

# 活性型ビタミンD3投与が骨粗鬆症患者の背筋運動療法に及ぼす影響の研究

著者	原 清吾
学位授与機関	Tohoku University
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/49769">http://hdl.handle.net/10097/49769</a>

博士論文

活性型ビタミン D3 投与が骨粗鬆症患者の背筋運動療法  
に及ぼす影響の研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻  
外科病態学講座整形外科学分野

原 清吾

## 目次

1. 要約 . . . . . 1-3
2. 研究背景 . . . . . 4-8
  - 2-1. ビタミン D とは
  - 2-2. 骨粗鬆症治療におけるビタミン D
  - 2-3. 骨粗鬆症治療における背筋運動
  - 2-4. 閉経後骨粗鬆症患者を  
対照にしたビタミン D と背筋運動の介入研究
3. 研究目的 . . . . . 9
4. 研究方法 . . . . . 9-13
  - 4-1. 対象患者選択基準
  - 4-2. 介入試験
  - 4-3. 運動療法
  - 4-4. 検討項目
  - 4-5. 統計処理
5. 結果 . . . . . 14-15
  - 5-1. 背筋力増加効果の検討
  - 5-2. その他の項目の検討
6. 考察 . . . . . 16-20

7. 結論	21
8. 謝辞	22
9. 文献	23-29
10. 図	30-32
11. 表	33-39

## 要約

### (目的)

ビタミンDは骨粗鬆症薬として広く使用されている。ビタミンDの骨密度増強効果は軽度であり、骨密度に依存しない骨折抑制効果があると報告されている。その骨折抑制効果の理由として筋力増強による転倒予防が考えられる。

骨粗鬆症患者の背筋運動療法は背筋力を増強しQOLを改善させる。ビタミンDが背筋運動で得られる筋力増加に与える影響はこれまで研究されていない。本研究の目的は活性型ビタミンD3製剤(以下D3製剤)が閉経後骨粗鬆症患者の背筋運動による背筋力増強に及ぼす影響を検討することである。

### (方法)

栗原中央病院倫理委員会の承認を得た上で研究をおこなった。同院を骨粗鬆症関連の疾患で受診した患者から文書による同意を得て参加者として登録した。参加者は封筒法を用いてD3製剤投与群(以下D3群)と非投与群(以下対照群)にランダムに分けた。D3群はアルファカルシドール製剤(1.0 $\mu$ g 毎日)を投与した。両群にカルシウム製剤(200mg 毎日)とアレンドロネート製剤(35mg 週一回)を投与した。

両群に指導した背筋運動は、Sinakiらによって報告された方法を基にしている。腹臥位で腹部に枕を入れ、やや前傾した姿勢から上体を水平に持ちあげる、その位置を5秒間保持し、上体を元に戻す。この動作を10回繰り返す。この運動を毎日1セット行うよう指導した。

4ヶ月間の投薬と運動療法による介入の前後で背筋力・身体測定・血液生化学検査・骨代謝マーカー・姿勢・脊椎可動性・腰椎骨密度・QOL 評価点数(JOQOL)について検討を行った。

(結果)

研究参加者は、107名(Intention-to-treat:以下 ITT)であり両群の患者背景因子に有意差は認めなかった。研究途中に6名が参加を撤回した。4ヶ月後に背筋力を計測できた参加者は101名であった。その中で、服薬または背筋運動を2/3以上継続できなかった7名を除いた94名をプロトコールの完遂できた参加者(Per protocol: 以下 PP)とした。

ITT解析とPP解析において、D3群と対照群で背筋力増加量に有意差を認めなかった。背筋力増加量を更に解析した結果、平均年齢で分けた検討をおこなうと、年齢68歳未満の症例はD3群が有意水準5%で対照群より背筋力増加量が有意に多い事が判明した。尚、68歳未満のD3群、68歳以上のD3群と対照群の各群内で有意に背筋力は増加していた。

その他の項目において、腰椎前弯角の増加が有意にD3群で高かった。骨密度、JOQOL点数は両群内で有意に増加したが、両群間の比較では有意差は認められなかった。尿中NTxは両群内で有意に低下したが、両群間の比較では有意差は認められなかった。1,25(OH)Dは対照群内で有意に増加したが、両群間の比較では有意差は認められなかった。JOQOLの項目を分けて検討した結果、「痛み」「日常生活動作」「娯楽・社会活動」

の項目の得点は D3 群内で有意に増加していたが、両群間の比較では有意差は認められなかった。「姿勢」の項目の得点は対照群内で有意に増加していたが、両群間の比較では有意差は認められなかった。

(考察)

4 ヶ月間の閉経後骨粗鬆患者の背筋運動訓練を行うと、68 歳未満の骨粗鬆症患者では、D3 群は対照群に比べて筋力増加量が有意に高かった。比較的若い骨粗鬆症患者が運動を行う際に D3 製剤を内服することで、筋力増強効果を得られる可能性を示唆した。

背筋力増加量の検討で、年齢で母集団を分けることで有意差をもつ結果がみられたが、有意差がでた 68 歳未満群の参加者は 41 名とサンプルサイズ不足は否めない。尚、本研究は介入期間が 4 ヶ月間と比較的短いため、今後長期のフォローアップを検討している。

## 研究背景

### 2-1. ビタミン D とは

ビタミン D は脂溶性ビタミンの一つである。皮膚では、7-デハイドロコレステロール(ビタミン D 前駆体)から、紫外線エネルギー依存性に産生される。食物中には、動物性のビタミン D<sub>3</sub> および側鎖構造の異なる植物性のビタミン D<sub>2</sub> が含まれており、両者は体内に吸収された後、同一の代謝経路を経て活性型となり作用を発揮する。ビタミン D は、まず肝臓で 25 位の水酸化を受け 25-ヒドロキシビタミン D (25(OH)D) に代謝される。25-ヒドロキシビタミン D は血液中で大部分がビタミン D 結合蛋白 (vitamin D-binding protein:以下 DBP と述べる) に結合している。25(OH)D-DBP 複合体はエンドサイトーシスにより腎近位尿細管に取り込まれて、1 $\alpha$  位が酵素により水酸化されることで、活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1, 25(OH)<sub>2</sub>D) となり体循環を介して標的組織へ作用する。このように、腎で合成・分泌される動態から、ビタミン D はホルモンに分類されることもある。活性型ビタミン D は、腸管や腎臓からのカルシウム再吸収と、骨からのカルシウム動員を調節している。この作用によって血液中のカルシウム濃度と骨代謝の恒常性を副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:以下 PTH と述べる)と相互作用しながら担っている<sup>(1)</sup>。

### 2-2. 骨粗鬆症治療におけるビタミン D

治療薬としての活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤(以下 D<sub>3</sub> 製剤と述べる)は、腎におけるビタミン D の活性化が低下している腎性骨異栄養症に対して 1972 年から使用され始めた



(2)。1993年には、閉経後骨粗鬆症患者で椎体骨密度の増加と椎体骨折頻度の減少<sup>(3)</sup>が報告された。2002年には閉経後骨粗鬆症患者に対して骨折予防効果があることがメタアナリシスで示され<sup>(4)</sup>、現在骨粗鬆症の治療薬として広く使われている。しかし、D3製剤の骨密度増加効果は軽度であり<sup>(5-8)</sup>、骨粗鬆症の治療ガイドラインにおいても、ビスフォスフォネート製剤や選択的エストロゲン調節薬に比較すると骨折抑制効果のエビデンスレベルが低い<sup>(9)</sup>。D3製剤によって得られる骨密度増加効果と、骨折抑制効果<sup>(4 10-14)</sup>との間に解離があることから、D3製剤は骨密度に依存せずに骨折抑制効果を示すことがかねてから示唆されていた。

骨密度に依存しないで骨折抑制効果が得られる理由の一つとして転倒防止効果がある。骨粗鬆症による骨折は軽微な外傷または転倒などによって生じるため、骨密度の増加が少なくとも筋力の増強や平衡感覚の向上によって、転倒の機会が減少すれば骨折の頻度は減少する。2004年 Bischoff らは、ビタミンDに関するメタアナリシスを報告<sup>(15)</sup>した。この検討では60歳以上を対象とした5つの無作為化臨床試験をもとにビタミンDの効果を解析している。その結果、ビタミンDは転倒の危険を22%減少させることが明らかになった。

しかしながら、ビタミンDが転倒を予防するメカニズムはいまだわかっておらず、解明に向けての研究が行われている。その中で、ビタミンDの筋力増強効果が注目されている。ビタミンD欠乏が筋力低下に関係することは、ビタミンD欠乏症の患者に筋力低下や筋持久力低下がみられることから知られていた<sup>(16,17)</sup>。また、活性型ビタ

ミンD投与の介入研究も行われており、血中25(OH)D3が低値の高齢者を対象として、特別な運動療法を指示せずに、無作為に分けた一群のみにD3製剤を投与したところ、D3製剤投与群は対照群より有意に大腿四頭筋力が改善していた<sup>(18,19)</sup>という報告がある。*In vitro*の研究では、筋芽細胞株C2C12の培養系に正常の血中濃度よりやや多いD3製剤を添加することによりミオシン重鎖の発現量が増加することが報告<sup>(20)</sup>されている。筋損傷後の回復では、マクロファージが壊死線維を貪食した後に、浸潤細胞からさまざまなサイトカインが分泌され、骨格筋組織幹細胞である筋衛星細胞の分化を促す。筋衛星細胞は筋前駆細胞、筋管に分化し、最終的に筋線維として成熟することで筋の再生が行われる<sup>(21)</sup>。マクロファージには、筋衛星細胞の分化を調節する<sup>(22)</sup>、筋線維膜の修復や筋の再生および成長に重要な役割を果たすといった報告<sup>(23)</sup>がされている。そしてD3製剤はマクロファージの分化を誘導する作用<sup>(24)</sup>があり、D3製剤のマクロファージを介した筋細胞への影響も考えられている。

一方で、D3製剤投与は骨粗鬆症治療において有効性を認めないという報告も散見される。高齢女性を対象にした調査で、骨折抑制効果が認められなかった<sup>(25,26)</sup>、閉経後女性を対象にしたプラセボ二重盲検試験で股関節の骨密度上昇効果はあるが骨折抑制効果は無く投与で尿路結石の危険性が高まった<sup>(27)</sup>、有用性が認められない上に高カルシウム血症の危険性が高まる<sup>(7)</sup>などの報告である。

### 2-3. 骨粗鬆症治療における背筋運動

骨粗鬆症患者の姿勢は、変形のない正常姿勢、胸椎後弯のみが増強した円背、胸椎

後弯と腰椎前弯がともに増強した凹円背、胸椎後弯が減少し腰椎が後弯してくる亀背、そして胸椎、腰椎ともに後弯変形を呈する全後弯の5つのタイプに分けられる<sup>(28)</sup>。

脊柱変形は、椎体そのものの変形（椎体骨折）と軟部支持組織の脆弱化（靭帯、筋の萎縮）によってもたらされ、姿勢の変化が進むにつれ腰背部の痛みが発症する<sup>(29)</sup>頻度が増加する。脊柱変形に伴い、肺活量減少などの呼吸器症状<sup>(30)</sup>のほか逆流性食道炎などの消化器症状<sup>(31)</sup>、姿勢動揺性<sup>(32,33)</sup>が現れる。

Itoi らは骨粗鬆症患者の背筋力を調査し、年齢と共に背筋力が低下する<sup>(34)</sup>事を報告している。脊柱変形の要因である背筋の萎縮あるいは筋力低下は、骨粗鬆症による姿勢変化の原因でもあり結果とも言える。背筋力は背筋運動により増強することができる。その方法はSinaki らが報告しており<sup>(35)</sup>、原法は最大背筋力の30%の錘を背負った状態で、うつ伏せで腹部に枕を入れた軽度前傾姿勢から背中を伸ばして水平位まで上体を挙上する運動である。閉経後の健康な女性を対象に、この運動療法を行う運動群と対照群に分けて、2年後の背筋力、脊柱の彎曲を調べると、運動群では初期値の70%近く背筋力が増強することが判明した。また、胸椎後弯姿勢の人では背筋力がつくと姿勢が良くなることも判明した<sup>(36)</sup>。

重錘を背負って行う背筋運動では、骨粗鬆症患者が運動を行う事で腰背部痛や骨折をおこす危険性が否定できない。それゆえ重錘の重さを軽減することが検討されている。標準運動で用いる最大背筋力の30%負荷に対して、15%負荷、0%負荷における背筋力を比較すると、負荷を減じると得られる背筋力も減じるが、0%負荷でも4ヶ

月間の運動で初期値の 17%の背筋力増加を認めている<sup>(37)</sup>。最も安全と思われる負荷なしの背筋運動についても、骨粗鬆症患者を対象に研究が行われた。対象者を運動群と対照群に分け、4ヶ月後に背筋力、脊柱可動性、QOLを比較している。その結果、脊柱可動性には群間で有意な差は認められなかったが、背筋力と QOL は運動群において対照群よりも有意に高い測定値が得られている<sup>(38)</sup>。

#### 2-4. 閉経後骨粗鬆症患者を対照にしたビタミン D と背筋運動の介入研究

運動療法には筋力増強効果があるが、高齢者の運動後の筋肉では蛋白の合成速度が若年者より遅い<sup>(39)</sup>といわれている。また、高齢者では、ビタミン D 欠乏が年齢に関連した筋力低下の一因となる事が報告されている<sup>(40)</sup>。これまでに、高齢者が運動療法によって獲得できる筋力に、D3 製剤投与がどのような影響を及ぼすかは未だ十分に解明されていない。

D3 製剤と運動療法の介入研究は我々が渉猟しえた範囲では Bunout らが行っている<sup>(41)</sup>。この研究は 70 歳以上で血中 25(OH)D が低値の対象者に、バランス訓練と有酸素運動の有無、D3 製剤投与の有無で 4 群にわけ、大腿四頭筋筋力への影響を調べている。しかし、背筋運動を行った際の背筋力への D3 製剤投与の影響を検討した報告はない。我々は、閉経後骨粗鬆症患者を D3 製剤投与群と対照群にランダムに分けて、同一の背筋運動プログラムを指導して身体検査、背筋力、血液尿生化学データ、QOL 評価を測定することで D3 製剤投与が筋力強化に及ぼす影響を検討した。

## 研究目的

本研究の目的は、骨粗鬆症患者が背筋運動を行う際の活性型ビタミン D3(アルファカルシドール)製剤投与による影響を調べることである。そのため、閉経後骨粗鬆症患者を D3 製剤投与群と対照群に分けて介入試験 4 ヶ月後の背筋力、身体検査、血液尿生化学データ、QOL 評価の変化を調べた。尚、本研究はオープンラベルのランダム化比較試験である。

## 研究方法

当臨床研究は、栗原中央病院倫理委員会の審査、許可を得た後、参加者に十分な説明を行った上で書面による同意を得て行った。実験方法・研究デザインについては UMIN 臨床試験登録システムに登録を行った(登録番号 000003925)。

### 4-1. 対象患者選択基準：

栗原中央病院を骨粗鬆症関連の疾患で受診した患者より研究参加者を募った。対象患者は、55 才以上 75 才以下の閉経後女性で、日本骨代謝学会の診断基準<sup>(42)</sup>を満たす原発性骨粗鬆症患者のなかで、腰椎骨密度における若年成人平均値(young-adult mean、以下 YAM と述べる)が 70%未満、或いは脆弱性骨折の既往がある患者で YAM が 80%未満の患者を対象とした(脆弱性骨折とは、軽微な外力によって生じた非外傷性骨折である。 )。

### 除外基準

①胸腰椎の 3 椎体以上の骨折を認める患者。

②寝たきりなど、著しく身体活動性が低い患者。

③調査開始前6ヶ月以内にD3製剤を内服していた患者。

3椎体以上の著しい脊柱変形のある患者は、背筋運動を行うことが難しいと考え除外した。D3製剤の効果に影響を与える可能性があるため6ヶ月のwash-out期間をおいている。

#### 4-2. 介入試験：

封筒法を用いてD3製剤投与群(以下D3群と述べる)と非投与群(以下対照群と述べる)に分けて同意を得た参加者をランダムに振り分けた。各群で、薬物療法と運動療法を行う前と開始4ヶ月後の変化を検討した。薬物療法で、カルシウム製剤(200mg毎朝)とアレンドロネート製剤(35mg週一回)は両群共(対象者全員)に内服した。D3群にはアルファカルシドール製剤(1.0 $\mu$ g毎朝)を内服してもらった。参加者に、縦120mm、横76mmの手帳を配布して運動や内服ができなかった日を記載してもらった。運動または内服が、期間の2/3以上継続できなかった参加者を脱落症例とした。

#### 4-3. 運動療法：

Itoiら<sup>(36)</sup>の方法に従い指導を行った。腹臥位で腹部に枕を入れ、やや前傾した姿勢から上体を水平に持ちあげる、この姿勢を5秒間保持し、上体を元に戻す(図1)。この操作を10回繰り返す。この運動を4ヶ月間、毎日1セット行うよう指導した。尚、重錘を背負うなどの負荷はかけていない。

#### 4-4. 検討項目

##### 背筋力：

背筋計(フォースゲージ, ZPS-DPU-1000N, IMADA, Japan)を用いて計測を行った。計測は、うつ伏せで殿部から大腿部の真横に上肢を揃え、第4胸椎高位に計測板を当て背屈するアイソメトリックな筋力を計測した(図1)。測定時に検者が参加者に話す「掛け声」は統一した。測定は2回に分けて行ない高い計測値を背筋力の値とした。これを開始前と4ヶ月後で検討した。計測は栗原中央病院の整形外科医師及び、理学療法士が行った。

##### 身体検査：

身長、体重、Body Mass Index(以下BMIと述べる)、Finger-Floor-Distance(以下FFDと述べる)、握力、心拍数について計測を行った。これらを、開始前と4ヶ月後で計測を行い検討した。計測は栗原中央病院の整形外科医師及び、理学療法士が行った。

##### 血液検査：

25(OH)D(基準値9.0~33.9 ng/ml)、1,25(OH)D<sub>3</sub>(基準値20~60 pg/ml)、カルシウム(基準値8.0~10.2 mg/dl)、リン(基準値2.2~4.4 mg/dl)、BUN(基準値7~22 mg/dl)、クレアチニン(基準値0.3~1.2 mg/dl)について開始前と4ヶ月後で測定を行い検討した。

##### 尿検査：

カルシウム、リン、I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド(以下NTxと述べる)について開始前と4ヶ月後で測定を行い検討した。尚、NTx(基準値)は尿を用いた酵素結合免疫吸着測定法で測定を行う骨代謝マーカーである。これは、骨吸収の程度を診る指標であると共に、臨床的にビスフォスフォネートを始めとした骨吸収抑制薬の効果判定を行う指標となるマーカーとして広く用いられている。

#### QOL 評価:

日本骨代謝学会骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表 2000 年版 (以下 JOQOL と述べる) を用いた<sup>(43)</sup>。この評価質問票は日本骨代謝学会が委員会組織で作成した骨粗鬆症患者の QOL 評価表であり評価点は 152 点満点である。日常生活動作の評価を主としており、我が国の生活様式に適合しうるように考えられている点が特徴であり、評価点が高いほど QOL が高い事を表している。この質問票を用いて調査を行い、開始前と 4 ヶ月後の評価点を検討した。

#### 姿勢・脊椎可動性:

スパイナルマウス (Idiag, Volkerswill, Switzerland) を用いて計測を行った。Spinal mouse は、大きさ約 140×110×50 mm、重さ約 240g であり、パーソナルコンピュータ用のマウスより大きい。片手で操作ができパーソナルコンピュータに接続する附属のベースステーションを通じてリアルタイムにデータを表示して記録する装置である。この装置で、第 7 頸椎から第 3 仙椎までの棘突起・脊柱傍線上を軽くなぞる事で脊柱のアライメントを計測することが可能である。屈曲位や伸展位で測定



することにより、屈曲・伸展位でのアライメントや脊柱可動域も測定できる(図2)。X線像とは異なり、骨折部位特定などの情報は得られないが、被爆がなく短時間で測定が可能であり、解析が容易である特徴がある。この装置を用いて、開始前と4ヶ月後の計測値を検討した。

骨密度：

骨塩量測定装置 DCS-900EX (ALOKA, Japan) を用いて腰椎(L2, 3, 4)骨密度の計測を行った。開始前と4ヶ月後で検討した。

4-5. 統計処理：

D3 群と対照群間で、Repeated measures ANOVA の統計方法を使用して5%を有意水準として検定を行った。D3 群と対照群の各群内で基準値と4ヶ月後の値の変化を、対応のある t 検定の統計方法を使用して検定を行った。背筋力の変化は ITT 解析と PP 解析を行ない、その他の検討項目については ITT 解析を行った。ITT 解析はランダム割り付けによる比較性を保証するため多くの臨床試験でメインにする傾向がある。PP 解析は治療法の真の実力を比較した結果が得られるがランダム割り付けが無為になる欠点があり研究的試験で主に用いられる。統計は、GraphPad Prism ver. 5 (GraphPad software, La Jolla, CA) 用いて統計処理を行った。

## 結果

同意を得た研究参加者は、107名であり、D3、対照両群の患者背景因子に有意差は認めなかった(表 1)。研究途中に参加を撤回したのはD3群1名、対照群5名の計6名であり、4ヶ月後に背筋力を計測できた参加者は101名(Intention-to-treat:以下ITTと述べる)であった。その中で、内服または背筋運動訓練が2/3以上継続できなかったのはD3群3名、対照群4名の計7名であった。2/3以上継続した94名がプロトコルを完遂した参加者(Per protocol: 以下PPと述べる)であった(図 3)。

### 5-1. 背筋力増加効果の検討

ITT解析とPP解析で、D3群と対照群で背筋力増加量に有意差を認めなかった(ITT  $p=0.215$ , PP  $p=0.329$ ) (表 2)。平均年齢を四捨五入した、68歳を基準に分けた検討を行うと、年齢68歳未満の症例はD3群が有意水準5%で対照群より背筋力増加量が有意に大きかった(ITT  $p=0.042$ , PP  $p=0.034$ )。68歳以上では、有意差は認められなかった。68歳未満のD3群、68歳以上のD3群と対照群の各群内で有意に背筋力は増加していた(表 3)。尚、68歳未満の参加者は41名であり、D3、対照両群の患者背景因子で年齢とQOL評価において有意差を認めた。年齢はD3群が対照群に比べて有意に低く、QOL評価はD3群が対照群に比べて有意に高かった(表 4)。

### 5-2. その他の項目の検討

その他の項目において、腰椎前弯角の増加が有意水準5%でD3群に高かった(ITT  $p=0.024$ )。骨密度、JOQOL点数は両群内で有意に増加したが、両群間の比較では有意

差は認められなかった。尿中 NTx は両群内で有意に低下したが、両群間の比較では有意差は認められなかった。

1, 25(OH)D は対照群内で有意に増加したが、両群間の比較では有意差は認められなかった。その他の項目において身長、体重、BMI、握力、FFD、心拍数、25(OH)D、カルシウム、リン、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニンについて有意差は認められなかった(表 5 6)。

JOQOL の項目を分けて検討した結果、「痛み」「日常生活動作」「娯楽・社会活動」の項目の得点は D3 群内で有意に増加していたが、両群間の比較では有意差は認められなかった。「姿勢」の項目の得点は対照群内で有意に増加していたが、両群間の比較では有意差は認められなかった。(表 7)

## 考察

本研究では、4ヶ月間の閉経後骨粗鬆症患者の背筋運動訓練を行うことで、全体の解析ではD3群と対照群間で有意差は得られなかった。恣意性が無く、参加者数が偏らずに区切ることができる年齢の平均値でわけて検討した結果、比較的若い(68歳未満)患者では、対照群より、D3製剤投与を投与した群の筋力増加量が有意に高かった。すなわち、60歳後半以前の骨粗鬆症患者が運動を行う際にD3製剤を内服することで、筋力増強効果を得られる可能性を示唆した。

Bunoutらは、前向きランダム化試験において70歳以上で血中25(OH)Dが低値の高齢者に運動介入を行ない、ビタミンD投与群と対照群に分けての検討を行っている。その結果、両群間で大腿四頭筋力の増加に有意差を認めなかったと報告している<sup>(41)</sup>。この結果は、本研究の年齢分けを行った検討の高齢群(68歳以上)における結果に類似していると思われる。筋骨格系のビタミンDレセプター(以下VDRと述べる)は、年齢に伴い減少する<sup>(44)</sup>。すなわち、高齢者にD3製剤を投与してもVDRが減少しており、十分な効果が得られなかった可能性がある。

検討項目において、骨吸収マーカーであるNTxは、両群内で有意に低下しているが両群間では有意差が無かった。運動療法には骨吸収抑制作用があり<sup>(45)</sup>、活性型ビタミンD製剤にも、骨吸収抑制作用があるため<sup>(46)</sup>相乗効果が期待された。しかしながら両群間で有意差が出なかったのは、運動療法とアレンドロネート製剤の効果が強すぎて、D3製剤の効果を隠してしまったと考えられた。

骨粗鬆症の程度を示す脊椎骨密度も、両群内で有意に増加しているが両群間では有意差が無かった。背筋運動の先行研究では、閉経後骨粗鬆症患者の脊椎骨密度は運動によって増加しない事が報告されている<sup>(47)</sup>。本研究において両群の有意な増加は、アレンドロネート製剤の影響が強いと考えられた。

本研究では、D3 製剤投与群で腰椎前弯角の増加が有意に高かった。脊柱変形の要因である背筋の萎縮あるいは筋力低下は、脊柱変形の要因である<sup>(29)</sup>。これは、D3 製剤投与により、脊柱の姿勢に関する筋肉の筋力増強効果が得られ姿勢が改善した可能性を示唆した。しかしながら、胸椎後弯角や仙骨傾斜角には有意な変化が無く、QOL 評価の「姿勢」の項目の改善が得られていない事を勘案すると、今回得られた結果により「姿勢の改善を得た」とは結論しがたい。

Kawate らは、閉経後骨粗鬆症患者に対してアレンドロネート投与群と活性型 D3 製剤投与群にわけて、本研究と同じ QOL 評価表を用いた比較を行っている<sup>(48)</sup>。この研究では、アレンドロネート製剤単独投与群は「痛み」の改善が認められ、D3 製剤単独投与群は「転倒・心理的要素」の項目が改善している。また、Hongo らは、背筋運動を導入した群と対照群を、本研究と同じ QOL 評価表を用いた比較を行った結果、運動介入群は「姿勢」の項目が有意に改善したと報告している<sup>(38)</sup>。本研究でも D3 群は「痛み」「日常生活動作」「娯楽・社会活動」「総合健康度」が、対照群は「痛み」「総合健康度」が初期値よりも 4 ヶ月後に有意に向上している。これら改善項目の違いは研究デザインの違いによるものと考えられるが、それぞれの報告で効果が得られており、

アレンドロネート製剤や D3 製剤の投与、背筋運動は骨粗鬆症患者の QOL 改善に有用である。

#### 本研究の限界と今後の課題

本研究は、2007 年 10 月から 2010 年 7 月の間に参加者を随時募集して 4 ヶ月間の運動と内服の介入を行った。このため、介入時期のずれ、季節の差によって参加者の身体活動量に差が出ることもあり結果に影響を及ぼした可能性がある。身体活動量は高齢であるほど少なく、特に 70 歳以上で顕著に減少する<sup>(49)</sup>との報告があり、身体活動量の調査を並行して行う研究が必要である。

日本人で血中 25(OH)D 濃度が 10ng/ml 以下の症例は大腿骨頸部骨折を頻発する<sup>(50)</sup>との報告がある。初期値で 25(OH)D 濃度が 10ng/ml 以下の明らかなビタミン D 欠乏である参加者は 1 名のみであった。これは本研究が農村部で行われた研究であるため、参加者は農作業など屋外活動時間が長く、日光に多く暴露しており 25(OH)D 濃度が充足した参加者が多かった事が考えられる。本研究は参加者を 25(OH)D 欠乏である患者に絞っていないため、参加者の 25(OH)D 濃度が充足しており D3 投与の著明な効果を示さなかった事が考えられる。この件に関しては食物摂取表での調査を並行して行う研究や、25(OH)D 濃度が低い患者を選んでの研究が必要である。

Dukas らは、D3 製剤投与により高齢者の転倒を防ぐには、512 mg/日以上のカルシウム投与が必要であったと報告している。この中で、D3 製剤投与による十分な筋力増

強効果を得るために 500 mg/日以上のカルシウム投与を併用して行う必要があると述べている<sup>(51)</sup>。本研究では、カルシウム投与量が 200 mg/日であり D3 製剤の十分な効果を得られなかった理由としてカルシウム投与量が少ないためであった可能性がある。しかしながら、アルファカルシドールは消化管でのカルシウム吸収を亢進させるため、カルシウムとアルファカルシドールの併用投与で高カルシウム血症、高カルシウム尿症や尿路結石の危険性が高くなる、本研究ではそれらの副作用を生じた参加者がいなかった。

年齢で症例を分けた背筋力増加量の検討において、有意差が出た 68 歳未満群の参加者は ITT 解析で 41 名と少なく背筋力計測値の偏りを勘案すればサンプルサイズ不足は否めない。さらに D3、対照両群の患者背景因子で年齢と QOL 評価において有意差を認めている。本研究はオープンラベルのランダム化比較試験であり、この結果を強く証明するにはサンプルサイズを上げての 2 重盲検試験を行う必要がある。尚、本研究は介入期間が 4 ヶ月間と比較的短いため、今後長期のフォローアップを検討している。

QOL 評価においてサンプル数が少なくなっている。JOQOL の質問は 38 項目と多く、質問内容に外出回数、行事、旅行など私生活を問う項目がある。このため不十分な回答で提出を行ったり、質問票の提出を行わなかったりした参加者がいたと考えられた。

背筋運動の限界として、上体を挙上できない骨粗鬆症患者の存在が挙げられる。特に全後彎の患者は、胸腰椎の後彎変形に加えて仙骨と骨盤までも後傾しており上体を

水平に挙上することが困難である。今後の課題として後彎変形や脊柱前傾が強い骨粗鬆症患者でも可能な背筋力増強効果のある運動の探索と、その運動に D3 製剤を併用した場合の効果の検証が必要である。



## 結論

閉経後骨粗鬆患者が、短期間(4ヶ月)に行う背筋運動訓練において、68歳未満の患者は、カルシウムとアレンドロネート製剤投与に、活性型D3製剤投与を併用する事で、更なる背筋力増強効果が得られる。

閉経後骨粗鬆患者が、短期間(4ヶ月)に行う背筋運動訓練において、カルシウムとアレンドロネート製剤投与に、活性型D3製剤投与を併用する事で腰椎前弯角が増加する。

## 謝辞

本研究を行うに当たり、ご協力をいただいた皆様に深く感謝申し上げます。

ご指導を賜りました東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座整形外科学分野

井樋栄二教授、岸本光司助教。

研究及び臨床にご助言を頂きました、早坂弘司先生、大泉晶先生、善積祐介先生、高

橋光浩先生はじめ栗原中央病院医局の皆様。

計測を行うにあたってご協力頂きました栗原中央病院 リハビリ科、臨床検査科、放

射線科、整形外科外来スタッフの皆様。