

## 運動器疾患としての骨粗鬆症の病態と治療

宮腰 尚久

秋田大学大学院医学系研究科 整形外科学講座

(accepted 8 May 2022)

### Pathological condition and treatment of osteoporosis as a locomotor disease

Naohisa Miyakoshi

*Department of Orthopedic Surgery, Akita University Graduate School of Medicine*

**Key words** : osteoporosis, pharmacotherapy, postural deformity, quality of life, spine surgery

#### はじめに

代謝性骨疾患である骨粗鬆症の治療は、従来、骨代謝にターゲットを絞った薬物療法に重点が置かれてきた。そのために、薬物療法には膨大な臨床試験に基づく豊富なエビデンスが存在する。しかし、実臨床で問題となるのは、骨折に伴う痛みや脊柱変形による身体機能の低下などの運動器の障害である。骨粗鬆症を克服するには、薬物療法によって骨強度を増加させるだけでなく、運動器の障害にも着目した包括的な対策が必要である。

本稿では、われわれが行ってきた運動器疾患としての骨粗鬆症の病態解明と治療に関する基礎・臨床研究を概説する。これまでの研究には、海外を含む学外の研究者との共同研究も含まれるが、本稿では、秋田大学整形外科が単独で行ってきた研究のみを紹介する。

#### 基礎研究

##### 1. 各種の実験骨粗鬆症モデルによる研究

動物を用いる実験骨粗鬆症モデルでは、ヒトに生じるさまざまな原因による骨粗鬆症を再現することにより、組織学的・生化学的な病態の解明や各種の治療効果の検証が可能である。なかでも、新規の骨粗鬆症治療薬の有効性や既存の治療法に対する新たな効果の検討には、実験骨粗鬆症モデルによる研究は欠かすことができない。実験骨粗鬆症モデルによる研究結果は、臨床でも仮説どおりの骨粗鬆症治療を行い得るか否かの理論的根拠となる。

われわれは、さまざまな病態による骨量減少の違いを解明するために、主にラットを用いて、卵巣摘除、ステロイド投与、糖尿病誘発、ビタミンC欠乏、アジュバント関節炎、坐骨神経切除による不動化、尾部懸垂による非加重などの骨粗鬆症モデルを作製し、それぞれのモデルにおける骨量減少のパターンを検討してきた。さらに、これらのモデルに対するテリパラチド、各種のビスホスホネート、活性型ビタミンD<sub>3</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>、選択的エストロゲン受容体モジュレーターなどの効果を検証してきた。その際、すべての研究において骨形態計測の手法による組織学的な検討を行い、必要に応じて骨強度試験や血清・尿を用いた生化学的な検討も行った。以下に、その一部として、テリパラチド、ビスホスホネート、活性型ビタミンD<sub>3</sub>に関する研究の概略を述べる。

---

Corresponding Author : Naohisa Miyakoshi  
Department of Orthopedic Surgery, Akita University  
Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-  
8543, Japan  
Tel : +81-18-884-6148  
Fax : +81-18-836-2617  
E-mail : miyakosh@doc.med.akita-u.ac.jp  
令和4年2月16日 秋田医学会教授就任特別講演

## 2. テリパラチドを用いた研究

テリパラチドは、84個のアミノ酸からなる副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) のN端側から34個のアミノ酸で構成されるPTH (1-34) 製剤である。テリパラチドには骨形成促進作用を有するという特性があるため、臨床では、骨量の増加や骨折の抑制以外にも、さまざまな効果が期待できる。そこでわれわれは、各種の実験骨粗鬆症モデルに対し、① テリパラチドによる骨動態や骨梁構造の変化<sup>1-5)</sup>、② 骨質の変化<sup>9,10)</sup>、③ 骨切り術後の骨癒合促進<sup>6)</sup>、④ 骨と人工骨(ハイドロキシアパタイト)との癒合促進<sup>7)</sup>、⑤ 骨切り術に併用する場合の適切な投与時期<sup>8)</sup>、⑥ 運動療法との併用効果<sup>11,12)</sup>などの検討を行ってきた(表1)。これらの研究結果と同様な知見は、その後、臨床例からも得られるようになった。なかでも、骨癒合の促進効果や運動療法との併用による有効性が確認できたことは、骨折後や骨切り術後の安静期間の短縮や身体機能を維持するための運動療法を奨励することの理論的根拠となっている。

基礎研究の成果が臨床応用として結実したもののひとつに、非定型大腿骨骨折に対するテリパラチドの適用がある。非定型大腿骨骨折は、骨粗鬆症患者にビスホスホネートなどを長期に投与した際に生じる希な合併症であるが、本骨折は複数回の手術でも治癒しないことがある極めて難治な骨折である。テリパラチドの骨癒合促進効果は、非定型大腿骨骨折の治療にも貢献できると予測されたため、われわれは、この仮説を臨床例で証明した<sup>13)</sup>。テリパラチドが非定型大腿骨骨折の治療に有効であることを示したわれわれの論文は、*Journal of Bone and Mineral Metabolism* の Excellent Paper Award に選ばれるとともに、米国内分泌学会等による「閉経後骨粗鬆症の診断と治療のガイドライン」<sup>14)</sup>にも引用された。

## 3. ビスホスホネートを用いた研究

破骨細胞機能を強力に抑制する各種のビスホスホネートは、安価であることもあり世界中で最も頻用されている骨粗鬆症治療薬である。ただし、実臨床では、さまざまな疑問に遭遇する。例えば、① 骨に蓄積性があ

表1. われわれの実験骨粗鬆症モデルに対するテリパラチドを用いた研究

報告者(年)	薬剤	実験モデル	主な目的	主な結果
Miyakoshi N. (1996) <sup>1)</sup>	TPTD	GC 投与ラット	骨組織と骨形成・吸収マーカーに対する効果	骨形成促進による骨量増加
Tsuchida T, <i>et al.</i> (2000) <sup>2)</sup>	TPTD	DM ラット	骨梁構造に対する効果	骨梁構造が回復
Tsuchida T, <i>et al.</i> (2001) <sup>3)</sup>	TPTD	OVX ラット	骨梁構造に対する効果	骨梁構造が回復
Suzuki K, <i>et al.</i> (2003) <sup>4)</sup>	TPTD	DM ラット	インスリン併用による骨梁構造に対する効果	インスリン併用のほうが有効
Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2004) <sup>5)</sup>	TPTD	OVX + NX 不動化ラット	骨梁構造に対する効果	骨梁構造が回復
Nozaka K, <i>et al.</i> (2008) <sup>6)</sup>	TPTD	OVX ラットに対する骨切り術	骨癒合に対する効果	骨髄細胞の構成が変化し骨癒合が促進
Kamo K, <i>et al.</i> (2010) <sup>7)</sup>	TPTD	OVX ラットに対する骨切り術	手術部位に使用する HA と骨の癒合効果	HA と骨の癒合が促進
Tsuchie H, <i>et al.</i> (2013) <sup>8)</sup>	TPTD	OVX ラットに対する骨切り術	術前後の投与による TPTD の骨癒合効果の違い	術前投与で効果が出やすい
Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2019) <sup>9)</sup>	TPTD	VC 欠乏ラット	TPTD 治療における VC の必要性	VC 併用により骨質が改善
Ohuchi K, <i>et al.</i> (2019) <sup>10)</sup>	TPTD	DM マウス	骨密度・骨強度・骨質に対する効果	骨密度と骨強度を改善
Sato C, <i>et al.</i> (2021) <sup>11)</sup>	TPTD	OVX + TS 非荷重ラット	TPTD と運動の併用効果	併用により骨量と筋量が増加、脂肪量減少
Abe K, <i>et al.</i> (2022) <sup>12)</sup>	TPTD	DM ラット	TPTD と運動の併用効果	併用により骨密度・骨強度・骨梁構造が改善

TPTD, テリパラチド; GC, グルココルチコイド; DM, 糖尿病; OVX, 卵巣摘除; NX, 坐骨神経切断; HA, ハイドロキシアパタイト; VC, ビタミン C; TS, 尾部懸垂

るビスホスホネートの長期休薬後の骨組織の変化<sup>15,16)</sup>, ② ビスホスホネートが持つとされる鎮痛作用と骨組織の変化との関連<sup>17,21)</sup>, ③ 骨切り術や骨接合術において, 骨リモデリングを抑制するビスホスホネートが手術部位に与える影響<sup>18,20)</sup>, ④ 加齢とともに増加するビタミンC不足などの状態でも有効性を発揮できるか<sup>19)</sup> などである。なかでも, ビスホスホネートが骨切り術や骨接合術後の骨癒合を抑制しないことや鎮痛効果を有することが基礎研究で証明できれば, 実臨床での運動器疾患としての骨粗鬆症対策に大きく貢献できる。われわれは, これらのビスホスホネートに纏わる疑問に対しても, 各種の実験骨粗鬆症モデルを用いて検証してきた(表2)。これらの研究成果は, 臨床におけるビスホスホネートに関する諸問題の解決に役立っている。

#### 4. 活性型ビタミンD<sub>3</sub>を用いた研究

近年, 骨粗鬆症とサルコペニアが合併する病態はオステオサルコペニアと呼ばれるようになった。オステオサルコペニア対策には, 骨のみでなく骨格筋にも作用する骨粗鬆症治療薬が望まれるが, その候補がビタミンDとその誘導体である。これまでの臨床における仮説として, 活性型ビタミンD<sub>3</sub>が持つ骨折抑制効果には, 骨に対する直接作用のほかに, ビタミンD受容体を持つ骨格筋などを介する転倒予防効果も関与しているのではないかというものがある。さらに, 骨格筋にも作用する薬剤であれば, 運動療法との併用でさらなる効果を発揮する可能性もある。そこでわれわれは, 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤のアルファカルシドールとエルデカルシトールの骨と骨格筋の両方に対する効果を, ささまざまな実験骨粗鬆症モデルで検討した(表

表2. われわれの実験骨粗鬆症モデルに対するビスホスホネートを用いた研究

報告者(年)	薬剤	実験モデル	主な目的	主な結果
Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2001) <sup>15)</sup>	INC	OVX ラット	脛骨海綿骨に対する INC の長期休薬効果	用量依存性に効果が持続
Tamura Y, <i>et al.</i> (2001) <sup>16)</sup>	INC	OVX ラット	椎体海綿骨に対する INC の長期休薬効果	用量依存性に効果が持続
Segawa T, <i>et al.</i> (2013) <sup>17)</sup>	MIN	急性疼痛誘発ラット	MIN の鎮痛効果	鎮痛効果あり
Aonuma H, <i>et al.</i> (2014) <sup>18)</sup>	ALN	老齢ラットに対する骨切り術	LIPUS 併用による骨癒合促進効果	LIPUS は骨癒合に有効, ALN は骨減少の抑制に有効
Segawa T, <i>et al.</i> (2016) <sup>19)</sup>	MIN	VC 欠乏ラット	MIN 治療における VC の必要性	VC 併用により骨密度と骨強度が改善
Kawano T, <i>et al.</i> (2017) <sup>20)</sup>	ALN	GC 投与ラットに対する骨切り術	LIPUS 併用による骨癒合促進効果	LIPUS と ALN の併用で骨癒合が促進
Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2018) <sup>21)</sup>	MIN	慢性疼痛誘発ラット	MIN の鎮痛効果	鎮痛効果あり

INC, インカドロネート; OVX, 卵巣摘除; MIN, ミノドロネート; ALN, アレンドロネート; LIPUS, low-intensity pulsed ultrasound (低出力超音波パルス); VC, ビタミンC; GC, グルココルチコイド

表3. われわれの実験骨粗鬆症モデルに対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>を用いた研究

報告者(年)	薬剤	実験モデル	主な目的	主な結果
Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2010) <sup>22)</sup>	ALF	GC 投与ラット	骨と骨格筋への効果	骨と骨格筋の両方に有効
Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2010) <sup>23)</sup>	ALF	OVX ラット	骨と骨格筋への効果	骨と骨格筋の両方に有効
Kinoshita H, <i>et al.</i> (2016) <sup>24)</sup>	ELD	GC 投与ラット	骨と骨格筋への効果	骨と骨格筋の両方に有効
Akagawa M, <i>et al.</i> (2018) <sup>25)</sup>	ALF	DM ラット	有酸素運動との併用効果	運動の併用は骨と骨格筋の両方に有効
Ono Y, <i>et al.</i> (2018) <sup>26)</sup>	ELD+MIN	関節炎ラット	骨と骨格筋への効果	骨に有効, 骨格筋への効果なし
Ono Y, <i>et al.</i> (2019) <sup>27)</sup>	ELD+MIN	関節炎ラット	骨微細構造への効果	骨微細構造を改善

ALF, アルファカルシドール; GC, グルココルチコイド; OVX, 卵巣摘除; ELD, エルデカルシトール; DM, 糖尿病; MIN, ミノドロネート

3)<sup>22-27)</sup>。最近の研究では、例えば糖尿病モデルラットにアルファカルシドールと有酸素運動の併用療法を行うと、血糖値や骨密度に対して良い効果があるだけでなく、筋の同化遺伝子が刺激され、逆に異化遺伝子が抑制される現象が、各単独療法よりも著明にみられることが明らかとなっている<sup>25)</sup>。

これらの基礎研究の結果をもとに、ヒトの骨格筋に対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の効果も検討してきた。そのひとつに、閉経後骨粗鬆症患者を対象としたランダム化比較試験によって、エルデカルシトール投与後には体幹筋力や動的座位バランス力が改善することを明らかにした研究がある<sup>28)</sup>。この研究での座位バランスの評価には、秋田大学理工学研究所と共同開発した動的座位バランス測定装置を用いた<sup>28)</sup>。この研究の結果は、骨と骨格筋の両方に有効性を持つビタミンDとその誘導体は、すべての人の運動器の健康に対しても役立つ可能性を示唆している。そこでわれわれは、次に、企業と共同で一般人向けの「ビタミンDサブ

リ馒头」を開発し商品化した<sup>29)</sup>。この商品は、秋田大学の医理工連携ブランドロゴマークを得ている。

## 臨床研究

### 1. 高齢者脊柱後弯変形の病態解明

運動器疾患としての骨粗鬆症の臨床において、椎体骨折に由来する脊柱後弯変形は永続するさまざまな障害を引き起こす。ただし、高齢者の脊柱後弯変形には椎体骨折以外の要因も関与する。われわれは、このような高齢者に生じる脊柱後弯変形の病態に関する多くの問題を提起し、これらを解明するための研究を行ってきた(表4)。

脊柱の後弯が増強すると、慢性の腰背部痛が生じ、多くの日常生活動作が障害されるが、さらに体形の変化による精神的なストレスなども伴うことにより生活の質(quality of life: QOL)が低下する。このようなQOLの低下には個人差があるが、われわれは、その

表4. われわれの高齢者脊柱後弯変形の病態解明に関する研究

Research question	Answer	関連研究の報告者(年)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊柱後弯の原因は？</li> <li>● 最も悪影響のある変形は何か？</li> <li>● 後弯による歩行障害の原因は？</li> <li>● サルコペニアとの関連は？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 背筋力の低下が主因である</li> <li>● 全後弯変形である</li> <li>● 腰椎後弯と伸展制限である</li> <li>● 強い関連がある</li> </ul>	Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2003) <sup>30)</sup> Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2010) <sup>31)</sup> Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2011) <sup>32)</sup> Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2013) <sup>33)</sup> Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2021) <sup>34)</sup> Kudo D, <i>et al.</i> (2018) <sup>35)</sup> Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2019) <sup>36)</sup> Ono Y, <i>et al.</i> (2020) <sup>37)</sup> Kudo D, <i>et al.</i> (2020) <sup>38)</sup> Kudo D, <i>et al.</i> (2021) <sup>39)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊柱後弯によるQOL低下に影響する因子は？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腰椎可動性と背筋力の低下である</li> </ul>	Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2005) <sup>40)</sup> Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2007) <sup>41)</sup> Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2020) <sup>42)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊柱後弯と転倒・腹部症状との関連は？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊柱後弯の増強はバランス障害と転倒を増加させ、胃食道逆流症の誘因となる</li> </ul>	Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2009) <sup>43)</sup> Ishikawa Y, <i>et al.</i> (2009) <sup>44)</sup> Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2010) <sup>45)</sup> Tsuchie H, <i>et al.</i> (2011) <sup>46)</sup> Ishikawa Y, <i>et al.</i> (2013) <sup>47)</sup> Ishikawa Y, <i>et al.</i> (2017) <sup>48)</sup> Tsuchie H, <i>et al.</i> (2019) <sup>49)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 健常者と骨粗鬆症患者の脊柱後弯の違いは？</li> <li>● 脊柱後弯は人種で差があるのか？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 骨粗鬆症患者では筋力低下の影響が大きい</li> <li>● 白人では胸椎後弯が、アジア人では腰椎後弯が増強しやすい</li> </ul>	Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2015) <sup>50)</sup> Hongo M, <i>et al.</i> (2012) <sup>51)</sup> Kasukawa Y, <i>et al.</i> (2017) <sup>52)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 脊柱後弯矯正手術は健常者のレベルまでQOLを改善するのか？</li> <li>● 脊柱後弯予防のための適切な運動療法は？</li> <li>● 長範囲固定術後の上位隣接椎体骨折のリスク因子は？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術でQOLは改善するが、健常者レベルには達しない</li> <li>● 等尺性背筋運動が有効である</li> <li>● 術前のT1 pelvic angleである</li> </ul>	Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2007) <sup>53)</sup> Miyakoshi N, <i>et al.</i> (2017) <sup>54)</sup> Hongo M, <i>et al.</i> (2005) <sup>55)</sup> Hongo M, <i>et al.</i> (2007) <sup>56)</sup> Unoki E, <i>et al.</i> (2019) <sup>57)</sup> Ishikawa Y, <i>et al.</i> (2019) <sup>58)</sup> Kikuchi K, <i>et al.</i> (2021) <sup>59)</sup>



低下の程度は脊柱の後弯部位によって異なることを明らかにした。すなわち、胸椎の後弯が増強した変形よりも腰椎の後弯が増強した変形のほうが、QOLが低下しやすい<sup>30,41)</sup>。また、その後の研究で、骨粗鬆症患者のQOLの低下には、脊柱後弯の増強とともに背筋力の低下や脊柱可動性の減少も大きく関与することが判明した<sup>41)</sup>。筋力や可動性がQOLに影響することを明らかにしたわれわれの研究は、その後の骨粗鬆症に対する運動療法の発展に大きく寄与している。

さらに、脊柱後弯変形が生じると、矢状面バランスの異常により転倒しやすくなるが、われわれは、胸椎よりも腰椎の後弯が増強したほうが立位時の重心動揺が大きくなることを報告した<sup>44)</sup>。実際に、転倒歴の有無と脊柱アライメントとの関係を検討してみたところ、転倒歴のある人は、ない人よりも腰椎後弯角が有意に大きかった<sup>45)</sup>。また、腰椎後弯角は、転倒恐怖感はあるが転倒歴がない人よりも、実際に転倒歴がある人のほうが有意に大きかった。これらの結果から、転倒恐怖感があっても腰椎後弯が増強していなければ、

実際には転倒しにくいのではないかと考えられる。

一方で、脊柱後弯変形は内臓器の障害も引き起こす。胸椎後弯が増強すれば胸部が圧迫されて呼吸器障害が生じる可能性があるが、腰椎後弯の増強に伴って腹部が圧迫されれば、胃食道逆流症などの消化器症状が生じやすくなる。われわれの検討では、さまざまな因子を用いた多変量解析の結果、腰椎の骨折椎体数と腰椎後弯角の増加が、骨粗鬆症患者における胃食道逆流症のリスク因子であった<sup>43)</sup>。

## 2. 椎体圧潰に対する後方単独進入による前方支柱再建法の開発

骨粗鬆症性椎体骨折に対する絶対的な手術適応は、麻痺と脊柱の支持機構が破綻している有症状の偽関節である。これらに次ぐ手術適応は、治療抵抗性の疼痛、高度な椎体圧潰、日常生活に支障をきたす椎体骨折由来の脊柱後弯・後側弯変形である。椎体骨折は、脊椎損傷の観点からみれば、脊柱前方部分の機能が破綻した状態であるため、多くの手術例では前方支柱の再建

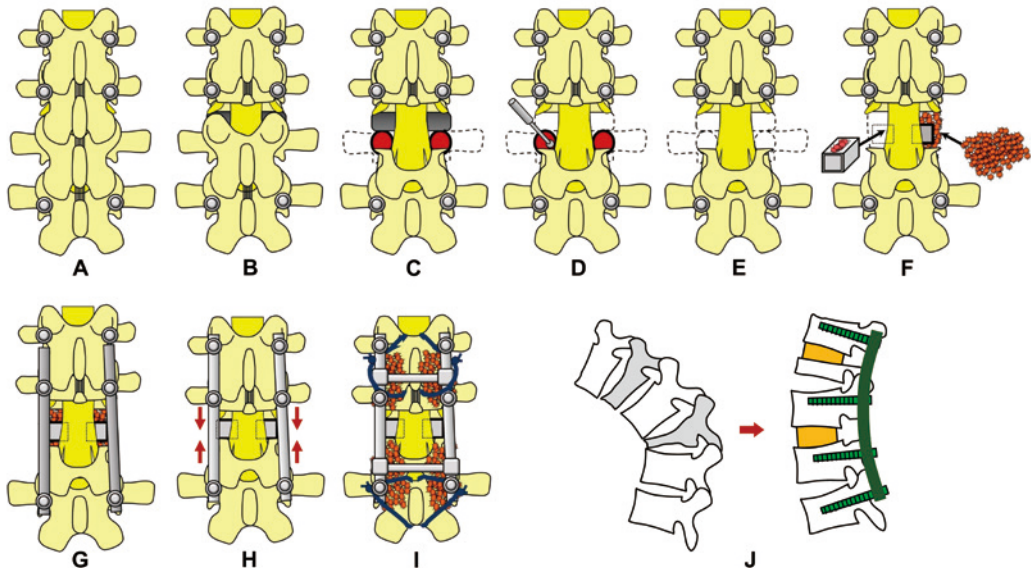


図1. PAVREC®の術式

脊柱の後方からアプローチして椎弓根スクリーを設置する (A)。圧潰椎体と上下 (または上方) の椎間板を経椎弓根的に掘削・切除する (B~E)。局所から採骨した自家骨を粉碎して腔内に移植し、2個の大型直方体ケージを設置する (F)。ロッドを設置し、圧迫力をかけて脊柱を短縮することで後弯を矯正する (G, H)。左右のロッドをクロスリングで繋ぎ、固定上下端の椎弓下に通したポリエチレン製のテープを後方インストゥルメントに締結して補強し、椎間関節周囲に骨移植を行う (I)。以上の操作で前方支柱の再建と脊柱後弯の矯正が可能である (J)。

PAVREC®: posterior-approach vertebral replacement with rectangular parallelepiped cages

が必要となる。

従来、椎体置換術などの前方支柱再建法は、後腹膜アプローチによる前方進入経路で行われてきた。しかし、多くの脊椎外科医は背部からの後方進入手術に慣れているため、後方単独進入でも可能な前方支柱再建法を開発する必要がある。われわれは、独自の術式として、2個の大型直方体ケージを用いた後方単独進入による前方支柱再建法である PAVREC® (posterior-approach vertebral replacement with rectangular parallel-epiped cages) (図1)<sup>60)</sup>を開発し普及に努めてきた。PAVREC®は、腰椎変性疾患の手術に頻用される後方経路腰椎椎体間固定術 (posterior lumbar interbody fusion: PLIF) の手技の応用で施行可能であり、下位胸椎から腰椎すべてに対応できるという利点がある。本法では、上下の椎間板と椎体を亜全摘してケージで置換した場合には椎体置換術となり、椎体を上方の椎間板とともに部分切除した場合にはケージを用いた骨切り術となる。PAVREC®は特殊な器械を必要とせず、使い慣れた PLIF 用の器械のみで施行可能な術式であ

る。

### 3. 脊柱変形に対する長範囲固定術

高齢の骨粗鬆症患者では、椎体骨折だけでなく、多椎間の椎間板や椎間関節の変性を伴うことによって高度な脊柱変形が生じることも多いが、このような症例には、胸椎から骨盤までの長範囲の矯正固定術が必要である。その際、かつては大きな侵襲を伴っていた多椎間の前方支柱再建は、さまざまな新技術の導入により徐々に低侵襲化してきている。特に、小切開・小展開による側方経路腰椎椎体間固定術 (lateral lumbar interbody fusion: LLIF) の手技が普及しはじめてからは、椎体終板を広い面積で支えることができる専用のケージを用いることにより、従来よりも前方手技の低侵襲化、手術時間の短縮、確実な矯正が得られるようになった (図2)。

しかし、骨粗鬆症患者では、長範囲固定術後に上位隣接椎体骨折が高頻度に生じてしまうという新たな問題が生じるようになった。われわれは、豊富な自験例

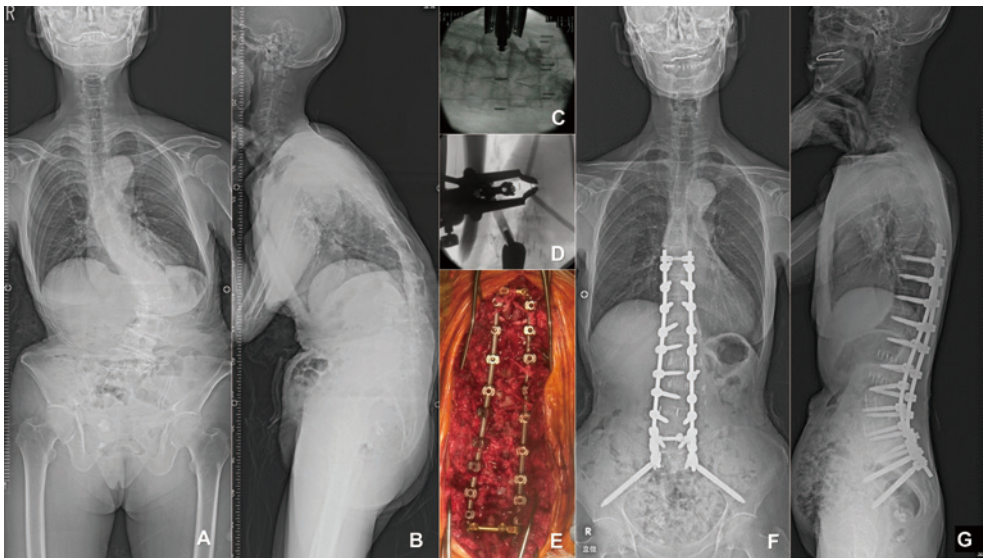


図2. 骨粗鬆症患者の脊柱後側弯変形に対する胸椎から骨盤までの長範囲矯正固定術 (多椎間 LLIF と後方インストゥルメンテーションの併用)

術前の立位全脊柱単純 X 線正面・側面像 (A, B). 側方経路による椎体間ケージ挿入時の術中透視正面・側面像 (C, D). 後方インストゥルメンテーション設置後の術中写真 (E). 術後の立位全脊柱単純 X 線正面・側面像 (F, G).

多椎間 LLIF を用いた長範囲の矯正固定術は、高度な脊柱変形を 3 次元的に矯正することで正常姿勢に戻すことができる。

LLIF: lateral lumbar interbody fusion

を用いた研究から、このような上位隣接椎体骨折が生じるリスク因子が術前の T1 pelvic angle (TPA) というパラメーターであることを同定した<sup>59)</sup>。今後は、この知見をもとに、TPA の値によって固定範囲を代えることで上位隣接椎体骨折を予防したいと考えている。

### おわりに

2015 年の国連サミットで採択された「持続可能な開発目標 (Sustainable Development Goals : SDGs)」のひとつである「すべての人に健康と福祉を」を念頭に置いて骨粗鬆症対策を考える場合、特定のハイリスク患者に薬物療法を徹底するよりも、全人的な観点からのオステオサルコペニア対策に重点を置くべきである。高齢化率が上昇し続ける今後の社会において、少ない医療資源に依存せずに健康寿命を延ばすための条件は、高齢者ができるだけ長く自立した生活を送れるようになることである。そのためには、運動機能の維持に必須である骨と骨格筋を対象とした研究をさらに推進する必要がある。SDGs の期限となる 2030 年までに、オステオサルコペニアを制圧するための何らかの戦略を確立したい。

### 文 献

- 1) Miyakoshi, N. (1996) Preventive effects of intermittent administration of human parathyroid hormone on steroid-induced osteopenia in rats. *J. Orthop. Sci.*, **1**, 318-328.
- 2) Tsuchida, T., Sato, K., Miyakoshi, N., Abe, T., Kudo, T., Tamura, Y., Kasukawa, Y. and Suzuki, K. (2000) Histomorphometric evaluation of the recovering effect of human parathyroid hormone (1-34) on bone structure and turnover in streptozotocin-induced diabetic rats. *Calcif. Tissue Int.*, **66**, 229-233.
- 3) Tsuchida, T., Miyakoshi, N., Kudo, T., Tamura, Y., Kasukawa, Y., Suzuki, K. and Sato, K. (2001) Restoring effect of human parathyroid hormone (1-34) on trabecular connectivity in ovariectomized rats. *Tohoku J. Exp. Med.*, **194**, 213-221.
- 4) Suzuki, K., Miyakoshi, N., Tsuchida, T., Kasukawa, Y., Sato, K. and Itoi, E. (2003) Effects of combined treatment of insulin and human parathyroid hormone (1-34) on cancellous bone mass and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone*, **33**, 108-114.
- 5) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Itoi, E., Tsuchida, T., Tamura, Y., Kudo, T., Suzuki, K., Seki, A. and Sato, K. (2004) Effects of h-PTH on cancellous bone mass, connectivity, and bone strength in ovariectomized rats with and without sciatic-neurectomy. *J. Orthop. Res.*, **22**, 457-464.
- 6) Nozaka, K., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Maekawa, S., Noguchi, H. and Shimada, Y. (2008) Intermittent administration of human parathyroid hormone enhances bone formation and union at the site of cancellous bone osteotomy in normal and ovariectomized rats. *Bone*, **42**, 90-97.
- 7) Kamo, K., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Nozaka, K., Sasaki, H. and Shimada, Y. (2010) Intermittent weekly administration of human parathyroid hormone (1-34) improves bone-hydroxyapatite block bonding in ovariectomized rats. *J. Bone Miner. Metab.*, **28**, 634-640.
- 8) Tsuchie, H., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Aonuma, H. and Shimada, Y. (2013) Intermittent administration of human parathyroid hormone before osteosynthesis stimulates cancellous bone union in ovariectomized rats. *Tohoku J. Exp. Med.*, **229**, 19-28.
- 9) Miyakoshi, N., Fujii, M., Kasukawa, Y. and Shimada, Y. (2019) Impact of vitamin C on teriparatide treatment in the improvement of bone mineral density, strength, and quality in vitamin C-deficient rats. *J. Bone Miner. Metab.*, **37**(3), 411-418.
- 10) Ohuchi, K., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Segawa, T., Kinoshita, H., Sato, C., Fujii, M. and Shimada, Y. (2019) Effects of teriparatide on bone in autochthonous transgenic model mice for diabetes mellitus (Akita mice). *Osteoporos. Sarcopenia*, **5**, 109-115.
- 11) Sato, C., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., et al. (2021) Teriparatide and exercise improve bone, skeletal muscle, and fat parameters in ovariectomized and tail-suspended rats. *J. Bone Miner. Metab.*, **39**, 385-395.
- 12) Abe, K., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Nozaka, K., Tsuchie, H., Sato, C., Saito, H., Shoji, R. and Shimada, Y. (2022) Effects of teriparatide and low-intensity aerobic exercise on osteopenia in type 2 diabetes mellitus rats. *J. Bone Miner. Metab.*, **40**, 229-239.
- 13) Miyakoshi, N., Aizawa, T., Sasaki, S., Ando, S.,

- Maekawa, S., Aonuma, H., Tsuchie, H., Sasaki, H., Kasukawa, Y. and Shimada, Y. (2015) Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide. *J. Bone Miner. Metab.*, **33**, 553-559.
- 14) Camacho, P.M., Petak, S.M., Binkley, N., *et al.* (2020) American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr. Pract.*, **26**(Suppl 1), 1-46.
- 15) Miyakoshi, N., Sato, K., Tamura, Y., Tsuchida, T., Kudo, T. and Kasukawa, Y. (2001) Evaluation of long-term sequential changes in bone mass and strength following withdrawal of incadronate disodium (YM175) in ovariectomized rats. *J. Orthop. Sci.*, **6**, 167-176.
- 16) Tamura, Y., Miyakoshi, N., Itoi, E., Abe, T., Kudo, T., Tsuchida, T., Kasukawa, Y. and Sato, K. (2001) Long-term effects of withdrawal of bisphosphonate incadronate disodium (YM175) on bone mineral density, mass, structure, and turnover in the lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *J. Bone Miner. Res.*, **16**, 541-549.
- 17) Segawa, T., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Aonuma, H., Tsuchie, H. and Shimada, Y. (2013) Analgesic effects of minodronate on formalin-induced acute inflammatory pain in rats. *Biomed. Res.*, **34**, 137-141.
- 18) Aonuma, H., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Kamo, K., Sasaki, H., Tsuchie, H., Segawa, T. and Shimada, Y. (2014) Effects of combined therapy of alendronate and low-intensity pulsed ultrasound on metaphyseal bone repair after osteotomy in the proximal tibia of aged rats. *J. Bone Miner. Metab.*, **32**, 232-239.
- 19) Segawa, T., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Aonuma, H., Tsuchie, H. and Shimada, Y. (2016) Combined treatment with minodronate and vitamin C increases bone mineral density and strength in vitamin C-deficient rats. *Osteoporos. Sarcopenia*, **2**, 30-37.
- 20) Kawano, T., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., *et al.* (2017) Effects of combined therapy of alendronate and low-intensity pulsed ultrasound on metaphyseal bone repair after osteotomy in the proximal tibia of glucocorticoid-induced osteopenia rats. *Osteoporos. Sarcopenia*, **3**, 185-191.
- 21) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Suzuki, M., Tsuchie, H., Sato, C., Kawano, T., Akagawa, M., Ono, Y. and Shimada, Y. (2018) Analgesic effects of minodronate in a rat chronic pain model. *Biomed. Res.*, **39**, 261-268.
- 22) Miyakoshi, N., Sasaki, H., Kasukawa, Y., Kamo, K. and Shimada, Y. (2010) Effects of a vitamin D analog, alfacalcidol, on bone and skeletal muscle in glucocorticoid-treated rats. *Biomed. Res.*, **31**, 329-336.
- 23) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Maekawa, S., Nozaka, K., Noguchi, H. and Shimada, Y. (2010) Effects of alfacalcidol on muscle strength, muscle fatigue, and bone mineral density in normal and ovariectomized rats. *Biomed. Res.*, **31**, 273-279.
- 24) Kinoshita, H., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Sakai, S., Shiraishi, A., Segawa, T., Ohuchi, K., Fujii, M., Sato, C. and Shimada, Y. (2016) Effects of eldcalcitol on bone and skeletal muscles in glucocorticoid-treated rats. *J. Bone Miner. Metab.*, **34**, 171-178.
- 25) Akagawa, M., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., *et al.* (2018) Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats. *PLoS One*, **13**, e0204857.
- 26) Ono, Y., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Nagasawa, H., Tsuchie, H., Akagawa, M., Nagahata, I., Yuasa, Y., Sato, C. and Shimada, Y. (2018) Effects of eldcalcitol and ibandronate on secondary osteoporosis and muscle wasting in rats with adjuvant-induced arthritis. *Osteoporos. Sarcopenia*, **4**, 128-133.
- 27) Ono, Y., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., *et al.* (2019) Micro-CT imaging analysis for the effects of ibandronate and eldcalcitol on secondary osteoporosis and arthritis in adjuvant-induced arthritis rats. *Biomed. Res.*, **40**, 197-205.
- 28) Saito, K., Miyakoshi, N., Matsunaga, T., Hongo, M., Kasukawa, Y. and Shimada, Y. (2016) Eldcalcitol improves muscle strength and dynamic balance in postmenopausal women with osteoporosis: an open-label randomized controlled study. *J. Bone Miner. Metab.*, **34**, 547-554.
- 29) 藤井 昌, 宮腰尚久, 大湾一郎, 川村大介, 高桑昌幸, 粕川雄司, 島田洋一 (2021) 天然型ビタミンD (コレカルシフェロール) 含有饅頭による血清 25 (OH) D 濃度改善の試み. 日本骨粗鬆症学会雑誌 **7**, 59-67.



- 30) Miyakoshi, N., Itoi, E., Kobayashi, M. and Kodama, H. (2003) Impact of postural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, **14**, 1007-1012.
- 31) Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y., Nozaka, K. and Shimada, Y. (2010) Spinal alignment and mobility in subjects with chronic low back pain with walking disturbance : a community-dwelling study. *Tohoku J. Exp. Med.*, **221**, 53-59.
- 32) Miyakoshi, N., Hongo, M., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y. and Shimada, Y. (2011) Prevalence, spinal alignment, and mobility of lumbar spinal stenosis with or without chronic low back pain : a community-dwelling study. *Pain Res. Treat.*, **2011**, 340629.
- 33) Miyakoshi, N., Hongo, M., Mizutani, Y. and Shimada, Y. (2013) Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. *J. Bone Miner. Metab.*, **31**, 556-561.
- 34) Miyakoshi, N., Hongo, M. and Shimada, Y. (2021) Long-term changes in lean mass in postmenopausal women and the effects of osteoporosis pharmacotherapy : a 10-year longitudinal study. *Osteoporos. Sarcopenia*, **7**, 30-35.
- 35) Kudo, D., Miyakoshi, N., Hongo, M., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y., Fujii, M. and Shimada, Y. (2018) mRNA expressions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6 in paraspinal muscles of patients with lumbar kyphosis : a preliminary study. *Clin. Interv. Aging*, **13**, 1633-1638.
- 36) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Hongo, M., Ishikawa, Y., Kudo, D., Kijima, H., Kimura, R., Ono, Y., Takahashi, Y. and Shimada, Y. (2019) Lumbar spinal stenosis associated with progression of locomotive syndrome and lower extremity muscle weakness. *Clin. Interv. Aging*, **14**, 1399-1405.
- 37) Ono, Y., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Akagawa, M., Kimura, R., Nagahata, I., Yuasa, Y., Sato, C. and Shimada, Y. (2020) Diagnosis of presarcopenia using body height and arm span for postmenopausal osteoporosis. *Clin. Interv. Aging*, **15**, 357-361.
- 38) Kudo, D., Miyakoshi, N., Hongo, M., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y. and Shimada, Y. (2020) Impact of sagittal spine-pelvis-leg alignment and muscle strength on quality of life and low back pain in rural Japanese community-dwelling middle-aged and elderly persons. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.*, **33**, 263-268.
- 39) Kudo, D., Miyakoshi, N., Hongo, M., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y., Mizutani, T., Mizutani, Y. and Shimada, Y. (2021) Impact of appendicular and trunk skeletal muscle mass and back extensor strength on sagittal spinal alignment in Japanese women without vertebral fracture. *Osteoporos. Sarcopenia*, **7**, 36-41.
- 40) Miyakoshi, N., Hongo, M., Maekawa, S., Ishikawa, Y., Shimada, Y., Okada, K. and Itoi, E. (2005) Factors related to spinal mobility in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, **16**, 1871-1874.
- 41) Miyakoshi, N., Hongo, M., Maekawa, S., Ishikawa, Y., Shimada, Y. and Itoi, E. (2007) Back extensor strength and lumbar spinal mobility are predictors of quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, **18**, 1397-1403.
- 42) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Hongo, M., Ishikawa, Y., Kudo, D., Kimura, R., Ono, Y. and Shimada, Y. (2020) Locomotive syndrome is associated with health-related quality of life and low back pain in the elderly, including individuals more than 80 years old. *Prog. Rehabil. Med.*, **5**, 20200029.
- 43) Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Sasaki, H., Kamo, K. and Shimada, Y. (2009) Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, **20**, 1193-1198.
- 44) Ishikawa, Y., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Hongo, M. and Shimada, Y. (2009) Spinal curvature and postural balance in patients with osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, **20**, 2049-2053.
- 45) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Hongo, M., Ishikawa, Y., Noguchi, H., Kamo, K., Sasaki, H., Murata, K. and Shimada, Y. (2010) Relationships between falls, spinal curvature, spinal mobility and back extensor strength in elderly people. *J. Bone Miner. Metab.*, **28**, 82-87.
- 46) Tsuchie, H., Fukata, C., Takahashi, K., Miyakoshi, N., Kobayashi, A., Kasukawa, Y., Shimada, Y. and Inoue, H. (2011) Impact of lumbar kyphosis on gastric myoelectrical activity and heart rate variability in a model using flexion posture in healthy young adults. *Biomed. Res.*, **32**, 271-278.
- 47) Ishikawa, Y., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Hongo, M.

- and Shimada, Y. (2013) Spinal sagittal contour affecting falls : Cut-off value of the lumbar spine for falls. *Gait Posture*, **38**, 260-263.
- 48) Ishikawa, Y., Miyakoshi, N., Hongo, M., Kasukawa, Y., Kudo, D. and Shimada, Y. (2017) Relationships among spinal mobility and sagittal alignment of spine and lower extremity to quality of life and risk of falls. *Gait Posture*, **53**, 98-103.
- 49) Tsuchie, H., Miyakoshi, N., Masutani, N., Takahashi, K., Kobayashi, A., Hongo, M., Kasukawa, Y., Inoue, H. and Shimada, Y. (2019) Impact of spinal kyphosis on gastric myoelectrical activity in elderly patients with osteoporosis. *Biomed. Res.*, **40**, 215-223.
- 50) Miyakoshi, N., Hongo, M., Kobayashi, T., Abe, T., Abe, E. and Shimada, Y. (2015) Improvement of spinal alignment and quality of life after corrective surgery for spinal kyphosis in patients with osteoporosis : a comparative study with non-operated patients. *Osteoporos. Int.*, **26**, 2657-2664.
- 51) Hongo, M., Miyakoshi, N., Shimada, Y. and Sinaki, M. (2012) Association of spinal curve deformity and back extensor strength in elderly women with osteoporosis in Japan and the United States. *Osteoporos. Int.*, **23**, 1029-1034.
- 52) Kasukawa, Y., Miyakoshi, N., Hongo, M., Ishikawa, Y., Kudo, D., Suzuki, M., Mizutani, T., Kimura, R., Ono, Y. and Shimada, Y. (2017) Age-related changes in muscle strength and spinal kyphosis angles in an elderly Japanese population. *Clin. Interv. Aging*, **12**, 413-420.
- 53) Miyakoshi, N., Shimada, Y., Kasukawa, Y., Saito, H., Kodama, H. and Itoi, E. (2007) Total dorsal ramus block for the treatment of chronic low back pain : a preliminary study. *Joint Bone Spine*, **74**, 270-274.
- 54) Miyakoshi, N., Kudo, D., Hongo, M., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y. and Shimada, Y. (2017) Comparison of spinal alignment, muscular strength, and quality of life between women with postmenopausal osteoporosis and healthy volunteers. *Osteoporos. Int.*, **28**, 3153-3160.
- 55) Hongo, M., Itoi, E., Sinaki, M., Shimada, Y., Miyakoshi, N. and Okada, K. (2005) Effects of reducing resistance, repetitions and frequency of back strengthening exercise in healthy young women : a pilot study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **86**, 1299-1303.
- 56) Hongo, M., Itoi, E., Sinaki, M., Miyakoshi, N., Shimada, Y., Maekawa, S., Okada, K. and Mizutani, Y. (2007) Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis : a randomized controlled trial. *Osteoporos. Int.*, **18**, 1389-1395.
- 57) Unoki, E., Miyakoshi, N., Abe, E., Kobayashi, T., Abe, T., Kudo, D. and Shimada, Y. (2019) Sacropelvic fixation with S2 alar iliac screws may prevent sacroiliac joint pain after multisegment spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*, **44**, E1024-E1030.
- 58) Ishikawa, Y., Miyakoshi, N., Kobayashi, T., Abe, T., Kijima, H., Abe, E. and Shimada, Y. (2019) Activities of daily living and patient satisfaction after long fusion for adult spinal deformity : a retrospective study. *Eur. Spine J.*, **28**, 1670-1677.
- 59) Kikuchi, K., Miyakoshi, N., Abe, E., Kobayashi, T., Abe, T., Kinoshita, H., Kimura, R. and Shimada, Y. (2021) Proximal junctional fracture and kyphosis after long spinopelvic corrective fixation for adult spinal deformity. *J. Orthop. Sci.*, **26**, 343-347.
- 60) Suzuki, T., Abe, E., Miyakoshi, N., Murai, H., Kobayashi, T., Abe, T., Kikuchi, K. and Shimada, Y. (2013) Posterior-approach vertebral replacement with rectangular parallelepiped cages (PAVREC) for the treatment of osteoporotic vertebral collapse with neurological deficits. *J. Spinal Disord. Tech.*, **26**, E170-E176.