

令和元年6月24日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10894

研究課題名(和文) 骨折ゼロ・寝たきりゼロをめざした高齢者脆弱性大腿骨近位部骨折の病態解明研究

研究課題名(英文) prevention of hip fracture for non-bedridden status

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：新潟県での大腿骨近位部骨折の発生は70歳代以降年齢が高くなると共に急激な増加を示しており、また脊椎骨折の既往を有する例が8割であった。内臓器障害に加え、認知機能の低下を3/4の症例に認め、ビタミンD不足と関連した。有害事象である非定型大腿骨骨折の病態は骨組織所見からの解析で低代謝回転だけで説明できるものではなく、より複雑な病態をうかがわせた。大腿骨近位部骨折は運動器の障害であるが、高齢者にみられることから、フレイル、サルコペニアと密接な関連もうかがわれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は大腿骨近位部骨折を来す方の特徴が明らかとなり、その危険因子の対策をすることで二次骨折を予防することにつながり、ひいては骨折ゼロ・寝たきりゼロをめざす治療・予防方法の立案に有用な情報を提供することができた。

研究成果の概要(英文)：The incidence of hip fracture in patients aged over 50 years in 2015 in Niigata Prefecture, Japan was investigated. In 2015, 3214 hip fractures (282.7 per 100,000 persons per year) occurred in Niigata Prefecture. Only 26% of patients were considered cognitively normal assessed with MMSE score in the elderly with hip fracture. Cognitive impairment is associated with low serum 25-hydroxyvitamin D. We should focus on the prevention of hip fracture in elderly people for non-bedridden status in our society.

研究分野：医学、整形外科学

キーワード：大腿骨近位部骨折 認知機能 ビタミンD 骨粗鬆症 寝たきり 運動機能障害 フレイル

1．研究開始当初の背景

高齢者にみられる骨粗鬆症を基盤とする脆弱性骨折は ADL:日常生活動作を障害し、重症例では寝たきりにいたり、ひいては生命予後も不良となる重篤な病態である。なかでも脊椎椎体骨折、大腿骨近位部骨折は特に重篤である。1985 年以来、私共および関連グループでは新潟県内の高齢者脆弱性骨折調査、おもに大腿骨近位部骨折を対象に調査をおこなってきており、その結果「大腿骨近位部骨折者では過去に脊椎に既存骨折を有している方が 80%程度おられることを明らかにし、そのことから脊椎骨折があることがその後に、大腿骨近位部骨折（続発骨折、二次骨折）を高率にきたすこと（これを**骨折連鎖**と称する）」を明らかにしてきた。このことから骨折が次なる骨折をきたすいわゆる**骨折連鎖**に着目し、骨折連鎖をきたす脆弱骨の病態を明らかにし、さらにその危険因子を明らかにし、その対策を立てることが**骨折ゼロ・寝たきりゼロ**につながることを考えた。

2．目的

本研究では高齢者脆弱性大腿骨近位部骨折の病態を解明することに焦点を絞り、骨折患者さんを対象とした包括的研究をおこなうこととした。

骨折の既往、ビタミン D 不足、認知機能との関連および有害事象である非定型大腿骨骨折の病態解明を目指す。

3．研究の方法

高齢者脆弱性大腿骨近位部骨折の病態を解明し、**骨折ゼロ・寝たきりゼロをめざす**包括的研究であることから新潟県内（新潟市および佐渡市地域を含む）における脆弱性骨折、中でも主に大腿骨近位部骨折症例を対象として、以下の検討をおこなった。

（1）骨脆弱をきたす骨の状態の評価と骨脆弱をきたす危険因子の解明をめざすことを目的として骨折危険因子としてビタミン D 不足に注目し骨脆弱との関連について検討を行うこととした。中でも血中 25OHD 値を指標としてビタミン D 不足か否かを評価し、脊椎骨折者、大腿骨近位部骨折者で不足者がどの程度みられるのか、またその不足の程度はどのくらいか、さらに二次骨折を来す症例では特にその不足が著しいのか、を検討することとした。

（2）大腿骨近位部骨折者では脊椎骨折を有している方が 8 割であり、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報告してきた。本研究では多数の症例で調査し、二次骨折を来す症例では脊椎骨折の有無、骨折数、程度を評価・検討した。

（3）大腿骨近位部骨折症例のほとんどは転倒を契機に骨折に至ることから、転

倒をひきおこす身体的動揺性、不安定性の要因について立位バランスの評価ならびに歩行解析を用いて検証することとした。さらに近年、サルコペニアやフレイルが高齢者における寝たきり、要介護との関連で注目をされていることからサルコペニア、フレイルと大腿骨近位部骨折等の高齢者脆弱性骨折者との関連を調査することとした。サルコペニアの診断は AWGS Asian Working Group for Sarcopenia によりおこない、フレイルの評価（身体的、認知的、社会的）をおこなう。

（４）大腿骨近位部骨折者は高齢の方が受傷し、発生する。骨折を来した高齢者は基礎疾患を複数有し、多数の薬剤を服用している方も少なくない、その管理は寝たきりゼロを目指すうえで重要な点である、すなわち腎障害や糖尿病患者では骨折リスクが高いことを明らかになっており、二次骨折を高率にきたすことが推測される。ここでは高齢者脆弱性骨折、大腿骨近位部骨折者において、腎障害などの内部障害を合併している割合とどのような障害を有しているのか、その内容を調査した。

（５）高齢者に多い認知症との関連を評価することとした。認知機能障害では転倒リスクが高く、また骨折後の歩行訓練等のリハビリテーションが十分には行なえず、結果として二次骨折を高率にきたすのではないかと推測されることから検証することとした。

（６）骨粗鬆症の薬物療法に付随しての有害事象である非定型大腿骨骨折について検討した。骨粗鬆症の薬物治療は骨折予防効果も高く、有用である。一方、少数ながら有害事象特に大腿骨において非定型骨折が発生する。治療に付随しての発生が疑われるものの、薬剤との関連、危険因子および治療法について十分には明らかになっていない。したがって骨折予防効果を維持しつつ、有害事象をきたさないような治療方法・対策をたてる上でこの骨折の病態、特に組織学的検討は重要である。

4. 研究の成果

（１）新潟県全県を対象とした大腿骨近位部骨折調査は2015年1年間に新潟県内で（新潟県に住所を有する方）発生した高齢者大腿骨近位部骨折について行われた。その結果：骨折発生数：3214 骨折（男性 639、女性：2575）男女比は 1：4。骨折発生率 279 骨折/人口 10 万人（男性 122、女性 411）骨折者平均年齢 男性 81.4 歳、女性 84.9 歳、骨粗鬆症治療率 14.9%、大腿骨近位部骨折時に併せて脊椎骨折の有無を X 線で確認し、脊椎骨折（既存、過去に骨折をしたことによる変形があり）があると診断をされた方は 80%であった。MMSE で認知機能を確認したところ、26%の方で MMSE 24 点以上で性状と判断、一方、74%の方は MMSE 評価では認知機能に低下があると判断された。

考察：新潟県での大腿骨近位部骨折は高齢者にみられ、発生数、発生率年齢と共

増加していた、特に70歳代以降年齢が高くなると共に急激な増加を示しており、加齢による骨脆弱および転倒などの骨折リスクの高まりがうかがわれた。女性が男性の4倍の高率であることは女性の平均寿命が高いこと、女性では男性に比して骨量が少ないことなどが影響していることをうかがわせる。骨粗鬆症治療薬による治療率は調査可能であった症例内では15%程度であった。高齢で骨も脆弱であり、骨粗鬆症の罹患も高いものと推測されるものの、一方で骨粗鬆症治療率が低いことは、注意すべき点であろう。骨粗鬆症を基盤とする骨折予防には栄養、運動、転倒防止は基本的に必要であるが、薬剤療法を必要な症例に行うことも必要であることをうかがわせる。大腿骨近位部骨折症例において過去に脊椎骨折を来している方が80%おられることは以前の報告を再確認する結果であった。脊椎骨折からの骨折連鎖を断つ、ことが重要であることを改めて認識することができた。(Imai N., Endo N., JBMM36:573-579,2018)

(2)合併疾患および認知機能との関連、ビタミンD不足について

認知機能についてはMMSEで評価した。大腿骨近位部骨折受傷者について骨折後数日以内に評価した。その結果、26%の方は24点以上で認知機能に問題はない、と判断されたものの、一方、74%の方23点以下であった。

考察:高齢者特に大腿骨近位部骨折者では認知機能の低下を認める方が3/4あるとの結果であり、周術期および入院中の管理について十分な対応が必要と思われる。またビタミンD不足、すなわち血中25OHDは脊椎椎体骨折者、大腿骨近位部骨折者で低値である方が非骨折者に比して高い割合であり、骨折(骨脆弱)とビタミンD不足との関連をうかがわせるものであった。それに加えてビタミンD不足と認知機能と関連することをうかがわせるもので、新潟県佐渡市での研究成果につながるものであった(Sakuma M., Endo N., JBMM 2019:37:368-375)

(3)骨組織:特に非定型大腿骨骨折症例

骨粗鬆症治療をおこない、骨折予防を目指している症例のなかに 予期しない「非定型大腿骨転子下・骨幹部骨折」を生じる症例がある、その症例について手術時に骨組織を採取し、骨動態の解析を行った。また骨癒合の経過について調査を行った。新潟大学及び関連施設における非定型大腿骨骨折症例の骨組織形態計測による評価では「低代謝回転」は全例ではなかった。

当初、骨代謝回転の極度の低下は非定型大腿骨骨折を来す要因と推測されたいものの、骨組織所見からの結果ではそれと異なるものであった。また非定型大腿骨骨折者ではステロイド服用例が多く、またビタミンD不足(25OHD低値)が高率に見られた。この結果は非定型大腿骨骨折の病態は低代謝回転だけで説明できるものではなく、より複座な病態をうかがわせた。危険因子としてステロイド使用、ビタミンD不足、大腿骨彎曲、などが想定されるものであり、今後の

骨粗鬆症患者さんへの薬物治療立案に有用となった。(Kondo N, Endo N. TohokuJ. Exp. Med 2017 ; 243 : 247- 254.)

(4)サルコペニア、フレイルとの関連:新潟大学医歯学総合病院整形外科外来通院者の65歳以上高齢者を対象にフレイル度およびロコモ度の評価を行った。その結果、フレイル有病率は11%であり、ロコモ度2該当者よりも限定的であったことが明らかになった。サルコペニアはロコモの中に包括される概念でもあり、サルコペニア、フレイル、ロコモはそれぞれの関連は密接で重複もある。それを考えあわせ、対策をたてることが骨折予防、寝たきり予防につながるものと思われた。(佐久間真由美 遠藤直人 日整会誌 2019 : 93:217 - 221))

以上の検討から本研究は大腿骨近位部骨折の二次骨折を予防することにつながり、ひいては骨折ゼロ・寝たきりゼロをめざす治療・予防方法の立案に有用な情報を提供することができた。高齢者先進県である新潟からこの重要な知見を国内外に発信し、健康長寿：健やかな長寿を送れる社会をめざすものであった。

5 . 主な発表論文

①Endo N., Contribution to the aged society: prevention of osteoporotic fragility fractures in the elderly. J Orthop Sci 2018;23:205- 206.

Sakuma M, Kitamura K, Endo N, Ikeuchi T, Yokoseki A, Oinuma T, et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. J Bone Miner Metab 2018 ; 37 : 368 - 375

Kondo N, Fukuhara T, Watanabe Y., Miyasaka D., Yamamoto N., Sato H., Wada Y., Nakastue T., Fujisawa J., Sakuma M., Imai N., Yoda T., Narita I., Endo N. Bone formation parameters of the biopsied ilium differ between subtrochanteric and diaphyseal atypical femoral fractures in bisphosphonate-treated patients TohokuJ. Exp. Med 2017 ; 243 : 247- 254.

学会発表

①遠藤直人 高齢者大腿骨(近位部)骨折の疫学: Epidemiology of hip fracture in Niigata Prefecture. 第90回日本整形外科学会総会セミナー 32 2017年5月21日 仙台国際センター

遠藤直人 高齢者脆弱性骨折ゼロをめざす: 治療からリハビリテーションまで 第134回北海道整形災害外科学会 2018年2月3日 北海道大学学術交流会館

6 . 研究組織

研究協力者 今井 教雄 Imai Norio