

長寿医療研究開発費 2019年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

フレイル予防に資する骨粗鬆症患者レジストリの構築に関する研究（29-36）

主任研究者 渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部（関節科医長）

研究要旨

3年間全体について

骨粗鬆症は高齢者の要介護となる原因疾患の1つである。当センターでは、認知症、サルコペニア、フレイルを重点疾患においているが、骨粗鬆症はそれらの疾患と密接な関連がある。近年、原発性骨粗鬆症のみならず、ステロイド性骨粗鬆症や糖尿病関連骨粗鬆症といった、続発性骨粗鬆症の重要性も注目されている。

現在の問題は、骨粗鬆症の有病率に比して、著しく低い診断率と薬物治療率である。また、骨質を反映するバイオマーカーがなく、骨密度が高いが骨折する患者の早期診断が難しい。糖尿病性骨粗鬆症に関しては試案が作成されている。

本研究にて、治療すべき骨粗鬆症患者をどのように発見しデータ収集するかの方策の検討を行う。作成されたレジストリを用いて、当ナショナルセンターバイオバンクを活用し、骨密度では判定しえない骨質、骨強度を反映するバイオマーカーを検索する。骨粗鬆症患者における栄養、運動、薬物治療など多方面からの治療介入が骨折予防効果に反映するバイオマーカーが見いだせる可能性がある。

骨折予防には薬物療法のみではなく、栄養、転倒予防の側面が必要であることが明らかとなり、レジストリ構築にあたり骨折入院患者を対象に、骨折予防チームによるデータ収集を開始した。

骨折予防教室を定期的で開催し、患者の栄養状態、骨密度、筋肉量を収集する仕組みを確立した。

有症状の入院骨折患者は、ほぼ全例フレイルであることが判明した。今後は骨折を起こす前の状態の骨粗鬆症患者をいかに多く治療、介入しフレイルに至らせないかの検討が必要と考えられた。

2019年度について

骨粗鬆症薬物治療を行っている患者のレジストリ数は順調に増加している。外来患者のデータ入力、データ管理システムの電子化などによる診療システムならびにレジストリの作成。ステロイド性骨粗鬆症患者、関節リウマチ患者の登録も行っている。

骨折予防教室参加患者を継続してレジストリ登録している。

二次骨折予防を目的とした骨折予防教室も隔週で開催し、毎回家族を含めて参加して

いただき、良好な患者、家族からの評価を頂いている。参加患者の平均年齢 85.6 歳・家族の平均年齢 59.8 歳。骨折予防教室のアンケートの総合評価も本人 4.16 点/5 点満点・家族 4.85 点/5 点満点と良好な評価を得ている。

平成 28 年度より新規に国内で使用できるようになった年 1 注射製剤であるリクラストに関しては 50 症例の蓄積をあらたに症例登録が行われており、今後の骨折抑制効果に期待できる。本研究成果は、2018 年度の骨粗鬆学会にて発表を行い、その後の経過を 2019 年度の骨粗鬆症学会にて発表した。

主任研究者

渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部（関節科医長）

分担研究者

なし

研究期間 2017年4月1日～2020年3月31日

A. 研究目的

本研究にて、治療すべき骨粗鬆症患者をどのように発見しデータ収集するかの方策の検討を行う。作成されたレジストリを用いて、当ナショナルセンターバイオバンクを活用し、骨密度では判定しえない骨質、骨強度を反映するバイオマーカーを検索する。骨粗鬆症患者における栄養、運動、薬物治療など多方面からの治療介入が骨折予防効果に反映するバイオマーカーも検索することも検討した。

B. 研究方法

3年間全体について

骨粗鬆症薬物治療を行っている患者のレジストリ数は順調に増加している。外来患者のデータ入力、データ管理システムの電子化などによる診療システムならびにレジストリの作成、ステロイド性骨粗鬆症患者の登録も行ってきた。

骨粗鬆症レジストリファイルは院内 NAS 内の表計算ソフトによる管理した。

ステロイド使用患者のリストを作成した。

関節リウマチ患者についてのレジストリ構築も進めており、令和元年 11 月末日現在、48 名の登録患者を認める。全例に、骨代謝マーカーと全身骨塩定量検査を施行し、筋骨格指数 (SMI)、骨密度をもとに骨粗鬆症とサルコペニアの合併率を検討し、レジストリ構築を行った。

前向きに経過を観察し、続発性骨折を起こした患者を有害事象として記録した。

骨粗鬆症薬物治療のみならず骨折予防目的に当センターの整形外科の主病棟である中2病棟に多科多職種連携による骨折予防チームを発足した。レジストリ作成に加え、栄養指導、転倒予防、骨粗鬆症治療の種々の面から取り組む体制を確立した。ミーティングで検討した症例は順次レジストリ登録することとした。

二次骨折予防を目的とした骨折予防教室も隔週で開催し、毎回家族を含めて参加していただき、患者に加えて、家族にも骨折予防の概念を伝達し、骨粗鬆症検査を受けてもらうように仕組みを整えた。

収集したデータは、薬剤別、疾患毎に解析を行い、骨折、フレイル予防に資する要素を検討した。

2019年度について

レジストリ構築を継続しつつ、集積した結果から、ゾレドロン酸使用患者について効果の解析を行う事とした。

関節リウマチ患者につき、骨密度検査を引き続き行い、骨粗鬆症に該当する患者をレジストリに登録した。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

研究等の対象となる個人の人権擁護の観点より、研究者は人を対象とする医学的研究に関する倫理指針を遵守し、被験者の人権保護に最大限務めた。すべての個人情報に対して符号を付した連結可能匿名化をおこない、個人情報が第三者から識別されないよう措置を講じた。

研究者は研究の対象となる者の理解と同意を、当センター倫理・利益相反委員会で承認の得られた同意説明文章を用いて文書及び口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得したうえで本研究を実施した。

C. 研究結果

3年間全体について

骨粗鬆症薬物治療を行っている患者のレジストリ数は順調に増加している。外来患者のデータ入力、データ管理システムの電子化などによる診療システムならびにレジストリの作成、ステロイド性骨粗鬆症患者の登録も行っている。

骨粗鬆症レジストリファイルは表計算ソフトによる管理としている。

ステロイド使用患者のリストを作成した。外来患者 403 名、入院患者 99 名を対象にステロイド性骨粗鬆症ガイドライン 2014 年版に従って、薬物治療開始基準を満たした患者の内、薬物治療を行っていた患者は外来 15%、入院 32%に過ぎなかったが、本年

度は40%と増加傾向であった。本成果については平成30年10月の日本骨粗鬆症学会にて発表した。

関節リウマチ患者についてのレジストリ構築も進めており、令和元年11月末日現在、48名の登録患者を認める。全例に、骨代謝マーカーと全身骨塩定量検査を施行し、筋骨格指数（SMI）、骨密度をもとに骨粗鬆症とサルコペニアの合併率を検討した。全例前向きに経過を観察し、続発性骨折を起こした患者を有害事象として記録した。続発骨折を起こした患者は2例。続発性骨粗鬆症の原因疾患である関節リウマチ患者の骨粗鬆症合併率は、65歳以上の患者92例の内、40%であった。

骨粗鬆症薬物治療のみならず骨折予防目的に当センターの整形外科の主病棟である中2病棟に多科多職種連携による骨折予防チームを発足した。レジストリ作成に加え、栄養指導、転倒予防、骨粗鬆症治療の種々の面から取り組む体制を確立した。令和元年11月31日までに54回のミーティングを行った。ミーティングで検討した症例は順次レジストリ登録している。

二次骨折予防を目的とした骨折予防教室も隔週で開催し、毎回家族を含めて参加していただき、良好な患者、家族からの評価を頂いている。参加患者の平均年齢81.4歳、家族の平均年齢65.1歳。骨折予防教室のアンケートの総合評価も本人4.31点/5点満点、家族4.62点/5点満点と良好な評価を得ている。

平成28年度より新規に国内で使用できるようになった年1注射剤であるリクラストに関しては50症例の蓄積をあらたに症例登録が行われており、今後の骨折抑制効果に期待できる。本研究成果は、平成30年度の骨粗鬆症学会にて発表を行い、その後の経過を令和元年度の第21回骨粗鬆症学会にて発表を行った。

2017年7月27日に発足して骨折予防チーム活動を継続して行った。

2018年6月28日に第1回骨折予防教室を、入院骨折患者及びその家族に対して隔週にて継続して行い、患者本人及びその満足度について検討を行った。

骨折予防教室の総参加人数は182名となり、参加アンケート評価は下図の如く、5段階評価で4.12～4.86と高かった。

	年齢	運動	薬	栄養	検査
家族	64.9	4.86	4.68	4.35	4.62
本人	81.4	4.55	4.34	4.12	4.30

多職種連携により、効率的に患者データを集めることができ、さらには家族参加により潜在的な骨粗鬆症リスク患者に受診を促し、レジストリ充実につながった。

2019年度について

・年1回ゾレドロン酸注射の有用性及び中止事例についての検討

年一回ゾレドロン酸注射製剤を施設入所などの理由で骨粗鬆治療継続困難例に使用した。1年後に注射継続を断念した症例について検討した。64例中、2年目に継続可能であった症例は51例81.3%、3回目のゾレドロン酸注射が可能であった症例は1例のみであった。

導入契機内訳は大腿骨近位部骨折39例、非椎体骨折7例、椎体骨折6例、関節リウマチ3例、ステロイド性骨粗鬆症2例、原発性骨粗鬆症7例と大半が大腿骨近位部骨折受傷患者であった。

中止事由は初回投与時の急性投与時反応(APR)による拒否3例、投与前採血結果での腎機能悪化症例2例、他施設への入所5例、他院入院中2例であった。

2回目の注射施行した症例では、急性投与時反応(APR)を認めたものはなかった。

本邦の保険制度上、老健入所された場合、薬剤費などの理由で骨粗鬆症治療が中断されることがある。今回、老健などに入所された症例でも積極的にゾレドロン酸の継続投与を試み、継続率は81.3%と高かった。

施設によっては当院への通院不能な場合もあり、介護保険施設とのより深い連携が必要である、と考えられた。また、初回投与時のAPRに対する対策も継続加療のために重要である。

・骨折予防教室による多職種連携チームの試み

2017年7月27日に発足して骨折予防チーム活動を継続して行った。

2018年6月28日に第1回骨折予防教室を、入院骨折患者及びその家族に対して隔週にて継続して行い、患者本人及びその満足度について検討を行った。

D. 考察と結論

3年間全体について

骨粗鬆症レジストリ作成を3年間通して行い、薬剤別にデータ収集し、経過を追う事は比較的容易であった。一方、骨折を契機に骨粗鬆症治療開始した患者については継続的な経過観察が難しく、縦断的解析の難しさを感じた。

今後、骨折予防、フレイル予防に資するレジストリを構築維持していくためには単施設では難しく、多施設あるいは地域行政との密な連携を行っていく必要があると思われる。

骨折予防チームの起ち上げを行い、継続的に骨折患者の教育を行う事が出来るようになったのは意義のある事であると考えられた。特に参加家族という患者以外の骨粗鬆症リスクが高い群のレジストリ構築ができたことは大変意義のある事と考えられる。

骨粗鬆症自体は無症状である。当院ロコモフレイル外来にてスクリーニング検査として行われている、骨密度検査で骨粗鬆症と診断される患者は46%であった。そのうち薬物治療を受けている患者は約半数であり、骨粗鬆症治療に対する必要性の認知度が低いことがうかがえた。

身体的フレイルの原因の一つに低栄養があり、低栄養は骨粗鬆症のリスク因子の一つである。逆に骨粗鬆症患者は潜在的にフレイルの要素を抱えており、骨粗鬆症患者に対して、栄養、転倒予防を含めた経過観察をしていくことは、ロコモ、フレイル予防に有意義である。

骨粗鬆症には骨密度、骨質劣化型骨粗鬆症があるといわれている。尿中ペントシジンなどいくつか候補があるが、骨質劣化型骨粗鬆症については保険収載された有効なバイオマーカーがない。骨粗鬆症患者のバイオバンク登録は粛々と進んでおり、今後のバイオマーカー検索にあたり有用な材料となると考えられる。

本研究により、一部ではあるが当センターの骨粗鬆症患者のレジストリ構築を行う方策が得られた。今後は、さらに疾患対象を広げていたり、地域行政と連携をしていたりなどの方法を取ることで、骨粗鬆症患者のレジストリ充実、ひいてはフレイル予防の一助になることが期待される。高齢者に有病率の高い、骨粗鬆症レジストリを当院で作成することにより、バイオバンク、ロコモ・フレイル・サルコペニアレジストリとの有機的連関を行い、各レジストリの充実を図ることができる。

その中で、いまだ低い骨粗鬆診断率、治療導入率の向上に対する方策が見いだせる可能性がある。新規の骨質に関与するバイオマーカーなど診断、評価法の開発推進ができ、国内外へ情報発信することができる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2017年度

- 1) Madoka Ikemoto-Uezumi, Yasumoto Matsui, Masaki Hasegawa, Remi Fujita, Yasuhide Kanayama, Akiyoshi Uezumi, Tsuyoshi Watanabe, Atsushi Harada, A. Robin Poole, Naohiro Hashimoto: Disuse Atrophy Accompanied by Intramuscular Ectopic Adipogenesis in Vastus Medialis Muscle of Advanced Osteoarthritis Patients. *The American Journal of Pathology*. 187(12): 2674-85, 2017.
- 2) 渡邊剛. ドレーンの留置 人工膝関節置換術(TKA): 若手医師のための基本から理解

- する/適応,術前計画,基本手技,合併症対策. (整形外科SURGICAL TECHNIQUE BOOKS 4) メディカ出版 197-198, 2017.
- 3) 渡邊剛、松井康素、竹村真里枝、飯田浩貴. 脛骨高度骨欠損症例に対する、NexGen/PERSONAシステム併用による人工膝関節置換術. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌. 60(5): 875-876, 2017.
 - 4) 飯田浩貴、渡邊剛、竹村真里枝、酒井義人、松井康素、原田敦. 関節リウマチ治療中にMTX-LPDを発症した4例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌. 60(5): 837-838, 2017.

2018年度

- 1) Iida H, Sakai Y, Watanabe T, Matsui H, Takemura M, Matsui Y, Harada A, Hida T, Ito K, Ito S Sarcopenia affects conservative treatment of osteoporotic vertebral fracture. Osteoporosis Sarcopenia 4(3): 114-117, 2018.
- 2) Asai S, Fujibayashi T, Oguchi T, Hanabayashi M, Hayashi M, Matsubara H, Ito T, Yabe Y, Watanabe T, Hirano Y, Kanayama Y, Kaneko A, Kato T, Takagi H, Takahashi N, Funahashi K, Takemoto T, Asai N, Watanabe T, Ishiguro N, Kojima T. Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic treatment: A multicenter observational cohort study. Mod Rheumatol. 28(2): 221-6, 2018.
- 3) 渡邊剛、松井康素. フレイル・サルコペニアに対する骨粗鬆症治療薬の効果. Clinical Calcium 28(9): 101-102, 2018.
- 4) 渡邊剛、松井康素、荒井秀典. サルコペニア. フレイルの現状と介入による骨折予防効果. Medical Practice 35(11): 1709-1714, 2018.
- 5) 飯田浩貴、渡邊剛. 大腿骨近位部骨折受傷後の骨粗鬆症治療率についての検討. 骨折 40(suppl): S262-S262, 2018.
- 6) 渡邊剛、原田敦. サルコペニアに対する薬物療法. 骨粗鬆症診療 172-173, 2018.

2019年度

- 1) 原田敦、松井康素、酒井義人、渡邊剛、竹村真里枝、松井寛樹、飯田浩貴、荒井秀典. 高齢患者における骨粗鬆症とサルコペニア. ロコモティブシンドローム 日本整形外科学会雑誌第 93 巻第 4 号 207-213, 2019.

2. 学会発表

2017年度

- 1) 渡邊剛、原田敦、松井康素、竹村真里枝、酒井義人. 高齢者関節リウマチ患者のサルコペニア有病率とその特徴について. 第59回老年医学会. 2017.6.15 名古屋市
- 2) Tsuyoshi Watanabe, Emi Konno, Atsushi Harada. Comparison between daily and weekly Teriparatide treatments for Osteoporosis after 3 years from the start of injection. ASBMR2017 annual meeting. 2017.9.11 Denver
- 3) 渡邊剛. テリパラチドの継続率. 第8回三河骨粗鬆症研究会. 2017.10.7 豊橋
- 4) 渡邊剛、松井康素、竹村真里枝、飯田浩貴、関泰輔、笠井健広. 下肢人工関節置換術予定患者におけるサルコペニア・フレイルの関係. 第4回日本サルコペニア・フレイル学会. 2017.10.14 京都
- 5) 小林理穂、渡邊剛. 処方からみた骨粗鬆症治療の現状解析. 第19回日本骨粗鬆学会. 2017.10.20 大阪
- 6) 渡邊剛、松井康素、竹村真里枝、飯田浩貴、松井寛樹、酒井義人. 関節リウマチによる続発性骨粗鬆症と筋量減少の関係. 第19回日本骨粗鬆学会. 2017.10.22 大阪

2018年度

- 1) 渡邊剛、松井康素. TKA施行患者に対する多科多職種連携包括的評価結果の検討～ロコモフレイル外来より～. 第10回JOSKAS 福岡市 2018.6.15
- 2) 渡邊剛、松井康素、荒井秀典、佐竹昭介、千田一嘉、竹村真里枝、飯田浩貴、原田敦. ロコモ25からみた栄養状態と筋力、転倒リスクの関係. 第50回日本老年医学会 京都市 2018.6.16
- 3) 太田隆二、松井康素、原田敦、近藤和泉、谷本正智、荒井秀典、飯塚祐美子、佐竹昭介、大藪美和、浅井祐介、川端亜耶、千田一嘉、平野裕滋、飯田浩貴、渡邊剛. ロコモ25と転倒リスクの関連について. 第5回日本転倒予防学会 浜松市 2018.10.6
- 4) 渡邊剛、飯田浩貴、竹村真里枝、原田敦、荒井秀典、松井康素. 下肢人工関節手術は骨密度、筋量を改善するか. 第20回日本骨粗鬆症学会 長崎市 2018.10.28

2019年度

- 1) 渡邊剛、飯田浩貴、松井康素. 下肢人工関節手術後の一過性の筋肉量と経時的な骨密度上昇についての検討. 第21回日本骨粗鬆症学会. 2019.10.11 神戸
- 2) 渡邊剛、飯田浩貴、富田桂介、松井寛樹、酒井義人、若尾典充、高嶋里穂. 骨

粗鬆症治療継続困難例に対する年1回ゾレドネート注射製剤中止例の検討. 第21回日本骨粗鬆症学会. 2019.10.12 神戸

- 3) 渡邊剛、飯田浩貴、富田桂介、松井寛樹、酒井義人、若尾典充、松井康素. 下肢人工関節手術患者において筋力、筋量は歩行速度に関連しない. 第133回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会. 2019.9.20 神戸
- 4) 渡邊剛、飯田浩貴、松井康素. TKAが膝OA患者のロコモ、サルコペニア、フレイルに対する効果. 第11回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS2019). 2019.6.15 札幌
- 5) 渡邊剛、飯田浩貴、富田桂介、酒井義人、若尾典充、松井寛樹、松井康素、荒井秀典、近藤和泉. 下肢人工関節術後の骨密度、筋肉量の経時的変化. 第61回日本老年医学会. 2019.6.7 仙台
- 6) 富田桂介、酒井義人、渡邊剛、松井寛樹、飯田浩貴. 腰椎黄色靭帯肥厚におけるインスリン抵抗性および動脈硬化の関連. 第92回日本整形外科学術集会. 2019.5.11 横浜
- 7) 渡邊剛、飯田浩貴、松井康素. 下肢人工関節術後の骨密度、筋肉量の経時的変化. 第92回日本整形外科学術集会. 2019.5.11 横浜
- 8) 酒井義人、渡邊剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 腰椎変性疾患患者における老化マーカーとしての **phase angle** の有用性. 第92回日本整形外科学術集会. 2019.5.9 横浜
- 9) 松井寛樹、酒井義人、渡邊剛、富田桂介、飯田浩貴、伊藤定之、小清水宏行. 圧迫性頸髄症における全脊柱矢状面バランスはサルコペニアの影響を受けるか. 第92回日本整形外科学術集会. 2019.5.9 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし