

〔症例〕 ビスホスホネート長期服用例に発生した 非定形大腿骨骨幹部骨折の検討

野 中 秀 規 土 屋 恵 一 北 崎 等
米 田 みのり 新 井 玄

(2013年4月1日受付, 2013年7月1日受理)

要 旨

ビスホスホネート製剤は、強力な骨吸収抑制効果を有する薬剤であり、骨粗鬆症の治療及び予防の第一選択薬として広く用いられている。

近年、長期間にわたるビスホスホネート治療例で大腿骨転子下から骨幹部にかけての骨折発生が報告され、非定形大腿骨骨折 (atypical femoral fracture, AFF) と呼ばれている。

当院において経験したビスホスホネート製剤長期服用中のAFFの手術症例について受傷契機、ビスホスホネート製剤の種類、内服期間、前駆症状の有無、髓内骨化の有無、骨密度について検討を行った。

対象は5例6肢であり、ビスホスホネート製剤の5年以上に渡る長期内服を行い、いずれも軽微な外傷を契機に受傷していた。骨折部の骨化が著しい症例が多く、手術に工夫を要した。術後経過は全症例において良好であった。

骨粗鬆症患者に対し、より安全な治療を行うために、長期間のビスホスホネート製剤投与は慎重に行ない、また、5年以上の長期投与例には休薬や薬剤変更も一考の余地があると考えられた。

Key words: 非定形大腿骨骨幹部骨折 (Atypical femoral shaft fracture), ビスホスホネート (Bisphosphonates)

I. 緒 言

ビスホスホネート製剤は、強力な骨吸収抑制効果を有する薬剤であり、骨粗鬆症の治療及び予防の第一選択薬として広く用いられている。

近年、長期間にわたるビスホスホネート治療例で大腿骨転子下から骨幹部にかけての骨折発生が報告され、非定形大腿骨骨折 (atypical femoral fracture, AFF) と呼ばれている。

当院において経験したビスホスホネート製剤長

期服用中の非定形大腿骨骨幹部骨折の手術症例5例6肢について検討を行ったので報告する

II. 対象と方法

対象は2007年12月から2012年9月までの5年間に当科において手術を行った5例6肢である。全例女性で骨折時年齢は平均78歳であった。これらにつき、骨密度の指標であるYAM (young adult mean) 値比、ビスホスホネート製剤の種類、

千葉県立佐原病院整形外科

Hideki Nonaka, Keiichi Tsuchiya, Hitoshi Kitazaki, Minoru Yoneda and Gen Arai: Atypical diaphyseal femoral fractures during long-term use of bisphosphonates.

Department of Orthopaedic Surgery, Chiba Prefectural Sawara Hospital, Katori 287-0003.

Phone: 0478-54-1231. Fax: 0478-54-4497. E-mail: bob52jp@yahoo.co.jp

Received April 1, 2013, Accepted July 1, 2013.

内服期間，受傷契機，前駆症状の有無，髓内骨化の有無を検討した。

Ⅲ. 結 果

症例の内訳を表1に示す。

骨密度は測定例全例でYAM値比47%~69%と低下していた。ビスホスホネート製剤は第2世代のアレンドロネートが4例に5年~10年間と第3世代のリセドロネートが1例に7年間以上（正確な開始時期不明）使用されていた。

受傷契機はいずれも軽微な外傷であった。前駆症状は，2例3肢に認め，いずれもわずくような軽微な疼痛であった。画像上髓内骨化は全例に認められた。このうち髓内が骨化により占拠されたものは3肢に認められた。手術は全例に順行性髓内釘を用いて施行し，術後経過はいずれも疼痛消

失，受傷前とほぼ同様の歩行能力が獲得され，良好であった。

代表症例を供覧する。79歳女性，主訴は右大腿部痛，平成24年5月，自宅にて躓き発症した。同日当院へ救急搬送され入院となった。既往歴は骨粗鬆症，貧血，高脂血症があり，リセドロネートを7年以上内服していた。

初診時レントゲンでは，非定形大腿骨骨幹部骨折に特徴的な横骨折と髓内骨化像が認められた（図1）。

入院4日後に順行性髓内釘を用いて手術を行った。術中所見として骨折部髓内は骨化により閉鎖しており，ガイドワイヤー挿入時に工夫を要した（図2）。髓内の骨硬化により骨折部近位側・遠位側ともに閉鎖していたため，ガイドワイヤーの近位骨片からの刺入部位はコントロール困難であった。遠位骨片への刺入部も髓内と皮質との変化が

表1 症例の内訳

症例	性別	年齢	YAM値比 (%)	BP製剤	内服期間	受傷契機	前駆症状	髓内骨化
1-1	F	79	47	Risedronate	7年以上	躓いて受傷	あり	あり
1-2	F	80		中止後4カ月		足を捻る	あり	あり
2	F	58	-	Alendronate	10年	脚立1段より転落	なし	あり
3	F	64	-	Alendronate	7年	立位から転倒	あり	あり
4	F	78	69	Alendronate	7年	足を捻る	なし	軽度あり
5	F	71	62	Alendronate	5年以上	なし	なし	軽度あり



図1 受傷後Xp像。AFFに特徴的な骨折部髓内骨化と横骨折といった所見を示している。



図2 術後Xp像。髓内骨化とbowingにより手術時ガイドワイヤーの安定と遠位骨片への刺入部位を固定することが困難であった。



図3 対側受傷前Xp像(左), CT coronal像(右)。著しい髄内骨化が確認できる。

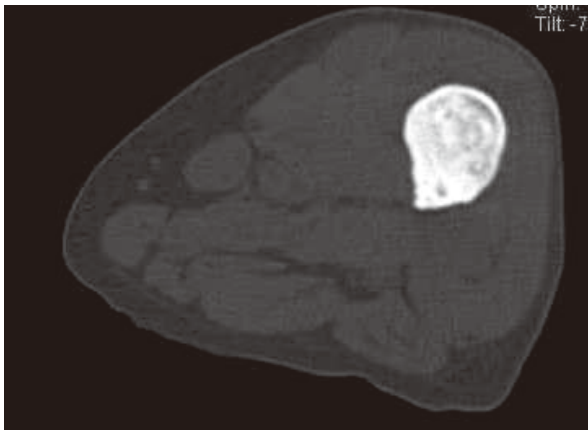


図4 対側CT axial像。髄内骨化により髄腔が占拠されている。

確認できない状態であったため、イメージを頻回に用いて刺入部位の調整とスプーン状のネイルをてことして用いることで骨片の仮固定を行った。

術後経過は良好であり、術後25日にシルバーカー歩行となりリハビリ病院へ転院となった。

その後同一症例の対側に非定形大腿骨骨折が発生した。主訴は左大腿部のうずくような痛み。平成24年9月、右大腿骨術後4カ月時の外来にて数日前からの左大腿部痛を訴えた。受診5日後、立位時に足を捻り疼痛出現し歩行困難となった。同日救急搬送され入院となった。

発症前後のレントゲン像では、受傷前レントゲン(図3)にて大腿骨骨幹部の髄内骨化と外側の



図5 対側術後Xp像。

不全骨折を認めた。

CT像でも著明な髄内骨化が確認され(図4)、骨折部の近位端遠位端ともに骨化により髄内は閉鎖していた。

入院2日後に手術を行った。手術は前回同様順行性髄内釘を使用した(図5)。その後リハビリを行い、ADLは受傷前と比較しほぼ低下なく退院した。

IV. 考 察

非定形大腿骨骨幹部骨折には以下の特徴がある。受傷機転としての明らかな外傷を認めない例や立位からの転倒など、軽微な外傷による。骨折は小転子遠位部直下から顆上部直上までに生じ、横骨折か、短い斜骨折像を呈し、粉碎骨折はない。また、両側皮質を貫通する完全骨折で内側スパイクを認めることがある。不全骨折の場合は外側のみに生じる、等の特徴的所見を認める[1]。

本症例においても、いずれも上記の特徴をみたしていた。

海外ではビスホスホネート製剤が骨吸収を強く抑制するため、微少ダメージの蓄積により長期投与ではfrozen boneをきたし、逆に骨折のリスクを増やすのではないかと懸念が開発当初からあり、ビスホスホネート製剤の至適投与期間を知るべく、いくつかの臨床試験が行われている[2]。

ビスホスホネート製剤はその作用機序として、破骨細胞にアポトーシスを惹起して、破骨細胞性骨吸収を協力的に抑制することにより、その結果、骨形成も抑制されるに至り、低骨代謝回転となる[3]。

ビスホスホネート治療の継続期間は1～3年で十分であり、それ以上の長期間、ビスホスホネート製剤を投与することは、むしろ、過剰投与となる可能性があるとの提言もある[4]。

また、5年間のビスホスホネート製剤投与後に投与を中止しても、その骨折予防効果は減弱しないとの報告もある[5]。

しかし、ビスホスホネートとAFFの関連について最終的な結論は出ていない[6]。

今回、5年間以上のビスホスホネート製剤長期内服患者でのAFFを5例経験した。全例で内服期間は5年間以上であり、全例軽微な外傷を契機に発症していた。髓内骨化の著しい症例は、手術に前述のような工夫を要した。

ビスホスホネート製剤の5年間以上にわたる長期投与への安全性は確立しておらず、さらなる検討が望まれる。数年間の内服で骨内へのビスホスホネート製剤移行が十分であり、その後数年以上にわたり効果が維持されるのであれば、副作用発生を考えても必要以上のビスホスホネート製剤長期投与は不必要である可能性がある。5年間投与後に投与中止しても骨折予防効果が減弱しないのであれば、投与中止後の経過観察や薬剤変更により、当初の投薬目的である骨粗鬆症治療のフォローも可能であると考えられる。

また、非定形大腿骨骨幹部骨折の画像所見や前駆症状が出現した症例に対しては、患者のADLも考慮し予防的な手術[7]やテリパラチド等への切り替えも考慮すべきと考える。

SUMMARY

Bisphosphonates, which possess powerful bone resorption inhibition effect, are widely used as the first choice in the treatment and prevention of osteoporosis.

Recently, femoral fractures have been shown to occur in patients who underwent long-term bisphosphonate therapy. These fractures, which extend from below the trochanter to the diaphyseal femur, are called atypical femoral fractures (AFF). We examined the cases of surgeries performed at our hospital for AFF occurring because of long-term bisphosphonate use in terms of the following: cause of fracture, bisphosphonate type, administration period, prodromes, marrow ossification, and bone density.

The subjects were 5 patients (6 limbs). All the subjects had been using bisphosphonates for 5 years or more and had fractures due to slight injuries. Many patients presented with marked ossification at the fracture site, which required a special approach during surgery. The postoperative outcomes were favorable in all cases.

Caution should be exercised when treating osteoporosis patients, especially when prescribing long-term bisphosphonate therapy. Further, drug withdrawal or change of drugs need to be considered for patients who have been taking the drug for 5 years or more.

文 献

- 1) Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-94.
- 2) Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in order women. *JAMA* 2011; 305: 783-9.
- 3) 萩野 浩, 林原雅子, 清水正人. ビスホスホネートによる非定形大腿骨骨折. *臨整外* 2012; 47: 774-7.
- 4) 齊尾武郎. 逆説的な薬: 長期投与で骨折を招くビスホスホネート. *臨床評価* 2008; 35: 625-32.
- 5) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *NEJM* 2004; 350: 1189-99.
- 6) Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761-71.
- 7) Das De S, Setiobudi T, Shen L. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 679-86.