベース研究：

大腿骨近位部骨折データベースでは、2 年を通じて、本骨折に対する標準的治療を行い、QOL、ADL、認知機能等を評価し治療費を調査する。受傷後 6 ヶ月、1 年、2 年で QOL、ADL、医療介護費用を訪問方式で調査する。医療・介護の費用に関しては、病院入院費はレセプ

トにより、退院後は患者聞き取り調査に基づき、生存や ADL、QOL などの予後を解析する（原田）。医療・介護の費用に関しては、骨折後医療費を集計し、介護度推移から経年的介護費用を概算する（小林、原田）。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、当院では大腿骨近位部骨折での入院時に同意の得られた患者に入院前・入院時・退院時の Barthel Index (BI) を記録し、認知機能評価 (MMSE, GDS)、頭部 CT または MRI による脳画像評価を施行、また髄液を採取・保存している。これらの結果をカルテ後ろ向き調査として、初年度は、認知症合併の頻度や程度、またアルツハイマー病、脳血管性認知症などの認知症の分類を明らかにし、転倒リスクとなり得る特徴を検討し、次年度は、過去 5 年間に当院整形外科に入院した大腿骨頸部骨折患者 236 例（男性 35 例 女性 201 例）のうち AD と診断されていた 90 例について頭部 CT または MRI を施行した。今回は統一した条件での評価を行うため MRI を施行できた症例に限定し、また体動などによりアーチファクトが強く評価に支障がある症例は削除したため 67 例の検討となった（山岡）。

膝痛・その他の骨折データベースでは、骨折や膝痛腰痛例のデータベース項目と入力システムを決定し登録開始する。初年度は、膝変形性関節症症例については人工膝関節手術例で膝関節 MRI を施行した症例に対し、MRI 脂肪抑制画像を用いて髄内の変化を検討した。また、2 年を通じて、転倒をきたし易くなっている高齢者の筋力測定用の機器開発を長寿医療工学研究部と共同で進めた。上肢筋力として最も一般的な握力計と移動能力や膝関節症状に最も影響する膝関節伸展屈曲力の測定機器を開発し、それぞれの測定結果の検討を行った。握力計に関しては、前年度試作機の操作性向上と即時に結果印刷するソフトの開発を行い、実用レベルの完成度を高めた。本器は、筋力の正確な測定ばかりでなく、瞬発力、持続力、刺激に対する反応時間が測定可能で転倒リスクの新指標となる可能性がある。平成 22 年 10 月より測定開始し 247 名の計測が行われた。その中でノイズ等の影響がなかった 224 名のデータを検討した。男 84 名、女 140 名、平均年齢は 74.8 歳であった。測定項目は、左右別に最大握力、最大握力後の低下率、刺激から最高握力への到達時間、刺激から握り始めるまでの反応時間である。膝伸展・屈曲力測定計に関しては、前年度試作機の操作性向上と測定精度を高めるため、測定時に滑らないためにウレタンでの座面改良し、かつ体が浮かないように、シートベルト 2 本で腸骨部と大腿遠位部の固定ができるようにした。座位に膝関節を 90 度屈曲とした位置にて、等尺性に膝伸展屈曲力を測定した。膝関節痛で通院をされている女性患者 29 名、平均年齢 71.7 歳を対象とした。左右差、膝変形度による筋力の影響について検討し、さらに膝伸展力および屈曲力の値、また両者の和の値と、QOL の指標である EQ5D、また身体能力として SF36 の身体能力 10 項目総点との関連、さらに日常生活の代表的動作で感じる関節痛についてのアンケートとの関連について検討した（松井）。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、筋性要素の腰痛への係わりは、腰椎手術患者における腰背筋損傷と腰痛の発生を調査するため、2 年を通じて、手術前後における腰痛自覚評価

と筋電図、筋硬度、筋酸素動態、筋音図を測定し、腰痛との関連を評価するため、(60歳以上の腰部脊柱管狭窄症手術患者 60 例 (平均 72.4 歳、60~91 歳) における腰背筋機能と手術成績を調査した。術前ロコモの状態 (ロコモのセルフチェックとして、発症前に 1) 片脚立ちで靴下がはけない、2) 家の中でつまづいたり滑ったりする、3) 階段を上るのに手すりが必要、4) 横断歩道を青信号で渡りきれない、5) 15 分くらい続けて歩けない、の 5 項目のうち 1 つ以上あてはまればロコモありと判断)、単純レントゲンにおける腰椎前弯・仙骨傾斜・可動域、術前腰背筋断面積 (L4/5 高位での多裂筋・脊柱起立筋の断面積)、DEXA 法における四肢および体幹筋量、手術前後における疼痛評価 (VAS、JOA スコア、Roland-Morris disability questionnaire (RDQ))、QOL 評価 (Barthel index、SF-36、Euroqol quality of life scale (EQ5D) の index score と VAS)、心理的評価として Geriatric depression scale (GDS)、さらに筋酸素動態を筋赤外分光器 (Near-infrared spectroscopy; NIRS, NIRO-120; 浜松ホトニクス) で測定し、手術成績との関連を評価した (酒井)。

疫学研究：

広島コホート研究では、初年度は、一般住民から抽出された前向き調査で約 50 年にわたって蓄積された疫学情報を使って、高齢者の QOL に及ぼす因子を解明した。(1) 高齢者における QOL の評価と QOL に与える疾患の検討：対象者は、広島の成人健康調査を受診している 55 歳以上の 1,632 人で、高齢者の健康関連 QOL 調査は、EQ-5D 質問票を用いた。疾患名は、定期健診時に診断され、ICD コード化され、解析は、年齢、性、放射線被ばく線量を考慮し、ロジスティック回帰分析を用いた。(2) WHO FRAX 日本版についての検討：有効性評価、医療経済の基礎データ作成、住民健診への実用化に関する検討を行った。対象者は、健康調査受診の 2,155 人で、対象者は、DXA による大腿骨頸部骨密度測定をうけ、WHO に関する危険因子 (年齢、性、体重、身長、脆弱性骨折歴、ステロイド使用、二次性骨粗鬆症、関節リウマチ、現在の喫煙) について問診を受けた。これらの危険因子を、FRAX 日本版に入力し、骨粗鬆症性および大腿骨近位部骨折の 10 年間骨折確率を求めた。FRAX の有効性評価は、対象者ベースラインにおける危険因子のみの FRAX を用いて算出された骨粗鬆症性骨折確率を、5%階級ごとに分け、各群における 8 年間の追跡期間中に骨折した人の割合を求めた。医療経済を算出するための基礎データとして、5 歳階級ごとに、大腿骨近位部骨折および骨粗鬆症性骨折の 10 年間の骨折確率の平均値を求めた。また、大腿骨近位部骨折確率 3%以上、5%以上をカットオフとした場合の割合を求めた。次年度は、(1) WHO FRAX 日本版についての検討：対象は、成人健康調査を受診し、診察、身体計測、血液生化学検査、dual X-ray absorptiometry (DXA) による大腿骨頸部骨密度測定、および質問票調査を受け、追跡されている 2,155 人である。健診で WHO 危険因子、すなわち、年齢、性、体重、身長、脆弱性骨折歴、ステロイド使用、二次性骨粗鬆症、関節リウマチ、現在の喫煙の情報を得た。これらを、FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>) 日本版に入力し、主要骨粗鬆症性骨折および大腿骨近位部骨折の 10 年間の骨折確率を求めた。親の大腿骨頸部骨折歴の情報はないため、これについては「なし」とした。大腿骨頸部骨密度を入力した場合と、入

力しなかった場合（危険因子のみの FRAX）の確率を求めた。（2）骨折危険因子としての身長低下の検討：対象は、上記健診に受診した 2,498 人で、健診時に、診察、血液生化学検査、身長体重計測、質問票調査、DXA（腰椎、大腿骨頸部）、胸腰椎 X 線検査を受けた。身長低下は身長計測に基づき、中年期（40 歳代）の身長から現在の身長の差とした。骨折情報は病歴の聞き取りによって得た。事故、転落による骨折は解析から除外した。ベースライン時の椎体骨折は、胸腰椎 X 線像を半定量的判定法で判定した。新規椎体骨折の情報は病歴の聞き取り、および、健診時の胸部 X 線側面像から診断した（藤原）。

高齢者の医療経済研究では、初年度は、（1）臨床経済モデルの検討：骨粗鬆症・骨折のリスクの高い者について、有効性の高い薬剤を用いて治療（予防的介入）を行うことにより、骨折リスクを低下させ、社会全体としての医療費・介護費を減少させるとともに骨折予防により対象者の QOL 向上を得ることを前提におく。予防的介入としてはビスホスホネート剤等による治療を、骨折リスクの推定には FRAX を用いる。骨折予防により得られる直接便益としては、予防的介入で防げた骨折患者の医療費を算出する。この場合、骨折に伴う全般的な医療費と、医療費の高額化しやすい大腿骨頸部骨折の双方を検討する必要がある。（2）レセプトデータを用いた骨粗鬆症・骨折患者の医療費推計：分析には、K 県国民健康保険団体連合会（以下、国保連）の 2 団体のレセプトデータを用いた。2006 年 5 月から 1 年間のレセプトを分析対象とした。傷病名（社会保険表章用疾病分類中分類 119 分類に基づく傷病名）や性・年齢、医療費からなるデータベースを構築した（n=13,650）。骨粗鬆症・骨折関連の医療費推計は、このデータベースから調査期間中において骨粗鬆症・骨折レセプト（119 分類の 1309）が発生した者の医療費を集計した。この傷病名（1309）は、ICD 10 の M80-M85「骨の密度および構造の障害」に該当し、「M80 骨粗鬆症、病的骨折を伴うもの」等が含まれる。次に、この 1 年間に 1 度でも骨粗鬆症・骨折の傷病名の付いたレセプトの発生した者、ならびに 12 か月間通して骨粗鬆症・骨折のレセプトが発生した者の 2 種類に分けて、1 年間の総医療費を構築したレセプトデータベースから推計した。（3）大腿骨頸部骨折の入院・手術費用の集計：協力医療機関において、当該疾患で入院・手術を実施した患者の医療費の集計を施行した。次年度は、（1）骨粗鬆症の有病率と医療費：分析に K 県国民健康保険団体連合会（以下、国保連）と契約・協力のもと、2 自治体の 2006 年 5 月から 2007 年 4 月までに発生したレセプトを対象とし、匿名化データを入手した。データは、性、年齢のほか、社会保険表章用疾病分類中分類 119 分類（以下、119 分類）別の発生レセプト件数で、匿名化 ID を用いて年間単位での名寄せデータを作成した（n=11,652）。119 分類における骨粗鬆症レセプト（分類コード 1309）は、ICD 10 の M80-M85「骨の密度および構造の障害」に該当し、「M80 骨粗鬆症、病的骨折を伴うもの」、「M81 骨粗鬆症、病的骨折を伴わないもの」、「M82 他に分類される疾患における骨粗鬆症」、「M83 成人骨軟化症」、「M84 骨の癒合障害」、「M85 骨の密度および構造のその他の障害」が含まれる。また、骨粗鬆症に対する治療薬ビスホスホネートとしてダイドロネル、フォサマック、ボナロン、ベネット、アクトネル、ビスフォナール、ゾメタを用いた。骨粗鬆症の定義は、まず、調

査期間中に骨粗鬆症を傷病名に含むレセプトが発生した場合とした。次に、調剤レセプトにおいてビスフォスフォネートの調剤レセプトが発生した場合とした。有病率は、骨粗鬆症患者数を調査開始月の性・年齢階級別の被保険者数で除したものをとした。調剤レセプトにより調整した場合としなかった場合の有病率を求めた。単位は千人対とした。次に、骨粗鬆症医療費を求めるために、各月レセプトの傷病名に骨粗鬆症のみが記載された者から当該月の医療費を抽出し、調剤レセプトにより調整した医療費を算出するために、当該月にビスフォスフォネートの調剤レセプトが確認された者の当該月の医療費を算出した。以上の分析は、先行研究および行政統計資料と比較するため、0歳～39歳、40歳～64歳、65歳～75歳、75歳以上という年齢区分、および別途50歳以上という区分で算出した。(2) 骨粗鬆症のQOLの推計：インターネット調査会社に登録している40歳以上の女性のうち、骨粗鬆症疑いの者713名、骨粗鬆症疑いでない者1,021名から、2011年3月、以下の要領でネット上の匿名調査を行った。まず、全員(1,734名)を対象として、年齢、学歴、世帯所得を尋ねた後、現在の状態の健康関連QOL(HRQOL)を、日本語版EuroQol(EQ-5D)とTTO(時間得失法)を用いて測定した。続けて、骨粗鬆症が進行した状態を描写するシナリオを読んでもらい、その仮想的な状態のHRQOLを、TTOを用いて測定した。さらに、骨粗鬆症疑い群には、本人の現在の健康状態がシナリオと比べて、よいか、だいたいあっているか、悪いか、三択で尋ねた上で、日本骨代謝学会作成の骨粗鬆症患者QOL質問票2000年度版(JOQOL)を用いて、現在のHRQOLを測定した。統計解析では、まず各HRQOLの分布、平均値、中央値を年齢階級別に求めた。ただし、TTO(現在)の1回目の質問で、「現在の健康状態であると10年間」生きる方が、「年齢相応の完全に健康な状態であると10年間」生きることよりも望ましいと答えた者(432名)は解析から除外し、70歳以上の者は55名しかいなかったため、年齢階級別解析から除外した。骨粗鬆症疑いでない群を対象とした、シナリオに基づくHRQOLを、仮想的な骨粗鬆症状態のHRQOLとした。群間差および年齢階級間差を見るために、EQ-5D、TTO(現在)、TTO(シナリオ)は、群と年齢階級を要因とした二元配置分散分析を、JOQOLは年齢階級を要因とした分散分析を行った。また、①全員のEQ-5DとTTO(現在)、②骨粗鬆症疑いの群のうち、シナリオが現在の状態とだいたいあっていると回答した者のTTO(現在)とTTO(シナリオ)の、各対のHRQOLの一致度を評価するため、HRQOLの差の分布、平均値、差の絶対値が0.2以下である者の割合を求めた(小林)。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、初年度は、(1)1998年以降に行われた全国および鳥取県における大腿骨近位部骨折発生調査結果から、再骨折発生例の頻度を調査した。再骨折例は患者住居地、イニシャル、生年月日、性別、骨折日に基づいて調査年ごとにコンピュータ処理で抽出した。調査年ごと再骨折患者数、年齢階級別患者数、骨折型、性別を調査した。(2)2009年全国での発生例調査も実施した。1)調査対象施設：日本整形外科学会認定研修施設1,994施設および臨床整形外科医会有床診療所1,123施設、計3,117施設を対象とした。2)調査期間および対象骨折：対象の医療機関を受診した患者の中で、2009年1月1日-12月31日に受傷した大腿骨近位部骨折(いわゆる内側骨折、外側骨折を含めた大

腿骨近位部骨折)の患者を解析対象とした。3)調査項目:調査対象施設に対して、調査登録用紙を郵送し、調査・記載を依頼した。調査内容は転院有無、性別、年齢、骨折日、初診日、手術日、左右、骨折型、受傷の場所、受傷原因、治療法、入院期間である。調査用紙は複写式として、イニシャル部分は切取線で切り取り、調査施設のみに残るようにした。登録された症例は、性別、年齢、骨折日、発生都道府県の情報から、重複登録症例をコンピュータ処理によって削除した。次年度は、Ⅰ. 大腿骨近位部骨折発生頻度調査:調査対象施設は全国の日本整形外科学会認定研修施設および臨床整形外科医会有床診療所である。調査期間および対象骨折は対象医療機関の受診患者の中で、2009年1月1日~12月31日(2009発生例)および2010年1月1日~12月31日(2010発生例)に受傷した大腿骨近位部骨折患者を対象とした。方法は施設に調査登録用紙を郵送し記載を依頼し、調査内容は性別、年齢、骨折日、左右、骨折型、受傷原因、治療法等である。登録例は、性別、年齢、骨折日、発生都道府県の情報から重複をコンピュータ削除した。Ⅱ. 再骨折発生率の検討:調査対象は、日本整形外科学会認定研修施設および臨床整形外科医会有床診療所を対象に1998~2004年に行われた大腿骨近位部骨折発生調査をデータベース化し、再骨折発生頻度を調査した。方法は再骨折例は患者住居地、イニシャル、生年月日、性別、骨折日に基いて調査年ごとにコンピュータ処理で抽出し、調査年ごと再骨折患者数、年齢階級別患者数、骨折型、性別を調査した。さらに、頸部骨折骨接合例での再骨折発生率については、対象は大腿骨頸部骨折例のうちの骨接合術実施例で、方法は上記データベースおよび2006年~2007年発生例の大腿骨近位部骨折データベースに基づいて大腿骨頸部骨折例を抽出、再骨折例を解析し、その後の再骨折発生率を調査し、骨接合側の再骨折発生率を非骨折側(非接合側)と比較した。Ⅲ. 再転倒予防の運動療法に関する予備的研究:対象は60歳代男女2名とし、方法は運動機能評価として歩行解析、静的立位重心動揺を行い、筋電計にて下肢筋の最大収縮時の最大随意収縮を評価した。介入前後には足関節背屈自動運動を実施し、%MVCを算出した。機能的電気刺激介入として、電気刺激装置には随意筋電図に比例した強度で電気刺激を与える機能的電気刺激装置を用いた。刺激電極は両側前脛骨筋のmotor pointに貼付けた。機能的電気刺激の介入としては、機能的電気刺激前に運動機能評価を実施後、歩行スピードを求め、それに合わせてトレッドミルにて機能的電気刺激を加えて6分歩行を行なった(萩野)。

運動器疾患再発予防研究:

大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、本骨折患者の対側大腿骨予防的補強法のプロトコル検討に際し、予防のためにスクリューを対側に刺入する試みはなされたことがないことを考慮して、まず安全性に主眼を置いた試験計画を確定実施し、臨床試験損害保険による補償体制も整えた。薬剤の安全性試験(Phase 1)では、プラセボと実薬で用量を変えた10-20例の健常者で行われるのが一般的である。本試験ではプラセボは実施困難のため予定せず、最初の10例は非介入群で通常通りの骨折手術治療にとどめ、次ぎの10例以降は介入群で、骨折手術治療施行時に対側に予防スクリューとしてCCHSを経皮的に1本刺入し、

ここで萩野が中間解析を実施して入院中の短期安全性が確認された後、最後の 10 例には CCHS を経皮的に 2 本刺入する。実施後の観察項目は、対側大腿部における疼痛、機能障害、合併症、その他のすべての全身有害事象を調査する。この 3 群で主要アウトカムの安全性の検証を行う。骨補強の有効性に関しては、有限要素法で検討する。試験の全過程で好ましくない結果が生じた場合は、試験継続に関する判断を鳥取大学の研究分担者に仰いで決定する(原田、萩野)。

腰痛の再発予防研究では、2 年を通じて、当該施設整形外科外来において、腰痛で受診した患者に対して問診・質問紙検査・レントゲン、CT、MRI 検査を行い、無作為割り付けの後、COX-2 阻害薬内服療法、COX-2 阻害薬内服療法+装具療法を実施する。具体的な調査項目は下記に記載する。〈対象〉：3 ヶ月以上の腰痛を主訴とする患者さんで、年齢は 18-65 歳の方、〈除外要件〉：既往に脊椎骨折のある方、ステロイド内服既往のある方、内分泌疾患を有する方（骨代謝に影響を及ぼしうるため）治療法の無作為割り付け：研究に関する説明の後、同意を得られたら乱数表を用いて無作為割り付けを施行する。尚装具着用期間については、患者の就労状況、生活状況をみて適宜決定する。調査項目：受診時）レントゲン（腰椎 6 方向、全脊立位 2 方向）、MRI（全脊柱）、CT（全脊柱、腰椎椎間関節 axial 像）、腰下肢痛部位（イラスト）、腰椎可動域、ODI、Visual Analogue Scale（以下 VAS）、EQ5D、身長、体重、BMI、就労状況、作業内容、既往歴、スポーツ歴、腰下肢痛既往、現在の運動状況、喫煙、飲酒、既往。7days) ODI、VAS、EQ5D 治療、コンプライアンス。14days) ODI、VAS、EQ5D 治療、コンプライアンス。28days) ODI、VAS、EQ5D 治療、コンプライアンス。一旦外来通院終了後、再発がみられた場合には外来へ受診していただくか、外来へ電話連絡していただく(今釜)。

膝痛の再発予防研究では、2 年を通じて、膝痛を主訴として名古屋大学病院、国保坂下病院、上飯田第一病院整形外科を初診した 65 歳以上の患者で 2 週間のアセトアミノフェン投与の効果不十分な者を対象とする。診察、レントゲン評価 (Kellgren-Lawrence 分類 [K-L]) とともに疼痛 VAS (Visual analog scale; 安静時、立ち上がり時、歩行時)、膝関節機能 WOMAC、抑うつ (BDI-II)、包括的 QOL (EQ-5D) によりそれぞれ評価した。治療介入試験への組み入れ条件に合い、同意が得られた場合には、試験に組み入れ、COX-2 阻害薬単独と COX-2 阻害薬とヒアルロン酸ナトリウムの関節注射併用療法群に無作為に割り付けし、4 週間治療し、効果を OMERACT- OARSI の効果判定基準により判定し、その効果の持続性を検討する。調査項目は、主観的疼痛評価 (VAS)、機能評価 (WOMAC)、抑うつ (BDI-II)、QOL (EQ-5D) を開始時、4、8、16、24 週時に行い、また開始時膝立位レントゲンの関節列隙の測定、尿中、血中の軟骨基質 (I I 型コラーゲン) 分解産物の測定を行った (小嶋)。

基礎的研究：

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究 (1) では、2 年を通じて、1) 心機能評価指標と骨代謝関連指標との関連の検討：帝京大学ちば総合医療センターにおいて、心臓カテーテル検査を受けた 40 歳以上の患者を対象とし、腎不全、およびビスフォスフォネートなど骨代

謝に影響をおよぼす薬剤治療中の患者は除外した。心臓カテーテル検査前に、早朝空腹時採血を行い、骨代謝マーカー（血清 I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (P1NP)、血清オステオカルシン(OC)、血清 I 型コラーゲン C テロペプチド (1CTP)、血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド断片 (β -CTX)、尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド断片 (NTX)、血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b (TRAP5b)、血清 PTH、血清 25(OH)D) と心機能マーカー（心臓カテーテル検査、血清 pro-BNP、脈波速度(PWV)、心臓超音波検査（左室駆出率:LVEF)) を測定した。骨代謝指標は血清 I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (P1NP)、血清オステオカルシン(OC)、血清 I 型コラーゲン C テロペプチド (1CTP)、血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド断片 (β -CTX)、尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド断片 (NTX)、血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b (TRAP5b)、血清 PTH、血清 25(OH)D、血清 FGF-23 であった。以上の心血管系検査指標と骨代謝マーカーとの横断的関連を検討した。2) 心血管系作働薬が骨代謝におよぼす影響の臨床的検討-ARB と抗アルドステロン薬の比較縦断的検討: Eplerenone もしくは ARB 内服治療が必要な高血圧患者を対象とし、内服治療開始前に、採血・採尿および腰椎・大腿骨の骨密度検査をおこなう。骨形成マーカー（血清 P1NP、血清 BAP) と骨代謝マーカー（血清 β -CT)、尿中 NTX、血清 TRAP5b) を測定し、開始後、3、6、12 ヶ月後に採血・採尿を、6 および 12 ヶ月後に骨密度検査をおこなう。開始時および 12 ヶ月後に胸腰椎単純レントゲン写真で、骨萎縮度および骨折の有無を評価する。なお、血中アルドステロン、コルチゾール等のホルモン、その他の骨代謝マーカーの測定が必要になった場合追加でおこなう（岡崎）。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究（2）では、初年度は、AT1a ノックアウトマウスを繁殖させて、その骨の表現型を解析した。骨量・構造はマイクロ CT スキャン、骨形態計測法、生化学マーカーなどを用いて解析した。ノックアウトマウスおよび対照マウスの骨髄から細胞を採取して破骨細胞や骨芽細胞分化能を比較検討した。次年度は、AT1a ノックアウトマウスの血中の生化学マーカーの測定とともに、骨から RNA を抽出して定量 RT-PCR によって遺伝子の発現解析を行った。成熟した C57BL/6 マウスの皮下にプレドニゾロンの徐放ペレットを植え込み、2 ヶ月という慢性経過でグルココルチコイドの過剰状態を作製した。マイクロ CT による海綿骨および皮質の骨量測定（長崎大学伊東昌子准教授に依頼）、構造解析、組織形態計測や生化学解析による骨の細胞機能の評価を行った（池田）。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、初年度は、肥厚黄色靭帯をホルマリンで固定後、切片化し、エラスチカ・ワンギーソン染色、トルイジンブルー染色、オルセイン染色、アザン染色、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病変について検討を行った。組織溶解については、市販酵素を購入し、初期形態からの形態変化により溶解状況を検討した。次年度は、黄色靭帯細胞の調製について、腰部脊柱管狭窄症手術で切除された肥厚靭帯について、PBS で洗浄し、細分した靭帯片をコラゲナーゼを含む細胞培養培地中で処理し、計 3 回のコラゲナーゼ処理後の靭帯片を血清添加培地中でインキュベートし、遊走細胞を黄色靭帯細胞 (LF) とした。LF については、腰部脊柱管狭窄症の異なる 3 名のドナー由来の細

胞を用いた。遺伝子プロファイリングについて、LF と比較のために対照のヒト骨芽細胞 (NH0st)、ヒト間葉系幹細胞(MSC)、ヒト皮膚由来線維芽細胞株 (MJ90) を同様に培養し各細胞から RNA を抽出した。LF3 検体、NH0st, MSC, MJ90 の計 6 検体について遺伝子発現プロファイリングを一部解析ソフト (GeneSpring) を用いて行った。抽出した LF に発現する遺伝子群にプライマーを作製し定量的 PCR (Q-PCR) による発現確認を行った。遺伝子機能解析については、プロファイリングで抽出し、LF で発現する転写因子について発現ベクターを作製し、マウス間葉系細胞株 (10T1/2) に導入し、細胞形態や分化などを Q-PCR 法などで検討した (渡辺)。

<平成 22 年度について>

運動器疾患データベース研究：

大腿骨近位部骨折データベースでは、本骨折に対する標準的治療を行い、QOL、ADL、認知機能等を評価し治療費を調査する。受傷後 6 ヶ月、1 年、2 年で QOL、ADL、医療介護費用を訪問方式で調査する。医療・介護の費用に関しては、病院入院費はレセプトにより、退院後は患者聞き取り調査に基づき、生存や ADL、QOL などの予後を解析する (原田)。医療・介護の費用に関しては、骨折後医療費を集計し、介護度推移から経年的介護費用を概算する (小林、原田)。

膝痛・その他の骨折データベースでは、転倒をきたし易くなっている高齢者の筋力測定用の機器開発を長寿医療工学研究部と共同で進めた。上肢筋力として最も一般的な握力計と移動能力や膝関節症状に最も影響する膝関節伸展屈曲力の測定機器を開発し、それぞれの測定結果の検討を行った。握力計に関しては、前年度試作機の操作性向上と即時に結果印刷するソフトの開発を行い、実用レベルの完成度を高めた。本器は、筋力の正確な測定ばかりでなく、瞬発力、持続力、刺激に対する反応時間が測定可能で転倒リスクの新指標となる可能性がある。平成 22 年 10 月より測定開始し 247 名の計測が行われた。その中でノイズ等の影響がなかった 224 名のデータを検討した。男 84 名、女 140 名、平均年齢は 74.8 歳であった。測定項目は、左右別に最大握力、最大握力後の低下率、刺激から最高握力への到達時間、刺激から握り始めるまでの反応時間である。膝伸展・屈曲力測定計に関しては、前年度試作機の操作性向上と測定精度を高めるため、測定時に滑らないためにウレタンでの座面改良し、かつ体が浮かないように、シートベルト 2 本で腸骨部と大腿遠位部の固定ができるようにした。座位に膝関節を 90 度屈曲とした位置にて、等尺性に膝伸展屈曲力を測定した。膝関節痛で通院をされている女性患者 29 名、平均年齢 71.7 歳を対象とした。左右差、膝変形度による筋力の影響について検討し、さらに膝伸展力および屈曲力の値、また両者の和の値と、QOL の指標である EQ5D、また身体能力として SF36 の身体能力 10 項目総点との関連、さらに日常生活の代表的動作で感じる関節痛についてのアンケートとの関連について検討した (松井)。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、60 歳以上の腰部脊柱管狭窄症手術患者 60 例 (平均

72.4歳、60～91歳)における腰背筋機能と手術成績を調査した。術前ロコモの状態(ロコモのセルフチェックとして、発症前に1)片脚立ちで靴下がはけない、2)家の中でつまづいたり滑ったりする、3)階段を上るのに手すりが必要、4)横断歩道を青信号で渡りきれない、5)15分くらい続けて歩けない、の5項目のうち1つ以上あてはまればロコモありと判断)、単純レントゲンにおける腰椎前弯・仙骨傾斜・可動域、術前腰背筋断面積(L4/5高位での多裂筋・脊柱起立筋の断面積)、DEXA法における四肢および体幹筋量、手術前後における疼痛評価(VAS、JOAスコア、Roland-Morris disability questionnaire(RDQ))、QOL評価(Barthel index、SF-36、Euroqol quality of life scale(EQ5D)のindex scoreとVAS)、心理的評価としてGeriatric depression scale(GDS)、さらに筋酸素動態を筋赤外分光器(Near-infrared spectroscopy; NIRS, NIRO-120;浜松ホトニクス)で測定し、手術成績との関連を評価した(酒井)。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、過去5年間に当院整形外科に入院した大腿骨頸部骨折患者236例(男性35例 女性201例)のうちADと診断されていた90例について頭部CTまたはMRIを施行した。今回は統一した条件での評価を行うためMRIを施行できた症例に限定し、また体動などによりアーチファクトが強く評価に支障がある症例は削除したため67例の検討となった(山岡)。

疫学研究：

広島コホート研究では、放射線影響研究所(放影研)が、広島、長崎原爆被爆者から約2万人の固定集団を設定し、1958年から2年に1回の成人健康調査を行い、追跡調査している。(1)WHO FRAX日本版についての検討：対象は、成人健康調査を受診し、診察、身体計測、血液生化学検査、dual X-ray absorptiometry (DXA)による大腿骨頸部骨密度測定、および質問票調査を受け、追跡されている2,155人である。健診でWHO危険因子、すなわち、年齢、性、体重、身長、脆弱性骨折歴、ステロイド使用、二次性骨粗鬆症、関節リウマチ、現在の喫煙の情報を得た。これらを、FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>)日本版に入力し、主要骨粗鬆症性骨折および大腿骨近位部骨折の10年間の骨折確率を求めた。親の大腿骨頸部骨折歴の情報はないため、これについては「なし」とした。大腿骨頸部骨密度を入力した場合と、入力しなかった場合(危険因子のみのFRAX)の確率を求めた。(2)骨折危険因子としての身長低下の検討：対象は、上記健診を受診した2,498人で、健診時に、診察、血液生化学検査、身長体重計測、質問票調査、DXA(腰椎、大腿骨頸部)、胸腰椎X線検査を受けた。身長低下は身長計測に基づき、中年期(40歳代)の身長から現在の身長の差とした。骨折情報は病歴の聞き取りによって得た。事故、転落による骨折は解析から除外した。ベースライン時の椎体骨折は、胸腰椎X線像を半定量的判定法で判定した。新規椎体骨折の情報は病歴の聞き取り、および、健診時の胸部X線側面像から診断した(藤原)。

高齢者の医療経済研究では、(1)骨粗鬆症の有病率と医療費：分析にK県国民健康保険団体連合会(以下、国保連)と契約・協力のもと、2自治体の2006年5月から2007年4月までに発生したレセプトを対象とし、匿名化データを入手した。データは、性、年齢のほか、社会保険表章用疾病分類中分類119分類(以下、119分類)別の発生レセプト件数で、匿名化I

Dを用いて年間単位での名寄せデータを作成した (n=11, 652)。119分類における骨粗鬆症レセプト (分類コード1309) は、ICD 10のM80-M85「骨の密度および構造の障害」に該当し、「M80骨粗鬆症、病的骨折を伴うもの」、「M81骨粗鬆症、病的骨折を伴わないもの」、「M82他に分類される疾患における骨粗鬆症」、「M83成人骨軟化症」、「M84骨の癒合障害」、「M85骨の密度および構造のその他の障害」が含まれる。また、骨粗鬆症に対する治療薬ビスフォスフォネートとしてダイドロネル、フォサマック、ボナロン、ベネット、アクトネル、ビスフォナル、ゾメタを用いた。骨粗鬆症の定義は、まず、調査期間中に骨粗鬆症を傷病名に含むレセプトが発生した場合とした。次に、調剤レセプトにおいてビスフォスフォネートの調剤レセプトが発生した場合とした。有病率は、骨粗鬆症患者数を調査開始月の性・年齢階級別の被保険者数で除したものをとした。調剤レセプトにより調整した場合としなかった場合の有病率を求めた。単位は千人対とした。次に、骨粗鬆症医療費を求めるために、各月レセプトの傷病名に骨粗鬆症のみが記載された者から当該月の医療費を抽出し、調剤レセプトにより調整した医療費を算出するために、当該月にビスフォスフォネートの調剤レセプトが確認された者の当該月の医療費を算出した。以上の分析は、先行研究および行政統計資料と比較するため、0歳～39歳、40歳～64歳、65歳～75歳、75歳以上という年齢区分、および別途50歳以上という区分で算出した。(2)骨粗鬆症のQOLの推計：インターネット調査会社に登録している40歳以上の女性のうち、骨粗鬆症疑いの者713名、骨粗鬆症疑いでない者1,021名から、2011年3月、以下の要領でネット上の匿名調査を行った。まず、全員(1,734名)を対象として、年齢、学歴、世帯所得を尋ねた後、現在の状態の健康関連QOL (HRQOL) を、日本語版EuroQol (EQ-5D) とTTO (時間得失法) を用いて測定した。続けて、骨粗鬆症が進行した状態を描写するシナリオを読んでもらい、その仮想的な状態のHRQOLを、TTOを用いて測定した。さらに、骨粗鬆症疑い群には、本人の現在の健康状態がシナリオと比べて、よいか、だいたいあっているか、悪いか、三択で尋ねた上で、日本骨代謝学会作成の骨粗鬆症患者QOL質問票2000年度版 (JOQOL) を用いて、現在のHRQOLを測定した。統計解析では、まず各HRQOLの分布、平均値、中央値を年齢階級別に求めた。ただし、TTO (現在) の1回目の質問で、「現在の健康状態であと10年間」生きる方が、「年齢相応の完全に健康な状態であと10年間」生きることよりも望ましいと答えた者 (432名) は解析から除外し、70歳以上の者は55名しかいなかったため、年齢階級別解析から除外した。骨粗鬆症疑いでない群を対象とした、シナリオに基づくHRQOLを、仮想的な骨粗鬆症状態のHRQOLとした。群間差および年齢階級間差を見るために、EQ-5D、TTO (現在)、TTO (シナリオ) は、群と年齢階級を要因とした二元配置分散分析を、JOQOLは年齢階級を要因とした分散分析を行った。また、①全員のEQ-5DとTTO (現在)、②骨粗鬆症疑いの群のうち、シナリオが現在の状態とだいたいあっていると回答した者のTTO (現在) とTTO (シナリオ) の、各対のHRQOLの一致度を評価するため、HRQOLの差の分布、平均値、差の絶対値が0.2以下である者の割合を求めた (小林)。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、I. 大腿骨近位部骨折発生頻度調査：調査対象施設は全国の日本整形外科学会認定研修施設および臨床整形外科医会有床診療所である。調査期

間および対象骨折は対象医療機関の受診患者の中で、2009年1月1日～12月31日（2009発生例）および2010年1月1日～12月31日（2010発生例）に受傷した大腿骨近位部骨折患者を対象とした。方法は施設に調査登録用紙を郵送し記載を依頼し、調査内容は性別、年齢、骨折日、左右、骨折型、受傷原因、治療法等である。登録例は、性別、年齢、骨折日、発生都道府県の情報から重複をコンピュータ削除した。Ⅱ．再骨折発生率の検討：調査対象は、日本整形外科学会認定研修施設および臨床整形外科医会有床診療所を対象に1998～2004年に行われた大腿骨近位部骨折発生調査をデータベース化し、再骨折発生頻度を調査した。方法は再骨折例は患者住居地、イニシャル、生年月日、性別、骨折日に基づいて調査年ごとにコンピュータ処理で抽出し、調査年ごと再骨折患者数、年齢階級別患者数、骨折型、性別を調査した。さらに、頸部骨折骨接合例での再骨折発生率については、対象は大腿骨頸部骨折例のうちの骨接合術実施例で、方法は上記データベースおよび2006年～2007年発生例の大腿骨近位部骨折データベースに基づいて大腿骨頸部骨折例を抽出、再骨折例を解析し、その後の再骨折発生率を調査し、骨接合側の再骨折発生率を非骨折側（非接合側）と比較した。Ⅲ．再転倒予防の運動療法に関する予備的研究：対象は60歳代男女2名とし、方法は運動機能評価として歩行解析、静的立位重心動揺を行い、筋電計にて下肢筋の最大収縮時の最大随意収縮を評価した。介入前後には足関節背屈自動運動を実施し、%MVCを算出した。機能的電気刺激介入として、電気刺激装置には随意筋電図に比例した強度で電気刺激を与える機能的電気刺激装置を用いた。刺激電極は両側前脛骨筋のmotor pointに貼付けた。機能的電気刺激の介入としては、機能的電気刺激前に運動機能評価を実施後、歩行スピードを求め、それに合わせてトレッドミルにて機能的電気刺激を加えて6分歩行を行なった（萩野）。

運動器疾患再発予防研究：

大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、薬剤の安全性試験(Phase 1)では、プラセボと実薬で用量を変えた 10-20 例の健常者で行われるのが一般的である。本試験ではプラセボは実施困難のため予定せず、最初の 10 例は非介入群で通常通りの骨折手術治療にとどめ、次ぎの 10 例以降は介入群で、骨折手術治療施行時に対側に予防スクリューとして CCHS を経皮的に 1 本刺入し、ここで萩野が中間解析を実施して入院中の短期安全性が確認された後、最後の 10 例には CCHS を経皮的に 2 本刺入する。実施後の観察項目は、対側大腿部における疼痛、機能障害、合併症、その他のすべての全身有害事象を調査する。この 3 群で主要アウトカムの安全性の検証を行う。骨補強の有効性に関しては、有限要素法で検討する。試験の全過程で好ましくない結果が生じた場合は、試験継続に関する判断を鳥取大学の研究分担者に仰いで決定する(原田、萩野)。

腰痛の再発予防研究では、当該施設整形外科外来において、腰痛で受診した患者に対して問診・質問紙検査・レントゲン、CT、MRI 検査を行い、無作為割り付けの後、COX-2 阻害薬内服療法、COX-2 阻害薬内服療法+装具療法を実施する。具体的な調査項目は下記に記載する。

〈対象〉：3 ヶ月以上の腰痛を主訴とする患者さんで、年齢は 18-65 歳の方、

〈除外要件〉：既往に脊椎骨折のある方、ステロイド内服既往のある方、内分泌疾患を有する方（骨代謝に影響を及ぼしうるため）治療法の無作為割り付け：研究に関する説明の後、同意を得られたら乱数表を用いて無作為割り付けを施行する。尚装具着用期間については、患者の就労状況、生活状況をみて適宜決定する。

調査項目：受診時）レントゲン（腰椎 6 方向、全脊立位 2 方向）、MRI（全脊柱）、CT（全脊柱、腰椎椎間関節 axial 像）、腰下肢痛部位（イラスト）、腰椎可動域、ODI、Visual Analogue Scale（以下 VAS）、EQ5D、身長、体重、BMI、就労状況、作業内容、既往歴、スポーツ歴、腰下肢痛既往、現在の運動状況、喫煙、飲酒、既往。7days）ODI、VAS、EQ5D 治療、コンプライアンス。14days）ODI、VAS、EQ5D 治療、コンプライアンス。28days）ODI、VAS、EQ5D 治療、コンプライアンス。一旦外来通院終了後、再発がみられた場合には外来へ受診していただくか、外来へ電話連絡していただく（今釜）。

膝痛の再発予防研究では、膝痛を主訴として名古屋大学病院、国保坂下病院、上飯田第一病院整形外科を初診した 65 歳以上の患者について診察、レントゲン評価（Kellgren-Lawrence 分類 [K-L]）とともに疼痛 VAS (Visual analog scale; 安静時、立ち上がり時、歩行時)、膝関節機能 WOMAC、抑うつ (BDI-II)、包括的 QOL (EQ-5D) によりそれぞれ評価した。治療介入試験への組み入れ条件に合い、同意が得られた場合には、試験に組み入れ、経過観察を行った（小嶋）。

基礎的研究：

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究（1）では、1. 心機能評価指標と骨代謝関連指標との関連の検討：帝京大学ちば総合医療センターにおいて心臓カテーテル検査を受けた 40 歳以上の患者を対象とし、腎不全、およびビスフォスフォネートなど骨代謝に影響をおよぼす薬剤治療中の患者は除外した。心臓カテーテル検査前に早朝空腹時採血を行い、骨代謝マーカー・心機能マーカーを測定し、心血管系検査指標と骨代謝マーカーとの横断的関連を検討した。心機能指標は心臓カテーテル検査、血清 pro-BNP、脈波速度 (PWV)、心臓超音波検査（左室駆出率：LVEF）で、骨代謝指標は血清 I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (PINP)、血清オステオカルシン (OC)、血清 1 型コラーゲン C テロペプチド (1CTP)、血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド断片 (β -CTX)、尿中 I 型コラーゲン N 末端テロペプチド断片 (NTX)、血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b (TRAP5b)、血清 PTH、血清 25(OH)D、血清 FGF-23 であった。

2. 心血管系作働薬が骨代謝におよぼす影響の臨床的検討-ARB と抗アルドステロン薬の比較縦断的検討：Eplerenone もしくは ARB 内服治療が必要な高血圧患者を対象とし、内服治療開始前に、採血・採尿および骨密度検査をおこなう。開始後、3、6、12 ヶ月後に採血・採尿を、6 および 12 ヶ月後に骨密度検査をおこなう。開始時および 12 ヶ月後に胸腰椎単純レントゲン写真で、骨萎縮度および骨折の有無を評価する（岡崎）。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究（2）では、AT1a ノックアウトマウス（筑波大学深水教授より供与）を繁殖させて、血中の生化学マーカーの測定とともに、骨から RNA を抽

出して定量 RT-PCR によって遺伝子の発現解析を行った。成熟した C57BL/6 マウスの皮下にプレドニゾロンの徐放ペレットを植え込み、2 ヶ月という慢性経過でグルココルチコイドの過剰状態を作製した。マイクロ CT による海綿骨および皮質の骨量測定（長崎大学伊東昌子准教授に依頼）、構造解析、組織形態計測や生化学解析による骨の細胞機能の評価を行った（池田）。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、黄色靭帯細胞の調製について、腰部脊柱管狭窄症手術で切除された肥厚靭帯について、PBS で洗浄し、細分した靭帯片をコラゲナーゼを含む細胞培養培地中で処理し、計 3 回のコラゲナーゼ処理後の靭帯片を血清添加培地中でインキュベートし、遊走細胞を黄色靭帯細胞（LF）とした。LF については、腰部脊柱管狭窄症の異なる 3 名のドナー由来の細胞を用いた。遺伝子プロファイリングについて、LF と比較のために対照のヒト骨芽細胞（NH0st）、ヒト間葉系幹細胞（MSC）、ヒト皮膚由来線維芽細胞株（MJ90）を同様に培養し各細胞から RNA を抽出した。LF3 検体、NH0st, MSC, MJ90 の計 6 検体について遺伝子発現プロファイリングを一部解析ソフト（GeneSpring）を用いて行った。抽出した LF に発現する遺伝子群にプライマーを作製し定量的 PCR（Q-PCR）による発現確認を行った。遺伝子機能解析については、プロファイリングで抽出し、LF で発現する転写因子について発現ベクターを作製し、マウス間葉系細胞株（10T1/2）に導入し、細胞形態や分化などを Q-PCR 法などで検討した（渡辺）。

（倫理面への配慮）

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。国立長寿医療センターの倫理・利益相反審査委員会で承認を受け、患者の一人一人に研究の目的、方法、意義、生じうる不利益、個人情報保護などについて十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上で実施する。

C. 研究結果

< 2 年間全体について >

運動器疾患データベース研究：

大腿骨近位部骨折データベースでは、登録されたのは 61 例であった。平均年齢は 84.8 歳で男性 9 例、女性 52 例で、平均既往歴数は 2.33 で、常用内服薬数は 5.6 であった。平均入院日数は 41.7 日で、入院中死亡はなかった。退院先は、自宅 6 例、老健 4 例、特養 5 例、病院 29 例、介護施設 12 例であった。骨折は、受傷側は右 32 例、左 29 例、骨折診断は転子部骨折 41 例、頸部内側骨折 20 例で、受傷原因は立位からの転倒が 53 例と最多だった。治療は、手術が 55 例、保存治療は 6 例であった。手術内訳は、骨折観血的手術の CHS39 例、CCHS6 例、人工骨頭置換術は 10 例であった。術後合併症は 13 例にみられ、輸血は 14 例で行われた。認知機能（MMSE）に関しては、測定可能だった 52 例で 15.2 であった。Barthel

index による ADL 評価は、60 例で測定でき、入院前が平均 64.3、入院直後が 7.7、退院時が 43.0 と変動した。EQ-5D による QOL 効用値は、入院前が 0.810 であった。退院後には、死亡が 7 例、11.5%に確認され、退院後 6 ヶ月追跡できているのが 19 例で、住居は自宅 7 例、介護施設 11 例、病院入院 1 例、ADL 評価は 47.8 で、6 ヶ月後 ADL 評価点数と相関みられたのは受傷前 ADL 評価点数と退院時 ADL 評価点数であった。また、EQ-5D による QOL 効用値は 0.513 であった（原田）。

膝痛・その他の骨折データベースでは、過去（1年半の間に）当院にて入院治療を行った 50 歳以上の（大腿骨近位部骨折以外の）上下肢骨折 50 例の調査を行った結果、骨折部位では、上腕骨近位部 9 例、膝蓋骨 7 例、足関節 6 例、とう骨遠位端 4 例、踵骨 5 例、上肢骨幹部 5 例、下肢骨幹部 6 例、その他 9 例であった。変形性膝関節症例においては人工膝関節手術 95 例について MRI 髄内変化を検討した結果、部位では脛骨内側部に最も変化が強く、内側と外側別では、内側の変化が有意に強かった。また Xp での grade の高い例ほど骨髄内輝度変化が強く見られた。人工膝関節手術例の JOA（日本整形外科学会）膝 score は平均 55.2 点、Barthel Index は平均 95.7 点であった。筋力・動作測定システムについては、長寿医療工学の協力の下に進め、握力計での測定および解析結果に関しては、年代にて分けた 3 群の内訳は、60 歳代以下が 53 名（男 23 名、女 30 名）、70 歳代が 92 名（男 39 名、女 53 名）、80 歳代が 79 名（男性 2 名、女 57 名）であった。右最大握力は、60 歳代以下 24.5kg、70 歳代 21.8kg、80 歳代 17.3kg であり、60 歳代以下と 80 歳代、70 歳代と 80 歳代との間には差を認めた ($p<0.01$, $p<0.01$)。左最大握力については、60 歳代以下 22.8kg、70 歳代 20.9kg、80 歳代 16.1kg で、右手と同様な差を認めた ($p<0.01$, $p<0.01$)。最大握力からの低下率は右では 60 歳代以下 31.7%、70 歳代 35.6%、80 歳代 39.5%で、60 歳代以下と 80 歳代との間に差を認めた ($p<0.05$)。左では 60 歳代以下 34.3%、70 歳代 35.3%、80 歳代 41.7%で年齢群間に差を認めなかった。また刺激から最高握力への到達時間は右では 60 歳代以下 1.39 秒、70 歳代 1.71 秒、80 歳代 1.77 秒で、60 歳代以下と 70 歳代、60 歳代以下と 80 歳代に差を認めた ($p<0.01$, $p<0.01$)。左では 60 歳代以下 1.25 秒、70 歳代 1.51 秒、80 歳代 1.69 秒で、右と同様な差を認めた ($p<0.05$, $p<0.01$)。さらに、反応時間は、右で 60 歳代以下 0.33 秒、70 歳代 0.44 秒、80 歳代 0.47 秒で、60 歳代以下と 80 歳代との間に差を認めた ($p<0.05$)。左やはり 60 歳代以下と 80 歳代との間に差を認めた ($p<0.01$)。膝伸展・屈曲力測定計での測定および解析結果に関しては、X 線変形分類別は右 I 度 3 膝、II 度 5 膝、III 度 9 膝、IV 度 6 膝、不明 6 膝で、左 I 度 7 膝、II 度 4 膝、III 度 8 膝、IV 度 5 膝、不明 4 膝であった。膝伸展屈曲力の平均は、伸展は右 19.9kg、左 18.8kg、屈曲は右 7.3kg、左 6.8kg で、伸展屈曲とも左右差なかった。また不明、TKA 後の膝を除いた例にて変形度別の伸展力は、右膝 I 度 23.3kg、II 度 29.2kg、III 度 29.9kg、IV 度 18.7kg、左膝で I 度 22.6kg、II 度 17.5kg、III 度 20.3kg、IV 度 12.8kg であった。屈曲力は、右膝 I 度が 9.8kg、II 度 8.9kg、III 度 6.7kg、IV 度 6.5kg、左膝で I 度 8.8kg、II 度 5.4kg、III 度 6.8kg、IV 度 4.9kg であった。膝伸展および屈曲力と EQ5D は両膝合わせての解析では伸展力、屈曲力、

両者の和いずれについても関連を認めた ($p < 0.01$)。また、膝伸展および屈曲力と SF36 身体機能は両膝合わせての解析では伸展力、屈曲力、両者の和いずれについても関連を認めた ($p < 0.05$)。さらに、膝伸展および屈曲力と 5 つの動作時の痛み (合計総点) は、右で伸展力、屈曲力について関連を認めた ($p < 0.01$, $p < 0.05$) が、両者の和では関連を認めなかった (松井)。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、以前の腰痛患者における筋酸素動態の結果から研究プロトコールを作成した。術中の筋の牽引と損傷の関連を調査するため、対象を、脊椎手術予定患者とし、5 群に分類して術前と術後 2 週で、腰痛の評価項目を、JOA スコア、SF-36、Roland-Morris Questionnaire 等、表面 EMG、筋音図、近赤外分光器、筋硬度計による計測値のうち術後 2 週遺残腰痛と最も関連のあるものを検討する。筋性要素の腰痛への係わりは、術中筋損傷と遺残腰痛の関連から腰背筋血流データが筋性腰痛をどの程度表現するかを検証する。ロコモありは 29 例 (75.8 歳)、なしは 31 例 (69.2 歳) で年齢に差を認め、ロコモでは女性の比率が高かった。BMI、術前 Hb 値、ABI・TBI はロコモありで低かった。生活自立度および Barthel index では差はなかった。術前 JOA スコア、RDQ、VAS は下肢痛、腰痛ともに差はなかった。SF-36 では PF (32.5 vs 49.2) と GH (45.3 vs 56.6) においてロコモありで低下していた。EQ5D では index は差を認めなかったが、VAS ではロコモありで低下していた。GDS においては両群に差はなかった。DXA 法による骨密度は BMD、YAM 値とも両群で差を認めなかった。一方、身長²で除した補正筋量は四肢ではロコモあり 7.32kg/m²、ロコモなし 6.122kg/m² とロコモありで低かったが、体幹筋量は差を認めなかった。Braungartner の基準で四肢サルコペニアは 48.3%に認め、ロコモありで多く認めた。X 線における腰椎前弯、S1 傾斜角、腰椎可動域は両群間で差を認めなかった。MRI における背筋断面積は多裂筋、脊柱起立筋ともに年齢・体重補正するとロコモあり・なしで差は認めなかった。NIRS による多裂筋の酸素化ヘモグロビン増加はロコモありで低下していた。手術における固定・除圧の割合は両群で差はなく、ほぼ 1:1 であった。術後 1 ヶ月時の JOA 改善率はロコモあり 66.6%、ロコモなし 78.3%と差を認めた。術前後の SF-36 の比較では PF、GH においてロコモなしで改善を認めた。EQ5D では index、VAS ともにロコモありで有意な改善を認めた。術後入院日数はロコモあり 23.1 日、なし 18.1 日と有意差を認めた (酒井)。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、検討した過去 3 年間の大腿骨近位部骨折 197 例のうち 96 例 (48.7%) が認知症と診断され、半数以上がアルツハイマー病であった。アルツハイマー病患者では入院前の BI が 75 点以下の運動障害を有すると推測される患者は 74.5% と高い割合を占めていた。MMSE10 点以上のアルツハイマー病患者を検討すると、五角形の模写は 13 例のうち可が 3 名、不可が 10 名であった。当院物忘れ外来を受診した転倒骨折の既往のない MMSE 10 点以上のアルツハイマー病患者と比較すると、不可が圧倒的に多い結果であり、これにより構成障害・視空間認知の低下が転倒の一因となっている可能性が示唆された。また、67 例の AD 患者の頭部 MRI 所見において、無症候性脳梗塞を認めた症例は 32.9%の 22 例のみであった。しかし白質病変を認めた症例が目立ち、脳室周囲の白質病

変については77.6%の52例、皮質下深部白質の病変に至っては全例にみられた。また Etat cribré(血管周囲腔の拡大)を14.9%の10例に認めた(山岡)。

疫学研究：

広島コホート研究では、初年度では、コホート高齢者のQOLに及ぼす因子を解析した。(1)高齢者におけるQOLの評価と疾患の検討：EQ-5Dは、年齢とともに低下し、女性が男性より低値を示した。55-59歳では、EQ-5D平均値は、男性0.905、女性0.879、70-74歳で、男性0.834、女性0.793であった。高齢になるほど、標準偏差が大きくなり、ばらつきが大きくなった。疾患ごとのEQ-5Dは、同年齢、同性の人に比べ、大腿骨近位部骨折既往者0.233、椎体骨折既往者0.02、パーキンソン病患者0.264、脳卒中既往者0.051、認知症患者0.103、膝関節症0.032と有意に低い値を示したが、虚血性心疾患、慢性肝疾患、白内障、変形性脊椎症、関節リウマチにおいては低下は見られなかった。(2)WHO FRAX 日本版についての検討：ベースライン時にFRAXを使って算出された主要骨粗鬆症性骨折確率が高いほど、8年間の追跡期間中に実際に骨折した割合が高かった。FRAXで算出される主要骨粗鬆症性骨折は、大腿骨近位部骨折、橈骨下端骨折、上腕近位部骨折、臨床的椎体骨折が含まれているが、形態学的椎体骨折の2/3は含まれていない。我々の調査では、大腿骨近位部骨折、橈骨下端骨折、上腕近位部骨折および、形態学的脊椎骨折を骨折発生としたため、8年間の追跡においても、FRAXで算出された10年間の確率(%)より1.5から2倍、骨折割合が高かった)。当委託研究事業では、医療経済の算出のために、大腿骨近位部骨折をアウトカムとして、基礎データを収集している。その一環として、FRAXを利用した基礎データを算出した。一般住民における、危険因子のみのFRAXで求めた主要骨粗鬆症性骨折、大腿骨近位部骨折の10年間の骨折確率の平均値を求めた。女性の70歳代では、主要骨粗鬆症性骨折の10年間の骨折確率は17.7%、大腿骨近位部骨折確率は6.1%であった。骨粗鬆症薬物治療介入のカットオフ値として、FRAXで算出した大腿骨近位部骨折の10年間の確率を、3%以上、5%以上と仮定した場合の治療該当者割合を求めた。カットオフ値を3%以上とすると、女性の65-69歳で30%、70-74歳で70%、75歳以上で全員が、治療該当者となる。カットオフ値を5%以上とすると、女性の65-69歳で5%、70-74歳で28%、75-79歳で76%、80歳以上で全員が、治療該当者となった。危険因子のみのFRAXを住民健診に用いて、骨折高リスク者のスクリーニングに、有効であると考えられる。スクリーニングのカットオフとして、年齢と無関係に、一律のカットオフ値にする、あるいは、年齢依存性のカットオフ値にする考え方がある。もし、骨粗鬆症性骨折確率15%の一律にカットオフ値を設定すると、75歳以上の全員がスクリーニングされる。一般集団の年齢別のFRAX平均値+1標準偏差にして、年齢依存性のカットオフ値がより現実的であると考えられる。このスクリーニングによって、各年代において、約16%の人がスクリーニングされる。次年度では、(1)WHO FRAX 日本版についての検討：「骨密度ありのFRAX」、「骨密度なしのFRAX」の2つの計算式を使って、主要骨粗鬆症性骨折確率、大腿骨近位部骨折確率を求めた。わが国の治療開始のガイドラインでは、骨量減少かつ主要骨粗鬆症性骨折確率15%以上と設定されたが、75歳以上女性の

90%以上が15%以上となるので、適応は75歳未満の女性と男性になった。しかし、男性においては、15%以上を示す人の割合は非常に少ない。男女とも、75歳以上90歳未満まで、「骨密度なし FRAX」を使った場合には、「骨密度ありの FRAX」を使った場合に比べ高い値が得られ、より多くのが該当となった。「骨密度あり FRAX」、「骨密度なしの FRAX」で求めた大腿骨近位部骨折確率は、治療開始のカットオフ値を3%以上、5%以上と仮定して、一般住民におけるカットオフ値以上を占める割合求めた。「BMDなしの FRAX」を使った方が「BMDありの FRAX」を使った場合に比べて、より多くの女性がスクリーニングされることが分かる。カットオフ値3%を使うと75歳以上女性では、「BMDを使った FRAX」を使っても80%以上、「BMDなしの FRAX」を使った場合には、100%近い女性が該当する。男性においても、「BMDなしの FRAX」では、「BMDあり FRAX」を使った場合に比べて、75歳以上では、倍以上の男性がスクリーニングされる。(2)身長低下と骨折リスク：多変量解析では、年齢、性、腰椎骨密度調整しても、中年期以降身長2cm以上低下した人では、椎体骨折を有意に予測した。しかし、大腿骨近位部骨折、非椎体骨折との関係は見られなかった。年齢、性、腰椎骨密度に加えて、既存椎体骨折の有無を調整すると、ハザード比(HR)は低下するものの、2cm以上の身長低下は、有意に椎体骨折を予測した。身長低下と椎体骨折は密接に関係しているため、椎体骨折既往者を除外して解析したが、それでも、身長低下は椎体骨折を予測した。多変量解析では腰椎骨密度1標準偏差のHRは1.45、既存椎体骨折のHRは2.54、身長低下のHRは1.73であった(藤原)。

高齢者の医療経済研究では、初年度では、(1)臨床経済モデルの検討：本研究の基本となる臨床経済モデルを構築した。モデルに基づき、今後、予防的介入に伴う費用推計、骨折予防による直接便益の推計、骨折予防によるQALY(質調整生存年)の推計について進めて行く必要があることが示された。(2)レセプトデータを用いた骨粗鬆症・骨折患者の医療費推計：調査開始月の被保険者数は、女性7,040名、男性6,610名、総計13,650名であった。レセプト発生者数は、女性6,437名、男性5,215名であった。骨粗鬆症・骨折関連のレセプトが少なくとも1か月発生している者は、女性862名、男性139名、12か月間通して発生している者は、女性600名、男性56名で、いずれの場合も女性が多かった。一方、一人当たり医療費については、両方の場合とも男性がはるかに高かった。最も人数の多い75歳以上でみると、骨粗鬆症・骨折関連のレセプトが少なくとも1か月発生している者の一人当たり年間医療費は、女性約89万円、男性約132万円、12か月間通して発生している者の一人当たり年間医療費は、女性約72万円、男性約94万円であった。男性の比較的若い年齢層の年間医療費は平均200万円を超えており、女性に比してかなり高額であった。なお、上記の医療費は骨粗鬆症・骨折関連の傷病名をもった人の、併発する疾患も含めた年間医療費総額である。(3)大腿骨頸部骨折の入院・手術費用の集計：大腿骨頸部骨折の治療のため、入院した患者の入院医療費総額は、7症例の予備的集計によれば1症例平均160万円、そのうち手術料が約4割を占めていた。次年度は、1)骨粗鬆症の有病率と医療費；調査開始月の被保険者数は女7,040名、男6,610名(総数13,650名)、分析期間中の

レセプト発生割合は女 6,437 名、男 5,215 名であった。女性はすべて 50 歳以上で、骨粗鬆症有病率を 50 歳以上について集計すると調整済有病者数 448 名、被保険者数 5,509 名、調剤レセプトによる調整済有病率 81.3 であった。男の 50 歳以上は調整済有病者数 37 名、被保険者数 4,762 名、調整済有病率 7.8 であった。レセプト上傷病名が骨粗鬆症のみの月の医療費は平均 8,182 円、当該月にビスフォスフォネート処方された月のみに限定すると平均 6,138 円であった。(2) 骨粗鬆症の QOL の推計：1,734 名の回答者うち 40 歳代 849 名、50 歳代 512 名、60 歳代 299 名、70 歳代 65 名、80 歳代 9 名であった。HRQOL 分布は分担報告書図 1 に示され、EQ-5D は回答者の 58%が 1.0、90%が 0.7 以上、TTO (現在) は 60%が 1.0、81%が 0.95 以上、TTO (シナリオ) は 8%が 0.95 以上だったが、35%が 0.2 以下であった。JQOL は 76%が 0.7 以上 0.9 未満であった。各 HRQOL の群・年齢階級別の平均値は分担報告書表 3 に示され、JQOL 以外は平均値と中央値の差が大きかった。骨粗鬆症疑いでない群の TTO (シナリオ) の中央値は 40 歳代 0.75、50 歳代 0.85、60 歳代 0.95 であった。二元配置分散分析の結果、EQ-5D と TTO (現在) は年齢階級間の差はなく、群間差は有意で、TTO (シナリオ) は年齢階級間、群間とも差はなかった。JQOL は年齢階級間の差はなかった。①全員の EQ-5D と TTO (現在)、②骨粗鬆症疑いの群のうちシナリオが現在の状態とだいたいあっていると回答した者の TTO (現在) と TTO (シナリオ) の、各対の HRQOL の差の分布を分担報告書図 2 に示す。相対度数、HRQOL の差のいずれも 0 に近いことが期待されるが、平均値は①で 0.01、②で 0.06 であった。また、差の絶対値が 0.2 以下であった者の割合は①で 60%、②で 60%であった (小林)。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、初年度は、全国調査結果からの両側骨折発生率：1998～2004 年に全国で発生した 35 歳以上の大腿骨近位部骨折 289,711 例について検討した。この期間に 2,746 例 (0.95%) の再骨折例を認めた。男性は 293 例、女性は 2,529 例であった。年齢階級別には 80-84 歳が 732 例と最も多く、85-89 歳が 699 例でこれに次いでいた。全患者数に占める、再骨折例の割合は、80-84 歳が 1.15%と最も高かったが、最も低い 45-49 歳でも 0.36%を占めていた。受傷側は初回受傷では右側 1,450、左側 1,334 例と右側に多く、2 回目の受傷は右側 1,282、左側 1,398 と左側に多い結果であった。骨折型では初回受傷は頸部骨折 1,338、転子部骨折 1,448 と転子部が多く、2 回目も頸部骨折 1,155、転子部骨折 1,508 と転子部骨折が多くを占めていた。再骨折は同じ骨折型を取ることが多く、初回と 2 回目の骨折が同じ骨折型であったのが 64-72% (平均 67%) であった。また初回と同側に発生したのは 0.7-3.3% (平均 2.3%) で、ほとんどが初回骨折の反対側に発生していた。次年度は、大腿骨近位部骨折発生頻度調査：2009 年発生例に関しては、日本整形外科研修認定施設 1,983 施設、臨床整形外科有床診療所 1,033 施設を対象に調査し、認定施設 1,209 施設、臨床整形 485 施設の合計 1,694 施設 (56.2%) から調査票が返送された。患者数は前者より 75,281 例、後者より 2,820 例、合計 78,101 例が登録され、重複および転院が削除され、最終的に 35 歳以上の 70,208 例が登録された。性別は男 14,935 例、女 55,118 例、右 33,802 例、左 35,771 例で、骨折型は頸部骨折が男 7,198 例、女 26,398 例、転子部骨折は

男 7,667 例、女 28,536 例であった。性・年齢階級別患者数では、男では 80-84 歳が最多、女では 85-89 歳が最多で、骨折型別年齢階級別に算出すると頸部骨折は 80-84 歳が最多、転子部骨折は 85-89 歳が最多であった。患者は冬季に多く、夏期に少ない傾向が見られた。受傷場所は屋内が 49,379 例 (75.3%)、後期高齢者の 79.8%、90 歳以上の 88.5%が屋内であった。受傷原因は立った高さからの転倒が 54,172 例 (79.1%) と最多で、後期高齢者で 81.7%、90 歳以上で 83.9%が立った高さからの転倒が原因だった。介護時に発生する「介護骨折」は 124 例 (0.2%) に認められた。入院から手術までの日数は平均 4.8、骨折型別では頸部骨折が 5.1、転子部骨折が平均 4.4 で、90 歳以上が 4.4 と 90 歳未満の 4.9 により短かった。治療は、観血的治療が 94.7%、頸部骨折で人工骨頭置換術 66.7%、骨接合術 32.8%で、入院期間は平均 40.5 日であった。頸部骨折について、手術法別に入院期間を比較すると、保存的治療群 33.7 日、人工骨頭置換群 41.6 日、骨接合群 39.0 日で、保存療法群の入院期間が短かく、前期高齢者が平均 39.9 日、後期高齢者が平均 40.9 日、90 歳以上が 39.5 日であった。2010 年発生例に関しては、日本整形外科研修認定施設 (認定施設) 2,015 施設、臨床整形外科有床診療所 (臨床整形) 1,100 施設を対象に調査を行った。現在まで、調査データ収集を実施し、約 40,000 例の大腿骨近位部骨折例の登録が終了した。再骨折発生率の検討：再骨折例に関しては、全国調査対象の 7 年間に 298,023 例大腿骨近位部骨折が登録され、頸部骨折は 129,945 例、再骨折は対象の 7 年間に 8,653 例 (6.7%) 発生していた 2006~2007 年発生例の大腿骨近位部骨折データベースでは 1,025 例の頸部骨折のうち 1 年間に 59 例 (5.8%) の再骨折があり、頸部骨折は 17 例であった。頸部骨折骨接合例での再骨折発生率に関しては、全国調査では対象の 7 年間に頸部骨折 129,945 例のうち 1,259 例 (14.5%) で骨接合が実施されていた。これらのうち、同側頸部再骨折は 4 例 (0.3%)、同側転子部骨折は 6 例 (0.5%)、反対側頸部骨折は 19 例 (1.5%)、反対側転子部骨折は 7 例 (0.6%) であった。2006~2007 年発生例の大腿骨近位部骨折データベース解析では、初回頸部骨折のうち 177 例で骨接合術が実施され、頸部骨折に発生した再骨折 17 例のうち、初回骨折に骨接合を実施したのは 6 例であった。この 6 例では同側再骨折は 1 例 (0.6%) で、対側再骨折は 5 例 (2.8%) であった。再転倒予防の運動療法に関する予備的研究：介入の前後で前脛骨筋の %MVC は差はなかった。機能的電気刺激後の変化は、歩行速度増加、立脚期減少、二重支持期短縮、initial contact (IC) 時での増加、矩形面積や外周面積の減少が共通してみられた (萩野)。

運動器疾患再発予防研究：

大腿骨近位部骨折に関する運動器疾患再発予防研究では、本臨床試験に現在まで 20 例が登録された。非介入群は骨折側の手術のみの 10 例で、年齢 85.1 歳、男 3 例 女 7 例、骨折は右 2 例、左 8 例、転子部骨折 9 例、頸部内側骨折 1 例であった。手術は、CCHS1 例、CHS9 例で、骨折手術時間 48.4 分、手術出血 113.1ml で入院中合併症はなく、入院日数 48.8 日、退院時術後日数 44.2 日であった。基本的 ADL (Barthel Index) は、受傷前 56.0、入院時 6.5、退院時 48.5 で、退院時レベルに回復するのに要した日数は、寝返りが 3.9 日、起き

上がりが 6.8 日、移乗が 16.4 日、立ち上がりが 17.3 日、歩行が 18.0 日であった。介入群は骨折側の手術時に対側に予防スクリー(CCHS)1 本入れた群 10 例で、年齢 85.4 歳、男 1 例 女 9 例、骨折は右 7 例、左 3 例、転子部骨折 7 例、頸部内側骨折 3 例であった。手術は CCHS3 例、CHS7 例で、骨折手術時間 30.7 分、骨折手術出血 9.0ml、透視時間 6.7(SD2.0) 分であった。対側の予防スクリー手術時間 8.8 分、対側手術出血 3ml、対側透視時間 3.3 分、体位変換時間 10.7 分であった。入院中合併症はなく、入院日数 46.6 日であった。基本的 ADL は、受傷前 78.0、入院時 12.5、退院時 55.6 で、退院時レベルに回復するのに要した日数は、寝返りが 6.1、起き上がりが 8.4、移乗が 12.9、立ち上がりが 12.7、歩行が 10.1 であった。術後 1 日健側患部腫脹 1.0、術後 7 日健側患部腫脹 56(p=.004)、健側創圧痛持続日数 8.6(p=.000) *、健側創長 7.0mm(SD2.3) であった。以上のように、非介入群と対側に予防スクリー 1 本刺入した群の間では、合併症、入院日数、ADL 回復に差はなく、手術翌日は介入群で対側疼痛が強い傾向があったが 7 日後で対側疼痛はほぼ消失していた。予防スクリー 1 本刺入する侵襲も十分に小さいもので、不利な現象としては予防スクリー刺入部の圧痛が 8.6 日続いたことのみであった(原田、萩野)。

腰痛の再発予防研究では、腰痛再発予防に有効な治療介入法の臨床試験プロトコルは、上述したように研究計画、研究組織を確立し、倫理委員会による承認を受け、現在登録症例数は 14 例(女性 6 例、男性 8 例)、治療介入法は無作為に割り付けし内服薬単独群 8 名、内服薬治療+装具治療群 8 名である。平均経過観察期間は 6.4 ヶ月である。対象症例における BMI は女性で平均 24.1、男性で平均 25.4 と高値であった。また就労状況として座位を基本姿勢とする労働が 6 例、肉体労働が 4 例であった。全例治療介入後 4 週の時点で、腰痛の改善(VAS, ODI, EQ5D 効用値で評価)を認めた。症例数は少ないが、2 群間において改善率に有意差を認めていない。また治療介入後平均 6.4 ヶ月の経過観察期間ではあるが、腰痛は内服薬単独群で 3 名、内服薬治療+装具治療群では 5 名で再発を認めている。腰痛再発に関わる因子を多変量解析で検討したが、身長、体重、既往歴、現在の運動状況、介入法(内服単独 or 内服+装具治療)は再発に関わる危険因子ではなかったが、BMI、腰椎後彎が再発に関わる因子として有意であった。少数の症例群に対する多変量解析であるため、結果の妥当性を検証する必要があるが、腰痛再発予防に関して装具治療介入の有効性は現段階では明らかではない(今釜)。

膝痛の再発予防研究では、得られる成果は、実臨床上、使用頻度の高い治療プロトコルを精神的機能(抑うつ)、QOL を含めて検証することは、高齢者の健康を考える上で、極めて重要であり、治療効果の継続性についての検証は医療経済的効率を考える上で、不可欠な情報である。27 名にスクリーングを行った。5 名が介入試験に組み入れられた。年齢は平均 73 歳、男 7 名、女 20 名であった。それぞれの質問紙による結果、レントゲン評価は、BDI-II が平均 9.1SD5.9 で BDI-II>13 の中等度抑うつ状態は 29%であった。EQ5D が平均 0.645SD0.091、疼痛(VAS)の平均が安静時 45SD22、立ち上がり 51SD24、歩行時 53SD21、WOMAC の pain が平均 12.1SD4.4、stiffness 平均 4.8SD1.7、physical function 平均 35.8SD14.3

であった。K=Lは1度1例、2度12例、3度7例、4度7例であった。各データの相関をみると、BDI-IIとは歩行時の疼痛が、また、EQ5Dとは立ち上がり歩行時のVAS、およびWOMACのpainとphysical functionが有意に関連していた。レントゲン評価で膝OA進行群(K-L: III-IV)と早期群(K-L: I-II)の間に疼痛、機能、QOL、抑うつに有意な差は認めなかった(小嶋)。

基礎研究:

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究(1)では、1. 心機能評価指標と骨代謝関連指標との横断的・縦断的関連の検討: 478名が登録され、解析はなお進行中で、現時点で男性301例(年齢 64.5 ± 11.7 歳)についての横断的検討の中間解析結果がある。前年度までに、多変量解析において、proBNPはICTP($\beta=0.248$, $P < 0.001$)およびPTH($\beta=0.254$, $P < 0.001$)と、LVEFはICTP($\beta=-0.218$, $P < 0.001$)およびTRAP($\beta=-0.158$, $P=0.011$)と関連し、proBNPおよびLVEF共通の規定因子であるICTP値により4群に分けると、最高値群は、その他3群と比較してproBNPのみならず、総ての骨代謝マーカーが有意に高値を示すことを報告した。今年度は、さらにPおよびビタミンD代謝と関連するFGF23を測定し、解析した。その結果、単相関において血清FGF23は、LVEFと負の相関($r=-0.189$)、ICTPと正の相関($r=0.254$)を示したが、多変量解析の結果、LVEFとの相関は消失し、ICTPとの相関は残った($\beta=0.268$, $P < 0.001$)。2. 心血管系作働薬が骨代謝におよぼす影響の臨床的検討-ARBと抗アルドステロン薬の比較縦断的検討-: 現時点でEplerenone群5名、ARB群5例が登録されている。12ヶ月までの骨密度の結果があるが、いずれの群においても、骨密度に関しては明らかな変動は認められなかった。また、両群とも新規椎体骨折は認められなかった(岡崎)。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究(2)では、初年度は、アンジオテンシンIIのIa型受容体であるAT1a遺伝子のホモ欠損マウスは高骨量を示した。骨梁の構造解析においても、連結性の増加と骨梁数・骨梁幅の有意な増加が認められ、骨強度の高さが示唆された。血液生化学検査および骨形態計測の結果、骨吸収の亢進と骨形成の促進すなわちhigh turnover boneの状態であることが明らかになった。アンジオテンシンIIの受容体であるAT1およびAT2は骨芽細胞で発現が認められたが、骨髄マクロファージと破骨細胞ではAT1のみ発現していた。AT1a KOマウス由来の骨髄マクロファージをM-CSFとRANKLで刺激すると、破骨細胞の形成はWTと相違なかった。骨芽細胞との共存培養では、AT1a KOマウス由来の骨芽細胞を用いた場合に、破骨細胞形成が若干亢進していたことから、RANKL/OPG比の上昇と合わせて、骨吸収の亢進の一因は、血液細胞側ではなくて、AT1aのない骨芽細胞側にあると考えられた。骨芽細胞機能についても、ロックアウト細胞にcell autonomousな差異は認められなかった。次年度は、アンジオテンシンIIのIa型受容体であるAT1a遺伝子のホモ欠損マウスは高骨量を示し、骨梁の構造解析においても連結性の増加と骨梁数・骨梁幅の有意な増加が認められ、骨強度の高さが示唆されている。血液生化学検査および骨形態計測の結果、性別にかかわらず骨吸収の亢進と骨形成の促進すなわちhigh

turnover bone の状態であることが確認された。骨における遺伝子発現解析から、骨形成の亢進をもたらす原因として SOST 遺伝子の発現低下が認められた。また、対照群と比較して、やせと内臓脂肪の減少が認められ、血中レプチン濃度も低値を示した。野生型 C56BL/6 マウスにプレドニゾロンを慢性投与することにより、腰椎の海綿骨の減少と、長管骨の皮質の菲薄化が見られた。組織形態計測や血清の生化学検査の結果から、骨吸収の亢進よりは、主に骨形成の抑制の結果であることが明らかになった（池田）。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、脊柱管狭窄症の原因の一つである黄色靭帯の肥厚について、初年度は、組織検体について検討を行ったところ、弾性線維が乱れ、コラーゲン発現を特徴とする膠原線維が塊状になって散在した。このことは、組織の加齢とともに、なんらかのイベントがあり、不均一な組織像が見られたと思われる。膠原線維は異所性石灰化を起こしやすく、肥厚靭帯の石灰化/骨化もこの線維構成変化に起因している可能性が考えられた。肥厚による狭窄圧を減弱するために、肥厚靭帯組織の酵素分解について検討を行ったところ、酵素 B において溶解活性が検出された。次年度は、遺伝子発現プロファイリングによる LF 特異的遺伝子群の探索により腱・靭帯で発現/機能が知られている SCX, MKX に加え、新たに 5 個の転写因子遺伝子 (GSC, MEOX2, PAX9, TP63, TWIST1) の培養 LF での特徴的発現が検出された。一方、腱・靭帯での発現/機能が知られる ETV4 (PEA3) の発現は LF に特徴的ではなかった。そこで、軟骨細胞や脂肪細胞、骨芽細胞などへの多分化能を有する間葉系細胞株 10T1/2 細胞に、SCX, MKX, MEOX2, PAX9, ETV4 について、発現させ細胞形態ならびに遺伝子発現変化を検討した。コントロールの 10T1/2 細胞は培養に用いた高グルコース培地では脂肪分化が誘導される。この程度は、上記 5 個の遺伝子導入でいずれも抑制されたが、特に MKX, PAX9, ETV4 の導入で抑制傾向が顕著であった。この細胞について遺伝子発現プロファイリングを行ったところ、脂肪細胞分化の遺伝子発現パターンは形態観察と同様な状態で示された。一方、遺伝子発現パターン解析による軟骨分化、筋分化、骨芽細胞分化など、主な間葉系細胞の細胞系譜への分化の顕著な誘導は観察されなかった。PAX9 導入細胞では、細胞密集像が随所に観察され、増殖亢進が示唆され、LF と他の間葉系細胞との遺伝子発現プロファイリングから、増殖に関わる遺伝子の中で、PAX9 導入細胞でも発現亢進している遺伝子として HDAC9 が抽出された。そこで、各導入細胞で Hdac9 遺伝子発現を検討したところ PAX9 導入細胞にのみ特異的に発現が上昇していた。最近、抗がんをはじめ、HDAC の阻害剤の増殖抑制効果が注目されており、Hdac9 発現亢進があることから HDACi による増殖抑制を検討した。HDAC9 は Class II の HDAC であり、HDACi である Sodium butyrate (SB) や Trichostatin A (TSA) により阻害されることから、導入細胞培養に添加し、増殖への効果を検討した。SB ではコントロール細胞に比べて、PAX9 発現細胞ではやや効果が悪かったものの、濃度依存的に増殖抑制効果が観察された。また、TSA でも同様に濃度依存的に増殖を抑制した（渡辺）。

<平成 22 年度について>

運動器疾患データベース研究：

大腿骨近位部骨折データベースでは、登録されたのは 61 例であった。平均年齢は 84.8 歳で男性 9 例、女性 52 例で、平均既往歴数は 2.33 で、常用内服薬数は 5.6 であった。平均入院日数は 41.7 日で、入院中死亡はなかった。退院先は、自宅 6 例、老健 4 例、特養 5 例、病院 29 例、介護施設 12 例であった。骨折は、受傷側は右 32 例、左 29 例、骨折診断は転子部骨折 41 例、頸部内側骨折 20 例で、受傷原因は立位からの転倒が 53 例と最多だった。治療は、手術が 55 例、保存治療は 6 例であった。手術内訳は、骨折観血的手術の CHS39 例、CCHS6 例、人工骨頭置換術は 10 例であった。術後合併症は 13 例にみられ、輸血は 14 例で行われた。認知機能(MMSE)に関しては、測定可能だった 52 例で 15.2 であった。Barthel index による ADL 評価は、60 例で測定でき、入院前が平均 64.3、入院直後が 7.7、退院時が 43.0 と変動した。EQ-5D による QOL 効用値は、入院前が 0.810 であった。退院後には、死亡が 7 例、11.5%に確認され、退院後 6 ヶ月追跡できているのが 19 例で、住居は自宅 7 例、介護施設 11 例、病院入院 1 例、ADL 評価は 47.8 で、6 ヶ月後 ADL 評価点数と相関みられたのは受傷前 ADL 評価点数と退院時 ADL 評価点数であった。また、EQ-5D による QOL 効用値は 0.513 であった (原田)。

膝痛・その他の骨折データベースでは、握力計での測定および解析結果に関しては、年代にて分けた 3 群の内訳は、60 歳代以下が 53 名(男 23 名、女 30 名)、70 歳代が 92 名(男 39 名、女 53 名)、80 歳代が 79 名(男性 2 名、女 57 名)であった。右最大握力は、60 歳代以下 24.5kg、70 歳代 21.8kg、80 歳代 17.3kg であり、60 歳代以下と 80 歳代、70 歳代と 80 歳代との間には差を認めた ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。左最大握力については、60 歳代以下 22.8kg、70 歳代 20.9kg、80 歳代 16.1kg で、右手と同様な差を認めた ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。最大握力からの低下率は右では 60 歳代以下 31.7%、70 歳代 35.6%、80 歳代 39.5%で、60 歳代以下と 80 歳代との間に差を認めた ($p < 0.05$)。左では 60 歳代以下 34.3%、70 歳代 35.3%、80 歳代 41.7%で年齢群間に差を認めなかった。また刺激から最高握力への到達時間は右では 60 歳代以下 1.39 秒、70 歳代 1.71 秒、80 歳代 1.77 秒で、60 歳代以下と 70 歳代、60 歳代以下と 80 歳代に差を認めた ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。左では 60 歳代以下 1.25 秒、70 歳代 1.51 秒、80 歳代 1.69 秒で、右と同様な差を認めた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。さらに、反応時間は、右で 60 歳代以下 0.33 秒、70 歳代 0.44 秒、80 歳代 0.47 秒で、60 歳代以下と 80 歳代との間に差を認めた ($p < 0.05$)。左やはり 60 歳代以下と 80 歳代との間に差を認めた ($p < 0.01$)。膝伸展・屈曲力測定計での測定および解析結果に関しては、X 線変形分類別は右 I 度 3 膝、II 度 5 膝、III 度 9 膝、IV 度 6 膝、不明 6 膝で、左 I 度 7 膝、II 度 4 膝、III 度 8 膝、IV 度 5 膝、不明 4 膝であった。膝伸展屈曲力の平均は、伸展は右 19.9kg、左 18.8kg、屈曲は右 7.3kg、左 6.8kg で、伸展屈曲とも左右差なかった。また不明、TKA 後の膝を除いた例にて変形度別の伸展力は、右膝 I 度 23.3kg、II 度 29.2kg、III 度 29.9kg、IV 度 18.7kg、左膝で I 度 22.6kg、II 度 17.5kg、III 度 20.3kg、IV 度 12.8kg であった。屈曲力は、右膝 I 度が 9.8kg、II 度 8.9kg、III 度 6.7kg、IV 度 6.5kg、左膝で I 度 8.8kg、II 度 5.4kg、III 度

6.8kg、IV度4.9kgであった。膝伸展および屈曲力とEQ5Dは両膝合わせての解析では伸展力、屈曲力、両者の和いずれについても関連を認めた ($p < 0.01$)。また、膝伸展および屈曲力とSF36身体機能は両膝合わせての解析では伸展力、屈曲力、両者の和いずれについても関連を認めた ($p < 0.05$)。さらに、膝伸展および屈曲力と5つの動作時の痛み(合計総点)は、右で伸展力、屈曲力について関連を認めた ($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$) が、両者の和では関連を認めなかった(松井)。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、ロコモありは29例(75.8歳)、なしは31例(69.2歳)で年齢に差を認め、ロコモでは女性の比率が高かった。BMI、術前Hb値、ABI・TBIはロコモありで低かった。生活自立度およびBarthel indexでは差はなかった。術前JOAスコア、RDQ、VASは下肢痛、腰痛ともに差はなかった。SF-36ではPF(32.5 vs 49.2)とGH(45.3 vs 56.6)においてロコモありで低下していた。EQ5Dではindexは差を認めなかったが、VASではロコモありで低下していた。GDSにおいては両群に差はなかった。DXA法による骨密度はBMD、YAM値とも両群で差を認めなかった。一方、身長²で除した補正筋量は四肢ではロコモあり7.32kg/m²、ロコモなし6.122kg/m²とロコモありで低かったが、体幹筋量は差を認めなかった。Braumgartnerの基準で四肢サルコペニアは48.3%に認め、ロコモありで多く認めた。X線における腰椎前弯、S1傾斜角、腰椎可動域は両群間で差を認めなかった。MRIにおける背筋断面積は多裂筋、脊柱起立筋ともに年齢・体重補正するとロコモあり・なしで差は認めなかった。NIRSによる多裂筋の酸素化ヘモグロビン増加はロコモありで低下していた。手術における固定・除圧の割合は両群で差はなく、ほぼ1:1であった。術後1ヶ月時のJOA改善率はロコモあり66.6%、ロコモなし78.3%と差を認めた。術前後のSF-36の比較ではPF、GHにおいてロコモなしで改善を認めた。EQ5Dではindex、VASともにロコモありで有意な改善を認めた。術後入院日数はロコモあり23.1日、なし18.1日と有意差を認めた(酒井)。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、67例のAD患者の頭部MRI所見において、無症候性脳梗塞を認めた症例は32.9%の22例のみであった。しかし白質病変を認めた症例が目立ち、脳室周囲の白質病変については77.6%の52例、皮質下深部白質の病変に至っては全例にみられた。またEtat crible(血管周囲腔の拡大)を14.9%の10例に認めた(山岡)。

疫学研究：

広島コホート研究では、(1)WHO FRAX 日本版についての検討：「骨密度ありのFRAX」、「骨密度なしのFRAX」の2つの計算式を使って、主要骨粗鬆症性骨折確率、大腿骨近位部骨折確率を求めた。わが国の治療開始のガイドラインでは、骨量減少かつ主要骨粗鬆症性骨折確率15%以上と設定されたが、75歳以上女性の90%以上が15%以上となるので、適応は75歳未満の女性と男性になった。しかし、男性においては、15%以上を示す人の割合は非常に少ない。男女とも、75歳以上90歳未満まで、「骨密度なしFRAX」を使った場合には、「骨密度ありのFRAX」を使った場合に比べ高い値が得られ、より多くの人が該当となった。「骨密度ありFRAX」、「骨密度なしのFRAX」で求めた大腿骨近位部骨折確率は、治療開始のカット

オフ値を 3%以上、5%以上と仮定して、一般住民におけるカットオフ値以上を占める割合求めた。「BMD なしの FRAX」を使った方が「BMD ありの FRAX」を使った場合に比べて、より多くの女性がスクリーニングされることが分かる。カットオフ値 3%を使うと 75 歳以上女性では、「BMD を使った FRAX」を使っても 80%以上、「BMD なしの FRAX」を使った場合には、100%近い女性が該当する。男性においても、「BMD なしの FRAX」では、「BMD あり FRAX」を使った場合に比べて、75 歳以上では、倍以上の男性がスクリーニングされる。(2)身長低下と骨折リスク：多変量解析では、年齢、性、腰椎骨密度調整しても、中年期以降身長 2cm 以上低下した人では、椎体骨折を有意に予測した。しかし、大腿骨近位部骨折、非椎体骨折との関係は見られなかった。年齢、性、腰椎骨密度に加えて、既存椎体骨折の有無を調整すると、ハザード比 (HR) は低下するものの、2cm 以上の身長低下は、有意に椎体骨折を予測した。身長低下と椎体骨折は密接に関係しているため、椎体骨折既往者を除外して解析したが、それでも、身長低下は椎体骨折を予測した。多変量解析では腰椎骨密度 1 標準偏差の HR は 1.45、既存椎体骨折の HR は 2.54、身長低下の HR は 1.73 であった (藤原)。

高齢者の医療経済研究では、1) 骨粗鬆症の有病率と医療費；調査開始月の被保険者数は女 7,040 名、男 6,610 名 (総数 13,650 名)、分析期間中のレセプト発生割合は女 6,437 名、男 5,215 名であった。女性はすべて 50 歳以上で、骨粗鬆症有病率を 50 歳以上について集計すると調整済有病者数 448 名、被保険者数 5,509 名、調剤レセプトによる調整済有病率 81.3 であった。男の 50 歳以上は調整済有病者数 37 名、被保険者数 4,762 名、調整済有病率 7.8 であった。レセプト上傷病名が骨粗鬆症のみの月の医療費は平均 8,182 円、当該月にビスフォスフォネート処方された月のみに限定すると平均 6,138 円であった。(2) 骨粗鬆症の QOL の推計：1,734 名の回答者うち 40 歳代 849 名、50 歳代 512 名、60 歳代 299 名、70 歳代 65 名、80 歳代 9 名であった。HRQOL 分布は分担報告書図 1 に示され、EQ-5D は回答者の 58%が 1.0、90%が 0.7 以上、TTO (現在) は 60%が 1.0、81%が 0.95 以上、TTO (シナリオ) は 8%が 0.95 以上だったが、35%が 0.2 以下であった。JOQOL は 76%が 0.7 以上 0.9 未満であった。各 HRQOL の群・年齢階級別の平均値は分担報告書表 3 に示され、JOQOL 以外は平均値と中央値の差が大きかった。骨粗鬆症疑いでない群の TTO (シナリオ) の中央値は 40 歳代 0.75、50 歳代 0.85、60 歳代 0.95 であった。二元配置分散分析の結果、EQ-5D と TTO (現在) は年齢階級間の差はなく、群間差は有意で、TTO (シナリオ) は年齢階級間、群間とも差はなかった。JOQOL は年齢階級間の差はなかった。①全員の EQ-5D と TTO (現在)、②骨粗鬆症疑いの群のうちシナリオが現在の状態とだいたいあっていると回答した者の TTO (現在) と TTO (シナリオ) の、各対の HRQOL の差の分布を分担報告書図 2 に示す。相対度数、HRQOL の差のいずれも 0 に近いことが期待されるが、平均値は①で 0.01、②で 0.06 であった。また、差の絶対値が 0.2 以下であった者の割合は①で 60%、②で 60%であった (小林)。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、I. 大腿骨近位部骨折発生頻度調査：2009 年発生例に関しては、日本整形外科研修認定施設 1,983 施設、臨床整形外科有床診療所 1,033 施設を

対象に調査し、認定施設 1,209 施設、臨床整形 485 施設の合計 1,694 施設 (56.2%) から調査票が返送された。患者数は前者より 75,281 例、後者より 2,820 例、合計 78,101 例が登録され、重複および転院が削除され、最終的に 35 歳以上の 70,208 例が登録された。性別は男 14,935 例、女 55,118 例、右 33,802 例、左 35,771 例で、骨折型は頸部骨折が男 7,198 例、女 26,398 例、転子部骨折は男 7,667 例、女 28,536 例であった。性・年齢階級別患者数では、男では 80-84 歳が最多、女では 85-89 歳が最多で、骨折型別年齢階級別に算出すると頸部骨折は 80-84 歳が最多、転子部骨折は 85-89 歳が最多であった。患者は冬季に多く、夏期に少ない傾向が見られた。受傷場所は屋内が 49,379 例 (75.3%)、後期高齢者の 79.8%、90 歳以上の 88.5%が屋内であった。受傷原因は立った高さからの転倒が 54,172 例 (79.1%) と最多で、後期高齢者で 81.7%、90 歳以上で 83.9%が立った高さからの転倒が原因だった。介護時に発生する「介護骨折」は 124 例 (0.2%) に認められた。入院から手術までの日数は平均 4.8、骨折型別では頸部骨折が 5.1、転子部骨折が平均 4.4 で、90 歳以上が 4.4 と 90 歳未満の 4.9 により短かった。治療は、観血的治療が 94.7%、頸部骨折で人工骨頭置換術 66.7%、骨接合術 32.8%で、入院期間は平均 40.5 日であった。頸部骨折について、手術法別に入院期間を比較すると、保存的治療群 33.7 日、人工骨頭置換群 41.6 日、骨接合群 39.0 日で、保存療法群の入院期間が短かく、前期高齢者が平均 39.9 日、後期高齢者が平均 40.9 日、90 歳以上が 39.5 日であった。2010 年発生例に関しては、日本整形外科研修認定施設 (認定施設) 2,015 施設、臨床整形外科有床診療所 (臨床整形) 1,100 施設を対象に調査を行った。現在まで、調査データ収集を実施し、約 40,000 例の大腿骨近位部骨折例の登録が終了した。Ⅱ. 再骨折発生率の検討: 再骨折例に関しては、全国調査対象の 7 年間に 298,023 例大腿骨近位部骨折が登録され、頸部骨折は 129,945 例、再骨折は対象の 7 年間に 8,653 例 (6.7%) 発生していた 2006~2007 年発生例の大腿骨近位部骨折データベースでは 1,025 例の頸部骨折のうち 1 年間に 59 例 (5.8%) の再骨折があり、頸部骨折は 17 例であった。頸部骨折骨接合例での再骨折発生率に関しては、全国調査では対象の 7 年間に頸部骨折 129,945 例のうち 1,259 例 (14.5%) で骨接合が実施されていた。これらのうち、同側頸部再骨折は 4 例 (0.3%)、同側転子部骨折は 6 例 (0.5%)、反対側頸部骨折は 19 例 (1.5%)、反対側転子部骨折は 7 例 (0.6%) であった。2006~2007 年発生例の大腿骨近位部骨折データベース解析では、初回頸部骨折のうち 177 例で骨接合術が実施され、頸部骨折に発生した再骨折 17 例のうち、初回骨折に骨接合を実施したのは 6 例であった。この 6 例では同側再骨折は 1 例 (0.6%) で、対側再骨折は 5 例 (2.8%) であった。Ⅲ. 再転倒予防の運動療法に関する予備的研究: 介入の前後で前脛骨筋の%MVC は差はなかった。機能的電気刺激後の変化は、歩行速度増加、立脚期減少、二重支持期短縮、initial contact (IC) 時での増加、矩形面積や外周面積の減少が共通してみられた (萩野)。

運動器疾患再発予防研究:

大腿骨近位部骨折に関する運動器疾患再発予防研究では、本臨床試験に現在まで 20 例が登録された。非介入群は骨折側の手術のみの 10 例で、年齢 85.1 歳、男 3 例 女 7 例、骨

折は右 2 例、左 8 例、転子部骨折 9 例、頸部内側骨折 1 例であった。手術は、CCHS1 例、CHS9 例で、骨折手術時間 48.4 分、手術出血 113.1ml で入院中合併症はなく、入院日数 48.8 日、退院時術後日数 44.2 日であった。基本的 ADL (Barthel Index) は、受傷前 56.0、入院時 6.5、退院時 48.5 で、退院時レベルに回復するのに要した日数は、寝返りが 3.9 日、起き上がりが 6.8 日、移乗が 16.4 日、立ち上がりが 17.3 日、歩行が 18.0 日であった。介入群は骨折側の手術時に対側に予防スクリュー (CCHS) 1 本入れた群 10 例で、年齢 85.4 歳、男 1 例 女 9 例、骨折は右 7 例、左 3 例、転子部骨折 7 例、頸部内側骨折 3 例であった。手術は CCHS3 例、CHS7 例で、骨折手術時間 30.7 分、骨折手術出血 9.0ml、透視時間 6.7(SD2.0) 分であった。対側の予防スクリュー手術時間 8.8 分、対側手術出血 3ml、対側透視時間 3.3 分、体位変換時間 10.7 分であった。入院中合併症はなく、入院日数 46.6 日であった。基本的 ADL は、受傷前 78.0、入院時 12.5、退院時 55.6 で、退院時レベルに回復するのに要した日数は、寝返りが 6.1、起き上がりが 8.4、移乗が 12.9、立ち上がりが 12.7、歩行が 10.1 であった。術後 1 日健側患部腫脹 1.0、術後 7 日健側患部腫脹.56 ($p=.004$)、健側創圧痛持続日数 8.6 ($p=.000$) *、健側創長 7.0mm(SD2.3) であった。以上のように、非介入群と対側に予防スクリュー 1 本刺入した群の間では、合併症、入院日数、ADL 回復に差はなく、手術翌日は介入群で対側疼痛が強い傾向があったが 7 日後で対側疼痛はほぼ消失していた。予防スクリュー 1 本刺入する侵襲も十分に小さいもので、不利な現象としては予防スクリュー刺入部の圧痛が 8.6 日続いたことのみであった (原田、萩野)。

腰痛の再発予防研究では、現在登録症例数は 14 例(女性 6 例、男性 8 例)、治療介入法は無作為に割り付けし内服薬単独群 8 名、内服薬治療+装具治療群 8 名である。平均経過観察期間は 6.4 ヶ月である。対象症例における BMI は女性で平均 24.1、男性で平均 25.4 と高値であった。また就労状況として座位を基本姿勢とする労働が 6 例、肉體労働が 4 例であった。全例治療介入後 4 週の時点で、腰痛の改善 (VAS, ODI, EQ5D 効用値で評価) を認めた。症例数は少ないが、2 群間において改善率に有意差を認めていない。また治療介入後平均 6.4 ヶ月の経過観察期間ではあるが、腰痛は内服薬単独群で 3 名、内服薬治療+装具治療群では 5 名で再発を認めている。腰痛再発に関わる因子を多変量解析で検討したが、身長、体重、既往歴、現在の運動状況、介入法 (内服単独 or 内服+装具治療) は再発に関わる危険因子ではなかったが、BMI、腰椎後彎が再発に関わる因子として有意であった。少数の症例群に対する多変量解析であるため、結果の妥当性を検証する必要があるが、腰痛再発予防に関して装具治療介入の有効性は現段階では明らかではない (今釜)。

膝痛の再発予防研究では、27 名にスクリーングを行った。5 名が介入試験に組み入れられた。年齢は平均 73 歳、男 7 名、女 20 名であった。それぞれの質問紙による結果、レントゲン評価は、BDI-II が平均 9.1SD5.9 で $BDI-II > 13$ の中等度抑うつ状態は 29%であった。EQ5D が平均 0.645SD0.091、疼痛 (VAS) の平均が安静時 45SD22、立ち上がり 51SD24、歩行時 53SD21、WOMAC の pain が平均 12.1SD4.4、stiffness 平均 4.8SD1.7、physical function 平均 35.8SD14.3 であった。K=L は 1 度 1 例、2 度 12 例、3 度 7 例、4 度 7 例であった。各デ

一々の相関をみると、BDI-II とは歩行時の疼痛が、また、EQ5D とは立ち上がり時と歩行時の VAS、および WOMAC の pain と physical function が有意に関連していた。レントゲン評価で膝 OA 進行群 (K-L: III-IV) と早期群 (K-L: I-II) の間に疼痛、機能、QOL、抑うつに有意な差は認めなかった (小嶋)。

基礎的研究：

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究 (1) では、1. 心機能評価指標と骨代謝関連指標との横断的・縦断的関連の検討：478 名が登録され、解析はなお進行中で、現時点で男性 301 例 (年齢 64.5 ± 11.7 歳) についての横断的検討の中間解析結果がある。前年度までに、多変量解析において、proBNP は ICTP ($\beta=0.248$, $P < 0.001$) および PTH ($\beta=0.254$, $P < 0.001$) と、LVEF は ICTP ($\beta=-0.218$, $P < 0.001$) および TRAP ($\beta=-0.158$, $P=0.011$) と関連し、proBNP および LVEF 共通の規定因子である ICTP 値により 4 群に分けると、最高値群は、その他 3 群と比較して proBNP のみならず、総ての骨代謝マーカーが有意に高値を示すことを報告した。今年度は、さらに P およびビタミン D 代謝と関連する FGF23 を測定し、解析した。その結果、単相関において血清 FGF23 は、LVEF と負の相関 ($r=-0.189$)、ICTP と正の相関 ($r=0.254$) を示したが、多変量解析の結果、LVEF との相関は消失し、ICTP との相関は残った ($\beta=0.268$, $P < 0.001$)。2. 心血管系作働薬が骨代謝におよぼす影響の臨床的検討-ARB と抗アルドステロン薬の比較縦断的検討-：現時点で Eplerenone 群 5 名、ARB 群 5 例が登録されている。12 ヶ月までの骨密度の結果があるが、いずれの群においても、骨密度に関しては明らかな変動は認められなかった。また、両群とも新規椎体骨折は認められなかった (岡崎)。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究 (2) では、アンジオテンシン II の Ia 型受容体である AT1a 遺伝子のホモ欠損マウスは高骨量を示し、骨梁の構造解析においても連結性の増加と骨梁数・骨梁幅の有意な増加が認められ、骨強度の高さが示唆されている。血液生化学検査および骨形態計測の結果、性別にかかわらず骨吸収の亢進と骨形成の促進すなわち high turnover bone の状態であることが確認された。骨における遺伝子発現解析から、骨形成の亢進をもたらす原因として SOST 遺伝子の発現低下が認められた。また、対照群と比較して、やせと内臓脂肪の減少が認められ、血中レプチン濃度も低値を示した。野生型 C56BL/6 マウスにプレドニゾロンを慢性投与することにより、腰椎の海綿骨の減少と、長管骨の皮質の菲薄化が見られた。組織形態計測や血清の生化学検査の結果から、骨吸収の亢進よりは、主に骨形成の抑制の結果であることが明らかになった (池田)。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、遺伝子発現プロファイリングによる LF 特異的遺伝子群の探索により腱・靭帯で発現/機能が知られている SCX, MKX に加え、新たに 5 個の転写因子遺伝子 (GSC, MEOX2, PAX9, TP63, TWIST1) の培養 LF での特徴的発現が検出された。一方、腱・靭帯での発現/機能が知られる ETV4 (PEA3) の発現は LF に特徴的ではなかった。そこで、軟骨細胞や脂肪細胞、骨芽細胞などへの多分化能を有する間葉系細胞株 10T1/2 細胞に、SCX, MKX, MEOX2, PAX9, ETV4 について、発現させ細胞形態ならびに遺伝

子発現変化を検討した。コントロールの 10T1/2 細胞は培養に用いた高グルコース培地では脂肪分化が誘導される。この程度は、上記 5 個の遺伝子導入でいずれも抑制されたが、特に MKX, PAX9, ETV4 の導入で抑制傾向が顕著であった。この細胞について遺伝子発現プロファイリングを行ったところ、脂肪細胞分化の遺伝子発現パターンは形態観察と同様な状態で示された。一方、遺伝子発現パターン解析による軟骨分化、筋分化、骨芽細胞分化など、主な間葉系細胞の細胞系譜への分化の顕著な誘導は観察されなかった。PAX9 導入細胞では、細胞密集像が随所に観察され、増殖亢進が示唆され、LF と他の間葉系細胞との遺伝子発現プロファイリングから、増殖に関わる遺伝子の中で、PAX9 導入細胞でも発現亢進している遺伝子として HDAC9 が抽出された。そこで、各導入細胞で Hdac9 遺伝子発現を検討したところ PAX9 導入細胞にのみ特異的に発現が上昇していた。最近、抗がんをはじめ、HDAC の阻害剤の増殖抑制効果が注目されており、Hdac9 発現亢進があることから HDACi による増殖抑制を検討した。HDAC9 は Class II の HDAC であり、HDACi である Sodium butyrate (SB) や Trichostatin A (TSA) により阻害されることから、導入細胞培養に添加し、増殖への効果を検討した。SB ではコントロール細胞に比べて、PAX9 発現細胞ではやや効果が悪かったものの、濃度依存的に増殖抑制効果が観察された。また、TSA でも同様に濃度依存的に増殖を抑制した (渡辺)。

D. 考察

< 2 年間全体について >

運動器疾患データベース研究については、大腿骨近位部骨折データベースでは、年齢が 80 歳代半ば、女性が 85% を占め、ほとんどが転倒で発生し、MMSE は低値で半数以上が骨折歴を有しており、過去の研究報告の状況によく一致する。治療は、手術が 90% を越えているが、10% ほどは保存治療で対処されていた。本骨折患者の生存曲線が同年代の日本人一般人口の生存曲線を下回ることはよく知られており、1 年後の死亡率は 19% とされているが、今回の調査でも 1 年未満で 12% になっており、生命予後不良が再確認された。基本的 ADL は受傷前に 64.3 点であったのが、6 ヶ月後では 47.8 点とまだ有意に低く ($p = .001$)、同様に QOL 効用値も受傷前に 0.880 であったのが、6 ヶ月後では 0.626 とまだ有意に低く ($p = .019$)、本骨折後の機能や QOL の回復も不良であることはやはり今回の研究からも示された。

膝痛・その他の骨折データベースでは、変形性膝関節症例では、MRI 脂肪抑制像を用い、骨髓内変化を明らかとし、これらの変化の臨床的な意義について次年度以降にさらに検討を行う必要がある。一方、本症例では進行期においても Barthel Index ではその身体機能低下を測り難いことが明らかとなった。他疾患との比較のため、今後は質問表による身体機能評価 (SF36) に加え、客観的な測定方法の確立と実際の測定をし、引き続き病態や病状の解明のできるデータベースの構築を行い、健康状態、生活社会環境と、骨折や膝痛との関わりの解明を進めていく必要がある。筋力を適切に測定することが可能な機器の開発

に取り組み、握力計、膝伸展・屈曲筋力計が実用レベルとなった。握力計については虚弱筋力の測定が正確に行えるのみでなく、従来測定されている最大握力に加え、持続力、瞬発力、俊敏性などについても測定が可能なものである。また、膝伸展、屈曲筋力計についても、従来の測定器に比べ、持ち運びも可能であるという実用性が高いものである。握力計ではいずれの指標についても年代による影響が認められた。膝伸展、屈曲計による測定についても、事前に懸念されたような、測定時の痛みの誘発はなく（違和感を感じた例は数例存在）、測定方法の安全性が概ね確認できた。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、LCS 手術患者ではロコモ状態である患者が約 50%存在していた。これらロコモを伴うと術後短期での改善率は不良で、入院期間も延長していた。LCS の重症度としては術前の疼痛、JOA スコアで差は認めず、QOL の低下が認められた。またロコモを伴う LCS ではサルコペニアとしての四肢筋量減少を認めた一方、体幹筋量の減少は認めず、筋酸素動態が不良であり、体幹筋の量的低下よりはむしろ質的低下が手術成績に影響している可能性が指摘しえた。痛みのみならずロコモにより QOL が低下した LCS 患者においては、中強度な活動がサルコペニア予防に重要であるという観点から、早期の除痛と QOL 向上が必要であると考えられる。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、2006 年 4 月から 2009 年 3 月にかけて大腿骨頸部骨折のため当院整形外科入院した患者において認知症合併の頻度や程度、また認知症の分類をカルテ後ろ向き調査として検討した。197 例の頸部骨折患者のうち認知症群は 48.7%の 96 例、非認知症群は 51.7%の 101 例であった。またその内訳は AD 患者が半数を超える 51 例を占めており、入院前の BI が 75 点以下の患者が 38 例 (74.5%) であり、AD でも末期に合併すると報告されている運動障害が関与していると考えられた。また MMSE で 10 点以上獲得した AD 患者 13 例のうち五角形の模写を正解できたのは 3 例のみであり、転倒・骨折の既往のない AD 患者と比較し、構成障害・視空間認知の低下が強く、転倒の一因となっている可能性が示唆された。また、アルツハイマー病患者を追跡して転倒リスクが検討され、MRI は無症候性ラクナ梗塞合併は差がなかったが、脳室周囲白質病変は転倒群に多く、皮質下深部白質病変もある方が転倒傾向を示していたという堀川らの報告と、今回の結果は類似し、白質病変と易転倒性との関連が疑われた。また Etat crible は 14.9%に認めたに過ぎず、易転倒性との関連を述べることはできなかった。

椎体骨折後 QOL の低下は、多くの臨床、疫学調査から報告されている。広島コホート研究においても、椎体骨折後に QOL が低下することが認められた。大腿骨近位部骨折、パーキンソン症候群等は症例を増やした検討が必要である。骨粗鬆症治療開始基準として、米国ガイドラインでは、骨量減少かつ 10 年間大腿骨近位部骨折確率 3%以上とした。Tosteson らによると、白人女性では、70-80 歳代の大腿骨近位部の 10 年間骨折確率は 3%を超えるため、70-80 歳代では、ほぼ全員が治療該当者になるが、骨粗鬆症治療薬および骨折後の医療費を勘案しても、医療経済的に見合うとされている。一方、ヨーロッパでは、危険因子のみの FRAX で一次判定し、次いで、骨密度を入れた FRAX で判定して治療介入する方法が提

案された。わが国では、従来の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」に「骨量減少かつ FRAX による主要骨粗鬆症性骨折確率 15%以上」が付加された。わが国では、医療経済の基礎データがないため、この値の医療経済的検証はされていない。危険因子のみの FRAX を住民健診に利用する場合、カットオフ値についても、検証が必要である。WHO は FRAX を骨粗鬆症治療の薬剤治療開始基準に導入し、カットオフ値は各国の医療状況や医療経済を考えて、国に応じた値を決定することを推奨している。米国では、医療経済に基づき、骨量減少かつ大腿骨近位部骨折確率のカットオフ値 3%を決定した。日本においては、従来の治療開始ガイドラインとの関連、臨床現場での実態、薬物治療の該当人口推計などから、骨量減少かつ FRAX による主要骨粗鬆症性骨折の 10 年間の確率が 15%以上を治療開始基準に加えた。今回の検討から、主要骨粗鬆症性骨折 15%以上のみを用いると男性はほとんど該当者がいないこと、「BMD なしの FRAX」で算出される確率は 75 歳以降の高齢者で「BMD ありの FRAX」で算出される確率より高めに推計された。現在わが国では、大腿骨近位部骨折の確率に関しては、カットオフ値が設定されていない。日本においても、医療経済にもとづいた大腿骨近位部骨折確率のカットオフ値の設定が必要であり、この調査では、大腿骨近位部骨折確率 3%以上、5%に関する基礎的な情報を求めた。本研究開発事業において小林分担研究者が行っている大腿骨近位部骨折の医療経済を算出に役立つものと思われる。骨折既往歴は、年齢、骨密度とともに、骨折の主要危険因子である。身長低下は椎体骨折の指標となる。もし、身長低下が椎体骨折の代替として骨折を予測すれば、有効な骨折危険因子となりうる。この調査から、中年期以降の 2cm 以上の身長低下は、年齢、椎体骨折を調整しても、椎体骨折の独立した危険因子となった。椎体骨折の影響を除くために、ベースラインで椎体骨折有病者を除外して解析した。それでも、身長低下は椎体骨折の予測因子となった。身長低下は、日常的に聴取しやすい項目であり、骨折の簡便な予測因子となりうる。

高齢者の医療経済研究では、初年度で行った臨床経済モデルの検討からは、骨粗鬆症・骨折の高リスク者に有効性の高い薬剤で予防的介入を行うと、直接便益-介入費用 >0 と直接便益-介入費用 <0 の2つが想定される。一般に、直接便益-介入費用 >0 になる介入（禁煙指導など）は多くはなく、高齢者の骨折予防の介入費用は直接便益を上回り、費用効用分析を用いる可能性が高いと考えられる。また、レセプトデータを用いた骨粗鬆症・骨折患者の医療費推計では、名寄せ作業を実施しているが、これだけでは「レセプト病名」に対応できないので、骨粗鬆症・骨折関連の傷病名については、少なくとも 1 か月発生の場合と、12 か月間通して発生の場合の、2 つについて年間医療費集計を行ったが、それでも、全ての真の骨粗鬆症・骨折患者を捉えていない可能性がある。次年度では、調剤レセプトをレセプト上の症例データと連結してビスフォスフォネート処方で調整した骨粗鬆症有病率を推定した。調整した場合は調整なしに比べ、有病者数が減少し、75 歳以上女性の骨粗鬆症有病率（千人対）は 116.3 であった。50 歳以上の骨粗鬆症有病率が先行研究より本研究推定値（女性：8.1%、男性：0.8%）は低めとなっているが、検診測定からの推定有病率よりレセプトからの有病率の低いことは受診行動が影響していると考えられる。また、国

民生活基礎調査の通院者率と患者調査の骨粗鬆症総患者数がある。前者については、2007年調査の千人対通院者率によると65歳以上の女性で80.5、65歳以上の男性で8.1と同様の結果を得た。他方、患者調査の総患者数を人口で除した千人対患者率を試算すると、50歳以上の女性で14.3、50歳以上の男性で0.8であった。患者調査の主たる病態から外れやすい疾患の場合、その推定値は大きく過小評価されやすく、本報告の推定値は妥当であると考えられる。骨粗鬆症レセプトのみを発生した月の医療費から骨粗鬆症医療費を推計したところ平均で8,182円で、当該月にビスフォスフォネートが処方された月のみに限定すると平均で6,138円であった。社会医療診療行為別調査を用いて推計した先行研究の仮想患者に比べ、治療が多様であることが予想される。骨粗鬆症のQOL推計ではTTOは高値と低値に二極化し、その理由として、「生きていれば時間の価値は同じ」と考えた者と、「シナリオの状態で長生きしたくない」と考えた者が多かったことが可能性として挙げられる。各対のHRQOLの差の絶対値はいずれも半数以上が0.2以下であったが、①で14%、②で27%が0.4以上と大きかった。①で差が0よりも大きかった者はEQ-5Dで捉えられないHRQOL低下をTTOが捉えたため、差が0よりも小さかった者はEQ-5Dの質問では何か問題があると回答したものの「生きていれば時間の価値は同じ」と考えたため、と解釈することもできるが、②で差の絶対値が大きかった者が多かった理由は説明できない。本調査における問題点としてTTOの意味を被験者に十分に理解させることができなかつたことが考えられる。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、初年度に、骨折後に同じ年に再度大腿骨近位部骨折が0.95%発生していることが明らかとなった。年齢階級別の大腿骨近位部骨折発生率は、70歳代後半から指数関数的に発生率が上昇するのに対して、初回骨折後の再骨折発生は、年齢による差が小さく、80歳代で高いものの、70歳以下でもその半分程度の発生率があった。さらに初回骨折後の再骨折は、反対側の骨折がほとんどを占め、同側の骨折はきわめて少ないことも判明した。近年本邦の大腿骨近位部骨折の発生率上昇が報告され、これは年齢階級別の発生率増加である。対して欧米では発生率低下が認められている。次年度には、2009年発生例を調査したが、過去調査と比していずれの年齢群も大幅な患者数増加が認められ、なかでも90歳以上での発生数が急増している。治療に関しては入院期間短縮、術前待機期間短縮が観察された。わが国では老年人口増加のピークは2043年頃と推測され、今後も骨折患者数は増加の一途をたどる。大腿骨頸部/転子部骨折は2010年にわが国全体で年間約18万例発生すると推計されるが、2030年には年間約30万例に達し、その半数を90歳代の高齢者が占めると予想される。本骨折の予防、治療、リハビリテーションは多職種によるチーム医療によるさらなる改善が求められる。さらば、高齢者では骨折予防のために、様々な転倒予防法が検討されているが、決定的な介入法が無い。歩行中全般に活動する前脛骨筋に対し随意筋電図に比例した強度で電気刺激を与える機能的電気刺激装置を用いて高齢者の歩行パターンの変化に関する予備的検討を行った。今後、症例数を増やした介入研究が必要である。

大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、最近ようやく大腿骨近位部骨折の対側再骨折が大きな問題として認識されるようになり、その予防に関して、今回の骨補強法は、萩野の6年間の再骨折研究報告にあるように、今回使用したスクリューで治療された同側再骨折率は0.8%だったのに対して、対側再骨折率は2.1%で、スクリューを入れておくことで骨折リスクが62%減少することが判明した。非介入10例と予防スクリュー1本入れた介入10例では、合併症、入院日数、術後退院日数に差はなく、ADL回復にかかった時間も差はなかった。相当に小さい侵襲で手術直後の苦痛も少なく、ADL回復を妨げないことが判明し、1本による方法の急性期安全性は問題がないことと考えられた。この後、スクリュー2本の試験に移行する予定である。

腰痛の再発予防研究では、腰痛発生には多因子が影響を及ぼすことは既知の事実である。しかし腰痛に対する初期治療と、その後の腰痛再発に関する研究はこれまでに報告がなされていない。今回腰痛に対する初期治療を無作為に割り付けてその後の腰痛再発に関わる因子を検討した。身長、体重、既往歴、現在の運動状況、介入法（内服単独 or 内服+装具治療）が腰痛再発に関わることはなかった一方、BMI、腰椎後彎が腰痛の再発に関わる因子として有意であったことから、脊柱 alignment が腰痛に対して慢性的に影響を及ぼし、腰痛の発症には体型が大きく影響を及ぼすことが推察される。さらに、CT 画像で椎間関節の変性と MRI での下位(L3/4/5/S1)の変性を評価したが、変性の階層化に明確な基準がない点が問題の一点であった。そこで変性のある、なしの2群で分けたが変性の有無は腰痛再発において有意な危険因子ではなかった。これらの結果から腰痛にはそもそもの変性がある一定の影響を及ぼしてはいるが、治療介入後の腰痛再発に関しては元来の変性が影響する要素はむしろ少なく、変性の結果発生した alignment 異常がより腰痛発生に強い影響を及ぼしていると考えられた。この考察は、腰痛を有する症例と腰痛のない症例を検討し、変性が及ぼす程度、脊柱 alignment が及ぼす影響を検討することによってより詳細に検証がなされると考えられる。

膝痛の再発予防研究では、現在までに検証されていることは、ヒアルロン酸ナトリウム、cox-2 阻害薬それぞれについてもプラセボに対する優位性であり、本研究で用いる治療プロトコールの比較はない。open ラベルであり、盲検性の問題があるが、治療効果継続性を検討することは効果の確実性をみることにもなり、現状の治療効果、その限界を（プラセボ効果も含めて）検討することの意義は大きいと考える。また、抑うつが特に移動（歩行時）と疼痛に有意に関連したことは、移動能力と精神的機能の関連を示唆するものと考えられた。さらに QOL は疼痛、身体的機能との関連が強くみられるが、抑うつとの関連は明らかには認められなかった。一方、疼痛、身体機能とは別に抑うつが存在する症例もあり、認知症との鑑別も含めて高齢者の診察には重要と考えられた。レントゲン評価 K-L 分類だけでは患者評価と直接関連せず、精密な画像測定による定量データを加える必要がある。レントゲン評価には K-L 分類による評価に加え、膝立位写真の関節裂隙などを画像計測ソフト(KOACAD)により定量的に計測し詳細なデータとし、関節マーカとの関連も検討するこ

ととしている。スクリーニングデータをとった患者についても観察研究として、その後の治療、および1年後の状態について郵送にて追跡調査を行う必要があり、これには予後推定因子として転倒の有無、骨折の有無も調査項目に加えることが考慮される。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究(1)では、研究1の結果から骨代謝マーカーのうちMMP依存性のI型コラーゲン分解産物であるICTPが、糖・脂質代謝とは独立した心筋障害・心機能低下の予測因子であることを明らかにした。ICTPとFGF23に正の相関がみられたことから、心血管イベントとの関連が報告されているPTHの高値に、FGF23が関与している可能性が考えられる。現在、本集団における心血管予後との関係を解析中であり、骨代謝と心血管系の関連がより明確になることが期待される。一方、研究2の結果から、RA系阻害薬はヒトにおいては、骨代謝に明らかな影響を及ぼさない可能性が高いと想定される。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究(2)では、レニン・アンジオテンシン系抑制薬は降圧のみならず臓器保護目的でも広く用いられている。これまでにレニン・アンジオテンシン系の活性化により高血圧とともに骨代謝回転の亢進と骨粗鬆症が起こることを明らかにした(Asaba Y et al: JBMR 2009)。初年度は、レニン・アンジオテンシン系は、骨代謝回転を負に制御する生理機能を有することが明らかになり、循環系と骨代謝との密接な関係が示唆される。AT1aのない骨芽細胞や破骨細胞そのものには明らかな機能異常が認められなかったことから、血管の細胞など他系統の細胞のAT1aを介する骨代謝への間接的な影響が示唆された。次年度は、SOSTは骨硬化症の原因遺伝子として同定され、その産物sclerostinは骨細胞に特異的に発現し骨形成抑制因子と考えられている。現在唯一のアナボリック薬であるPTHもsclerostin産生低下を介して骨形成を促進すると考えられており、抗sclerostin中和抗体はアナボリック薬として開発が進められている。前年度からの研究により、レニン・アンジオテンシン系が循環動態だけではなく、骨代謝の調節とも密接に関連し、アンジオテンシンIIのIa型受容体であるAT1aが骨芽細胞や骨細胞にも発現して、骨代謝を抑制的に調節していることが明らかになった。とりわけ、AT1a受容体は骨細胞におけるsclerostinの重要な調節因子であり、AT1aシグナルが欠如するとsclerostinの産生低下を介して骨形成亢進、高骨量の表原形にいたると理解される。また、AT1aノックアウトマウスややせなどの代謝異常を示し、低レプチン血症や交感神経系トーンの変化が骨代謝の変化にも影響している可能性も考えられる。分子遺伝学的手法が応用できるC57BL/6系統において、皮質骨菲薄化や骨形成低下など、ヒトのステロイド骨粗鬆症と似た病態の再現に成功した。今後は、骨の細胞特異的にグルコルチコイド受容体を欠如させたモデルマウスとの組み合わせにより、病態の中核となる細胞を特定できる可能性がある。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、多くの靭帯はコラーゲンを主体とする膠原線維が主たる線維形態であるが、正常黄色靭帯はエラスチンを主体とする弾性線維が顕著である。しかし、脊柱管狭窄症の肥厚靭帯では、膠原線維が散見していることから、即効性の点で、細胞成分を標的とした治療より、変性細胞外マトリックスの溶解を検討する方向が考えられた。弾性線維の加齢性変化では皮膚や血管でも膠原線維の異常出現が観察され

ており、一部石灰化との相関も考えられている。また、脊柱管狭窄症の肥厚黄色靭帯の組織切片解析では多量細胞外マトリックスに部分的であるが、線維芽細胞様細胞増殖像が散見する場合がある。今回の研究から、PAX9 の発現と、それによる増殖亢進と HDAC9 の発現上昇の関係が明らかとなり、脊柱管狭窄症の病態・病因との関連が考えられた。Pax9 ノックアウトマウスでは多指症が観察されている。また、Hdac9 ノックアウトマウスにおいても同様に多指症が報告されており、マウスにおける遺伝学的相関も示唆される。現在のところ、Pax9 による Hdac9 遺伝子の直接遺伝子発現制御の証拠は未だ得られていないが、Pax9 発現亢進による細胞増殖亢進に Hdac9 が関与している可能性を示した。現在、Hdac9 特異的に遺伝子発現抑制し、Pax9 依存性の増殖亢進への影響を検討している。現時点で LF の異常増殖が靭帯肥厚の原因とする知見は乏しいこともあり、更なる検討が必要である。黄色靭帯と項靭帯は、他の靭帯とは異なり、エラスチンを主体とする弾性線維が主要構成成分となっている。肥厚靭帯ではコラーゲンを主体とする細胞外マトリックスの異常蓄積が顕著であり、線維化の病態を表している。今後、PAX9/HDAC9 発現の検討とともに、今回行ったプロファイリングと細胞導入系で、弾性線維から膠原線維への質的变化について検討を加えていきたいと考えている。

<平成22年度について>

大腿骨近位部骨折データベースでは、年齢が80歳代半ば、女性が85%を占め、ほとんどが転倒で発生し、MMSEは低値で半数以上が骨折歴を有しており、過去の研究報告の状況によく一致する。治療は、手術が90%を越えているが、10%ほどは保存治療で対処されていた。本骨折患者の生存曲線が同年代の日本人一般人口の生存曲線を下回ることはよく知られており、1年後の死亡率は19%とされているが、今回の調査でも1年未満で12%になっており、生命予後不良が再確認された。基本的ADLは受傷前に64.3点であったのが、6ヶ月後では47.8点とまだ有意に低く($p=.001$)、同様にQOL効用値も受傷前に0.880であったのが、6ヶ月後では0.626とまだ有意に低く($p=.019$)、本骨折後の機能やQOLの回復も不良であることはやはり今回の研究からも示された。

膝痛・その他の骨折データベースでは、筋力を適切に測定することが可能な機器の開発に取り組み、握力計、膝伸展・屈曲筋力計が実用レベルとなった。握力計については虚弱筋力の測定が正確に行えるのみでなく、従来測定されている最大握力に加え、持続力、瞬発力、俊敏性などについても測定が可能なものである。また、膝伸展、屈曲筋力計についても、従来の測定器に比べ、持ち運びも可能であるという実用性が高いものである。握力計ではいずれの指標についても年代による影響が認められた。膝伸展、屈曲計による測定についても、事前に懸念されたような、測定時の痛みの誘発はなく(違和感を感じた例は数例存在)、測定方法の安全性が概ね確認できた。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、LCS手術患者ではロコモ状態である患者が約50%存在していた。これらロコモを伴うと術後短期での改善率は不良で、入院期間も延長していた。

LCS の重症度としては術前の疼痛、JOA スコアで差は認めず、QOL の低下が認められた。またロコモを伴う LCS ではサルコペニアとしての四肢筋量減少を認めた一方、体幹筋量の減少は認めず、筋酸素動態が不良であり、体幹筋の量的低下よりはむしろ質的低下が手術成績に影響している可能性が指摘しえた。痛みのみならずロコモにより QOL が低下した LCS 患者においては、中強度な活動がサルコペニア予防に重要であるという観点から、早期の除痛と QOL 向上が必要であると考えられる。

大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、アルツハイマー病患者を追跡して転倒リスクが検討され、MRI は無症候性ラクナ梗塞合併は差がなかったが、脳室周囲白質病変は転倒群に多く、皮質下深部白質病変もある方が転倒傾向を示していたという堀川らの報告と、今回の結果は類似し、白質病変と易転倒性との関連が疑われた。また Etat crible は 14.9%に認めたと過ぎず、易転倒性との関連を述べることはできなかった。

WHO は FRAX を発表し、骨粗鬆症治療の薬剤治療開始基準に導入し、カットオフ値は各国の医療状況や医療経済を考慮して、国に応じた値を決定することを推奨している。米国では、医療経済に基づき、骨量減少かつ大腿骨近位部骨折確率のカットオフ値 3%を決定した。日本においては、従来の治療開始ガイドラインとの関連、臨床現場での実態、薬物治療の該当人口推計などから、骨量減少かつ FRAX による主要骨粗鬆症性骨折の 10 年間の確率が 15%以上を治療開始基準に加えた。今回の検討から、主要骨粗鬆症性骨折 15%以上のみを用いると男性はほとんど該当者がいないこと、「BMD なしの FRAX」で算出される確率は 75 歳以降の高齢者で「BMD ありの FRAX」で算出される確率より高めに推計された。現在わが国では、大腿骨近位部骨折の確率に関しては、カットオフ値が設定されていない。日本においても、医療経済にもとづいた大腿骨近位部骨折確率のカットオフ値の設定が必要であり、この調査では、大腿骨近位部骨折確率 3%以上、5%に関する基礎的な情報を求めた。本研究開発事業において小林分担研究者が行っている大腿骨近位部骨折の医療経済を算出に役立つものと思われる。骨折既往歴は、年齢、骨密度とともに、骨折の主要危険因子である。身長低下は椎体骨折の指標となる。もし、身長低下が椎体骨折の代替として骨折を予測すれば、有効な骨折危険因子となりうる。この調査から、中年期以降の 2cm 以上の身長低下は、年齢、椎体骨折を調整しても、椎体骨折の独立した危険因子となった。椎体骨折の影響を除くために、ベースラインで椎体骨折有病者を除外して解析した。それでも、身長低下は椎体骨折の予測因子となった。身長低下は、日常的に聴取しやすい項目であり、骨折の簡便な予測因子となりうる。

高齢者の医療経済研究では、本研究では、調剤レセプトをレセプト上の症例データと連結してビスフォスフォネート処方で調整した骨粗鬆症有病率を推定した。調整した場合は調整なしに比べ、有病者数が減少し、75 歳以上女性の骨粗鬆症有病率（千人対）は 116.3 であった。50 歳以上の骨粗鬆症有病率が先行研究より本研究推定値（女性：8.1%、男性：0.8%）は低めとなっているが、検診測定からの推定有病率よりレセプトからの有病率の低いことは受診行動が影響していると考えられる。また、国民生活基礎調査の通院者率と患

者調査の骨粗鬆症総患者数がある。前者については、2007年調査の千人対通院者率によると65歳以上の女性で80.5、65歳以上の男性で8.1と同様の結果を得た。他方、患者調査の総患者数を人口で除した千人対患者率を試算すると、50歳以上の女性で14.3、50歳以上の男性で0.8であった。患者調査の主たる病態から外れやすい疾患の場合、その推定値は大きく過小評価されやすく、本報告の推定値は妥当であると考えられる。骨粗鬆症レセプトのみを発生した月の医療費から骨粗鬆症医療費を推計したところ平均で8,182円で、当該月にビスフォスフォネートが処方された月のみに限定すると平均で6,138円であった。社会医療診療行為別調査を用いて推計した先行研究の仮想患者に比べ、治療が多様であることが予想される。骨粗鬆症のQOL推計ではTTOは高値と低値に二極化し、その理由として、「生きていれば時間の価値は同じ」と考えた者と、「シナリオの状態で長生きしたくない」と考えた者が多かったことが可能性として挙げられる。各対のHRQOLの差の絶対値はいずれも半数以上が0.2以下であったが、①で14%、②で27%が0.4以上と大きかった。①で差が0よりも大きかった者はEQ-5Dで捉えられないHRQOL低下をTTOが捉えたため、差が0よりも小さかった者はEQ-5Dの質問では何か問題があると回答したものの「生きていれば時間の価値は同じ」と考えたため、と解釈することもできるが、②で差の絶対値が大きかった者が多かった理由は説明できない。本調査における問題点としてTTOの意味を被験者に十分に理解させることができなかつたことが考えられる。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、近年本邦の大腿骨近位部骨折の発生率上昇が報告され、これは年齢階級別の発生率増加である。対して欧米では発生率低下が認められている。本研究では2009年発生例を調査したが、過去調査と比していずれの年齢群も大幅な患者数増加が認められ、なかでも90歳以上での発生数が急増している。治療に関しては入院期間短縮、術前待機期間短縮が観察された。わが国では老年人口増加のピークは2043年頃と推測され、今後も骨折患者数は増加の一途をたどる。大腿骨頸部/転子部骨折は2010年にわが国全体で年間約18万例発生すると推計されるが、2030年には年間約30万例に達し、その半数を90歳代の高齢者が占めると予想される。本骨折の予防、治療、リハビリテーションは多職種によるチーム医療によるさらなる改善が求められる。大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、最近ようやく大腿骨近位部骨折の対側再骨折が大きな問題として認識されるようになり、その予防に関して、今回の骨補強法は、萩野の6年間の再骨折研究報告にあるように、今回使用したスクリューで治療された同側再骨折率は0.8%だったのに対して、対側再骨折率は2.1%で、スクリューを入れておくことで骨折リスクが62%減少することが判明した。非介入10例と予防スクリュー1本入れた介入10例では、合併症、入院日数、術後退院日数に差はなく、ADL回復にかかった時間も差はなかった。相当に小さい侵襲で手術直後の苦痛も少なく、ADL回復を妨げないことが判明し、1本による方法の急性期安全性は問題がないことと考えられた。この後、スクリュー2本の試験に移行する予定である。高齢者では骨折予防のために、様々な転倒予防法が検討されているが、決定的な介入法が無い。歩行中全般に活動する前脛骨筋に対し随意筋電図に比例した強度で電気刺激を与え

る機能的電気刺激装置を用いて高齢者の歩行パターンの変化に関する予備的検討を行った。今後、症例数を増やした介入研究が必要である。

腰痛の再発予防研究では、腰痛発生には多因子が影響を及ぼすことは既知の事実である。しかし腰痛に対する初期治療と、その後の腰痛再発に関する研究はこれまでに報告がなされていない。今回腰痛に対する初期治療を無作為に割り付けてその後の腰痛再発に関わる因子を検討した。身長、体重、既往歴、現在の運動状況、介入法（内服単独 or 内服+装具治療）が腰痛再発に関わることはなかった一方、BMI、腰椎後彎が腰痛の再発に関わる因子として有意であったことから、脊柱 alignment が腰痛に対して慢性的に影響を及ぼし、腰痛の発症には体型が大きく影響を及ぼすことが推察される。さらに、CT 画像で椎間関節の変性と MRI での下位(L3/4/5/S1)の変性を評価したが、変性の階層化に明確な基準がない点が問題の一点であった。そこで変性のある、なしの 2 群で分けたが変性の有無は腰痛再発において有意な危険因子ではなかった。これらの結果から腰痛にはそもそもの変性がある一定の影響を及ぼしてはいるが、治療介入後の腰痛再発に関しては元来の変性が影響する要素はむしろ少なく、変性の結果発生した alignment 異常がより腰痛発生に強い影響を及ぼしていると考えられた。この考察は、腰痛を有する症例と腰痛のない症例を検討し、変性が及ぼす程度、脊柱 alignment が及ぼす影響を検討することによってより詳細に検証がなされると考えられる。

膝痛の再発予防研究では、抑うつが特に移動（歩行時）と疼痛に有意に関連したことは、移動能力と精神的機能の関連を示唆するものと考えられた。さらに QOL は疼痛、身体的機能との関連が強くみられるが、抑うつとの相関は明らかには認められなかった。一方、疼痛、身体機能とは別に抑うつが存在する症例もあり、認知症との鑑別も含めて高齢者の診察には重要と考えられた。レントゲン評価 K-L 分類だけでは患者評価と直接関連せず、精密な画像測定による定量データを加える必要がある。レントゲン評価には K-L 分類による評価に加え、膝立位写真の関節裂隙などを画像計測ソフト(KOACAD)により定量的に計測し詳細なデータとし、関節マーカーとの関連も検討することとしている。スクリーニングデータをとった患者についても観察研究として、その後の治療、および 1 年後の状態について郵送にて追跡調査を行う予定とする。これには予後推定因子として転倒の有無、骨折の有無も調査項目に加へ調査する。この研究についても倫理委員会に審査申請予定である。観察研究にはクリニックにも研究参加を求め症例数を増やす予定である。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究（1）では、研究 1 の結果から骨代謝マーカーのうち MMP 依存性の I 型コラーゲン分解産物である ICTP が、糖・脂質代謝とは独立した心筋障害・心機能低下の予測因子であることを明らかにした。ICTP と FGF23 に正の相関がみられたことから、心血管イベントとの関連が報告されている PTH 高値に、FGF23 が関与している可能性が考えられる。現在、本集団における心血管予後との関係を解析中であり、骨代謝と心血管系の関連がより明確になることが期待される。一方、研究 2 の結果から、RA 系阻害薬はヒトにおいては、骨代謝に明らかな影響を及ぼさない可能性が高いと想定される。

骨代謝と心血管系疾患の関連性研究（2）では、SOST は骨硬化症の原因遺伝子として同定され、その産物 sclerostin は骨細胞に特異的に発現し骨形成抑制因子と考えられている。現在唯一のアナボリック薬である PTH も sclerostin 産生低下を介して骨形成を促進すると考えられており、抗 sclerostin 中和抗体はアナボリック薬として開発が進められている。前年度からの研究により、レニン・アンジオテンシン系が循環動態だけではなく、骨代謝の調節とも密接に関連し、アンジオテンシン II の Ia 型受容体である AT1a が骨芽細胞や骨細胞にも発現して、骨代謝を抑制的に調節していることが明らかになった。とりわけ、AT1a 受容体は骨細胞における sclerostin の重要な調節因子であり、AT1a シグナルが欠如すると sclerostin の産生低下を介して骨形成亢進、高骨量の表原形にいたると理解される。また、AT1a ノックアウトマウスややせなどの代謝異常を示し、低レプチン血症や交感神経系トーンの変化が骨代謝の変化にも影響している可能性も考えられる。分子遺伝学的手法が応用できる C57BL/6 系統において、皮質骨菲薄化や骨形成低下など、ヒトのステロイド骨粗鬆症と似た病態の再現に成功した。今後は、骨の細胞特異的にグルココルチコイド受容体を欠如させたモデルマウスとの組み合わせにより、病態の中核となる細胞を特定できる可能性がある。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、脊柱管狭窄症の肥厚黄色靭帯の組織切片解析では多量細胞外マトリックスに部分的であるが、線維芽細胞様細胞増殖像が散見する場合がある。今回の研究から、PAX9 の発現と、それによる増殖亢進と HDAC9 の発現上昇の関係が明らかとなり、脊柱管狭窄症の病態・病因との関連が考えられた。Pax9 ノックアウトマウスでは多指症が観察されている。また、Hdac9 ノックアウトマウスにおいても同様に多指症が報告されており、マウスにおける遺伝学的相関も示唆される。現在のところ、Pax9 による Hdac9 遺伝子の直接遺伝子発現制御の証拠は未だ得られていないが、Pax9 発現亢進による細胞増殖亢進に Hdac9 が関与している可能性を示した。現在、Hdac9 特異的に遺伝子発現抑制し、Pax9 依存性の増殖亢進への影響を検討している。現時点で LF の異常増殖が靭帯肥厚の原因とする知見は乏しいこともあり、更なる検討が必要である。黄色靭帯と項靭帯は、他の靭帯とは異なり、エラスチンを主体とする弾性線維が主要構成成分となっている。肥厚靭帯ではコラーゲンを主体とする細胞外マトリックスの異常蓄積が顕著であり、線維化の病態を表している。今後、PAX9/HDAC9 発現の検討とともに、今回行ったプロファイリングと細胞導入系で、弾性線維から膠原線維への質的变化について検討を加えていきたいと考えている。

E. 結論

< 2年間全体について >

運動器疾患データベース研究では、骨折、膝痛、腰痛のデータベース構築が開始され、ADL と QOL と費用の調査を含む大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折患者

61 例のデータベースからは、死亡率が高く、機能や QOL の回復も不十分な状況が途中解析結果から伺えた。

本骨折の 50%が認知症で半数以上がアルツハイマー病であった。転倒骨折既往のないアルツハイマー病患者と比較して構成障害・視空間認知低下が特徴的であった。アルツハイマー病の本骨折患者の脳画像所見は、白質病変が脳室周囲で 78%、皮質下深部で全例と目立ち、*état cribre* は 15%と少なかった。

膝手術例の MRI での髄内変化は脛骨内側部に最も強く、JOAscore は 55.2、Barthel Index は 95.7 であった。膝データベース症例を用いて、高齢者の身体機能に影響を及ぼすと考えられる、筋力を適切に測定することが可能な機器の開発に取り組んだ。

腰痛に術前後で腰痛評価項目を、Roland-Morris Questionnaire、近赤外分光器等による計測値のうち遺残腰痛と最も関連するものの検討を行い、ロコモを伴う腰部脊柱管狭窄症ではサルコペニアとしての四肢筋量減少を認めた一方、体幹筋量の減少は認めず、筋酸素動態が不良であり、体幹筋の量的低下よりはむしろ質的低下が手術成績に影響している可能性が指摘しえた。

疫学研究では、広島コホートで、EQ-5D は、大腿骨近位部骨折既往者、椎体骨折既往者、パーキンソン病患者、脳卒中既往者、認知症患者、膝関節症が有意に低い値を示した。危険因子のみの FRAX で求めた 10 年間骨折確率は、女性 70 歳代で主要骨折 17.7%、大腿骨近位部骨折 6.1%であった。治療介入のカットオフ値は、年齢別 FRAX 平均値+1 標準偏差がより現実的で各年代の約 16%の人がスクリーニングされる。わが国の骨粗鬆症治療開始ガイドラインのカットオフ値を使うと男性では該当者が非常に少ないこと、「BMD なしの FRAX」を用いると「BMD なしの FRAX」を用いた場合に比べて、高い確率が算出されることが分かった。今後、大腿骨近位部骨折確率についてのカットオフ値設定も必要であろう。身長低下は椎体骨折を、椎体骨折既往と独立して予測し、日常的に簡単に得られる情報で、高骨折リスク者の判別に役立つ情報となりうる。

高齢者の医療経済研究では、基本となる臨床経済モデルを構築した。レセプトデータでの医療費推計では骨粗鬆症・骨折関連レセプトが 1 年通して発生している者の一人当たり年間医療費は女 72 万円、男 94 万円で、レセプトデータベースから傷病名と調剤名で骨粗鬆症と骨折の有病率を推計したところ、ビスフォスフォネート処方による調整済有病率（千人対）は 50 歳以上の女で 81.3、男で 7.8 であった。骨粗鬆症医療費としてレセプト上に骨粗鬆症のみの記載があった月の医療費は 8,182 円で、ビスフォスフォネート処方された月のみに限定すると 6,138 円であった。TTO（シナリオ）を用いた骨粗鬆症の QOL 推計値は、高値と低値に二極化していた。粗鬆症疑いでない群に限ると QOL 中央値は 0.85 であった。

大腿骨近位部の両側骨折発生は、1998-2004 年に全国で発生した本骨折 289,711 例のうち 0.95%の再骨折例を認め、そのほとんどが初回骨折の反対側に発生していた。さらに、2009 年に全国で発生した大腿骨近位部骨折について調査した結果、いずれの年齢群でも大幅な患者数の増加が認められ、なかでも 90 歳以上での発生数が急増している。治療実態の変化

に関しては、入院期間の短縮、術前待機期間の短縮が観察された。大腿骨近位部骨折例では再び大腿骨近位部骨折を発症するリスクが高く、頸部骨折ではピンニングがその骨折リスクを引き下げる可能性がある。

運動器疾患再発予防研究では、大腿骨近位部骨折患者の反対側骨折の予防のため、骨折治療時に対側骨内的補強を行うという初めての臨床試験を実施し、20例まで登録され、ここまでの解析では本方法の侵襲は小さく、術後ADL回復を阻害せず、安全性に問題はなかった。

腰痛再発予防研究では、腰痛を主訴に外来受診した18-65歳までの労働年齢層の患者を対象として、無作為割り付けの後、COX-2阻害薬内服療法、COX-2阻害薬内服療法+装具療法を実施し、治療経過を包括的に評価するプロトコルで腰痛再発に関わる因子、ならびに有効な治療介入法を検討した。

膝痛再発予防研究では、早期症候性変形性膝関節症に対する治療プロトコルの有効性について、COX-2阻害薬単独とCOX-2阻害薬とヒアルロン酸関節投与併用群に無作為に割り付けし、効果等を検討した。身体機能と、QOLは明らかな関連があり、また高齢者にとって疼痛の軽減でも、精神的機能に対する効果は期待でき、QOLに改善する可能性がある。症例数を増やし、身体的機能と精神的機能、QOLとの関連、治療効果継続性も含め、経時的に研究を進める必要がある。

基礎的研究では、レニン・アンジオテンシン系は、骨の代謝回転を負に制御する生理機能を有することがAT1a遺伝子のホモ欠損マウスなどの検討で明らかになり、心機能評価指標と骨代謝指標との関連の検討の男性例の解析から、骨代謝マーカーである血清1CTPが心機能評価指標となりうる可能性が示され、心血管系保護薬ARBと抗アルドステロン薬は臨床用量ではヒトの骨密度に影響を与えない可能性が高かった。

レニン・アンジオテンシン系は、骨の代謝回転を負に制御する生理機能を有することが心機能評価指標やAT1a遺伝子のホモ欠損マウスなどの検討で明らかになった。心機能評価指標と骨代謝指標との関連の検討の男性例の解析から、骨代謝マーカーである血清1CTPが心機能評価指標となりうる可能性が示され、心血管系保護薬ARBと抗アルドステロン薬は臨床用量ではヒトの骨密度に影響を与えない可能性が高い。レニン・アンジオテンシン系が骨細胞のsclerostin発現を介して骨形成および骨量を負に制御する生理機能を有することが明らかになり、遺伝的手法でグルココルチコイドの骨脆弱化作用を解析するモデルを開発した。

脊椎の黄色靭帯の肥厚について組織検体を検討し線維芽細胞や骨芽細胞などの他の間葉系細胞との遺伝子発現比較により、黄色靭帯細胞に特異的に発現する遺伝子を抽出した。その中から黄色靭帯細胞に発現するPAX9転写因子について検討を行ったところ、細胞増殖の亢進とHdac9の発現上昇が誘導された。その増殖亢進はHdac阻害剤で抑制されたことから、黄色靭帯細胞の異常増殖に対して同阻害剤が有効である可能性が示された。

以上、研究計画に沿って研究活動が進められていることを報告した。

<平成22年度について>

運動器疾患データベース研究では、骨折、膝痛、腰痛のデータベース構築が開始され、ADLとQOLと費用の調査を含む大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折患者61例のデータベース入力を実施され、死亡率が高く、機能やQOLの回復も不十分な状況が途中解析結果から伺えた。アルツハイマー病の本骨折患者の脳画像所見は、白質病変が脳室周囲で78%、皮質下深部で全例と目立ち、*état cribre*は15%と少なかった。膝データベース症例を用いて、高齢者の身体機能に影響を及ぼすと考えられる、筋力を適切に測定することが可能な機器の開発に取り組んだ。ロコモを伴う腰部脊柱管狭窄症ではサルコペニアとしての四肢筋量減少を認めた一方、体幹筋量の減少は認めず、筋酸素動態が不良であり、体幹筋の量的低下よりはむしろ質的低下が手術成績に影響している可能性が指摘しえた。

疫学研究では、広島コホートでわが国の骨粗鬆症治療開始のガイドラインに取り入れられたカットオフ値を使うと男性では該当者が非常に少ないこと、「BMDなしのFRAX」を用いると「BMDなしのFRAX」を用いた場合に比べて、高い確率が算出されることが分かった。今後は、大腿骨近位部骨折確率についてのカットオフ値の設定も必要であろう。身長低下は椎体骨折を、椎体骨折既往と独立して予測し、日常的に簡単に得られる情報で、骨折高リスク者の判別に役立つ情報となりうる。レセプト・データベースから傷病名および調剤名を用いて骨粗鬆症および骨折の有病率を推計したところ、ビスフォスフォネート処方による調整済有病率（千人対）は、50歳以上の女性で81.3、男性で7.8であった。骨粗鬆症医療費として、レセプト上に骨粗鬆症のみの記載があった月の医療費は平均で8,182円で、ビスフォスフォネートが処方された月のみに限定すると平均で6,138円であった。TT0（シナリオ）を用いた骨粗鬆症のQOLの推計値は、0.95以上の高値と0.2以下の低値に二極化していた。代表値にまとめることは注意が必要であるが、骨粗鬆症疑いでない群に限るとQOLの中央値は0.85であった。今後、TT0の実施方法のさらなる検討が必要である。大腿骨近位部骨折の全国調査の結果、いずれの年齢群でも大幅な患者数の増加が認められ、なかでも90歳以上での発生数が急増している。治療実態の変化に関しては、入院期間の短縮、術前待機期間の短縮が観察された。大腿骨近位部骨折例では再び大腿骨近位部骨折を発症するリスクが高く、頸部骨折ではピンニングがその骨折リスクを引き下げる可能性がある。

運動器疾患再発予防研究では、大腿骨近位部骨折患者の反対側骨折の予防のため、骨折治療時に対側骨内的補強を行うという初めての臨床試験を実施中で、20例まで登録され、ここまでの解析では本方法の安全性に問題はなかった。腰痛再発予防研究では、腰痛を主訴に外来受診した18-65歳までの労働年齢層の患者を対象とし、無作為化により適宜内服治療群および内服治療群+装具着用群へ割り付け、治療経過を包括的に評価する研究により、腰痛再発に関わる因子、ならびに有効な治療介入法を検討する。膝痛再発予防研究では、身体機能と、QOLは明らかな関連があり、また高齢者にとって疼痛の軽減でも、精神的

機能に対する効果は期待でき、QOLに改善する可能性がある。症例数を増やし、身体的機能と精神的機能、QOLとの関連、治療効果継続性も含め、経時的に研究を進める必要がある。

基礎的研究では、心機能評価指標と骨代謝指標との関連の検討の男性例の解析から、骨代謝マーカーである血清 1CTP が心機能評価指標となりうる可能性が示され、心血管系保護薬 ARB と抗アルドステロン薬は臨床用量ではヒトの骨密度に影響を与えない可能性が高い。また、レニン・アンジオテンシン系が骨細胞の sclerostin 発現を介して骨形成および骨量を負に制御する生理機能を有することが明らかになり、遺伝的手法でグルココルチコイドの骨脆弱化作用を解析するモデルを開発した。線維芽細胞や骨芽細胞などの他の間葉系細胞との遺伝子発現比較により、黄色靭帯細胞に特異的に発現する遺伝子を抽出した。その中から黄色靭帯細胞に発現する PAX9 転写因子について検討を行ったところ、細胞増殖の亢進と Hdac9 の発現上昇が誘導された。その増殖亢進は Hdac 阻害剤で抑制されたことから、黄色靭帯細胞の異常増殖に対して同阻害剤が有効である可能性が示された。

以上、研究計画に沿って研究活動が進められていることを報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<平成21年度>

- (1) Harada A, Matsuyama Y, Nakano T, Deguchi M, Kuratsu S, Sueyoshi Y, Yonezawa Y, Wakao N, Machida M, Ito M. Nationwide survey of current medical practices for hospitalized elderly with spine fractures in Japan. J Orthop Sci 15: 79-85, 2010.
- (2) Ito M, Wakao N, Hida T, Matsui Y, Abe Y, Aoyagi K, Uetani M, Harada A. Analysis of Hip Geometry by Clinical CT for the Assessment of Hip Fracture Risk in Elderly Japanese Women. BONE 46(2): 453-457, 2010.
- (3) Wakao N, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Shimokata H, Mizuno M, Ito M, Matsuyama Y, Ishiguro N. The effect of impact direction on the fracture load of osteoporotic proximal femurs. Medical Engineering & Physics 31: 1134-9, 2009.
- (4) Ito M, Harada A, Nakano T, Kuratsu S, Deguchi M, Sueyoshi Y, Machida M, Yonezawa Y. Surgical treatment for osteoporotic spinal fracture in Japan - A retrospective multicenter study from 2005 to 2006. The Journal of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research. 19: 635-638, 2009.
- (5) Takagi Y, Sumi Y, Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral

- administration of bisphosphonate. J Prosthet Dent 101: 289-292, 2009.
- (6) Hattori H, Kamiya J, Shimada H, Akiyama H, Yasui A, Kuroiwa K, Oda K, Ando M, Kawamura T, Harada A, Kitagawa Y, Fukata S. Assessment of the risk of postoperative delirium in elderly patients using E-PASS and the NEECHAM confusion scale. International Journal of Geriatric Psychiatry 24: 1304-1310, 2009.
 - (7) 原田敦、飛田哲朗、奥泉宏康. サルコペニアに対する臨床的アプローチ Geriatric Medicine 48: 217-220, 2010.
 - (8) 原田敦. ヒッププロテクターの骨折予防効果. 日本医師会雑誌 137: 2286, 2009.
 - (9) 原田敦. アレンドロネート. 日本臨床 67: 943-947, 2009.
 - (10) 原田敦. 転倒予防やヒッププロテクターの進歩. 日本老年医学会雑誌 46: 131-133, 2009.
 - (11) 原田敦. 骨粗鬆症に対する有効な介入法—医療経済的観点から— THE BONE 23: 177-180, 2009.
 - (12) 原田敦. 骨粗鬆症患者に対する生活指導、骨折予防法. 内科 9: 465-469, 2009.
 - (13) 原田敦. V 高齢者への応急処置・救急疾患とその対策 転倒・転落・骨折 日本医師会雑誌第 138 巻 特別号(2) 生涯教育シリーズ-77 高齢者診療マニュアル 監修編集 林泰史、大内尉義、上島国利、鳥羽研二. 138: S274-277, 2009.
 - (14) 池田恭治. 高血圧と骨粗鬆症. 治療 特集“骨粗鬆症診療ガイド” 91: 1877-1880, 2009.
 - (15) 酒井義人. 前屈・後屈障害型腰痛に対する運動療法の効果. 運動療法と物理療法 20(1): 8-14, 2009.
 - (16) 酒井義人. 慢性腰痛症に対する運動療法と効果. 臨床整形外科 45(1): p35-40, 2010.
 - (17) Fujibayashi T, Hashimoto N, Jijiwa M, Hasegawa Y, Kojima T. Protective effect of geranylgeranylacetone, an inducer of heat shock protein 70, against drug-induced lung injury/fibrosis in an animal model. BMC Pulm Med 9: 45, 2009.
 - (18) Ishihara G, Kojima T, Saito Y, Ishiguro N. Roles of metalloproteinase-3 and aggrecanase1 and 2 in aggrecan cleavage during human meniscus degeneration. Orthopedic Reviews 1: e14-16, 2009.
 - (19) Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. J Psychosom Res 67(5): 425-431, 2009 Nov.
 - (20) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Ishikawa H, Ishiguro N. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. Mod Rheumatol 19(3): 323-328, 2009.

- (21) Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 61(8): 1018-1024, 2009.
- (22) Sugiura F, Kojima T, Oguchi T, Urata S, Yuzawa Y, Sakakibara A, et al. A case of peripheral neuropathy and skin ulcer in a patient with rheumatoid arthritis after a single infusion of tocilizumab. *Mod Rheumatol* 19(2): 199-203, 2009.
- (23) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2010.
- (24) Kanayama Y, Kojima T, Ishiguro N, et al. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol* 2010 in press.
- (25) Kumamoto K, Nakamura T, Suzuki T, Gorai I, Fujinawa O, Ohta H, Shiraki M, Yoh K, Fujiwara S, Endo N, Matsumoto T Validation of the Japanese osteoporosis quality of life questionnaire. *J Bone Mineral Metab* 28: 1-7, 2010.
- (26) Masunari N, Fujiwara S. Impact of antihypertensive drug use on bone mineral density and osteoporotic fracture - from a epidemiological perspective. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2010.
- (27) Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, Okano T, Katagiri H, Yamamoto K, Teshima R Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int* 20(4): 543-548, 2009.
- (28) Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, Ooeiki M, Okano T, Teshima R Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 20(5): 695-702, 2009.
- (29) Masunari N, Fujiwara S. Impact factors of osteoporosis on health-related quality of life. *Health-Related Quality of Life (Hoffman EC ed) NOVA* p1-22, 2009.
- (30) 藤原佐枝子. 高齢者の運動、生活機能の評価法 (黒澤尚編) 運動器慢性疾患に対する運動療法 金原出版 東京 p268-273, 2009.
- (31) 藤原佐枝子. 骨折の絶対リスクの考え方と評価法 内科 204: 428-31, 2009.
- (32) 藤原佐枝子. 骨粗鬆症の疫学的背景 臨床画像別冊 25: 822-7, 2009.
- (33) 藤原佐枝子. 骨折リスク評価ツール FRAX の日常診療における意義 治療別冊 91: 1899-1903, 2009.
- (34) 藤原佐枝子. 生活習慣と骨密度 成人病と生活習慣病 39: 519-23, 2009.
- (35) 藤原佐枝子. FRAX による骨折リスク評価 リウマチ科 41: 299-305, 2009.
- (36) 藤原佐枝子、細井孝之、五來逸雄. 生活習慣の改善と骨粗鬆症の予防に関する調査研究 *Osteoporosis Japan* 49: 665-70, 2009.

- (37) Hagino H, Nishizawa Y, Sone T, Morii H, Taketani Y, Nakamura T, Itabashi A, Mizunuma H, Ohashi Y, Shiraki M, Minamide T, Matsumoto T. A double-blinded head-to-head trial of minodronate and alendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 44(6): 1078-1084, 2009.
- (38) Kondo A, Zierler BK, Isokawa Y, Hagino H, Ito Y. Comparison of outcomes and costs after hip fracture surgery in three hospitals that have different care systems in Japan. *Health Policy* 91: 204-210, 2009.
- (39) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Morii H, Ohashi Y, Nakamura T. 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(8): 1429-1437, 2009.
- (40) Nose M, Yamazaki H, Hagino H, Morio Y, Hayashi S, Teshima R. Comparison of osteoclast precursors in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis and osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab* 27(1): 57-65, 2009.
- (41) Yamamoto T, Otani T, Hagino H, Katagiri H, Okano T, Mano I, Teshima R. Measurement of human trabecular bone by novel ultrasonic bone densitometry based on fast and slow waves. *Osteoporos Int* 20(7): 1215-1224, 2009.
- (42) 岸本勇二, 萩野 浩. 大腿骨近位部骨折の外科的治療と予後. *内科* 104(3): 503-506, 2009.
- (43) 萩野 浩. 転倒による骨折. *日医雑誌* 137(11): 2287-2290, 2009.
- (44) 萩野 浩. 高齢者の転倒の現状と問題点. *ねむりと医療* 2(1): 1-4, 2009.
- (45) 萩野 浩. 転倒・骨折症例の問診のポイントー転倒に伴う骨折と骨折に伴う転倒のメカニズムと発生原因ー. *MB Orthop* 22(4): 1-7, 2009.
- (46) 萩野 浩, 近藤暁子, 大塚美樹. 骨粗鬆症における各種骨折の医療経済. *THE BONE* 23(2): 165-169, 2009.
- (47) 萩野 浩, 大塚美樹. 骨粗鬆症のさまざまな臨床像と生活の質. *Journal of Clinical Rehabilitation* 18(6): 516-522, 2009.
- (48) 萩野 浩, 渡部欣忍, 中野哲雄, 澤口 毅, 松下 隆. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン. *PT ジャーナル* 43(5): 441-446, 2009.
- (49) 萩野 浩. 大腿骨近位部骨折の予防 (含む反対側骨折). 松下 隆, 渡部欣忍 編. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ハンドブック 9-12 南江堂 東京 2009.
- (50) 萩野 浩. 薬物療法による骨粗鬆症の治療. 松下 隆, 渡部欣忍 編. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ハンドブック 13-19 南江堂 東京 2009.
- (51) 萩野 浩. 転倒による傷害の特徴. 武藤芳照 監修, 転倒予防らくらく実践ガイド 94-97 学習研究社 東京 2009.
- (52) 萩野 浩, 武藤芳照. 6 骨折 (第5部認知症にしばしば合併する疾患ーその治療と

マネジメント 第 I 章基礎疾患を有した場合のマネジメント) . 浦上克哉 編, 大内尉義 監修. 老年医学の基礎と臨床 II 認知症学とマネジメント 354-360 株式会社 ワールドプランニング 東京 2009.

<平成 22 年度>

- (1) Atsushi Harada, Yukihiro Matsuyama, Tetsuo Nakano, Masao Deguchi, Shigeyuki Kuratsu, Yasunobu Sueyoshi, Yoshirou Yonezawa, Norimitsu Wakao, Masafumi Machida, Manabu Ito. Nationwide survey of current medical practices for hospitalized elderly with spine fractures in Japan. J Orthop Sci 15 : 79-85, 2010.
- (2) Hiroshi Hagino, Keizo Sakamoto, Atsushi Harada, Toshitaka Nakamura, Yoshiteru Mutou, Satoshi Mori, Naoto Endo, Tetsuo Nakano, Eiji Itoi, Kiyoshi Kita, Noriaki Yamamoto, Kiyoshi Aoyagi, and Kaoru Yamasaki. Nationwide one-decade survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci 15: 737-745, 2010.
- (3) Chikako Kato, Kunio Ida, Minoru Hoshiyama, Atsushi Harada. Does fall-related self-efficacy in hip-protector users affect quality of life and physical activity in nursing homes in Japan? J Am Geriatr Soc 58: 1810-1812, 2010.
- (4) 原田敦、飛田哲朗、奥泉宏康. サルコペニアに対する臨床的アプローチ Geriatric Medicine 48(2): 217-229, 2010.
- (5) 鈴木隆雄、島田裕之、原田敦、井藤英喜. サルコペニア - 研究の現状と臨床への応用 - Geriatric Medicine 48(2): 241-259, 2010.
- (6) 原田敦. 高齢者の転倒と骨折-プロテクタの効用- 実験力学 (印刷中)
- (7) 原田敦. 臨床におけるサルコペニアの診断. サルコペニアの基礎と臨床 第 3 章 サルコペニアの診断 64-71, 2011.
- (8) 飛田哲朗、原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、寺部靖人、下方浩史 大腿骨頸部骨折患者におけるサルコペニア (加齢性筋肉減少症) の現状および精神機能、血液生化学的評価 未病と抗老化 (印刷中)
- (9) Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, Nishizawa Y, Ikeda K, Ito A: Increased osteocyte death and mineralization inside bone after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 25: 2374-2381, 2010.
- (10) Watanabe K, Ikeda K: Osteocytes in normal physiology and osteoporosis. Clinic Rev Bone Miner Metab 8: 224-232, 2010.
- (11) Yamauchi J, Ubara Y, Ikeda K, Takaichi K: Retroperitoneal liposarcoma with lamellar bone inside. Lancet 377: 941, 2011.
- (12) Akieda-Asai S, Zaima N, Ikegami K, Kahyo T, Yao I, Hatanaka T, Iemura S-i, Sugiyama R, Yokozeki T, Eishi Y, Koike M, Ikeda K, Chiba T, Yamaza H, Shimokawa I, Song Si-Y, Matsuno A, Mizutani A, Sawabe M, Chao MV, Tanaka M, Kanaho Y, Natsume T,

Sugimura H, Date Y, McBurney MW, Guarente L, Setou M: SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5K • Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals. PLoS ONE 5(7): e11755. doi:10.1371/journal.pone.0011755

- (13) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子 一般住民における膝関節痛 日常生活動作による痛みと関節変形との関連 JOSKAS 35 巻 1 号 p136-137, 2010.
- (14) 松井康素、原田敦. 骨折患者の管理 骨粗鬆症のマネジメント 松本俊夫編 医薬ジャーナル社 2010.
- (15) Yoshihito Sakai, et al. Is decompression surgery effective for spinal cord sarcoidosis accompanied with compressive cervical myelopathy? *Spine* 35(23): 1290-1297, 2010.
- (16) Yoshihito Sakai, et al. Clinical utility of multidetector row computed tomography for diagnosing spinal dural arteriovenous fistulas undiagnosed by magnetic resonance imaging. *Geriatric Geront Int* 10(3): 255-263, 2010.
- (17) Yoshihito Sakai, et al. Effect of therapeutic exercise on pain and hemodynamics of the lumbar muscle in elderly patients with chronic low back pain. *J Spine Research* 2(2): 352-355, 2011.
- (18) 酒井義人ほか. CT ナビゲーションシステムを用いた頸椎手術における椎間可動性の影響 *J Spine Res.* 1: 1971-1796, 2010.
- (19) 酒井義人 慢性腰痛症に対する運動療法と効果. *臨床整形外* 45(1): p35-40, 2010.
- (20) Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, et al. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol.* 20(3): 273-279, Jun 2010.
- (21) Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 29(5): 495-500, May 2010.
- (22) Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 5: 273-275, 2010.
- (23) Wakao N, Imagama S, Ito Z, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsui H, Matsumoto T, Matsuyama Y, Ishiguro N (2011) Clinical Outcome of Treatment for Spinal Dural Arteriovenous Fistulas: the Results of Multivariate Analysis and Review of the Literatures. *SPINE* (in press)
- (24) Wakao N, Imagama S, Ito Z, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsui H, Matsumoto T, Matsuyama Y, Ishiguro N (2011) A case of split notochord syndrome: an adult with a spinal endodermal cyst mimicking an intramedullary tumor.

Neuropathology (in press)

- (25) Wakao N, Imagama S, Zhang H, Tauchi R, Muramoto A, Natori T, Takeshita S, Ishiguro N, Matsuyama Y, Kadomatsu K (2011) Hyaluronan oligosaccharides promote functional recovery after spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett* 488: 299-304.
- (26) Imagama S, Matsuyama Y, Sakai Y, Ito Z, Wakao N, Deguchi M, Hachiya Y, Osawa Y, Yoshihara H, Kamiya M, Kanemura T, Kato F, Yukawa Y, Yoshida T, Harada A, Kawakami N, Suzuki K, Matsubara Y, Goto M, Sato K, Maruyama K, Yanase M, Ishida Y, Kuno N, Hasegawa T, Ishiguro N An arterial pulse examination is not sufficient for diagnosis of peripheral arterial disease in lumbar spinal canal stenosis: a prospective multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011 Jan 6.
- (27) Ito Z, Matsuyama Y, Sakai Y, Imagama S, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsui H, Matsumoto T, Kanemura T, Yoshida G, Ishikawa Y, Ishiguro N Bone union rate with autologous iliac bone versus local bone graft in posterior lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010 Oct 1, 35: E1101-1105.
- (28) Sakai Y, Matsuyama Y, Imagama S, Ito Z, Wakao N, Ishiguro N, Watanabe H, Kato F, Yukawa Y, Ito K, Suzuki K, Tsuboi A, Kanemura T, Yoshida G Is decompressive surgery effective for spinal cord sarcoidosis accompanied with compressive cervical myelopathy? *Spine (Phila Pa 1976)* 2010 Nov 1; 35: E1290-1297.
- (29) Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N (2010) Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci* 15: 540-546.
- (30) Sakai Y, Matsuyama Y, Imagama S, Ito Z, Wakao N, Ishiguro N Clinical utility of multidetector row computed tomography for diagnosing spinal dural arteriovenous fistulas undiagnosed by magnetic resonance imaging. *Geriatr Gerontol Int* 2010 Jul; 10(3): 255-63.
- (31) Ito M, Harada A, Nakano T, Kuratsu S, Deguchi M, Sueyoshi Y, Machida M, Yonezawa Y, Matsuyama Y, Wakao N (2010) Retrospective multicenter study of surgical treatments for osteoporotic vertebral fractures. *J Orthop Sci* 15:289-293.
- (32) Ando K, Matsuyama Y, Sakai Y, Imagama S, Ito Z, Wakao N, Ishiguro N (2010) Cervical Intramedullary Glioblastoma with Intracranial Dissemination: Description of a Rapidly Progressing case and a Literature Review. *J Musculo Res* 13: 43-48.
- (33) Hirano K, Matsuyama Y, Sakai Y, Katayama Y, Imagama S, Ito Z, Wakao N, Yoshihara H, Miura Y, Kamiya M, Sato K, Nakamura H, Ishiguro N (2010) Surgical complications and management of occipitothoracic fusion for cervical destructive lesions in RA patients. *J Spinal Disord Tech* 23: 121-126.

- (34) Ito M, Wakao N, Hida T, Matsui Y, Abe Y, Aoyagi K, Uetani M, Harada A Analysis of hip geometry by clinical CT for the assessment of hip fracture risk in elderly Japanese women. *Bone* 46: 453-457.
- (35) Ferrari S, Nakamura T, Hagino H, Fujiwara S, Lange JL, Watta NB. Longitudinal change in hip fracture incidence after starting risedronate or raloxifene: an observational study. *J Bone Miner Metab* in press 2011.
- (36) Kumamoto K, Nakamura T, Suzuki T, Gorai I, Fujinawa O, Ohta H, Shiraki M, Yoh K, Fujiwara S, Endo N, Matsumoto T. Validation of the Japanese osteoporosis quality of life questionnaire. *J Bone Miner Metab*, 2010; 28: 1-7.
- (37) Masunari N, Fujiwara S. Impact of antihypertensive drug use on bone mineral density and osteoporotic fracture -- from an epidemiological perspective. *Recent patents on Endocrine Metabolic & Immune Drug Discovery*. 2010; 4(1): 15-33.
- (38) Fujiwara S. Importance of raising awareness about spontaneous insufficiency fractures in the bedridden elderly. *Int. J. Clin. Rheumatol*, 2010; 5(4): 395-7.
- (39) 藤原佐枝子 骨代謝マーカーによるスクリーニングと骨粗鬆症 (西澤良記、三浦雅一、稲葉雅章編集) これだけは知っておきたい骨代謝マーカー 医薬ジャーナル社 p113-115, 2010.
- (40) 藤原佐枝子 FRAX について (中村耕三総編集、遠藤直人専門編集) 骨粗鬆症のトータルマネジメント 中山書店 p.200-8, 2010.
- (41) 藤原佐枝子 骨折の疫学と危険因子 (松本俊夫編) 骨粗鬆症のマネジメント 医薬ジャーナル社 p.49-53, 2010.
- (42) 藤原佐枝子 FRAX カレントセラピー 29: 32-35, 2011.
- (43) 藤原佐枝子 骨折の危険因子と骨折リスクアセスメント (FRAX) 27: 953-7, 2010.
- (44) 藤原佐枝子 骨量の評価と骨折リスク・FRAX 臨床と研究 87: 887-890, 2010.
- (45) 藤原佐枝子 放射線影響研究所の研究の歩み 広島医学 63: 244-7, 2010.
- (46) 藤原佐枝子 骨折リスク予測法とその臨床応用 総合臨床 59: 538-9, 2010.
- (47) Nagira K, Hagino H, et al: Insufficiency fracture at the distal diaphysis of the radius after synovectomy combined with the Sauvé-Kapandji procedure in a patient with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* 25(5): 511-513, 2010.
- (48) 萩野 浩: 骨粗鬆症 (大腿骨近位部骨折, 脊椎骨折), *Modern Physician* 30(4): 513-518, 2010.
- (49) 萩野 浩: 骨粗鬆症, 重症心身障害の療育 5(1): 9-14, 2010.
- (50) 萩野 浩: 転倒予防, Hip Protector, *総合臨床* 59(4): 616-622, 2010.
- (51) 萩野 浩, 大塚美樹: 高齢者と骨粗鬆症・脆弱性骨折, *臨床と研究* 87(7): 923-927, 2010.
- (52) 萩野 浩: 大腿骨近位部骨折後の薬物療法, *CLINICAL CALCIUM* 20(9): 1394-1400,

2010.

- (53) 萩野 浩, 大塚美樹: F R A X の作成の背景・有用性について, CLINICAL CALCIUM 20(10): 1564-1566, 2010.
- (54) 萩野 浩: 骨粗鬆症とロコモティブシンドローム, Prog Med 30(12): 3025-3029, 2010.
- (55) 萩野 浩: 骨粗鬆症, 脆弱性骨折の疫学, 整形外科臨床バサージュ 4, 骨粗鬆症のトータルマネジメント, 6-16, 2010, 中村耕三, 遠藤直人編, 中山書店, 東京
- (56) 萩野 浩: 薬物治療における骨密度と骨質の評価, THE BONE 25(1): 45-49, 2011.
- (57) 萩野 浩: 原発性骨粗鬆症の治療, 医学のあゆみ 236(5): 489-493, 2011.

2. 学会発表

<平成21年度>

- (1) 原田敦、中村利孝、井樋栄二、青柳潔、遠藤直人、北潔、山崎薫、山本智章、中野哲雄、萩野浩. 大腿骨近位部骨折患者のビタミンDレベルは入院中ほとんど変動しない. 第82回日本整形外科学会学術総会. 2009. 5. 15. 福岡
- (2) 原田敦、徳田治彦、長屋政博、奥泉宏康、加藤智香子、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、寺部靖人、飛田哲朗. ヒッププロテクターの大腿骨近位部骨折リスクと転倒恐怖、QOLへの効果に関する研究. 第11回日本骨粗鬆症学会. 2009. 10. 14. 名古屋
- (3) 池田恭治: 骨代謝とカロリー制限、第25回臨床フリーラジカル会議「25回記念シンポジウム: 老化、神経疾患研究の新展開」、4月4日、京都
- (4) 池田恭治: 骨の再生力と加齢変化、第9回抗加齢医学会 シンポジウム「運動器の加齢変化と加齢障害」、5月29日、東京
- (5) Takeshita S, Fumoto T, Ikeda K: RANKL Is Produced by Pre-adipocytes and Stimulates Osteoclastogenesis. The 31st Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 9月14日 Denver, Colorado
- (6) 池田恭治: 鉄と骨代謝、シンポジウム“生体鉄機能の多様性—生命と分子からのメッセージ” 第82回日本生化学会大会 10月23日 神戸
- (7) Fumoto T, Ishii K, Takeshita S, Ito M, Shimohata N, Taketani S, Lelliott CJ, Vidal-Puig A, Aburatani H, Iwai K, Ikeda K: Expression of transferrin receptor and PGC-1 \cdot during osteoclast differentiation. The 26th Naito Conference on Osteobiology. 11月5日、Awaji, Japan
- (8) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史. 地域在住中高年者における膝関節痛の保有率および痛みとXp診断との関連 第82回日本整形外科学会総会 H21. 5. 14-17 (福岡)
- (9) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史. 一般住民における膝関節痛—日常生活動作による、関節変形と痛みの関連 第1回日本関節鏡・膝・スポーツ整形

外科学会 H21. 6. 25-27 (札幌)

- (10) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史. 変形性膝関節症の X p 所見と症状からみた有病率—地域在住中高年者対象 NILS-LSA 研究調査全例の解析より 第 27 回日本骨代謝学会 H21. 7. 23-25 (大阪)
- (11) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史. 女性における膝関節の X p 変形程度と膝関節痛—地域在住中高年者対象大規模コホートでの年代間の推移 第 11 回日本骨粗鬆症学会 H21. 10. 14-16
- (12) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史. 加齢による大腿骨近位部骨密度・下肢筋力の低下—地域在住中高年者対象疫学調査より 第 11 回日本骨粗鬆症学会 H21. 10. 14-16 (名古屋)
- (13) 酒井義人. 腰背筋酸素動態による腰痛の評価 (シンポジウム) 第 17 回日本腰痛学会 2009. 11. 21-22. 東京
- (14) 酒井義人. 腰痛に対する運動療法—前屈・後屈障害型による効果の違い— 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2009. 6. 4-6. 静岡
- (15) Relationship between the expression of Toll Like Receptors and Degradation of Matrix in Osteoarthritic Cartilage Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro 2009 Oeteoarthritis Research Society International 2009. 9. 10-13
- (16) Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment, Yasuhide Kanayama, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, et al 73rd American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2009. 10. 17-21
- (17) How Can We Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation in vivo? —Role of Cleavage of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis— Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro Tenth International Symposium on Biomimetic Materials Processing (BMMP-10) and First International Symposium on Water Science and Technology (WaST-1) 2010. 1. 26-29
- (18) 関節炎モデルマウスにおけるケラタン硫酸の軟骨破壊抑制効果 林真利、小嶋俊久、平野裕司、金山康秀、塩浦朋根、石黒直樹、門松健治 第 22 回日本軟骨代謝学会 2009. 3. 6-7
- (19) TNF α 阻害療法の効果—整形外科の立場から— 小嶋俊久、金山康秀、平野裕司、塩浦朋根、林真利、石黒直樹 第 53 回日本リウマチ学会 2009. 4. 23-26
- (20) Raloxifene による骨芽細胞のアポトーシス抑制効果の検討 加藤大三、小嶋俊久、石黒直樹 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会 2009. 11. 5-6
- (21) 生物学的製剤使用下の関節リウマチ患者 QOL—疾患活動抑制下の抑うつ度と身体的機能評価との関連— 小嶋俊久、金山康秀、塩浦朋根、林真利、舟橋康治、石黒直樹 第

24 回日本臨床リウマチ学会 2009.11.19-21

- (22) Fujiwara S. Prediction of bone fracture risk among the Japanese by various parameters. The 27th Conference of Japanese Society of Bone and Mineral Metabolism, Japan - Korea Joint Symposium. 2009 年 7 月 23-25 日, 大阪
- (23) Fujiwara S., Masunari N, Chen P. Vertebral fracture status and the World Health Organization (WHO) risk factors for predicting osteoporotic fracture risk in Japan. American Society of Bone and Mineral Research 31st Annual Meeting. 11-15 September 2009, Denver, USA.
- (24) Fujiwara S., Masunari N, Fukunaga M. Quantitative Ultrasound (QUS) measurements predicted for bone fracture independently of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). 第 11 回日本骨粗鬆症学会 2009 年 10 月 14-16 日 名古屋
- (25) 藤原佐枝子 シンポジウム 6. FRAX の日本人への応用 第 11 回日本骨粗鬆症学会 2009 年 10 月 14-16 日 名古屋
- (26) 井上大輔、天木幹博、中津祐介、綾部健吾、大橋潤一、檜垣忠直、中村文隆、岡崎亮 Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association (CHIBA) study: CAG 施行例における心機能と骨代謝との関連 第 82 回日本内分泌学会学術総会 (4/23-25/2009、前橋)
- (27) Daisuke Inoue, Toshihiro Amaki, Yusuke Nakatsu, Kengo Ayabe, Jun-ichi Ohashi, Tadanao Higaki, Nobuyuki Tai, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki Association between Bone Metabolic Markers and Cardiac Function -CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) Study 第 11 回日本骨粗鬆症学会 (10/14-16/2009、名古屋)
- (28) 萩野 浩. 骨粗鬆症による骨折の予防, 第 112 回中部日本整形外科災害外科学会, H21. 4. 9-4. 10, 京都
- (29) 萩野 浩. 骨折の疫学と危険因子, 第 82 回日本整形外科学会, H21. 5. 14-5. 17, 福岡
- (30) 萩野 浩. 骨粗鬆症診断・治療の進歩とジレンマ, 第 50 回日本組織細胞化学会総会・学術総会, H21. 9. 26-27, 大津
- (31) Hagino H. Recent trend of fragility fracture in Japan, The First Scientific Meeting of Asian Federation of Osteoporosis Societies, 2009. 11. 12-15, Guangzhou, China
- (32) 萩野 浩. 高齢者の転倒・骨折ー現状と対策ー, 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会, H21. 6. 4-6. 6, 静岡
- (33) 萩野 浩, 澤口 毅, 遠藤直人, 中野哲雄, 渡部欣忍, 阿部真智子, 山部 薫, 伊藤靖代. 大腿骨近位部骨折後に発生した新たな骨折例の検討-POSHIP study-, 第 11 回日本骨粗鬆症学会, H21. 10. 14-16, 名古屋
- (34) Hagino H., Hayashibara M, Teshima R. Incidence and risk factors of falling in

ambulatory patients with rheumatoid arthritis: A prospective one-year study,
ASBMR 29th Annual Meeting, 2009.9.11-15, Denver

<平成22年度>

- (1) 原田敦：どのような薬物治療で骨折予防が可能か：ビスフォスフォネートが第一選択である。第83回日本整形外科学会学術総会、東京、2010年5月28日
- (2) 遠藤直人、中村利孝、井樋栄二、青柳潔、北潔、原田敦、山本智章、中野哲雄、萩野浩、豊島良太：加齢にともなう運動器疾患の病態解明と抗加齢療法の開発。第83回日本整形外科学会学術総会、東京、2010年5月28日
- (3) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、寺部靖人、飛田哲朗、徳田治彦：介護施設高齢者の転倒要因。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、2010年6月25日
- (4) 原田敦、松井康素、竹村真里枝、寺部靖人、飛田哲朗、徳田治彦、奥泉宏康、長屋政博：介護におけるヒッププロテクター効果の検証。第52回日本老年医学会学術集会、神戸、2010年6月25日
- (5) 原田敦：骨粗鬆症関連の転倒骨折、その予防と治療。第138回日本医学会シンポジウム 骨粗鬆症の診断と治療、東京、2010年7月29日
- (6) 原田敦、田中英一：転倒・骨折のバイオメカニクスと高齢者の運動訓練。第36回日本整形外科学スポーツ医学学術集会、横浜、2010年9月12日
- (7) 原田敦：転倒予防の効果と限界。Meet the Expert Session, 大阪、2010年10月21日
- (8) 原田敦：骨粗鬆症における発症と骨折予防。第12回日本骨粗鬆症学会、大阪、2010年10月21日
- (9) 伊藤明美、杵鞭あゆみ、兼子佳子、池田恭治：アレンドロネート投与による皮質骨と海綿骨の代謝変化、第28回日本骨代謝学会、東京、7月21日
- (10) 池田恭治：鉄と破骨細胞、シンポジウム“鉄代謝の基礎と臨床” 第34回日本鉄バイオサイエンス学会 9月12日 東京
- (11) Takeshita S, Fumoto T, Park K-a, Aburatani H, Kato S, Ito M, Ikeda K: Bone-resorbing osteoclasts secrete a factor that stimulates osteoblastic differentiation. The 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10月15、16日 Toronto, Canada
- (12) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：膝関節 Xp 変形程度と膝関節痛 一地域在住中高年者対象大規模コホートでの性・年代別比較 第83回日本整形外科学会総会 H22.5.30 (東京)
- (13) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：変形性膝関節症変化と身体機能の関連 日本老年医学会 H22.6.24 (神戸)
- (14) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：The association of the knee osteoarthritic change with physical function 第2回日本関節鏡・膝・スポーツ

整形外科学会 (JOSKAS) H22. 7. 2 (沖縄県宜野湾市)

- (15) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：骨量減少および骨粗鬆症の発症リスクに及ぼす下肢筋力の影響 一地域在住中高年者を対象として疫学縦断調査より 第 12 回日本骨粗鬆症学会 H22. 10. 21 (大阪)
- (16) 渡辺 研、酒井義人、原田 敦 脊柱管狭窄症黄色靭帯由来靭帯細胞に発現する転写因子 Pax9 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2010) 12 月 9 日 神戸
- (17) Yoshihito Sakai. Evaluation of muscular low back pain according to intramuscular oxygenation. 14th Seminar of the Study Group for Nerve and Spine (SGNS)
- (18) 酒井義人ほか. 高齢者慢性腰痛症に対する運動療法の効果と腰背筋酸素動態の変化. 第 39 回日本脊椎脊髄病学会 (シンポジウム)
- (19) 酒井義人ほか. 腰痛に対する運動療法の腰背筋血行動態に与える影響. 第 47 回日本リハビリテーション医学会学術集会
- (20) 酒井義人ほか. 腰痛に対する運動療法の効果. 第 52 回日本老年医学会
- (21) 酒井義人. 高齢者慢性腰痛症に対する運動療法の効果. 第 18 回日本腰痛学会 (主題)
- (22) 酒井義人. 高齢者腰痛における椎間板変性と骨棘形成の関連. 第 18 回日本腰痛学会
- (23) 山岡朗子 「転倒・骨折患者における認知症合併の実態」第 7 回転倒予防医学研究会シンポジウム (東京)
- (24) 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹 カテプシン K による尿中 II 型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化ーコラゲナーゼによる尿中 II 型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTx との比較ー 第 23 回日本軟骨代謝学会、2010. 4. 1-2
- (25) T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishigur. Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX (eular2010、2010. 6. 16-19、o)
- (26) 小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹 II 型コラーゲン分解におけるカテプシン K の役割ーコラゲナーゼによる II 型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較ー 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会、2010. 10. 14-15
- (27) Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole. The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society、2011. 1. 13-16
- (28) Hiroyuki Matsubara, Yuji Hirano, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Keiji Naruse The effect of cyclic stretch on chondrogenic cell line ATSC5. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society、2011. 1. 13-16
- (29) Hattori Y; Kato D; Kojima T; Ishiguro N. Raloxifene inhibits TNF- α -induced

- apoptosis via ERK1/2 signaling pathway in chondrocyte cells. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, 2011. 1. 13-16
- (30) 小嶋俊久、岡敬之、吉村典子、Poole AR、石黒直樹. 中高齢者の運動習慣と関節機能、軟骨代謝の関連. 第 24 回日本軟骨代謝学会、2011. 3. 4-5
- (31) 松原浩之、小嶋俊久、平野裕司、成瀬恵治、石黒直樹. 軟骨前駆細胞における伸長負荷の影響 第 24 回日本軟骨代謝学会、2011. 3. 4-5
- (32) 藤原佐枝子 骨粗鬆症性椎体骨折の疫学、第 83 回日本整形外科学会学術集会、2010 年 5 月 26-30 日、東京
- (33) Fujiwara S, Masunari N, Yamane K, Makiguchi M, Fukunaga M. Prediction of hip fracture risk based on hip geometry parameters in the Hiroshima cohort. The 37th European Symposium on Calcified Tissues. June 26-30, 2010, Glasgow, UK.
- (34) 藤原佐枝子、増成直美、大石和佳 骨代謝マーカーおよび血清低カルボキシル化オステオカルシンによる骨密度減少率および骨折の予測 広島コホート調査、第 28 回日本骨代謝学会、2010 年 7 月 21-23 日、東京
- (35) 藤原佐枝子 骨粗鬆症の診断と治療. 骨粗鬆症の骨折リスクと治療開始時期の判断、第 138 回日本医学会シンポジウム、2010 年 7 月 29 日、東京
- (36) 藤原佐枝子 生活習慣病と骨折頻度：骨折リスク因子としての生活習慣病、第 12 回日本骨粗鬆症学会、2010 年 10 月 21-23 日、大阪
- (37) 藤原佐枝子 ワークショップ「QUS の有効な臨床応用をめざして」標準化 SOS/BUA を用いた骨折のカットオフ値の検討、第 12 回日本骨粗鬆症学会、2010 年 10 月 21-23 日、大阪
- (38) 藤原佐枝子 骨粗鬆症教育セミナー 骨粗鬆症および関連骨折の疫学、第 12 回日本骨粗鬆症学会、2010 年 10 月 21-23 日、大阪
- (39) Fujiwara S. Loss of Body Height and Osteoporotic Fracture. Joint Symposium, Korean Osteoporosis Society and Japan Osteoporosis Society. December 4-5, 2010, Seoul, Korea
- (40) 井上大輔、天木幹博、中津裕介、綾部健吾、大橋潤一、檜垣忠直、田井宣之、中村文隆、岡崎亮 腎機能正常な CAG 施行男性例において HbA1c 及び骨吸収（コラーゲン代謝）マーカーは冠動脈狭窄病変枝数や心機能障害の予測因子となる 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会（5/27-29/10/2010、岡山）
- (41) Daisuke Inoue, Toshihiro Amaki, Yusuke Nakatsu, Kengo Ayabe, Jun-ichi Ohashi, Tadanao Higaki, Nobuyuki Tai, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki ICTP Is the Best Predictor of Cardiac Damage And Dysfunction Among BoneMetabolic Markers And Hormones in Men: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) Study) IOF WCO-ECCE010 (Florence, Italy, 5/4-8/2010)
- (42) Daisuke Inoue, Toshihiro Amaki, Yuichiro Shimizu*, Seiji Fukumoto*, Yusuke

Nakatsu, Kengo Ayabe, Jun-ichi Ohashi, Tadao Higaki, Nobuyuki Tai, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki Bone turnover and 1,25-dihydroxyvitamin D are independent determinants of circulating FGF23: a sub-analysis of CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) study ASBMR 32th Annual Meeting (Toronto, ON, Canada 10/15-19/10)

- (43) 土屋さやか、豊川智之、小林廉毅：レセプトデータを用いた骨粗鬆症・骨折患者の医療費推計。第 69 回日本公衆衛生学会総会、東京、2010 年 10 月
- (44) 杉山雄大、小林廉毅：大腿骨頸部骨折における入院・手術費用の検討 —入院レセプトの解析から—。第 69 回日本公衆衛生学会総会、東京、2010 年 10 月
- (45) 萩野 浩，わが国の大腿骨近位部骨折治療の現状と課題～ガイドラインとの対比～，第 114 回中部日本整形外科学会災害外科学会，H22. 4. 9-10，名古屋
- (46) 萩野 浩，骨折の危険因子とは何か、その評価は？，第 83 回日本整形外科学会，H22. 5. 27-30，東京
- (47) 萩野 浩，骨粗鬆症の標準的治療，第 83 回日本整形外科学会，H22. 5. 27-30，東京
- (48) 萩野 浩，大腿骨近位部骨折の予防は整形外科医の責務である，第 83 回日本整形外科学会，H22. 5. 27-30，東京
- (49) 萩野 浩，澤口 毅，遠藤直人，中野哲雄，渡部欣忍，阿部真智子，山部 薫，伊藤靖代，大腿骨近位部骨折後の新たな骨折発生率の検討-POSHIP study-，第 83 回日本整形外科学会，H22. 5. 27-30，東京
- (50) 萩野 浩，骨折予防をめざした骨粗鬆症治療—国内データからの考察—，第 30 回日本骨形態計測学会，H22. 5. 13-15，米子
- (51) 萩野 浩，運動器疾患の重症化とその予防に関する EBM～大腿骨近位部骨折を中心に～，第 22 回日本運動器リハビリテーション学会，H22. 7. 10，仙台
- (52) 萩野 浩，高齢者の転倒・骨折の実態と予防，第 52 回日本老年病学会，H22. 6. 24-24，神戸
- (53) 萩野 浩，骨粗鬆症における最新の治療戦略，第 36 回日本骨折治療学会，H22. 7. 2-3，千葉
- (54) 萩野 浩，わが国における脆弱性骨折に対する治療戦略～大腿骨近位部骨折に増大した骨折リスクへの対応～，第 36 回日本骨折治療学会，H22. 7. 2-3，千葉
- (55) 萩野 浩，骨粗鬆症治療～新たなエビデンスとジレンマ～，第 115 回中部日本整形外科学会災害外科学会，H22. 10. 8-9，大阪
- (56) 萩野 浩，転倒・骨折発生の現状と予防戦略，第 12 回日本骨粗鬆症学会，H22. 10. 21-23，大阪
- (57) 萩野 浩，骨粗鬆症治療のパラダイムシフト ～将来の骨折発生は減少できる～，第 12 回日本骨粗鬆症学会，H22. 10. 21-23，大阪
- (58) 萩野 浩，新しいビスフォスフォネート，第 12 回日本骨粗鬆症学会，H22. 10. 21-23，

大阪

- (59) 萩野 浩, 骨性因子－薬物的管理, 第 12 回日本骨粗鬆症学会, H22. 10. 21-23, 大阪
- (60) 萩野 浩, 骨・関節のアンチエイジングの運動, 第 12 回日本骨粗鬆症学会, H22. 10. 21-23, 大阪
- (61) 萩野 浩, エビデンスに基づく転倒事故防止, 第 11 回山陰リスクマネジメント研究会, H22. 7. 4, 米子
- (62) 萩野 浩, Bisphosphonate による骨粗鬆症治療, 第 138 回日本医学会シンポジウム, H22. 7. 29, 東京
- (63) Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Nakano T, Watanabe Y, Abe M, Yamabe K, Ito Y, SUBSEQUENT FRACTURE AFTER FIRST HIP FRACTURES AND PREVENTION OF SECOND HIP FRACTURES IN JAPANESE WOMEN, ISFR 2010, 2010. 9. 26-29, London

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

分担報告書参照

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし