

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591682

研究課題名（和文）血液中 25(OH)D 不足は脊椎骨折、続いて大腿骨頸部骨折をおこすか？

研究課題名（英文）Vitamin D insufficiency is a risk for hip fracture followed by spine fracture in patients with osteoporosis

研究代表者

遠藤 直人 (ENDO NAOTO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：10251810

研究成果の概要（和文）：1) 高齢者骨粗鬆症患者さんは骨脆弱性が高まり、まず脊椎骨折を生じ、その後、大腿骨近位部骨折をきたす、いわゆる「脊椎骨折から大腿骨近位部骨折への骨折連鎖」があることを検証すること、2) 骨粗鬆症性骨折症例の血中 25(OH)-D（ビタミンDレベルを測定し、ビタミンD不足と骨折との関連を検討すること、3) 大腿骨骨構造および骨折症例の骨組織所見について検討することをめざした。その結果、血液中 25(OH)D の低値、すなわちビタミンD不足は骨折危険因子であり、ビタミンD不足は脊椎骨折、引き続いて大腿骨近位部骨折をおこすことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The serum 25(OH)D status was examined in hip and spine-fracture patients in Japan. In results, levels of serum 25(OH)D were low in patients with hip and spine fracture. The average serum 25(OH)D level was significantly lower in hip-fracture patients than in spine-fracture patients. In conclusion, both hip and spine-fracture patients have vitamin D in sufficiency.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：整形外科学

科研費の分科・細目：骨・軟骨代謝学

キーワード：25(OH)D、骨粗鬆症、骨折、脊椎骨折、大腿骨近位部骨折、骨折連鎖、骨折危険因子

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者社会の日本では健康寿命の延伸が

望まれている。健康寿命の障害因子の主要な一因として加齢による運動器障害：骨粗鬆症

がある。したがって高齢化が急速に進んでいる日本では骨粗鬆症への対策が急務である。骨粗鬆症患者は約 1300 万人と推定されており、骨粗鬆症は骨脆弱により骨折をきたし、特に大腿骨近位部骨折はADL, QOLを低下させ、寝たきりにつながる重篤な疾患である。この大腿骨近位部骨折については経年的推移をみると 1985 年以來の報告で増加しており、さらに近年急激に増加していることが報告されている。今後の対策としてどのようなことが必要であろうか。骨折要因について分析することがまず大切である。骨折の危険因子、なかでも「既存骨折」に注目すると、大腿骨近位部骨折の患者さんでは多くの方が以前に脊椎骨折をおこしていることが経験的に推測されていた。すなわち脊椎骨折をおこした方は次に大腿骨近位部骨折をきたすことリスクが高いのではないかと推測された。したがってこのような骨折連鎖が明らかになれば、脊椎骨折をおこした方は次なる大腿骨近位部骨折をおこす高いリスクを有することを意味するもので、骨折予防対策のうえでここに焦点を絞っての予防がより効果的であることを示唆する。「骨折の連鎖を防ぐ：骨折をおこしたら、その骨折を最後の骨折にするべく、治療・予防を行う」ことにつながるものと考えられた。

骨粗鬆症への積極的な取り組みを行い、骨粗鬆症に基づく骨折をさせるためには「骨粗鬆症における骨折の連鎖およびその要因」を明らかにすることが急務であった。

## 2. 研究の目的

(1) 「高齢者において骨粗鬆症患者さんでは骨脆弱性が高まり、まず脊椎骨折を生じ、その後、大腿骨頸部骨折をきたす」との「骨折の連鎖」があると推測されることからこの検証をおこなうこと。

(2) 骨粗鬆症性骨折症例ではビタミンD不

足が関連している可能性が考えられることから、血中 25OH-D (ビタミンD レベル)、ucOC (低カルボキシル化オステオカルシン、ビタミンK 充足レベル) と骨折との関連を検討すること。

(3) 骨強度の低下は骨構造あるいは骨組織での変化によると思われることから大腿骨骨構造 (H S A hip structure analysis) および骨折症例の骨組織所見について検討することをめざした。

## 3. 研究の方法

平成 21-23 年度において 1) 新潟大学病院 および新潟県佐渡市佐渡総合病院、関連病院において

(1) 新規大腿骨頸部骨折患者を調査した。さらにその患者さんについて聞き取りあるいは脊椎 X 線検査を行い、脊椎骨折既往の有無を調べる。新規大腿骨近位部骨折症例における脊椎既存骨折を有する割合を算出する。

(2) 大腿骨頸部骨折者および脊椎骨折者において骨折受傷時の血中 25(OH)D を測定する。基準値と比較する。その他の血液検査データとの関連を検討中する。

(3) 大腿骨頸部骨構造および骨組織所見を検討する。

大腿骨近位部骨折および非定型大腿骨骨折症例において骨折手術時に骨組織を生検し、骨形態計測を合わせて行い、骨動態を評価する。

注意) 用語として現在、整形外科領域では大腿骨近位部骨折が用いられるようになったが、以前の呼称である大腿骨頸部骨折も依然として広く使われている。ここでは大腿骨近位部骨折を統一して使用する。

注意 2) 大腿骨頸部骨折は原則として、全例入院あるいは手術となることから、入院あるいは整形外科手術を行う病院を調査した。一方、脊椎骨折では必ずしも全例が入院するも

のではなく、診療所で診療・治療している例も少なくないことから、骨折全数を捕捉する上で病院のみならず、診療所を含めての調査をおこなった。

(4) 医療機関を受診した高齢者の骨折の実態調査および調査項目：

- ・ 対象は 2010(平成 22)年 1 月 1 日から 12 月 31 日の間に発生した骨折患者さんで医療機関(病院、医院)を受診した方。
- ・ 骨折は脊椎椎骨折、大腿骨近位部骨折を対象とした。
- ・ 年齢 50 歳以上、男女を問わず。
- ・ 腫瘍による病的骨折、交通事故、労災をのぞく
- ・ 住所が新潟県新潟市、佐渡市の方を対象
- ・ 調査項目：年齢、性別、骨折の種類(上記)、骨折原因：転倒、転落、その他
- ・ 可能な例では骨折危険因子：血清 25(OH) D。
- ・ 骨折症例で同意が得られた例では大腿骨頭、骨組織を採取、骨形態計測により解析した。

(5) 調査地域および対象者：

①新潟市(人口 80 万人、高齢化率 22%)にて行う：新潟市内の医療機関のうち、整形外科を標榜する病院、診療所すべてを調査。新潟市に住所のある方で、受診した骨折者を対象。

②新潟県佐渡市(人口 7 万人弱、高齢化率 38%)にて行う：佐渡市に住所のある方で、佐渡市内の医療機関(病院、診療所で整形外科、骨折者が受診すると思われる施設)を受診した骨折者

(6) 倫理面での配慮

すべてのデータは診療記録から収集し、各調査機関、協力施設の医師または指定の医療スタッフのみが、登録された患者氏名、カルテ番号を知りうる。データ管理や解析に関わ

る関係者は患者の識別が不可能なデータを取り扱った。

#### 4. 研究成果

(1) 新潟市および佐渡市における骨折者調査では大腿骨近位部骨折者においてはおよそ 10 あるいは 25%の方は過去に反対側の大腿骨近位部骨折をおこした病歴があった。骨粗鬆症性骨折患者さんで大腿骨近位部骨折、脊椎椎体骨折者において骨折時に骨粗鬆症に対して薬物治療をしている方の割合は 10%程度と極めて低かった。骨折はいずれも転倒をきっかけとしていた。

(2) 新潟大学病院および新潟県佐渡市佐渡総合病院、関連病院において 2010 年 1 年間で発生した新規大腿骨頸部骨折患者調査結果より、脊椎 X 線検査や聞き取りによる脊椎骨折既往の有無の検討をおこなった。その結果、大腿骨近位部骨折者の半数で脊椎骨折の既往があった。

(3) 大腿骨頸部骨折者および脊椎骨折者において骨折受傷時の血中 25(OH)D を測定した。両骨折者共に基準値以下の低値であった。大腿骨近位部骨折者の値は脊椎骨折者のそれよりも低値であった。

(4) 骨組織所見の検討。大腿骨近位部骨折および非定型大腿骨骨折症例において骨折手術時に骨組織を生検し、骨形態計測を合わせて行い、骨動態を評価した。骨折による手術時における生検であり、テトラサイクリンによる骨標識は 1 回あるいは施行できない例がほとんどであった。したがって動的パラメータの解析までには至らず、静的パラメータ一値の解析にとどまった。生検症例の多くはビスホスホネート服用患者であった。その症例において骨組織所見は、骨吸収パラメータ値、骨形成パラメータ値ともに低下あるいは基準値以内であった。少なくとも高値を示した例はなかった。骨量は多くの例で基準

値以下であった。骨芽細胞数、破骨細胞数も低値であった。

(5) 以上の結果より、血液中 25 (OH) D の低値、すなわちビタミン D 不足は骨折危険因子であり、ビタミン D 不足者は脊椎骨折、引き続いて大腿骨近位部骨折をおこすことを示唆するものであった。したがって骨折予防を目指す上ではまず骨折連鎖を断つことを目指すべきと考えられた。すなわち、「脊椎骨折から大腿骨近位部骨折への連鎖」ことである。本研究の結果および過去の報告からも大腿骨近位部骨折者においては半数以上の方が脊椎骨折の既往を持つことから、脊椎骨折は次なる大腿骨骨折のリスクと言える。また大腿骨近位部骨折の方では 10%の方が過去に反対側の大腿骨骨折をきたしており、大腿骨近位部骨折をおこすと、その次に反対側の骨折をおこすリスクは高いといえる。2006年、2011年骨粗鬆症の治療と予防のガイドラインでも明示されているように骨折リスク「ビタミン D 不足」、「脊椎骨折者、大腿骨近位部骨折者」に注目し、この骨折高リスク者への積極的な対策をおこなうことをめざすことが効率的で有用であろう。

また骨組織の解析より、骨動態を明らかにしており、骨動態の視点から治療方法を検討する視点の必要性が示唆された。

以上を明らかにした点が今回の研究の成果である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Sakamoto K, Endo N, Harada A, Sakada T, Tsushita K, Kita K, Hagino H, Sakai A, Yamamoto N, Okamoto T, Liu M, Kokaze A, Suzuki H. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized,

controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for  $\leq 15$ s. Journal of Orthopaedic Science 2012、査読有、Nov 9. 2013:18:110-120

- ② 日本骨形態計測学会、日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本医学放射線学会、日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会、日本骨折治療学会椎体骨折評価委員会、森諭史、宗圓聰、萩野浩、中野哲雄、伊東昌子、藤原佐枝子、加藤義治、徳橋泰明、戸川大輔、遠藤直人、澤口毅、査読有、体骨折評価基準 Osteoporosis Japan、21:25-32、2013
- ③ 佐久間真由美、生沼武男、小熊雄二郎、今尾寛大、古賀寛、山岸健太郎、宮坂大、田邊直仁、遠藤直人、2010年佐渡市における骨粗鬆症関連骨折発生調査 2012、Osteoporosis Jpn、査読有、2012、20(2):99-101
- ④ Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, Ohta H, Shiraki M, Sugimoto T, Suzuki T, Soen S, Nishizawa Y, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis - executive summary Arch、Osteoporosis、査読有、2012:7:3-20
- ⑤ Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y, The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture、Calcif Tissue Int、査読有、2012:90:14-21
- ⑥ Sakuma M, Endo N, Hagino H, Harada A, Matsui Y, Nakano T, Nakamura K, Serum 25-OHD status in hip and spine fracture patient in Japan、査読有、J Orthop Sci 2011:16:418-423
- ⑦ 遠藤直人、骨の代謝マーカー、医学のあゆみ 第5土曜特集ロコモティブシンド

- ローム (企画：中村耕三)、査読有、  
2011, 236 : 438-442
- ⑧ 遠藤直人、骨粗鬆症とロコモティブシン  
ドローム、日関病誌、査読有、2011, 30 :  
1-4
- ⑨ 遠藤直人、運動療法・栄養指導、日本臨  
床、査読有、2011, 69 : 1305-1309
- ⑩ 遠藤直人、運動器不安定症の要因である  
骨粗鬆症の現状と今後、日整会誌、査読  
有、2011, 85 : 21-24
- ⑪ 遠藤直人、巻頭言 骨の動態を評価し、  
臨床に役立てよう (ゲスト編集 遠藤直  
人)、クリニカルカルシウム「骨形態・組  
織による骨代謝の解析」、査読無、2011, 21  
(4) : 11
- ⑫ 遠藤直人、序：骨粗鬆症、新たな骨折  
を防ぐ最新の治療戦略、別冊 60 整形外  
科、査読無、2011、pp 1
- ⑬ 遠藤直人、新しい活性型ビタミンD製剤  
の意義と使い方、Geriat.Med、査読無、  
2011, 49:1017-1021
- ⑭ 遠藤直人、骨粗鬆症を有する中高年者をL  
ocomotive syndromeにしないために骨折  
リスク高齢者への対策、日整外スポーツ  
医会誌、査読無、2011, 30 : 143-146
- ⑮ 遠藤直人、佐渡島をモデルとした寝たき  
りの発症における多臓器関連の解明と予  
防に関する臨床疫学的研究、新潟医学会  
雑誌、査読無、2011, 125 : 243-247
- ⑯ 近藤直樹、依田拓也、藤井俊英、佐久間  
真由美、伊藤知之、遠藤直人、非定型大  
腿骨転子下骨折に対する治療を行ううえ  
での留意点、別冊整形外科、査読有、  
2011, 60 : 216-218
- ⑰ 松田純平、原利昭 遠藤直人、海綿骨の  
定量的圧縮に対する骨梁変形と石灰化度  
との関係、日骨形態誌、査読有、2011, 21 :  
25-31
- ⑱ 遠藤直人、藤野圭司ほか6名、骨粗鬆症  
を伴う脊椎圧迫骨折により寝たきり症候  
群となる事を防ぐために早期離床ツールの  
開発、運動・物理療法、査読無、  
2010, 21 : 78-80
- ⑲ 遠藤直人、骨粗鬆症の栄養指導と運動療  
法、総合臨床、査読無、2010, 59 : 611-615
- ⑳ 遠藤直人、大腿骨近位部 (頸部) 骨折発  
生のリスク、骨粗鬆症治療、査読無、  
2010, 9 : 18-23

〔図書〕 (計6件)

- ① 遠藤直人 金芳堂、京都、図解整形外科、  
改訂2版、2011、37-48、57-64、239-248
- ② 遠藤直人、他、医薬ジャーナル社、大阪、  
転倒防止・生活指導と QOL 骨粗鬆症のマ  
ネージメント、2011、186-192
- ③ 遠藤直人、文光堂、東京、椎圧迫骨折の  
予後 ロコモティブシンδροーム診療ガ  
イド、2010、73-77
- ④ 遠藤直人、医学書院、東京、今日の整形  
外科治療指針、2010、278-279
- ⑤ 遠藤直人、医学書院、東京 今日診断  
指針、2010、1477-1478
- ⑥ 遠藤直人 医学書院、東京、今日の診断  
指針、2010、1476-1477

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

遠藤 直人 (ENDO NAOTO)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：10251810