

長寿医療研究委託事業  
総括研究報告書

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

研究代表者 原田 敦 国立長寿医療センター 先端医療・機能回復診療部長

研究要旨

**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 と費用の調査を行う。Barthel index による ADL 評価は、入院前 67.9、入院後 9.7、退院時 45.3 で、EQ-5D による QOL 効用値は、入院前 0.838、入院後-0.087、退院時が 0.457 と変動した。退院後調査も開始された。膝痛とその他の骨折に関しては、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。筋力・動作測定システムについては、長寿医療工学の協力で新しい握力測定機器を作成し試験測定を行った。また、腰痛では、腰痛における筋性要素の関与を客観的に評価するため、筋の牽引と損傷の関連を調査するため、脊椎手術患者を対象とし、術前後で腰痛評価項目を、JOA スコア、SF-36、Roland-Morris Questionnaire 等、表面 EMG、近赤外分光器、筋硬度計等による計測値のうち遺残腰痛と最も関連のあるものを検討する。大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、本骨折の 50%が認知症と診断され、その半数以上がアルツハイマー病であった。転倒骨折の既往のないアルツハイマー病患者と比較すると、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。

**疫学研究：**広島コホート研究では、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。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。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。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、日本整形外科学会関連施設（約3,120施設）での調査を行った。現在まで、調査データ収集中で、約20,000例の本骨折例登録が終了している。

**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試みを行う。その臨床試験プロトコルが倫理・利益相反審査で受理され、臨床試験保険の契約成立し次第、試験開始予定である。腰痛の再発予防研究では、腰痛再発に関わる因子を検討し、その予防に有効な治療介入法を提言するため、腰痛受診患者に問診・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。臨床試験プロトコルは倫理委員会による承認を受けた。膝痛の再発予防研究では、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、65歳以上の膝痛女性で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、疼痛、機能の治療反応性と効果持続性、さらに精神機能、QOL との関連、XP、関節マーカー等の予後予測因子を検討する。プロトコルは倫理委員会審査中である。

**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遺伝子のホモ欠損マウスは、high turnover boneの状態、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。また、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。

#### 研究分担者

池田恭治 国立長寿医療センター  
松井康素 国立長寿医療センター  
渡辺 研 国立長寿医療センター  
酒井義人 国立長寿医療センター  
山岡朗子 国立長寿医療センター  
小嶋俊久 名古屋大学医学部  
今釜史郎 名古屋大学大学院医学系研究科  
藤原佐枝子 放射線影響研究所  
岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター  
小林廉毅 東京大学大学院医学系研究科  
萩野 浩 鳥取大学医学部

#### 研究協力者

根本哲也 国立長寿医療センター  
若尾典充 名古屋大学整形外科  
増成直美 放射線影響研究所

#### A. 研究目的

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（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する（酒井）。大腿骨近位部骨折と認知症の研究では、さらに、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、転倒患者に特有な脳病変を解析する（山岡）。

#### 疫学研究：

広島コホート研究では、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（藤原）。

高齢者の医療経済研究では、さらに、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、今年度は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（小林）。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、大腿骨近位部骨折の発生頻度を調査し、同時に、両側発生例について検討し、その割合を明らかにすること（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（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、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、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の解明を試みた（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、靭帯や半月板の変性状態を分子レベルで検討し、診断や治療へ結びつく分子機構を見いだす（渡辺）。

## B. 研究方法

### 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ヵ月、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く（原田）。さらに医療費に関しては、病院と施設のレセプト収集と患者聞き取り調査に基づき、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、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。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、筋力および身体的な健康状態（日常生活動作の能力）の測定方法を決定し、そのための測定機器や測定方法を整えた（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、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（酒井）。

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、今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する（山岡）。

### 疫学研究：

広島コホート研究では、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（藤原）。

高齢者の医療経済研究では、(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開始した（小林）。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、(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（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する。臨床試験損害保険による補償体制も整える（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、65歳以上の女性で膝痛を有し、少なくとも1年間は医療機関での治療を受けていない患者で2週間のアセトアミノフェン投与の効果不十分な患者を対象とする。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型コラーゲン）分解産物の測定を行う（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（ICTP）、血清I型コラーゲンC末端テロペプチド断片（ $\beta$ -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、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 $\beta$ -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、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（池田）。

関節支持組織変性に関する基礎研究では、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（渡辺）。

#### （倫理面への配慮）

疫学研究に関しては「疫学研究等に関する倫理指針」を遵守して行う。受診患者を対象にした調査研究と臨床試験に関しては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。実験動物の研究に関しては、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して実施する。

### C. 研究結果

#### 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、研究期間中に治療した大腿骨近位部骨折は 58 例で、この研究に参加同意が得られたのは 22 例、38%であった。入院時データ：年齢は平均 84.6 歳、男性 5 例、女性 17 例で、診断は転子部骨折 12 例、頸部骨折 10 例で、原因は転倒 20 例 (91%) で、既往歴数は平均 2.80、認知症 11 例 (50%) などの既往が認められた。常用内服薬数は平均 5.2 個で、骨粗鬆症薬を受傷前から使用していたのは 2 例のみであった。骨折歴は 15 例 (68.2%) にみられた。大腿骨頸部骨密度 T-score は -2.76、血清 NTx は 28.0 と高値で、骨代謝回転亢進と骨量低下の状況にあった。認知機能は MMSE で評価し、平均 14.8 であった。治療データ：これらの患者への治療は、手術が 19 例 (87%) で、3 例 (13%) は保存治療であった。術後合併症は 7 例 (31.8%) にみられた。機能障害の変動：Barthel index による ADL 評価は、入院前が 67.9、入院直後が 9.7、退院時 45.3 と変動した。EQ-5D による QOL 効用値は、入院前 0.838、

入院直 -0.087、退院時が 0.457 と変動した。退院時データ：入院日数は平均 34.1 日、入院中死亡はなかった。退院先は回復期リハ病床など病院へ転院と介護施設へ転院が 9 例と最も多く、自宅へ直接退院したのは 1 例のみであった。退院後調査は 2010.2 月から開始された（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ている。代表的な上肢の筋力として、握力について新しい測定機器を作成し健常者 5 人の試験測定を行った。これは 10kg 以下の低筋力者についても正確な測定が可能なものであり、またコンピューターとの連動により peak 値のみでなく、連続した筋力の発揮状態が測定可能である。下肢の筋力測定機器も同様の機能のものを試作中である。また、日常生活動作の客観的測定として、立ち上がりやその場での足踏み状態などを測定する機器を作成し試験測定を行い、その結果、機器細部について調整中である（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。目標症例数は200例とし、研究実施計画書の作成と倫理委員会への提出を行った。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(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MMSE10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(山岡)。

#### 疫学研究：

広島コホート研究では、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（藤原）。

高齢者の医療経済研究では、(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。今後さらに症例数を蓄積し、数値の信頼性を高めて行く予定である（小林）。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、(1) 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。2. 全国骨折発生調査：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）での調査を行った。現在まで、調査データ収集中であり、約 20,000 例の大腿骨近位部骨折例の登録が終了している（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、本患者の対側大腿骨に対する予防的補強法の臨床試験プロトコルが倫理・利益相反審査で受理され、最初の 10 例は大腿骨近位部骨折に対

する手術およびリハビリテーションを通常通り行い、次ぎの10例は対側大腿骨近位部に予防のためのスクリューを1本刺入し、中間解析で短期安全性に問題なければ、次の10例はスクリューを2本刺入し、3群で安全性の検証を行う内容が確定した。臨床試験保険の契約手続きが滞り、契約成立し次第、試験開始予定である（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、研究組織の立案、確立を行い、それを名古屋大学医学部附属病院において、倫理委員会による承認を受けた。2010.4月より開始予定である（今釜）。

膝痛の再発予防研究では、研究計画は、名古屋大学倫理委員会に申請、審査中である。得られる成果は、実臨床、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（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名が登録された。解析はなお進行中であるが、現時点では男性301例（年齢64.5歳）についての横断的検討の中間解析結果がある。単相関において、血清 pro-BNP は、BAP を除いた総ての骨代謝マーカーおよびPTH と有意な正の相関を示した。また、LVEF は、ICTP、 $\beta$  CTX、TRAP5b と負の相関を示した。多変量解析においては、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 ( $\beta=-0.158$ ,  $P=0.011$ ) と関連した。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：現時点で Eplerenone 群3名、ARB 群3例が登録されている。いずれも、6ヶ月までの骨密度の結果があるが、骨密度に関しては明らかな変動はない（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プレ破骨細胞では 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、ノックアウト細胞に cell autonomous な差異は認められなかった（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、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（渡辺）。

#### D. 考察

大腿骨近位部骨折データベースでは、大腿骨近位部骨折に関して運動器疾患データベース研究では、従来の報告と異なる傾向があったのは、治療法は手術が 90%を切り、高齢で虚弱な患者が増加して、今までのようにほぼすべてが手術を受けるという状況が変化しつつあるように思われた。これは少数例なので今後の検討継続を必要とするが、超高齢で重複する重篤疾患を有し、認知症も進んでいるなど、悪条件がさらに悪化しているため手術を見送る症例の割合が増加してくる可能性が有るのかもしれない。

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、骨髄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、次年度以降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を解明を進めていく必要がある。

腰痛・脊椎骨折データベースでは、評価は入院中病棟で行うこととし、評価時期は術前と術後 1 週、2 週後とした。2 週以後の退院後は機材の持ち運びが困難なため評価不能であり、今後の検討課題である。

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。

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 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。

高齢者の医療経済研究では、(1) 臨床経済モデルの検討：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。(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。

大腿骨近位部骨折疫学研究では、骨折後と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。

大腿骨近位部骨折の再発予防研究では、最近大腿骨近位部骨折の対側の再骨折が大きな問題として認識されるようになってきたが、その予防に関してエビデンスのある方法も、高リスク虚弱高齢者においては実施されにくい、あるいは、されてもその継続が伴わない状況である。この問題点を解決する方法として、対側大腿骨近位部の局所補強をスクリーニングで行う方法は有望であると考えられ

る。この方法の有用性を明らかにするためには、今回の臨床試験で安全性が検証されることが第一歩となる。

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。

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が初めて明らかになった。ICTP は、cathepsin K 依存性に破骨細胞性骨吸収により産生される NTX などとは異なり原発性骨粗鬆症ではほとんど上昇しないことから、心筋局所のリモデリングとの関連も示唆され、興味深い。

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。昨年度、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)。今回レニン・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。

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。現在、病態と結びつく分子機構の解明とともに、靭帯溶解を促すような酵素などの化学的処理について検討を続けている。

#### E. 結論

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、QOL 効用値は、入院前 0.838、入院後-0.087、退院時が 0.457 と変動し、退院後調査も開始された。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。膝手術例の MRI での髓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。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開始した。

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。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 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、日本整形外科学会関連施設（約 3,120 施設）での調査中である。

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プロトコルが倫理・利益相反審査で受理された。腰痛再発予防研究では、腰痛受診患者に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プロトコルが倫理審査で受理された。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、効果等を検討するプロトコルが倫理委員会審査中である。

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り、脊椎の靭帯肥厚による脊柱管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が開始された。

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

- (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 an 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.

## 2. 学会発表

(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

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 26<sup>th</sup> 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Xp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Xp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 Oeoteoarthritis 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 73<sup>rd</sup> 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 $\alpha$  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－現状と対策－, 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

#### H. 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