

# 宮崎整形外科研究会誌

第 27 号 2022

宮崎整形外科懇話会

# 論文目次

## 第 83 回宮崎整形外科懇話会 ( 日時：令和 3 年 12 月 24 日 (土) 場所：宮崎県医師会館 )

|   |              |
|---|--------------|
| 大腿骨近位部骨折における DPCII 越えの検討～転院調整はどこで滞っているのか？             | 井上三四郎 … 1    |
| Morel-Levallee lesion の 1 例                           | 戸田 雅、ほか … 4  |
| 私の日常診療における診断エラー                                       | 井上三四郎 … 6    |
| 原発性骨粗鬆症に対するロモズマブからデノスマブでの後治療の実臨床成績の検討<br>-前治療の影響も含めて- | 小牧 亘、ほか … 11 |

## 第 84 回宮崎整形外科懇話会 ( 日時：令和 3 年 6 月 4 日 (土) 場所：宮崎県医師会館 )

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| 脆弱性骨折に対する当院の二次骨折予防の取り組みについて | 小牧 亘、ほか … 18  |
| 大腿骨転子部骨折術後患者の 10 年生存率       | 柏木 悠吾、ほか … 21 |
| Oxford UKA の経験と考察           | 石田翔太郎、ほか … 23 |
| ロボット支援 TKA の設置正確性           | 小島 岳史、ほか … 26 |
| 当院における人工膝関節感染に対する加療と検討      | 石原 和明、ほか … 29 |

# 大腿骨近位部骨折における DPC II 越えの検討

## ～転院調整はどこで滞っているのか？

県立宮崎病院 整形外科 井上三四郎

### 1 緒言

#### 1-1 II 越え

大腿骨近位部骨折は、臨床上最も重要な骨折の一つである。病院機能分担が進んだ現在、通常患者は急性期機能病院に搬送され、速やかに手術が行われた後に回復期機能病院へ転院する。当院は宮崎県の中核病院として高度急性期及び急性期医療を提供しており、大腿骨近位部骨折患者を積極的に受け入れている。

わが国では急性期病院の約 80% が包括医療制度である diagnosis procedure combination (以下 DPC) の下で医療を行っており<sup>5</sup>、当院もその例に漏れない。DPC では短期入院により経済的インセンティブが発生するため、長期入院は経営的に敬遠される。当院でも、全国的平均入院日数である入院期間 II を超えないように (以下 II 越え)、病棟師長を通して現場に注意勧告がなされている。全国的にも、II 越えの問題は病院経営的な観点から注目度が高い。他分野では消化器がん患者での II 越えを検討した文献もあるが<sup>6</sup>、大腿骨近位部骨折のそれは涉猟しえなかった。

#### 1-2 入院から転院までの一連の流れ

大腿骨近位部患者の大部分は、急性期病院から回復期病院へ転院する。当院における転院までの主な手順は以下のとおりであり、これは 10 年来変わっていない。

- ①救急隊や前医が入院先を選定する
- ↓
- ②主治医が耐術性を評価し手術を行う
- ↓
- ③主治医が医療連携室 (以下連携室) へ転院調整を依頼する
- ↓
- ④連携室が他院 (あるいは施設へ) へ転院調整を開始する
- ↓
- ⑤転院が実現する、

である。つまり、転院プロセスには 5 つのステップと 4 つの待機時間が存在することになり、4 つにセグメンテーションすることができる。この 4 つのセグメントを、各々を手術待機日数、転院調整依頼待機日数、転院調整開始待機日数、転院待機日数と定義すると、それ毎にタイムラグが生じ得る (図 1)。

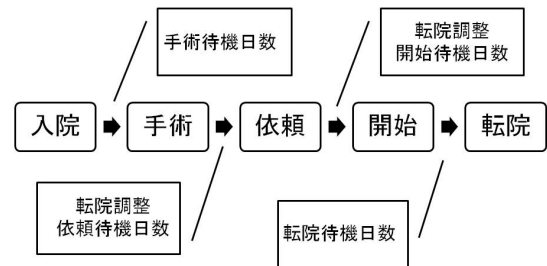


図1

#### 1-3 目的

本稿の目的は、当院の大腿骨近位部骨折の II 越えの現状について調査し、どこ段階で転院調整が躓いているかについて検討を加えることである。

#### 1-4 DPC

ここで、DPC について簡単に説明しておく<sup>5</sup>。各診断群分類コードごとに平均入院日数の 25% タイル値である第 I 日、平均入院日数である第 II 日、平均入院日数 + 2 SD (標準偏差) である第 III 日が決定される。包括医療においては各々の日を境として 1 日当たりの請求点数が定められており、第 III 日を超えた場合には出来高算定となる。手術を行った大腿骨近位部骨折の診断群コードは 160800xx01xxxx である。現在、入院期間 I : 1 日目～12 日目 点数: 2,521 点/日、入院期間 II : 13 日目～23 日目 点数: 1,863 点/日、入院期間 III : 24 日目～60 日目 点数: 1,584 点/日と定められている。つまり入院 24 日目を以降に転院した患者は II 越えとなる。

## 2 対象と方法

### 2-1 対象

2020 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに当院を受診した大腿骨近位部骨折患者を対象とした。このうち、保存治療、他科への転科症例、インプラント周囲骨折を除外した 101 骨折を対象とした。なお、時期を開けての両側骨折は 1 例あり、別個に数えた。

患者の平均年齢は  $82.7 \pm 8.3$  (67~100) 歳、性別は男性 28 人女性 73 人であった。全例が整形外科入院となり整形外科医が主治医となった。週末及び祝日の入院は 29 例であった。既存合併症の評価に汎用される Charlson comorbidity index は平

均  $1.4 \pm 1.6$  (0~7) 点であった。骨折の診断は、大腿骨頸部骨折 41 例、転子部骨折 60 例であった。治療は、骨接合術 54 例、人工骨頭置換術 37 例 (人工股関節全置換術も含む) であった。

## 2-2 方法

以上の症例について、入院日数が 24 日以上症例を II 越え群、入院日数が 23 日以内症例を II 以内群と定義した。以下の 3 つの検討を行った。

検討 1: 全例の在院日数や II 越え群の割合を調査した。これをほぼ同時期の整形病棟の全疾患を対象とした II 越えの割合とも比較した。加えて、転院先も調査した。

検討 2: II 越え群において、転院調整が滞っている段階を同定するために、両群の各待機日数を比較検討した。なお、主治医が連携する前に既に病棟看護師や連携室が調整を開始している場合、転院調整開始待機日数は 0 日とした。

検討 3: II 越え群において、転院が遅延した原因を調査した。統計: 統計ソフトには EZR4 もしくは js STAR を使用した。単変量解析はフィッシャー直接確率計算法もしくはスチューデントの t 検定を行った。P<0.05 を有意差ありとした。

## 3 結果

### 3-1 検討 1

在院日数を図 2 に示す。平均在院日数は  $21.9 \pm 8.5$  (6~61) 日であり、最頻値は 18 日であった。DPC 的には、入院期間 I 4 例、II 64 例、III 32 例、III 越え 1 例であり、II 越え群は 33 例 (33/101, 32.7%) であった。24 日目での転院、すなわちわずか 1 日のみ II 越えした症例 (換言すれば 1 日短縮できていれば II 越えを免れた症例) が 7 例 (6.8%) 存在した。ほぼ同時期の令和 2 年度 (2020 年 4 月から 2021 年度) の 6 階西病棟 (整形外科メインの病棟) では、II 越え群の割合は 56.5% (326/577) であり、大腿骨近位部患者の II 越え群は有意に少なかった (P<0.01)。大腿骨近位部骨折術後患者 101 例の転院先は、施設 6 例、医療機関 91 例、自宅 4 例であり、大多数が回復期病棟をはじめとした病院であった。

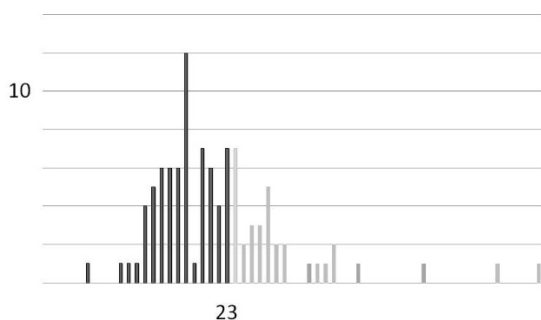


図 2

### 3-2 検討 2

各待機日数を表 1 に示す。4 つの中で転院待機日数は飛びぬけて長かった。II 越え群では、手術待機日数、転院調整依頼待機日数、転院待機日数が有意に長期化していた。

表 1

|                | 全体                 | II 越え              | II 以内              | P 値       |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| 手術待機日数         | 2.9±3.0<br>(0~18)  | 4.4±4.3<br>(0~18)  | 2.2±1.8<br>(0~8)   | 0.000362  |
| 転院調整<br>依頼待機日数 | 4.2±6.9<br>(0~46)  | 8.0±10.3<br>(0~46) | 2.3±3.2<br>(0~10)  | 0.0000643 |
| 転院調整<br>開始待機日数 | 1.2±1.3<br>(0~7)   | 1.5±1.6<br>(0~7)   | 1.1±1.2<br>(0~5)   | 0.213     |
| 転院待機日数         | 12.5±5.7<br>(1~35) | 15.7±7.1<br>(3~35) | 11.0±4.0<br>(1~21) | 0.0000545 |

### 3-3 検討 3

II 越え群 33 例の理由は、医学的理由 22 例、非医学的理由 11 例であった。医学的理由の内訳 (重複あり) は、非整形的なものとしては肺炎 5 例、尿路感染症 3 例、硬膜外水腫・TIA・齲歯・急性胆嚢炎・胃潰瘍・急性心不全・虚血性心疾患・薬疹・帯状疱疹・糖尿病・貧血・不明熱 各 1 例であった。整形的なものとしては免荷 4 例・橈骨骨頭骨折/骨挫傷 2 例 腓骨神経麻痺・膝偽痛風・脛骨骨挫傷・抜糸 各 1 例であった。このうち、7 例 (尿路感染 2 例、TIA、尿路感染+小脳出血、上室性頻脈、誤嚥性肺炎、糖尿病の血糖コントロール各 1 例) では、術前合併症のため手術が遅延した。

## 4 考察

### 4-1 本検討のまとめ

当院における大腿骨近位部骨折の II 越えを調査したところ、全体の約 1/3 であった。II 越え群は、早期手術が行われず、医師が転院調整を依頼した日が遅く、医療連携室が転院調整開始後に転院するまでの日数が長期化していた。

### 4-2 入院日数短縮への提言

#### 4-2-1 概略

入院日数を単なる数字とみなして、シンプルに考える。II 越えを減少させるためには、4 つのセグメントのうち手術待機日数、転院調整依頼待機日数、転院待機日数の 3 つを減少させればよい。つまり、急性期病院が手術と転院調整を早期に行い、後方病院が迅速に転院を了承すれば解決する。

#### 4-2-2 手術待機日数は短縮している

早期手術はガイドラインでも推奨されており、当院でも以前より検討を重ねてきた<sup>2, 3</sup>。コロナ禍のために当院の転子部骨折の術前待機期間は 3 日以上減少し<sup>2</sup>、頸部骨折を含めた本検討でも全国平均を上回っている。現時点ではこの問題は既にクリアしている。

#### 4-2-3 転院調整依頼待機日数の短縮化には着手済み

転院調整依頼が遅れる理由として、主治医が周術期合併症などの医学的理由から意図的に調整をしない場合と単に依頼を忘れていた場合がある。前者は許容されようが、後者はそうではないであろう。現時点でも、主治医の連絡前に既に病棟看護師や連携室が調整を始めている症例は散見されるが、術直後から自動的に転院調整が行われるようにクリティカルパスに組み込めば、後者は予防可能である。この問題に対しては既に病棟看護師がパス改訂に着手しており、この問題も既に解決しつつある。

#### 4-2-4 転院待機日数は改善の余地があるも現場任せでは困難

術後から転院までの待機日数と比べて格段に長い。そのためここにターゲティングを行い、艇入れすべきである。この日数を短縮するには、後方病院の充実が不可欠である。現実的には行うべきではないものの、後方病院さえ整備されればほとんどの整形疾患は日帰りもしくは一泊入院で対応可能という意見もあり<sup>1)</sup>、後方病院が果たす役割は極めて大きい。換言すれば、II越えか否かの律速段階は後方病院次第である。抜糸（実際にはテープ除去も多い）や免荷を含めた整形的処置は、後方病院が整形外科の場合に対応可能であろう。また、後方病院が内科ならば、肺炎などの内科的治療も後方病院で行うことも検討すべきであろう。いずれにしろ、後方病院の問題は現場で働く一介の整形外科医や看護師レベルで解決可能な話ではない。当院と後方病院の幹部どおしのトップ会談で解決していくべき問題である。

#### 4-2-5 現場＝整形外科病棟ができる事

最後に入院日数 24 日、つまりわずか 1 日のみ延長し II 越えとなった症例が 7 例あったことには触れなければならない。この事実は主治医を含む医療者が II 越えを強く意識していないことを示唆している。仮にこれらの症例において 1 日転院が早かったと仮定した場合、II 越えは 25.7%(26/101)まで減少する。つまり、II 越えは 1/3 から 1/4 に縮小する試算となる。もっとも、日々の業務に追われている主治医や病棟看護師に、II 越えを意識させることは困難である。なぜならば、「入院 23 日と 24 日の違い」など臨床的には実感できないからである。経営的に確実に存在するその差異に関しては、医事課から積極的に告知を行い連携室はこの期限内への転院を計画すべきであろう。

#### 4-3 本検討の限界

II 越えをアウトカムとした点が挙げられる。病院経営上の本来の目標は、経常収益を上げ経常費用を抑えることにより経常利益を黒字にすることである<sup>4)</sup>。II 越えが減少しても経常利益が増加しなければ本末転倒である。空床が多ければその分収益は減収するわけであり、本来はそのバランスを計算するべきである。

#### 4-4 今後の展望

大腿骨近位部骨折の地域連携クリティカルパスは全国的に整備されており、本骨折は DPC 制度の優等生といえる。当院でも本骨折の II 越えの割合は 1/3 であり、整形外科全体の II 越えの割合を大きく下回っていた。大腿骨近位部骨折においては、少し頑張れば II 越えを脱しそうな症例のみに着手し 1/4 程度までを目標とすれば十分であろう。経営改善の観点からは、他疾患の II 越えの現状を把握した上で問題点を洗い出し、可能な患者には Patient flow management を積極的に導入していく方が効果的である<sup>4)</sup>。

## 5 結語

転院調整は以下の順番で滞っていた；術後に連携室が動き出してから実際に転院するまでの期間＞手術から連携室に依頼するまでの期間＞入院から手術までの期間。

## 6 文献

- 1 佛淵孝夫。どこまで入院期間を短縮できるのか？骨・関節・靭帯 17:971-975,2004
- 2 井上三四郎。コロナ禍が当院の大腿骨転子部骨折の術前待機日数に与えた影響 宮崎整形外科研究会雑誌 26:4-5,2021。
- 3 井上隆広ほか。宮崎県中核病院における大腿骨転子部骨折早期手術の検討—医療資源の似た 2 つの病院での比較。骨折 42: 200-202, 2020。
- 4 小松本悟。医業収支と経常収支がしめすもの。病院 80:633-636,2021
- 5 小森博達。DPC(diagnosis procedure combination)の成り立ちと変遷。MB Orthop32 : 42-48,2019
- 6 大塚眞哉ほか。胃癌・大腸癌における DPC 入院期間 II 越えの現状と課題。日本医療マネジメント学会雑誌 19:16-19,2018

# Morel-Levallee lesion の 1 例

藤元総合病院 整形外科 戸田 雅 矢野浩明 泉 俊彦

## 緒言

Morel-Levallee lesion (以下 MLL) は高エネルギー外傷によって皮膚と皮下脂肪組織間で生じる degloving 損傷であり、その頻度は稀である。今回我々は交通外傷後発症した MLL の 1 例を経験したので報告する。

## 症例提示

症例：57 歳男性

主訴：交通外傷後の右臀部・右下腿の疼痛

現病歴：自転車走行中に自動車に追突され受傷、前医受診した。初期対応では後頭部と左肘の擦過傷のみで重篤な外傷ないとして帰宅となったが、住所の関係で受傷翌日に今後のフォロー目的で当科紹介受診となった。

既往歴・基礎疾患：なし

身体所見：後頭部擦過傷、左肘擦過傷を認めたがいずれも出血を認めなかった。体動により眩暈、嘔気を認めた。

画像所見：単純 X 線写真で肘関節、大腿骨近位の明らかな骨折所見は認めなかった。頭部 CT で頭蓋内の異常所見は指摘されなかった。

経過：初診時に眩暈、嘔気を認め、本人も希望されたため脳神経外科へ紹介し、頭部 CT 撮影されたが異常所見を指摘されなかった。外来での経過観察を継続する方針とした。しかし受傷 5 日に右臀部と右下腿の疼痛を主訴として来院した。身体所見として右臀部皮下血腫と大転子圧痛、右下腿腫脹を認めた。骨盤骨折を疑い CT を撮影したが骨折所見なく、臀部皮下血腫の診断で 1 週間の左下肢免荷とした。その後も右臀部の腫脹は増悪し、受傷 13 日から発熱を認め、受傷 15 日当科再診した際に右臀部の発赤と熱感を認めた (図 1)。

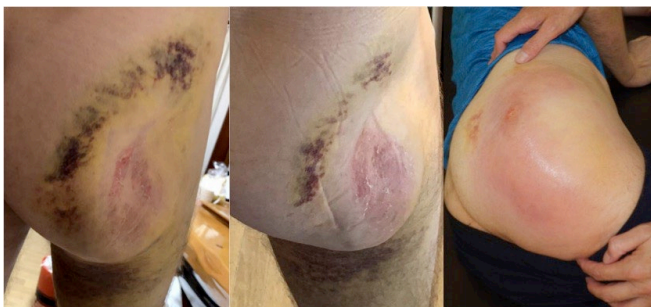


図1:左から受傷 7 / 11 / 15 日の右臀部写真。腫脹・発赤の増悪を認める。

超音波検査で皮下に 100 mm×100 mm×25 mm の不均等な液体の貯留を認め、カラードップラーで血腫内の拍動出血は認

めなかった。血液検査で WBC  $11.80 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、白血球 75.5% と左方移動を認め、CRP 21.58 mg/dL と炎症反応高値を認めた。しかしプロカルシトニン陰性であったことから感染は否定的と考え、感染予防としてクーリングと抗菌薬内服を行った。受傷 17 日再診し、疼痛増悪傾向と発熱の持続、CRP 24.69 mg/dL と増悪を認めた。単純 CT で右大腿骨大転子外側皮下に境界明瞭な高濃度の液体貯留を認め、血腫やリンパ液漏出、MLL が疑われた (図 2)。MRI の T1 強調画像で脂肪と液体の niveau 形成、T2 強調画像で脂肪を含んで 3 層に渡って niveau 形成を認め MLL が強く疑われた (図 3)。MLL の診断で同日入院し、受傷 18 日で洗浄デブリドマン、死腔閉鎖術を施行した。



図2:骨盤 CT 画像。矢印に高濃度液体貯留を認める。

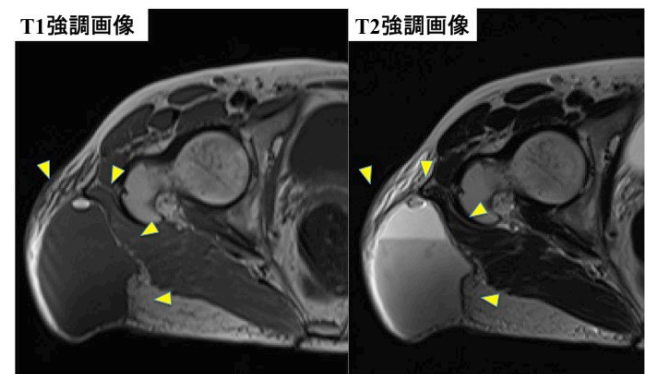


図3:骨盤 MRI 画像。T1 強調画像で脂肪と液体の 2 層、T2 強調画像で 3 層に渡って niveau 形成を認める。

手術所見：術前に患部の発赤、皮膚緊満による水泡形成を認めた。皮膚切開を行い、皮下を展開した時点で膿様の貯留液を認め約 650 ml 吸引した。巨大皮下腔を形成し皮下脂肪の菲薄化も認めた。大量生食洗浄を行い、壊死組織を除去したのちに死腔閉鎖しドレーン留置し終了した (図 4)。

サイズが小さい、触診で変動がない病変である場合や疼痛の訴えがない場合と限定的である。病変サイズが大きいものや慢性例、保存加療抵抗例は穿刺ドレナージを検討すべきである。ただし50ml以上であれば再発する可能性が高く手術療法を検討すべきである<sup>3)</sup>。手術療法として早期デブリドマン+洗浄ドレナージが広く用いられている。経皮的ドレナージはMLLの最遠位と最上後方の2か所の穿刺から灌流ならびに吸引を行う方法で、安全かつ効果的であるとの報告もある<sup>4)</sup>。

本症例は遅発性に症状が出現し、最終的に巨大皮下腫瘤形成したが当疾患を鑑別に上げられず、また保存加療を延長し外科的治療介入が遅れてしまった。皮膚壊死まで至り局所陰圧閉鎖療法まで必要とした報告もある<sup>5)</sup>ため、早期の手術療法への決断が必要であると考え。

### まとめ

交通外傷後発症したMLLの1例を経験した。病変サイズが大きい症例や保存加療抵抗例は早期の外科的治療が有効であり、高エネルギー外傷後の軟部腫脹を認める場合はMLLを鑑別に置く必要がある。

### 利益相反の開示

本研究発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

### 参考文献

- 1) 小宮山敬祐ほか、多発外傷に合併したMorel-Lavallee lesionの1例。整外と災外 63(4):756-759, 2014
- 2) Shen, C., Peng, J. P., Chen, X. D.: Efficacy of treatment in peri-pelvic Morel-Lavallee lesion: a systematic review of literature. Arch. Orthop. Trauma Surg., 133: 635-640, 2013
- 3) T. P. Nickerson, et al.: The Mayo Clinic experience with Morel-Lavallee lesions: establishment of a practice management guideline, J. Trauma Acute Care Surg. 76(2): 493-497, 2014
- 4) S. Tseng, et al.: Percutaneous management of Morel-Lavallee lesions, JBJS 88(1): 92-96, 2006
- 5) Y. Y. Pikkal, et al.: Morel Lavallee Lesion – A case report and review of literature. Int. J. Surg. Case. Rep. 76: 103-106, 2020

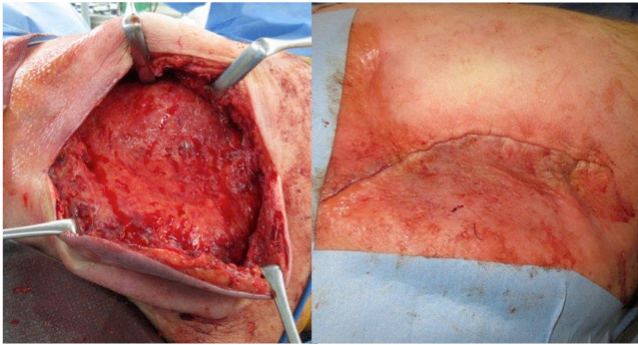


図4:術中所見。膿様の液体貯留を認め、巨大皮下腔を形成し皮下脂肪の菲薄化を認めた。大量生食洗浄と壊死組織の除去したのちに死腔閉鎖しドレナージ留置した。

術後経過：術翌日より高圧酸素療法を開始し、抗菌薬投与を継続した。術翌日から速やかに解熱・炎症反応改善を認めた。術後3日でドレナージ抜去し、術中提出した貯留液の細菌培養でメチシリン感受性ブドウ球菌が検出されたため抗菌薬変更し、皮膚壊死などの合併症なく創癒した。術後25日で炎症反応が完全に陰性化し退院希望されたため自宅退院となった(図5)。

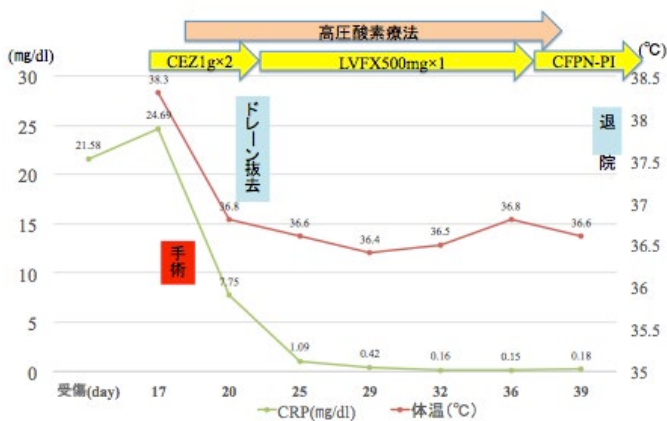


図5:術後経過。術後速やかに解熱、炎症反応の改善を認めた。

### 考察

MLLは臀部や下肢外側や後方に起こりやすく、また肉芽形成から偽腫瘍となる可能性がある。線維性の偽腫瘍形成によって吸収が阻害され慢性化し、膿瘍形成や蜂巣炎や骨髓炎となる可能性がある。MLLは局所的な腫脹ならびに炎症所見を認める場合に疑われるが、症状が遅れて出現することや併存する多発外傷などのため誤診されることも多い<sup>1)</sup>。

検査：軟部組織の評価としてMRIが有用とされ、超音波検査は深部静脈血栓症などの血管障害の除外診断として用いる。

治療：MLLの治療として保存療法や穿刺ドレナージ、手術療法、近年では経皮的ドレナージも報告されているが標準的治療法はない<sup>2)</sup>。保存療法として病変部の圧迫や安静などがある。ただし保存療法の適応としては、骨折部と距離が離れている、

# 私の日常診療における診断エラー

県立宮崎病院 整形外科 井上三四郎

## 1 緒言

### 1-1 診断エラー

診断エラーは、「患者の健康問題について正確で適時な解釈が為されないこと、もしくはその説明が患者に為されないこと。」と定義されている<sup>2,5)</sup>。その頻度は高く、外来で5%、院内死亡の10%、医療訴訟では最大の割合を占め、医療における負のインパクトは非常に強い<sup>2)</sup>。そのために、注目されている分野であるが、整形外科領域での認知度は低い。

### 1-2 目的

私の診療における診断エラーについて検討し、今後の診療の糧とすることである。なお私は卒後20年を超えた一般整形外科勤務医である。

## 2 対象と方法

### 2-1 対象

2021年4月~8月において、私の外来患者および入院担当患者のうち、私がカルテをレトロスペクティブに検討し、診断エラーが過去も含めて存在したと判断した40例（1例は2回あり別個に数えた）とした。内容の性質上、年齢や性別は敢えて記載しない方針とした。

### 2-2 方法

カルテを基にその特徴を検討した。

## 3 結果

### 3-1 概要

表1に示す。整形外科疾患：非整形外科疾患=7:3であり、非整形外科疾患が30%を占めた。整形外科医が最終診断の92.5%を行っていた。

| 診断エラー<br>(初期診断Dr ⇒<br>最終診断Dr) | 最終診断<br>の専門領域 |     | 計  |
|-------------------------------|---------------|-----|----|
|                               | 整形            | 非整形 |    |
| 整形 ⇒ 整形                       | 23            | 5   | 28 |
| 非整形 ⇒ 整形                      | 5             | 4   | 9  |
| 整形 ⇒ 非整形                      | 0             | 3   | 3  |
| 計                             | 28            | 12  | 40 |

### 3-2 整形疾患

骨折関連8例が最多で、脊椎の責任高位が6例とそれに次いだ。前者は診断遅延6例、骨折後偽関節の見逃し症例、非定型骨折を転移と誤診した症例各1例であった。後者は、腰椎病変として紹介されるも頸椎病変であった症例5例、胸椎病変であった症例1例であった。

### 3-3 非整形疾患

脊椎疾患と他科疾患の鑑別症例5例が最多で、悪性腫瘍が3例とそれに次いだ。前者は、パーキンソン病(PD)、脊髄梗塞、多発性単神経炎、アルコール性末梢神経障害、糖尿病性末梢神経病変 各1例であった。後者は、肝癌、膵癌、肺癌各1例であった。このほか、遅発性血胸などの重篤な疾患も含まれていた。

## 4 症例呈示

症例を呈示する。骨折2例、脊椎関連2例、その他の整形疾患2例、他科疾患2例である。

### 4-1 症例1

交通事故にて当院救急外来へ搬送された。休日夜間に救急車で受診した。当直医(内科医)は整形外科医をコールした。患者はまだ学生であり、救急外来では患者はずっと泣いており軽いパニック状態であった。骨盤骨折(仙骨および恥骨骨折、Lateral compression type。)と診断し、同日整形外科へ入院とした。入院時に打撲痕がある部位の四肢レントゲンが撮影された。入院4日目病棟で擦過傷の包交時に別の整形外科医が診察した。足部に圧痛があることに気づき、レントゲンを見直すと骨折線が存在した(図1a)。

\* マンパワーの不足しがちな夜間休日に、重症外傷である骨盤の治療に集中した結果、足部の骨折の発見が遅れた。時間を空けて複数の眼で確認することの重要性が示唆された。



図1 a 症例1 b 症例2



## 4-2 症例2

約1カ月続く骨盤痛を訴えて前医（整形外科）受診した。XpやMRIで異常所見なく、当院へ紹介受診した。平日の外来であった。仙骨に強い圧痛有り歩行困難であった。持参されたMRIを見直すと仙骨に骨折線あり（図1b）、脆弱性骨盤骨折と診断した。当院の放射線科も同意見であったが、前医の放射線科読影レポートでは骨折は指摘されていなかった。

\* 画像は客観的検査と言われるが、主観的要素も入り込む余地がある。一目瞭然でない場合、複数の目で確認する必要もあるであろう。

## 4-3 症例3

数カ月続く下肢痛に対し腰椎椎間板ヘルニアの診断にて手術目的で前医（整形外科）より紹介となった。平日の外来であった。下肢痛の他に上肢痛や痺れや脱力感も訴え、Babinski反射が陽性であった。頭部や頸椎も検索した結果、外来で頸髄腫瘍と診断した（図2a）。

\* 髄腫瘍は稀であるが、Tandem spinal stenosis 自体はよくある病態である。この患者は血液透析を行っており、上肢症状は透析に関連するもの、あるいは不定愁訴と考えられたのかもしれない。



図2 a 症例3 b 症例5

## 4-4 症例4

2年間続く下肢の重だるさに対し、腰椎疾患などの精査依頼で前医（整形外科）より紹介となった。平日の時間内であった。問診するに近医（脳外科）でPDが疑われ試験的治療施行中であった。腰椎MRIやABIは問題なし、本人希望より当院神経内科にもコンサルトした。投薬中止にて悪化、再開や増薬にて症状軽快しておりPDと診断した。

\* 患者は他院での治療経過については訴えない事がある。さらにPDはcommon diseaseなうえ運動器障害を高率に合併し、整形外科を初診することも多い。

## 4-5 症例5

炎症性腸疾患で腸切除の既往のある患者である。生物学的製剤投与の他、在宅で経管栄養が導入されており、最近は汎血球減少や腎・肝機能障害もみられている。脊椎圧迫骨折の既往が

あり、近医（整形外科）で骨粗鬆症の診断で加療中であった。当院内科入院中にコルセット作成依頼があり、当科の平日外来を受診した。Xpで脊椎椎体骨折あり（図2b）。血性カルシウム低値、アルカリフォスファターゼ上昇を認めた。PTHを追加したところ高値であり、ビタミンD吸収不全による二次性副甲状腺機能亢進症と診断した。内分泌内科にもコンサルトしたが、同意見であった。

\* 低骨量を呈する疾患として、ガイドラインには骨粗鬆症の他に骨軟化症、癌の転移、多発性骨髄腫などが挙げられている。ビスフォスフォネートやPTH製剤が適応でない疾患もあり注意を要する。なおこの方は青壮年であり、一次性骨粗鬆症の好発年齢とも異なっていた。

## 4-6 症例6

3週間改善しない臀部蜂窩織炎の診断で前医（整形外科）より紹介された。平日の外来であり、翌日入院とした。皮膚に発赤はなく圧痛も軽度であった。持参のMRIは脂肪織炎を呈しており（図3a）Weber-Christian病（WCD）を考えた。抗生剤を投与しつつ、皮膚科にコンサルトした。皮膚生検が行われた結果WCDは否定的された。発熱が続くため膠原病内科にも相談した。MPO-ANCAが追加され、陽性であった。膠原病内科へ転科し、抗生剤は中止されステロイドが開始された（後にリツキシマブ追加）。その後腎生検が行われANCA関連血管炎（AAV）と診断確定した。

\* 初見で自己免疫疾患を疑い（system1で）、その後落ち着いて（system2で）考えてはみたものの、結局AAVを想起できなかった。WCDがanchoring biasとなったのかもしれない。AAVとしては非典型的な病歴であり、皮膚生検でAAVに特有な所見がなかったことも不幸であった。ただ、レトロスペクティブに見れば、入院時の尿検査で潜血や蛋白尿もあり、WCDとは好発年齢も違った。不明熱という切り口でみればよかったのかもしれない。近未来には、このような難しいケースにAIは有用なのであろうか。

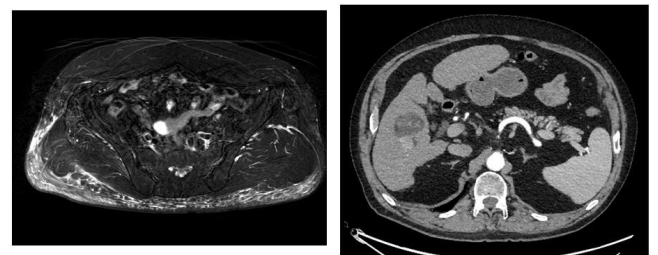


図3 a 症例6 b 症例7

## 4-7 症例7

かかりつけの内科に高血圧、高脂血症、脂肪肝などで通院中。3年前に急性アルコール中毒で当院救急外来への救急搬送歴あり、当時既に軽度の肝機能異常あり。2年前及び1年前にかかりつけ整形外科で膝の手術を受けている。今回は酩酊状態で転倒し肘を受傷、他院を経てかかりつけの整形外科を受診し、肘の靭帯損傷と診断され受傷2週後に紹介となった。平日の外来

であった。肘は手術適応と考え、術前検査を行った。肝機能異常が進行しておりエコーを行ったところ、肝細胞癌が疑われた。CT・MRI や腫瘍マーカーを追加、肝細胞癌および肝硬変と診断した(図3b)

\* 酒絡みで救急外来を繰り返し訪れるタイプの患者であり、visceral bias に注意すべきだろう。かかりつけの内科や整形外科の術前採血でも肝機能異常はおそらくあったと推測される。前医では脂肪肝と考えられていたと推測するが、どこかのタイミングで画像検索を追加したり専門医受診を薦めたりしても良かったのかもしれない。

#### 4-8 症例8

大腿骨頸部骨折術後で入院中の患者。既存合併症が多く、総合診療部へは術翌日より体液管理について介入を依頼していた。術後には発作性心房細動や膝の偽痛風発作の他、誤嚥性肺炎や尿路感染症も術後に併発しており抗生剤も度々使用していた。今回の話題は腹部症状である。術後10日目頃に水様便があり整形外科医がCDの迅速診断キット検査をオーダーした。その結果、抗原陽性トキシン陰性であった。便培養後のコロニーでのトキシンも陰性だった。約5週後に全身倦怠感や腹部痛が増悪、腎機能も悪化した。整形外科医は胸腹部CTをオーダーするも原因不明であり、総合診療部へも診察依頼した。その後血圧も低下した。偶然病棟で看護師から相談を受けた別の整形外科医がCDの迅速診断キット検査を再度オーダーした(2度目の検査であることはオーダーした時点では知らなかった)。その結果、抗原もトキシンも陽性であった。翌日消化器内科へコンサルト、CDI(重症)と診断された。

\* 1度検査が陰性だったので、2度目の検査を躊躇したと推測する。臨床経過が思わしくない時には、複数の眼で検討し直して検査を始めからやり直すことも時には有用かもしれない。

## 5 考察

### 5-1 限界

まず本検討の限界について考えたい。

#### 5-1-1 診断エラーの定義

冒頭にあげた診断エラーの定義のうち、「正確」や「適時」の評価は容易ではない<sup>5</sup>。「正確」については、現実的には症状や検査異常がほとんどない初期段階では診断が不正確になるのは当然である。さらに、どの程の正確さが求められているかも曖昧である。例えば症例6において、当初WCDを疑ったが、結果的にはAAVであった。定義から診断エラーに該当し今回の検討にも含んだが、自己免疫疾患という大きな枠組みの中では正確である。また抗生剤は不要であるという治療面においても間違いではない。「適時」についてもまた評価は難しい。本検討ではわずかな遅延もエラーに含めていたが、骨折遅延のうち6例中2例は初回診察から半日以内に診断確定し患者にもそれを告げていた。常識の範囲内の遅延であり、治療にも患者との

関係性にも影響を及ぼしたとは思えない。つまるところ、具体的な時間が示されない限り「適時」は曖昧である。加えて、最終的な診断が得られた後に、前の時点での臨床現場の文脈としては適切に行われた診断過程についても、後方視的には見逃しや遅延があると指摘されてしまう傾向もある<sup>5</sup>。まとめるに、「正確」と「適時」の解釈にはかなりの幅があるため、診断エラーの定量化は現在も試行錯誤中である。

#### 5-1-2 患者の選択

診断エラーにおいて当事者の思考回路や当時の環境を考慮しない検討は、片手落ちである。その原因は同定できない。もちろん、自身が診断エラーに陥った症例(あるいは少なくとも当事者の一人として関与した症例)を内省的に振り返ることは有意義である。それ以外は当事者に対して詳細なインタビューを行ったり、M&Mカンファレンスを行ったりしなければ、その実像は分からない。そのため、今回は症例に偏りがあることには目を瞑り、私が何らかの形で当事者であった症例において検討した。現場の匂いや肌触りを知らず、自ら汗もかいていない症例から学ぶことは少ないと考えたからである。それでも本検討においても、やはり患者選択に問題は生じている。診断はしばしば一連の時間的経過の中で行われるため、ある時点で診断がつかずとも必ずしも診断エラーとは言えないため、検討から漏れた症例があるであろう。そもそも、現在正しいと思っている最終診断が数年後に覆されることもある。正しい診断が複数存在する症例も存在するであろう。

### 5-2 本検討への考察

以上の限界を踏まえた上で、本検討の結果についていくつかの考察を行いたい。

#### 5-2-1 非整形外科疾患の割合が約1/3を占める

「整形外科医は整形疾患だけ診療すればよい。」という考えに、私は賛同しない。整形外科医が「自分の専門分野外だから関係ない。」というバリアを張っても、患者にメリットは少ない。症例4, 6, 7, 8は他科疾患であり、勿論整形外科医が治療する必要はない。しかし整形外科医には適切な診療科にコンサルトする能力が求められている。

#### 5-2-2 整形外科医が最終診断の9割以上を行っている

私が整形外科医であるためと考える。「後医は名医」「時間は最良の名医である」というクリニカルパールのとおり、診断は後から行う方が圧倒的に有利であるからであろう。私が強調したい点は、非整形的疾患であっても他科の医師に指摘される場面は意外と少ないという事実である。つまり、他科疾患であっても最初の指摘の大部分は整形外科医により行われていることを認識すべきである。「整形外科医は整形疾患だけ診療すればよい。」という考えに私が反対する根拠はここにもある。

#### 5-2-3 脊椎疾患に関わる診断エラーが多い

本検討では症例3や4のような脊椎関連疾患が28.2%を占めた(症例5のようなケースも含めれば更に増加する)。Tandem spinal stenosis はありふれた病態である上に、他科疾患との鑑別に苦慮する場面も多い。その際には詳細な問診と十分な診察を行い、症状と画像とが一致するか否かを一つ一つ吟味していくことになる。その際、医師のスキルとともに時間的余裕が必要となる。「受付で症状を書いた後、Xp や MRI を撮って、それを持参してここに行くように言われました。特に話をしたり触られたりする事はほとんどなかったです。」～受付で画像を注文し持って帰る「ドライブスルー外来」の体験談を患者から聞くこともある。3分診察が常態化している本邦において、医師による十分な病歴聴取や身体所見は、安価でどこでも誰でも手軽にできるはずなのに、いつの間にか「贅沢」な治療になってしまっている。

#### 5-2-4 骨折に関する診断エラーは多い

骨折を見逃したことがない整形外科医など、この世にはいないであろう。症例1のように骨折を1か所見つけたら、他の部位にもあると考える必要がある。また、骨折画像診断のゴールドスタンダードは単純X線であることに異論はないが、近年増加している高齢者の脆弱性骨折をはじめとして MRI でなければ診断が難しい骨折も多い。その中には症例2のように MRI の読影自体が容易でないこともある。

#### 5-2-5 致命的疾患も含まれている

整形外科医は運動器という機能を扱う診療科であるが、それは勿論命あつての話である。整形外科医である前に一人の医師として、症例7,8のような致命的疾患を頭の隅に置き日常診療にあたる必要がある。

### 5-3 診断エラーに対する対策

ではどのようにして診断エラーと対峙すべきであろうか。

#### 5-3-1 エラーを前提として対策を講じるのが大原則である

診断エラーはヒューマンエラーの一つであり、これを零にすることは不可能である。そのためにエラーは避けられないという考えの下に、エラーが生じて最終的に事故やトラブルに結びつかないようにする方策が現実的かつ有用であろう。

#### 5-3-2 戦略的エラー対策の4M

河野は<sup>3)</sup>ヒューマンエラー対策として、「戦略的エラー対策の4M」を提唱している。4Mとは、ステップ1 危険を伴う作業遭遇数の低減(minimum encounter)、ステップ2各作業におけるエラー確率の低減(minimum probability)、ステップ3多重のエラー検出対策(multiple detection)、ステップ4被害を最小限にするために備え(minimum damage)の頭文字である。診断エラーにこの4Mを適応してみる。

#### 5-3-3 危険を伴う作業遭遇数の低減

実際に患者を診ずに診断もしないという方法である。患者を診なければ誤診もないという戦略は、確かに有効である。しかし、それは少なくとも私の目指すものではない。

#### 5-3-4 エラー確率の低減

以下の2つの方法が考えられる。1つ目は、エラーの起こりにくい環境を作ることである。医療資源の不足を基盤とした医療者側のストレス、疲労、過剰労働などが挙げられる。病院組織は、コメディカルにタスクシフティングをすすめ、医師が医師しかできない業務に専念できる環境を整備すべきである。また整形外科医が運動器疾患に専念できる環境を整えるべきである。2つ目は、医師がエラーに誘発され易い環境に置かれてもエラーに誘発されないようにすることである。まず思いつくことは、個々の医師が医学知識を増やすことである。正しい知識なしに正しい診断は想起されず、見たことも聞いたこともない病気は診断できない。一方で、よく考えれば知っていたのにその時は診断できなかったという経験を持たない医師もいないのである。Graberら<sup>1)</sup>は、592件の診断エラーを検討した結果、純粋な知識・技術の問題はわずか11例に過ぎないと報告している。本検討でも純粋な知識不足と思われる症例は40例中2例(内果下方の石灰化と診断されていた距踵間癒合症、髄膜炎と診断されていたcrowned dens syndrome)のみであった。診断エラーには、認知バイアスやノンテクニカルスキルも関与しており、医師はこれについても学ぶべきであろう。

#### 5-3-5 多重のエラー検出対策

診断に関する多職種アプローチが考えられる<sup>2)</sup>。1990年代までは「医療事故は起きてはならないこと」であり、個人の注意で予防可能と考えられてきた。しかし2000年以降は「医療事故は起こりうること」であり、チームや組織の全体の考え方を改善しなければ事故は防げないと位置づけられた。つまり、医療安全はパーソンアプローチからシステムアプローチへと変化した<sup>4)</sup>。診断においても、「医師が単独で行うもの」という古典的イメージから、「多職種が関わりチームとして行うもの」へと近年転換しつつある。そもそも主治医は種々の認知バイアスにより診断エラーに陥っているのであるから、主治医以外の医療者の診断に期待するのは必然ともいえる。全米医学アカデミーは、コメディカル(看護師、放射線技師、臨床検査技師、薬剤師)に対して診断を改善するために求められる行動を提案しており、患者協働も含めて診断エラーを防ぐ鍵となると思われる<sup>2)</sup>。

#### 5-3-6 被害を最小限にするために備え

最悪の事態を考えた診断を念頭に置くべきであろう。例えば炎症性疾患では感染も鑑別に挙がるが、初診時に診断がつかない症例も多数ある。そのため、再来を入れたり有症時に来院するように指導したりしておくことが備えとなる。

## 6 結語

「敵を知り己を知れば百戦危うからず」～孫子の言葉である。診断エラーにおける「敵」とは疾患そのものである。その疾患に対する知識がなければ当然想起できないし、診断もできない。しかしそのようなケースは実は少数派である。かつては、医師個人の知識不足として片付けられていた診断エラーには、診断プロセスの複雑性や認知バイアスや環境因子が大きく関与していることが明らかとなっている。これらこそ「己」に他ならぬ。「己」について学ぶことが臨床医には必要であると、自戒の念を込めて思う。

## 7 文献

- 1 Graber ML et al. Diagnostic error in internal medicine. Arch Intern Med. 165:1493-1499, 2005
- 2 原田 拓ほか。診断エラーワーキンググループの活動報告および診断エラーの歴史と文化に関する考察。日本病院総合診療学会雑誌 17;448-452, 2021
- 3 河野龍太郎。医療現場のヒューマンエラー対策ブック。第一版。p1-158、日本能率協会マネジメントセンター、東京、2018
- 4 櫻井直樹。エビデンスに基づく医療安全。ほすびたるらいぶらりあん 43:11-14, 2018
- 5 綿貫 聡。現代の診断エラー、そして臨床診断改善学会 診断エラーとその周辺をよりよく理解するために。日本医事新報 5004:12-13, 2020

# 原発性骨粗鬆症に対するロモソズマブからデノスマブでの 後治療の実臨床成績の検討 -前治療の影響も含めて-

医療法人社団 牧会 小牧病院 小牧亘 深野木快士 太田尾祐史 福富雅子  
前原孝政 内村裕起 大久保節子 植村貞仁  
宮崎大学 整形外科 帖佐悦男

## はじめに

骨吸収抑制薬のビスフォスフォネート (bisphosphonate:BP) 発売後、骨粗鬆症の治療は同剤を中心に行われてきたが、骨形成促進薬を含めた新薬ラッシュにより治療法も異なってきた。2019年3月に国内で認可されたロモソズマブ<sup>1-10)</sup>は骨形成促進作用と骨吸収抑制作用を併せ持つ<sup>1-3)5)7)9)10)</sup>唯一の薬剤でその効果が期待されるが、認可後間もないため、実臨床における有効性の報告が少ない<sup>1)8)</sup>。同剤に関し、デノスマブでの逐次療法も含め骨代謝マーカーと骨密度 (bone mineral density: BMD) の変化について検討したので報告する。

## 対象と方法

2019年3月から2020年7月までにGEヘルスケア社製のLunar DPX BRAVO (2019年3月から6月)あるいはHOLOGIC社製のHorizon X線骨密度装置 (2019年6月から2020年7月)を用い dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)にて (GEヘルスケア社製で測定したBMDは製造業者間の換算法 (HOLOGIC社のBMD = GEヘルスケア社のBMD × 0.827 + 0.042)を用いてHOLOGIC社製のBMDに換算して) BMDを測定し、新規にロモソズマブ210mgを皮下注射した続発性<sup>11)</sup>を除く原発性骨粗鬆症のうち骨代謝マーカーも測定した男性5例、女性64例の計69例、平均年齢82.3 ± 6.4歳を対象とした (表1)。添付文書に従い日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準における以下の重症度に関する記載を参考に young adult mean (YAM) 値が70%以下で1個以上の脆弱性骨折を有する、腰椎のYAM値が60%未満、既存椎体骨折の数が2個以上、既存椎体圧潰のSemiquantitative Method (SQ) グレード<sup>11)</sup>が3以上 (圧潰が40%以上) のいずれかを満たした骨折の危険性が高い骨粗鬆症例を対象 (表1) に検討した。BMDの測定に関しては、実数を用い、変性した腰椎、圧迫骨折後の腰椎、大腿骨近位部骨折後の大腿骨は測定部位から除外した。低骨量を呈する疾患の診断基準に準じて除外した続発性骨粗鬆症は、副甲状腺機能亢進症などの内分泌性、吸収不良症候群などの栄養性、ステロイド服用などの薬物性、廃用症候群などの浮動性、骨形成不全症などの先天性とし、その他、アルコール依存症なども除外した<sup>11)</sup>。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の高カルシウム (Ca) 血症の副作用があった2例 (エルデカルシトール (ELD) で発症) 以外の67例は活性型ビタミンD<sub>3</sub>製

剤 (ELD 64例、アルファカルシドール (ALF) 2例、カルシトリオール (CAL) 1例) (表1) を併用した。ロモソズマブ投与後2-4週のアルブミン補正をした血清Ca値、投与後2-4週、3、6、12か月の骨形成マーカー値、投与後3、6、12か月の骨吸収マーカー値を投与前と比較した。骨形成マーカーは1型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)、骨吸収マーカーは骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5b (TRACP-5b) を用いた。P1NPの最小有意変化である21.2%、TRACP-5bの最小有意変化である12.4%を超える変化率を示したか判定した。投与後6、12か月の腰椎 (L2-4) と大腿骨近位部のBMDを投与前と比較した。前治療がない群を新規群、前治療がある群を切替群とし、前治療の内訳 (表2) を調査した。

表1. 対象症例の内訳

| 症例 n=69                                |                          |                 |
|--|--------------------------|-----------------|
| 性別                                     | 男性 n=5                   | 女性 n=64         |
| 年齢(歳) n=69                             | 82.3 ± 6.4               |                 |
| 身長(cm) n=53                            | 146.8 ± 7.0              |                 |
| 体重(kg) n=53                            | 47.3 ± 7.5               |                 |
| 腰椎(L2-4) n=69                          | BMD (g/cm <sup>2</sup> ) | 0.72 ± 0.13     |
|  | YAM (%)                  | 72.1 ± 13.1     |
| 大腿骨 n=69                               | BMD (g/cm <sup>2</sup> ) | 近位 0.56 ± 0.08  |
|  |                          | 頸部 0.48 ± 0.09  |
|  | YAM (%)                  | 近位 65.1 ± 9.7   |
|  |                          | 頸部 60.2 ± 11.4  |
| TBS n=47                               | 1.25 ± 0.08              |                 |
| 補正Ca (mg/dl) n=68                      | 9.2 ± 0.4                |                 |
| 25-ヒドロキシビタミンD (ng/ml) n=69             | 15.7 ± 6.5               |                 |
| eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) n=64 | 62.2 ± 16.9              |                 |
| P1NP (ng/ml) n=69                      | 61.5 ± 42.4              |                 |
| TRACP-5b (mU/dl) n=69                  | 431.2 ± 208.3            |                 |
| 脆弱性骨折歴                                 | 脊椎圧迫骨折                   | 35例 (50.7%)     |
|  | 大腿骨近位部骨折                 | 9例 (13.0%) 10肢  |
|  | 橈骨遠位端・手関節内骨折             | 11例 (15.9%) 12肢 |
|  | 上腕骨近位端骨折                 | 3例 (4.3%)       |
| 活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤の併用            | ELD                      | 64例 (92.8%)     |
|  | ALF                      | 2例 (2.9%)       |
|  | CAL                      | 1例 (1.4%)       |
|  | なし                       | 2例 (2.9%)       |

SD: standard deviation, TBS: Trabecular Bone Score, YAM: Young Adult Mean, Ca: calcium, eGFR: estimated glomerular filtration rate P1NP: total N-terminal propeptide of type 1 procollagen TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase 5b ELD: eldecalcitol, ALF: alfacalcidol, CAL: calcitriol

表 2. 前治療の内訳

|           |                          | 新規群 n=40 | 切替え群 n=29 |  |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|--|
| 前治療       | なし                       | SERM n=2 | RAL n=1   |  |
|           |                          |          | BAZ n=1   |  |
|           |                          | BP n=14  | RIS n=6   |  |
|           |                          |          | IBN錠 n=6  |  |
|           |                          |          | ALN錠 n=1  |  |
|           |                          |          | MIN n=1   |  |
| デノスマブ n=4 |                          |          |           |  |
| PTH n=7   | 遺伝子組換えPTH n=5            |          |           |  |
|           | PTH酢酸塩 n=2               |          |           |  |
|           | 活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 | ELD n=2  |           |  |

SERM:selective estrogen receptor modulator,  
 BAZ:bazedoxifene, BP:bisphosphonate, RIS:risedronate,  
 IBN:ibandronate, ALN:alendronate, MIN:minodronate  
 PTH:parathyroid hormone, ELD:eldecalcitol

表 3. 後治療の内訳

|             |               | 活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤の併用 |  |
|-------------|---------------|-----------------------------|--|
| 後治療<br>n=44 | デノスマブ<br>n=38 | ELD n=36                    |  |
|             |               | ALF n=1                     |  |
|             |               | CAL n=1                     |  |
|             | IBN注 n=2      | ELD n=2                     |  |
|             | IBN錠 n=2      | ELD n=2                     |  |
|             | RIS n=1       | ELD                         |  |
|             | ELDのみ n=1     |                             |  |

IBN:ibandronate, RIS:risedronate  
 ELD:eldecalcitol, ALF: alfacalcidol, CAL: calcitriol

表 4. ロモソズマブでの治療後にデノスマブで逐次療法をした症例の内訳

| 症例 n=38              |                                       |                         |           |           |
|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| 性別                   |                                       | 男性 n=2                  | 女性 n=36   |           |
| 平均値±SD               | 年齢(歳) n=38                            | 82.6±6.5                |           |           |
|                      | 身長(cm) n=28                           | 145.6±7.0               |           |           |
|                      | 体重(kg) n=28                           | 47.1±7.7                |           |           |
|                      | 腰椎(L2-4) n=38                         | BMD(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.74±0.13 |           |
|                      |                                       | YAM(%)                  | 73.4±13.7 |           |
|                      | 大腿骨 n=38                              | BMD(g/cm <sup>2</sup> ) | 近位        | 0.56±0.08 |
|                      |                                       |                         | 頸部        | 0.47±0.09 |
|                      |                                       | YAM(%)                  | 近位        | 64.3±10.0 |
|                      |                                       |                         | 頸部        | 59.2±11.3 |
|                      | TBS n=29                              | 1.24±0.09               |           |           |
|                      | 補正Ca(mg/dl) n=37                      | 9.2±0.4                 |           |           |
|                      | 25-ヒドロキシビタミンD (ng/ml) n=38            | 15.4±6.5                |           |           |
|                      | eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) n=34 | 60.7±15.7               |           |           |
|                      | P1NP(ng/ml) n=37                      | 56.8±40.1               |           |           |
| TRACP-5b(mU/dl) n=37 | 399.4±191.8                           |                         |           |           |
| 前治療                  | なし                                    | 新規群 n=19                |           |           |
|                      |                                       | 切替え群 n=19               |           |           |
|                      |                                       | SERM n=2                | RAL n=1   |           |
|                      |                                       |                         | BAZ n=1   |           |
|                      |                                       | BP n=11                 | RIS n=6   |           |
|                      |                                       |                         | IBN錠 n=3  |           |
| ALN錠 n=1             |                                       |                         |           |           |
| MIN n=1              |                                       |                         |           |           |
| デノスマブ n=2            |                                       |                         |           |           |
| 遺伝子組換えPTH n=4        |                                       |                         |           |           |

SD:standard deviation, TBS:Trabecular Bone Score,  
 YAM:Young Adult Mean, Ca:calcium,  
 eGFR:estimated glomerular filtration rate  
 P1NP:total N-terminal propeptide of type 1 procollagen  
 TRACP-5b:tartrate-resistant acid phosphatase 5b  
 SERM:selective estrogen receptor modulator,  
 RAL:raloxifene, BAZ:bazedoxifene, BP:bisphosphonate  
 RIS:risedronate, IBN:ibandronate, ALN:alendronate,  
 MIN:minodronate, PTH:parathyroid hormone

新規群, 切替え群各々の投与後 6, 12 か月の腰椎と大腿骨近位部の BMD を投与前と比較し, その変化率において, 新規群と比べ切替え群の前治療の影響があったか検討した. 12 か月経過を追跡後に後治療 (表 3) としてデノスマブに活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤の併用で逐次療法を行った例 (表 4) に対し, 更に 6 か月経過を追跡 (2021 年 7 月で追跡終了) しロモソズマブ投与後 2-4 週, 3, 6, 12, 15, 18 か月の P1NP, 投与後 3, 6, 12, 15, 18 か月の TRACP-5b の変化率を投与前と比較した. 投与後 6, 12, 18 か月の腰椎と大腿骨近位部の BMD を測定し投与前と比較した. 新規群, 切替え群各々の投与後 6, 12, 18 か月の腰椎と大腿骨近位部の BMD を投与前と比較した. 2019 年 6 月から用いた Horizon X 線骨密度装置では投与後 6, 12 か月の Trabecular Bone Score (TBS) を測定し投与前と比較した. 解析は Wilcoxon の符号付順位検定を用い, p<0.05 を有意な変化とした. 本研究は, 当院倫理審査委員会による承認 (承認番号 44) とインフォームドコンセントを文書で取得した. 保険適応外の時期に測定した骨代謝マーカーの出資はいずれも当院が負担した.

結果

血清補正 Ca はロモソズマブ投与前 9.2±0.4mg/dl (n=68) が投与後 2-4 週で 9.1±0.6mg/dl (p<0.005) (n=60) であった (図 1). P1NP は投与前 61.5±42.4ng/ml (n=69) が投与後 2-4 週で 127.0±71.6 ng/ml (p<0.001) (n=63), 3 か月で 88.5±53.4ng/ml (p<0.005) (n=56), 6 か月で 65.2±40.0ng/ml (n=48) に上昇し, 12 か月で 43.6±27.2ng/ml (p<0.05) (n=41) に低下した. 変化率は投与前と比べ投与後 2-4 週で 169.0% (p<0.001) (n=63), 3 か月で 86.3% (p<0.001) (n=56) であり (図 2a), 最小有意変化を超えた. TRACP-5b は投与前 431.2±208.3mU/dl (n=69) が投与後 3 か月で 316.9±174.6mU/dl (p<0.005) (n=56), 6 か月で 281.7±162.2mU/dl (p<0.001) (n=48), 12 か月で 275.6±229.7mU/dl (p<0.001) (n=41) に低下した. 変化率は

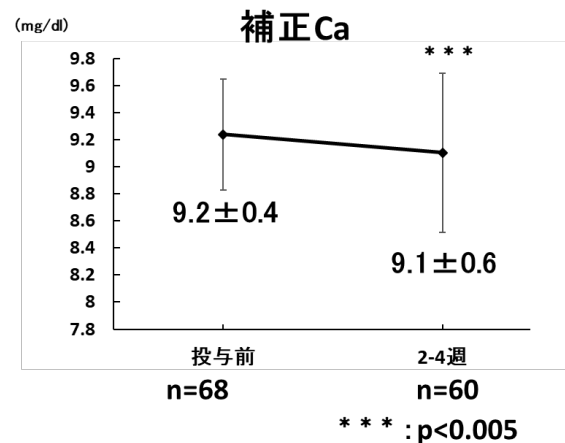


図 1. ロモソズマブ投与後 2-4 週までの血清補正 Ca の変化  
 血清補正 Ca は投与前 9.2±0.4mg/dl が投与後 2-4 週で 9.1±0.6mg/dl (p<0.005) であった.

投与前と比べ投与後3か月で-17.8% ( $p<0.001$ ) ( $n=56$ ), 投与後6か月で-29.1% ( $p<0.001$ ) ( $n=48$ ), 投与後12か月で-30.4% ( $p<0.001$ ) ( $n=41$ ) であり(図2b), 最小有意変化を超えた。投与前 ( $n=69$ ) と比べ BMD は腰椎が投与後6か月で10.4% ( $p<0.001$ ) ( $n=48$ ), 12か月で15.3% ( $p<0.001$ ) ( $n=44$ ), 大腿骨近位部が投与後6か月で1.5% ( $p<0.001$ ) ( $n=48$ ), 12か月で3.5% ( $p<0.001$ ) ( $n=44$ ) 増加した(図3)。

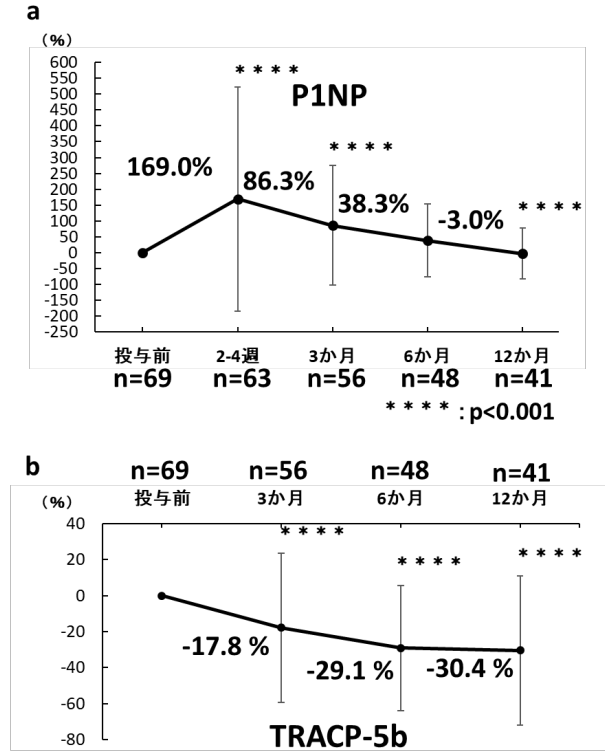


図2. ロモソズマブ投与後12か月までの骨代謝マーカーの変化  
 a: P1NPは投与前と比べ, 投与後2-4週, 3か月で有意な上昇, 12か月で有意な低下を認めた。  
 b: TRACP-5bは投与前と比べ, 投与後3, 6, 12か月で有意な低下を認めた。

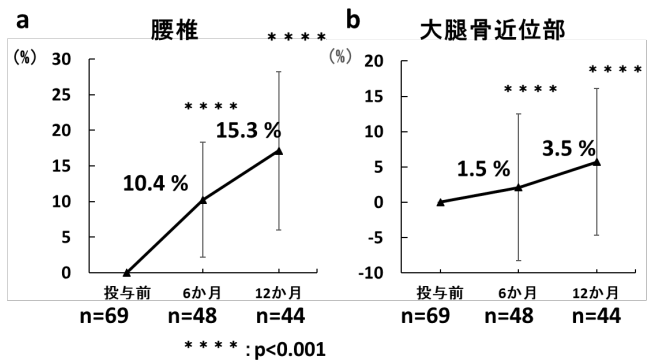


図3. ロモソズマブ投与後12か月までのBMDの変化  
 a: 腰椎は投与前と比べ, 投与後6, 12か月に有意な増加を認めた。  
 b: 大腿骨近位部は投与前と比べ, 投与後6, 12か月に有意な増加を認めた。

69例中, 新規群は40例, 切替え群は29例であった(表2)。切替え群(活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤単剤への追投与含む)の直近の内訳はselective estrogen receptor modulator (SERM) がラロキシフェン(RAL)1例, バゼドキシフェン(BAZ)1例の計2例, BPがリセドロネート(RIS)6例, イバンドロネート(IBN)錠6例, アレンドロネート(ALN)錠1例, ミノドロネート(MIN)1例の計14例, parathyroid hormone (PTH) が遺伝子組換えPTH5例, PTH酢酸塩2例の計7例, デノスマブが4例, 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤がELD2例であった(表2)。使用歴の内訳は, SERMは2例とも不詳, RISは約3年4か月が1例, 約3年7か月が1例, 約4年1か月が1例, 約5年1か月が1例, 不詳が2例(1例は期間不詳の遺伝子組換えPTHからの切替え), IBN錠は約1か月が1例, 約1年が1例, 前医処方期間不詳+当院約1年が1例, 約2年8か月が1例, 不詳が2例(1例は期間不詳のデノスマブからの切替え), 遺伝子組換えPTHは約1か月が1例, 約3か月が1例, 約6か月が1例, 約2年が2例, PTH酢酸塩は約2週が1例, 不詳が1例, デノスマブは約3年が1例, 約5.5年が1例, 遺伝子組換えPTH約2年後に約1.5年が1例, 遺伝子組換えPTH約2年後に約3年が1例, ELDは1年4か月が1例, 遺伝子組換えPTH約6か月後にPTH酢酸塩約2週, IBN錠+ELD約3か月, RIS+ELD約1年8か月の順に切替えられた後にELDのみ1年6か月が1例であった。SERM, 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤単剤は効果不十分, RISは効果が頭打ち, IBN錠は治療のゴールに達しない, ALN錠は月1回製剤を希望, 使用歴2年未満の遺伝子組換えPTHは連日注射に対する抵抗感, デノ

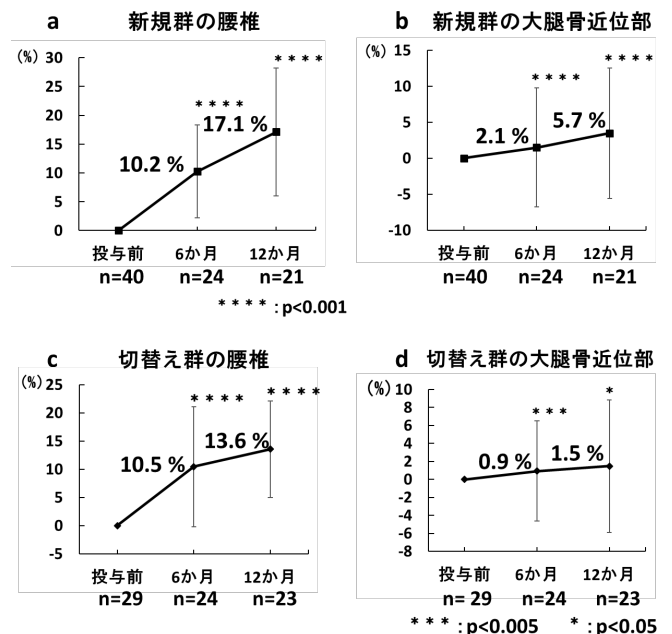


図4. ロモソズマブ投与後12か月までの新規群と切替え群のBMDの変化  
 a: 新規群の腰椎は投与前と比べ, 投与後6, 12か月に有意な増加を認めた。  
 b: 新規群の大腿骨近位部は投与前と比べ, 投与後6, 12か月に有意な増加を認めた。  
 c: 切替え群の腰椎は投与前と比べ, 投与後6, 12か月に有意な増加を認めた。  
 d: 切替え群の大腿骨近位部は投与前と比べ, 投与後6, 12か月に有意な増加を認めた。

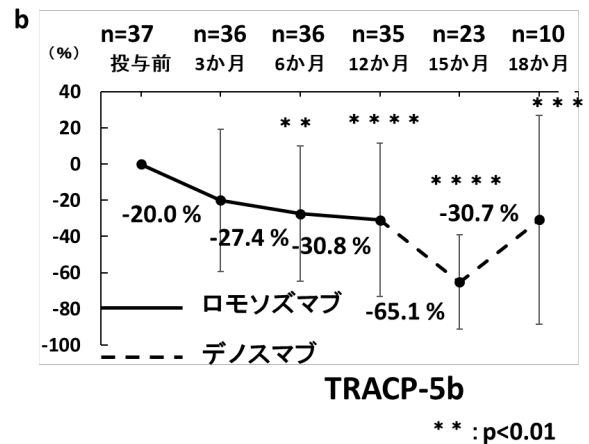
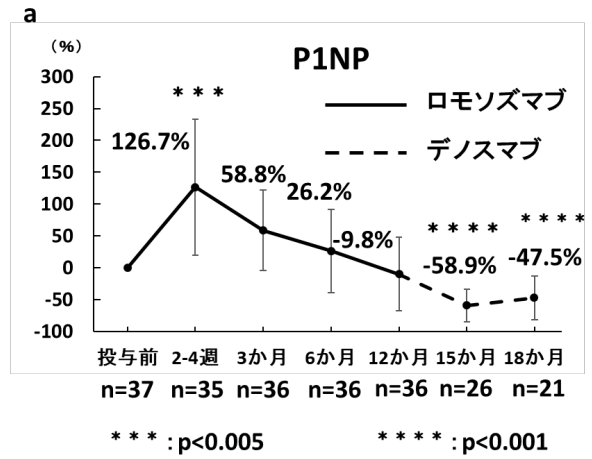
スマブは治療のゴールに達するまでに時間を要するなどが切替理由であった。投与前 (n=40) と比べ新規群のBMDは投与後6か月で腰椎が10.2% (p<0.001) (n=24), 12か月で17.1% (p<0.001) (n=21), 投与後6か月で大腿骨近位部が2.1% (p<0.001) (n=24), 12か月で5.7% (p<0.001) (n=21) 増加した (図4a,b)。投与前 (n=29) と比べ切替え群のBMDは投与後6か月で腰椎が10.5% (p<0.001) (n=24), 12か月で13.6% (p<0.001) (n=23), 投与後6か月で大腿骨近位部が0.9% (p<0.05) (n=24), 12か月で1.5% (p<0.05) (n=23) 増加した (図4c,d)。RISからロモソズマブの切替え群 (n=6) の腰椎のBMDは投与前と比べ、投与後6か月で7.4±2.6%, 12か月で11.5±3.9%増加していた (表5)。

表5. ロモソズマブ投与後12か月までのBMDの変化における新規群と主な切替え群の比較

| 前治療            | 投与前と比べたBMDの変化平均値±SD |                 |
|----------------|---------------------|-----------------|
|                | 投与後6か月              | 投与後12か月         |
| なし:新規群 n=40    | 10.2±8.0% n=24      | 17.1±11.1% n=21 |
| RIS n=6        | 7.4±2.6% n=6        | 11.5±3.9% n=6   |
| デノスマブ n=4      | 6.8±10.7% n=3       | 10.7±13.2% n=3  |
| 遺伝子組み換えPTH n=5 | 9.7±11.5% n=4       | 12.4±7.4% n=4   |

SD:standard deviation, RIS:risedronate, PTH:parathyroid hormone

デノスマブからロモソズマブの切替え群 (n=4) の腰椎のBMDは投与前と比べ、投与後6か月で6.8±10.7%, 12か月で10.7±13.2%増加していた (表5)。遺伝子組換えPTHからロモソズマブの切替え群 (n=5) の腰椎のBMDは投与前と比べ、投与後6か月で9.7±11.5%, 12か月で12.4±7.4%増加していた (表5)。投与後12か月まで追跡し得た新規群と切替え群を合わせた44例は全て逐次療法を行った。その内訳はデノスマブが38例 (ELD36例, ALF1例, CAL1例併用), IBN注 (ELD併用) が2例, IBN錠 (ELD併用) が2例, RIS (ELD併用) が1例, ELD単剤が1例であった (表3)。デノスマブで逐次療法を行った38例 (表4) ではP1NPは投与前と比べ投与後2-4週で126.7% (p<0.005) (n=35), 15か月 (デノスマブで逐次療法後3か月) で-58.9% (p<0.001) (n=26), 18か月 (デノスマブで逐次療法後6か月) で-47.5% (p<0.001) (n=21), TRACP-5bは投与前と比べ投与後6か月で-27.4% (p<0.01) (n=36), 12か月で-30.8% (p<0.001) (n=35), 15か月 (デノスマブで逐次療法後3か月) で-65.1% (p<0.001) (n=23) 18か月 (デノスマブで逐次療法後6か月) で-30.7% (p<0.005) (n=10) 変化した (図5)。ロモソズマブ投与前 (n=38) と比べBMDは腰椎が投与後6か月で10.1% (p<0.001) (n=37), 12か月で15.2% (p<0.001) (n=38), 18か月 (デノスマブで逐次療法後6か月) で18.4% (p<0.001) (n=22), 大腿骨近位部が投与後6か月で3.0% (p<0.001) (n=37), 12か月で4.4% (p<0.001) (n=38), 18か月 (デノスマブで逐次療法6か月) で5.0% (p<0.001) (n=22) 増加した (図6)。投与前 (n=19) と比べ新規群のBMDは投与後6か月で腰椎が5.3% (p<0.005) (n=18), 12か月で17.1% (p<0.01) (n=19), 18か月 (デノ



スマブで逐次療法6か月) で18.6% (p<0.01) (n=10), 投与

図5. ロモソズマブ投与後18か月までの骨代謝マーカー

- a: P1NPは投与前と比べ、投与後2-4週で有意な上昇, 15, 18か月で有意な低下を認めた。の変化
- b: TRACP-5bは投与前と比べ、投与後6, 12, 15, 18か月で有意な低下を認めた。

後6か月で大腿骨近位部が4.3% (p<0.001) (n=18), 12か月で6.2% (p<0.001) (n=19), 18か月 (デノスマブで逐次療法6か月) で8.3% (p<0.001) (n=10) 増加した (図7a,b)。投与前 (n=19) と比べ切替え群のBMDは投与後6か月で腰椎が9.1% (p<0.001) (n=19), 12か月で13.3% (p<0.001) (n=19), 18か月 (デノスマブで逐次療法6か月) で18.3% (p<0.001) (n=12), 投与後6か月で大腿骨近位部が1.7% (p<0.05) (n=19), 12か月で2.6% (p<0.01) (n=19), 18か月 (デノスマブで逐次療法6か月) で2.3% (p<0.01) (n=12) 増加した (図7c,d)。TBSは投与前 (n=47) と比べ投与後6か月で2.0% (n=34), 12か月で3.6% (p<0.001) (n=33) 増加した (図8)。全69例の経過中、心血管・脳血管障害等の重篤な合併症の発生はなかったが、ロモソズマブ投与後12か月までの治療を終えた46例の経過中、脆弱性骨折を4例 (脊椎圧迫骨折2例, 仙骨骨折1例, 肋骨骨折1例) 認めた。



考察

近年の新薬ラッシュにより骨粗鬆症に対する治療選択肢が注射で増えており、今回新たに認可されたロモソズマブはスクレロステチンをターゲットにし、骨形成促進作用と骨吸収抑制作用を併せ持つ<sup>1-3)5)7)9)10)</sup>唯一の注射である。スクレロステチン阻害作用により、投与初期に骨形成が著明に促進され血清Caは低下することが考慮されたため、自験例では投与後2-4週の血清補正Caの平均値を投与前と比較した。投与前 $9.2 \pm 0.4 \text{ mg/dL}$ が投与後2-4週で $9.1 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$  ( $p < 0.005$ )と有意差はついたが約 $0.1 \text{ mg/dL}$ 低下したのみであった(図1)。そのうち6例は投与前正常域から投与後2-4週で低Ca血症をきたしていた。6例とも低Ca血症による感覚異常やテタニーなどを認めず無症状であった。

TakadaらはP1NPの95%(191/202例)が投与後1か月でベースラインから $>10 \mu\text{g/L}$ の増加をしたと報告した<sup>6)</sup>。自験例はP1NPが投与前と比べ投与後2-4週で169.0%、3か月で86.3%、6か月で38.3%高く、TRACP-5bが投与前と比べ投与後3か月で17.8%、6か月で29.1%低く、骨形成効果と骨吸収抑制効果のデュアルエフェクトが考慮された。P1NPは投与後6か月に $65.2 \pm 40.0 \text{ ng/ml}$ で投与前の $61.5 \pm 42.4 \text{ ng/ml}$ に近い値に戻っていたのに対し、TRACP-5bは投与前と比べ投与後12か月まで持続的な低下を示していた(図2b,5b)。骨形成マーカーが一過性の増加、骨吸収マーカーが持続的に低下<sup>10)</sup>していたことからロモソズマブ投与下では骨代謝は早期に骨形成に傾き、その後骨吸収の抑制が持続することが示唆された。P1NPが投与後2-4週でピークに達した(図2a,5a)のはこれまでの報告と同様であった<sup>1-4)</sup>。投与後1週でピークに達したとの報告<sup>7)9)</sup>もあり、投与後の極めて早期は骨形成先行の骨代謝回転をきたすと言えた。効果判定以外にノンレスポンスの除外も兼ねP1NPを投与前と投与後2-4週で比べたが、投与前と比べ低下していたのは2例のみであった。投与後2-4週でP1NPが低下していた2例は、遺伝子組換えPTH使用歴2年と同使用歴1か月からの切替え例であった。P1NPは遺伝子組換えPTH使用歴2年例では投与後2-4週から投与後6か月まではほぼ横ばいであったが、同使用歴1か月例では投与後3か月で投与後2-4週と比べ上昇に転じていた。新規群ではいずれも投与後2-4週でP1NPが上昇していたためノンレスポンスはなかったと考えた。遺伝子組換えPTHからの切替え時はP1NPが新規例と異なった変化をすることがあったため注意が要された。投与後2-4週で投与前と比べP1NPが低下していた2例の投与後12か月の腰椎のBMDは投与前と比べ、遺伝子組換えPTH使用歴2年例では4.1%、同使用歴1か月例では14.5%増加していた。新規群と比べ遺伝子組換えPTH使用歴2年例で約13%、同使用歴1か月例で3%増加率が抑制されていた。遺伝子組換えPTHからの切替え時は遺伝子組換えPTHの使用期間も骨代謝マーカー、BMDの変化率に影響を及ぼす可能性があった。18か月間の経過中P1NPとTRACP-5bはデノスマブで逐次療法後3か月で最も抑制され、逐次療法後6か月で逐次療法後3か月と比べ増加したが(図5)、骨形成マーカー、骨吸

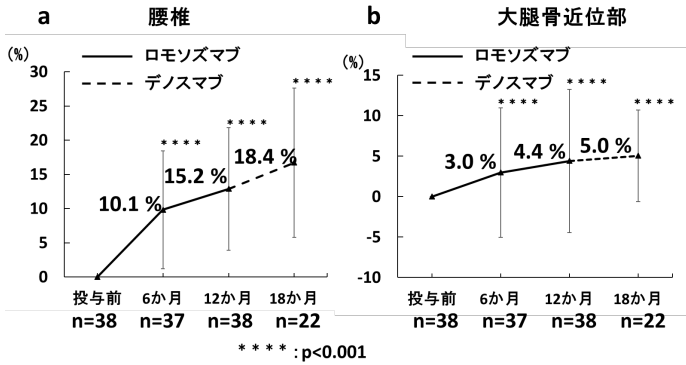


図6. ロモソズマブ投与後18か月までのBMDの変化  
 a:腰椎は投与前と比べ、投与後6, 12, 18か月に有意な増加を認めた。  
 b:大腿骨近位部は投与前と比べ、投与後6, 12, 18か月に有意な増加を認めた。

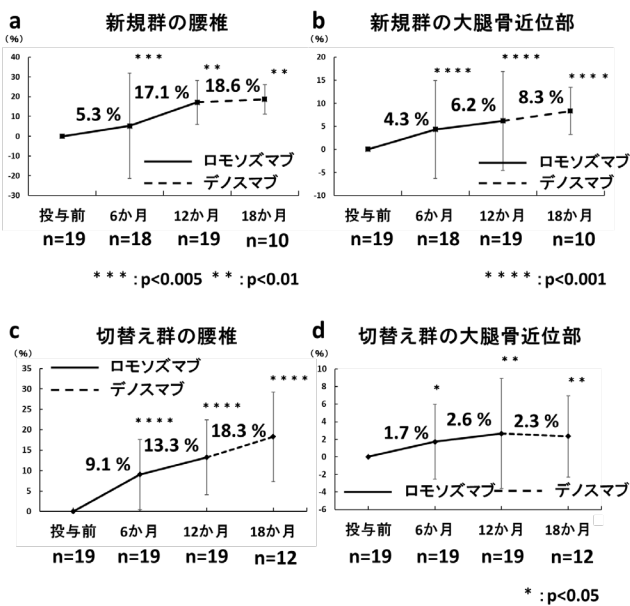


図7. 新規群のロモソズマブ投与後18か月までのBMDの変化  
 a:新規群の腰椎は投与前と比べ、投与後6, 12, 18か月に有意な増加を認めた。  
 b:新規群の大腿骨近位部は投与前と比べ、投与後6, 12, 18か月に有意な増加を認めた。

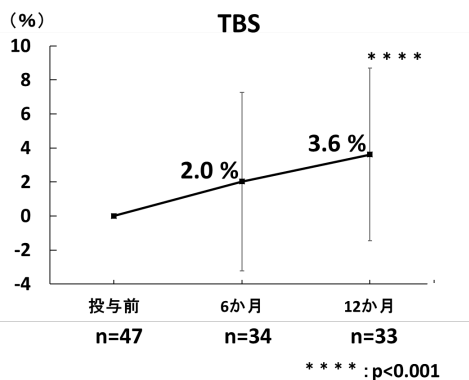


図8. ロモソズマブ投与後12か月までのTBSの変化  
 投与前と比べ、投与後12か月で有意な上昇を認めた。

収マーカーが逐次療法後3か月で最も抑制され、逐次療法後6か月で逐次療法後3か月と比べ増加するこれまでの報告と同様であった<sup>5)</sup>。ロモソズマブも骨吸収抑制効果を有するが、デノスマブで逐次療法をすることで更に骨吸収抑制効果が得られると言えたが、投与後18か月後のTRACP-5bはnが少なくなったため、更なる検討が要された。TRACP-5bは切替え時以外に薬剤投与後6か月まで1回の検査が許容されるのみで以降のフォローアップの保険適用がないデメリットを有すが、P1NPは定期フォローが可能である。骨代謝マーカーを組み合わせ投与後も測定することで効果判定の1つの目安<sup>12)</sup>となり得た。

平均年齢はCosmanらのFRAME試験が約71歳<sup>2)</sup>、SaagらのARCH試験が約74歳<sup>3)</sup>、LangdahlらのSTRUCTURE試験が約72歳<sup>4)</sup>などであるのに対し、自験例は約82歳(表1)、約83歳(表4)とこれまでの報告の10歳前後高齢であった。比較的高齢な群でもこれまでの試験に近い骨代謝マーカーの変化率とBMDの増加を示し効果的であった。投与前から投与後12か月のBMDの増加率は新規群と比べ切替え群で腰椎、大腿骨近位部共に約4%低かった(図3,4)。前治療の影響<sup>1)</sup>が考慮された。RIS(不詳例を除き平均投与期間約4年)からロモソズマブの切替え群(n=6)の腰椎のBMDは投与前と比べ、投与後6か月で7.4±2.6%、12か月で11.5±3.9%増加していた(表5)。前治療に経口BPを3年以上投与後にロモソズマブを投与されたLangdahlらのSTRUCTURE試験<sup>4)</sup>でも腰椎のBMDはロモソズマブ投与前と比べ、投与後6か月で7.2%、12か月で9.8%の増加率であり、自験例と比較的近い値を示していた。自験例は新規群と比べ投与後6か月で約3%、12か月で6%増加率が抑制されていた。6例のみの評価だが、投与前と比べ経時的に低下した例はなく、投与後6、12か月ともに標準偏差(SD)が小さく、6例とも比較的安定した変化を示していた。RISからロモソズマブに切替えるとやや増加率が抑制される可能性があった<sup>1)</sup>。デノスマブ(平均投与期間約3年)からロモソズマブの切替え群(n=4)の腰椎のBMDは投与前と比べ、投与後6か月で6.8±10.7%、12か月で10.7±13.2%増加していた(表5)。新規群と比べ投与後6か月で約3%、12か月で6%増加率が抑制されていた。骨吸収抑制効果が強いデノスマブをロモソズマブの前治療として投与した例では、ロモソズマブ投与後のBMDの増加率が抑制されたとの報告が認められる<sup>15)</sup>。遺伝子組換えPTH(平均投与期間約1年)からロモソズマブの切替え群(n=5)の腰椎のBMDは投与前と比べ、投与後6か月で9.7±11.5%、12か月で12.4±7.4%増加していた(表5)。新規群と比べ投与後6か月で約1%、12か月で5%増加率が抑制されていた。RIS、デノスマブからの切替え群に比べ、遺伝子組換えPTHからの切替え群の投与前と比較した投与後6か月時点での腰椎のBMDの新規群と比べた増加率は比較的抑制されていなかった。腰椎のBMDの切替え群の投与前と比較した投与後6、12か月の新規群と比べた増加率の抑制は前治療、特に切替え群の29例中20例(70.0%)で投与されていた骨吸収抑制薬の影響<sup>1)</sup>が考慮されたが、デノスマブ、遺伝子組換えPTHからの切替え群はSDが大きかったこと、い

れも例数が少なかったことから症例集積での更なる検討が要された。

本検討は69例(表1)を対象としたが経過中に例数が減少した。検査の抜け、投与後12か月に達しなかったことにより評価できない例があっただけでなく、2021年より世界的な新型コロナウイルス感染拡大による自主的受診自粛により投薬、DXAが行えなかったことも影響した。

ロモソズマブ投与後12か月までに44例が経過を追跡し得たが(図2)、実際は46例が12か月までの治療を終えていた。投与後12か月のデータに用いることができなかった2例は、12回目のロモソズマブ投与1か月後の骨密度、血液検査での治療効果判定と薬剤切り替え目的のフォローアップに来院しなかった。ロモソズマブ投与後に逐次療法を行わないとロモソズマブで増加したBMDは1年ほどでベースライン近くまで低下すると報告されている<sup>5)</sup>。ロモソズマブ投与後は骨吸収抑制薬、中でもデノスマブでの逐次療法の有効性の報告が最も認められる<sup>2)5)7)10)</sup>。自験例もロモソズマブ12か月投与後のデノスマブでの逐次療法6か月において腰椎と大腿骨近位部のBMDは増加していた(図6)ため、デノスマブでの逐次療法は腰椎と大腿骨近位部では有効である可能性が示唆された<sup>2)5)</sup>。ロモソズマブ12か月投与後のデノスマブでの逐次療法6か月においてロモソズマブ投与前から投与後18か月の大腿骨近位部のBMDの増加率は新規群と比べ切替え群で約6%低く(図7b,d)、切替え群の19例中15例(78.9%)で投与されていた骨吸収抑制薬などの前治療の影響が考慮されたのに対し、ロモソズマブ投与後18か月の腰椎のBMDは新規群と切替え群でほとんど差がなかった。切替え群の大腿骨近位部のBMDは後治療のデノスマブでの逐次療法6か月において増加を認めなかった。18か月経過が追跡できた新規群が12例、切替え群が10例で例数が少ないことから逐次療法に関しても更なる症例集積での検討が要された。

25-ヒドロキシビタミンDの基準値は30ng/mL以上とされているが、対象症例の平均値は15.7±6.5ng/mlであり、ビタミンD欠乏の状態であった。今回、69例中、副作用があった2例以外の67例で活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を併用した。日本人の高齢女性の8~9割は、ビタミンD不足であることからビタミンDの充足についても配慮が要された。

海綿骨の微細構造の指標であるTBSは投与前と比べ、投与後6、12か月で上昇し、特に12か月では有意な上昇を示した(図8)。高齢による海綿骨の微細構造劣化をロモソズマブは改善<sup>10)</sup>する可能性が考慮された。今後も症例数を集積し検討していきたい。

## 結語

本検討のBMDと骨代謝マーカーの変化からロモソズマブからデノスマブでの逐次療法は骨粗鬆症の予防・治療に有効な可能性が示唆された。

### COI 開示

本稿に関して、アステラス・アムジェン株式会社、日本イーライリリー株式会社、第一三共株式会社、エーザイ株式会社より講演料を受けている。

### 参考文献

- 1)Ebina K, Hirano M, Tsuboi H, et al : Effects of prior osteoporosis treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. Bone 140: 115574, 2020
- 2)Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al : Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 375:1532-1543, 2016
- 3)Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al : Romosozumab or Alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 377:1417-1427, 2017
- 4)Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al : Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 390(15):1585-1594, 2017
- 5)Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al : Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. osteoporosis int 30:2437-2448, 2019
- 6)Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A, et al : Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. J Bone Miner Metab 38:310-315, 2020
- 7)Schindl KK : Romosozumab: a novel bone anabolic treatment option for osteoporosis? Wien Med Wochenschr 170:124-131, 2020
- 8)McClung MR : Romosozumab for the treatment of osteoporosis. 4:11-15, 2018
- 9)Michael E, Blicharski T, Goemaere S, Romosozumab for the treatment of osteoporosis Osteoporosis and sarcopenia J Clin Endocrinol Metab 103:3183-3193, 2018
- 10)宮内章光 : 骨粗鬆症治療におけるロモソズマブのエビデンス JJOS 6:381-390, 2020
- 11)骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編) : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. 東京, ライフサイエンス出版, 2015
- 12)小牧亘, 深野木 快士, 福富 雅子, 他 : 原発性骨粗鬆症に対するイバンドロネート錠の短期臨床成績の検討. 新薬と臨床 67 : 3-11, 2018

# 脆弱性骨折に対する当院の二次骨折予防の取り組みについて

医療法人社団 牧会 小牧病院 小牧 亘 前原孝政 太田尾祐史 内村裕起  
大久保節子 福富雅子 深野木快士 植村貞仁  
宮崎大学医学部 整形外科 帖佐悦男

## はじめに

脆弱性骨折を代表する大腿骨近位部骨折の本邦の患者は年間約 20 万人とされ<sup>1)</sup>、治療法は手術が確立しているが予防はできていない状況である。脆弱性骨折に対しては一次骨折予防が理想である。本国でも日本骨粗鬆症学会が一次骨折予防まで含めた多職種連携での osteoporosis liaison service (OLS) システムを策定し、2014 年より骨粗鬆症マネージャーの認定試験制度を設けたが、OLS 活動は各施設が手探りの状態である。当院は脆弱性骨折に対し 2017 年から一次骨折予防を含めた OLS 活動を本格的に構築してきた。今回、その活動を見直し二次骨折予防に特化し、活動を OLS から fracture liaison service (FLS) に的を絞った効果について検討したため報告する。

## 対象と方法

対象は当院の 50 歳以上の男女で外来あるいは入院後に脆弱性骨折の診断を受けた症例とした。OLS 活動をしていた 2019 年 1~12 月の大腿骨近位部骨折 58 例、脊椎圧迫骨折 77 例、橈骨遠位端骨折 34 例、上腕骨近位部骨折 6 例、計 175 例を活動見直し前群とした (表 1)。FLS に切替え後の 2020 年 4 月~2021 年 3 月の大腿骨近位部骨折 42 例、脊椎圧迫骨折 103 例、橈骨遠位端骨折 30 例、上腕骨近位部骨折 6 例、計 181 例を活動見直し後群とした (表 1)。2 群間で骨密度検査率、血液検査測定率、骨粗鬆症治療開始率、二次骨折率、3、6、9 か月の治療継続率を比較検討した。解析は  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  を有意な変化とした。本研究は、当院倫理審査委員会による承認 (承認番号 21-08) とインフォームドコンセントを文書で取得した。

表 1. 活動見直し前群と活動見直し後群の内訳

|             | 活動見直し前群<br>(n=175) | 活動見直し後群<br>(n=181) |      |
|-------------|--------------------|--------------------|------|
| 活動          | OLS                | FLS                |      |
| 期間          | 2019年1月~12月        | 2020年4月~2021年3月    |      |
| 平均年齢±SD     | 81.7±10.2歳         | 82.1±10.0歳         |      |
| 性別(男:女)     | 26:149             | 26:155             |      |
| 50歳以上の脆弱性骨折 | 大腿骨近位部骨折           | 58例                | 42例  |
|             | 脊椎圧迫骨折             | 77例                | 103例 |
|             | 橈骨遠位端骨折            | 34例                | 30例  |
|             | 上腕骨近位部骨折           | 6例                 | 6例   |

## 結果

活動見直し前群と比べ、活動見直し後群の骨密度検査率は 65.7%が 93.4% ( $p < 0.01$ )、血液検査測定率は 63.4%が 91.7% ( $p < 0.01$ )、骨粗鬆症治療開始率は 66.3%が 91.7% ( $p < 0.01$ ) (表 2)、治療継続率は 3 か月で 91.4%が 93.9%、6 か月で 82.9%が 85.6%、9 か月で 62.9%が 79.0%に増加し (表 3)、二次骨折率は 15.4%が 7.7% ( $p < 0.05$ ) に低下した (表 2)。

表 2. 検査実施率、骨粗鬆症治療開始率、二次骨折率の比較

|                    | 骨密度検査<br>(率)    | 血液検査<br>測定(率)   | 骨粗鬆症治療<br>開始(率) | 二次骨折<br>(率)    |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 活動見直し前群<br>(n=175) | 115例<br>(65.7%) | 111例<br>(63.4%) | 116例<br>(66.3%) | 27例<br>(15.4%) |
| 活動見直し後群<br>(n=181) | 169例<br>(93.4%) | 166例<br>(91.7%) | 166例<br>(91.7%) | 14例<br>(7.7%)  |
| $\chi^2$ 検定 p値     | $p < 0.01$      | $p < 0.01$      | $p < 0.01$      | $p < 0.05$     |

表 3. 治療継続率の比較

|                    | 治療継続(率)の比較      |                 |                 |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                    | 3か月             | 6か月             | 9か月             |
| 活動見直し前群<br>(n=175) | 160例<br>(91.4%) | 145例<br>(82.9%) | 110例<br>(62.9%) |
| 活動見直し後群<br>(n=181) | 170例<br>(93.9%) | 155例<br>(85.6%) | 143例<br>(79.0%) |

## 考察

OLS は日本骨粗鬆症学会が策定した骨粗鬆症の啓発・予防・診断・治療のための日本独自の多職種連携システムであり、2014 年 10 月よりこのシステムのキーパーソンの骨粗鬆症マネージャーの認定試験が実施されてきた。当院にもマネージャーを取得した看護師、理学療法士、薬剤師が 1 名ずつ在籍しており、2017 年 1 月からマネージャーを中心に OLS 活動を本格的に構築してきた。1)骨粗鬆症マネージャーによる骨粗鬆症の治療導入時の説明、経過説明、指導、2)筆者による骨粗鬆症教室での啓発、3)管理栄養士による食事の指導、提案、4)ロコモココーディネーターを含めた理学療法士、作業療法士による定期的な運動機能評価、運動指導、ロコモ教室での転倒による脆弱性骨折の予防の啓発、5)院内薬剤師による薬剤の導入時、退院時の説明、6)当院独自の手帳を用いた院内外連携などを取り組ん

できた。

一方、FLSの取り組みはヨーロッパが先行して実践し、成果を上げてきた<sup>2)~6)</sup>。1990年代にスコットランドのグラスゴーにある教育病院で始まり<sup>7)</sup>、1998~2008年の間にグラスゴー地域で5万例にFLSが介入され、同地域で大腿骨近位部骨折が3.6%減少した<sup>24)</sup>。2007年には英国整形外科学会と英国老年学会とが共同で高齢者大腿骨近位部骨折の治療指針(Blue Book)を発行し、2010年には適切な治療に対し診療報酬加算を認めるBest Practice Tariff Criteriaを導入した<sup>3)</sup>。Best Practice Tariff Criteriaは受傷後36時間以内に手術を開始すること、老年病専門医と整形外科(外傷専門医)が連携して治療にあたることなど<sup>3)</sup>8項目(2017年改訂版)の厳しい基準が設けられ、条件を満たすと500ポンドの診療報酬加算が認められる。一次骨折後にFLSを導入し3年追跡した豪州の報告では、全ての脆弱性骨折が30%、主要な脆弱性骨折(大腿骨、椎体、骨盤、上腕骨)が40%有意に減少していた<sup>8)</sup>。

FLSは二次骨折予防を目的としているのに対し、OLSは骨粗鬆症をターゲットにしているため、一次骨折予防まで含めた脆弱性骨折予防を目的としている。大腿骨近位部骨折の術後に薬物療法を開始し骨折連鎖を防ぐといった活動はFLSということになる。OLSとFLSは似て非なると言える。理想はOLSによる一次骨折予防からの介入だが、いずれのサービスが適しているかは病院のタイプによる。

活動見直し前は骨粗鬆症薬剤が開始された患者を対象としていた。即ち、骨粗鬆症患者を対象に一次骨折予防を目的としたOLS活動をしていた。骨粗鬆症マネージャーを中心としたOLSメンバーは日々増えていく業務に追われ、OLS活動は壁に当たり、行き詰った。2020年1月にOLS活動で成功している基幹病院である大阪府済生会吹田病院へ見学に行った。同院は骨粗鬆症検診に来院した患者を対象にOLS活動をしていた。骨粗鬆症をターゲットにするOLSは、多くの患者が骨粗鬆症検診に来る基幹病院向きであると実感した。各検診を1事業として行っている基幹病院では骨粗鬆症検診が実施されているが、クリニック、100床未満の小さな病院ではほとんど実施されていない。急性期病床27床と地域包括病床25床の計52床の当院も骨粗鬆症検診は実施していない。当院にはOLSは間口が広がったため、二次骨折予防を目的としたFLSの方が向いていると考えられた。基幹病院と異なる当院のような小さな民間病院にはOLSは不向きな面があった。病院見学は活動をOLSからFLSに変換する良いきっかけとなった。活動見直し後は的を絞って50歳以上の脆弱性骨折(脊椎圧迫骨折、大腿骨近位部骨折、橈尺骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折)を対象とした。これまでは、全ての職員からOLS活動の理解が得られていなかったと考えられたため、骨粗鬆症マネージャーだけの活動ではなく病院全体の取り組みであることを明言し、マネージャー以外の意識改革も図った。

FLS活動を実践するうえで二次性骨折予防のためのFLSクリニカルスタンダード<sup>9)</sup>を参照にした。同クリニカルスタンダードにはFLSのスキームとして、①対象患者の特定、②二次骨

折リスクの評価、③投薬を含む治療の開始、④患者のフォローアップ、⑤患者と医療従事者への教育と情報提供といった5つのステージが記載されている<sup>9)</sup>。FLSに特化してからは各ステージに沿って、①対象患者の特定のために、FLSデータベースの構築、FLS患者情報シートの作成、入院、外来患者リストから対象患者の選別(毎日)、②二次骨折リスクの評価のために、FLS転倒リスク評価の改良、③投薬を含む治療の開始のために、FLS薬物治療計画書の作成、骨の健康手帳の改良、④患者のフォローアップのために、FLSデータベースの更新、3か月ごとの質問表の作成、再診予定患者表の作成(毎週)、通院しなくなった患者への電話連絡、⑤患者と医療従事者への教育と情報提供のために、骨粗鬆症指導動画の作成、FLS患者への骨粗鬆症指導、FLS委員会による多職種へのサポート、FLS会議(毎月)、職員向けの勉強会などを行った。以上の内容を当院独自のプロトコルに反映させて漏れがないようにきめ細かく実施した。骨粗鬆症マネージャー以外のメンバーも再構築した。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版<sup>10)</sup>も折に触れて見直した。以上の取り組みにより、活動見直し前群と比べ、活動見直し後群の骨密度検査率、血液検査測定率、骨粗鬆症治療開始率は有意に増加し、二次骨折率は有意に低下し(表2)、有意差はなかったが、活動見直し前群と比べ、活動見直し後群の治療継続率は3、6、9か月で増加した(表3)。活動をOLSからFLSに的を絞ったことで効果があった。

当院のFLS活動を客観視する目的で当院の二次骨折予防のための一次骨折後の評価や治療、追跡調査や予防活動システムについて、国際骨粗鬆症財団のbest practice framework(BPF)に評価申請した。BPFは、FLS活動の国際基準かつ活動レベルの現状認識に有用であり、目標設定として金・銀・銅と認定評価がわかりやすく、モチベーションが得られやすい。結果は目標としていた金の認可となった。一丸となった職員の尽力の賜物であった。当院の活動はFLSがマッチングしたと言えた。同認定が当地域の新聞に掲載前6か月間と比べた掲載後6か月間の症例数は、多血小板血漿療法が6倍( $\chi^2$ 検定、 $p<0.05$ )、人工関節置換術が2.1倍に増加した。FLS活動が近隣に評価されたことで病院が活性化し、相乗効果を得た可能性があった。

これまで診療報酬加算がなかったFLSへの追い風として、2022年4月より大腿骨近位部骨折に対する二次性骨折予防継続管理料の加算が認められた。同管理料は、管理料1が1000点(入院中1回・手術治療を担う一般病棟において算定)、管理料2が750点(入院中1回・リハビリテーション等を担う病棟において算定)、管理料3が500点(1年を限度として月に1回・外来において算定)とされた。比較的加算は大きい。管理料1を算定しない限り、管理料2のリハビリ、管理料3の外来フォローで連続した加算を得られないため(管理料2は1で算定した施設はとれない、1以外の施設でリハビリを実施することで2の算定となる)、当院の大腿骨近位部骨折の症例は転医後もわかるようにお薬手帳の表紙に管理料1を算定したことが記載されたシールを貼るようにしている。

医師の立場としてFLSメンバーの自主性を重んじる、メンバ

ーが自由に伸び伸びとやれる環境を整備する、聞かれたら答えるのスタンスでメンバーと接する、メンバーのキーパーソンとは学会発表、講演会で行動を共にする、目標を設定し、目標達成でのメンバーの自信の獲得を目指すことを心掛けた。FLSメンバーのキーパーソン、即ち、片腕の育成は重要であり、医師が口出しせずに片腕を中心に考える組織を構築できたことが結果につながった。脆弱性骨折に対する活動は当院のようにOLSよりもFLSの方がマッチングする可能性があったため、活動の導入時は一次骨折からの予防に取り組むのか二次骨折からの予防に的を絞るのかも重要であった。

### 結語

これまで脆弱性骨折に対し一次骨折からの予防を目的にOLS活動を行ってきた。今回、その活動を二次骨折予防に特化しFLSに的を絞った。当院の脆弱性骨折に対する活動はOLSよりもFLSの方がマッチングした。

### COI 開示

本論文に利益相反はない。

### 文献

- 1) Takusari E, Sakata K, Hashimoto T, et al. Trends in hip fracture incidence in Japan: estimates based on nationwide hip fracture surveys from 1992 to 2017. *J Bone Miner Res* 2021; 5(2) : e10428.
- 2) 石橋英明. 二次骨折予防の重要性と骨粗鬆症リエゾンサービス. *日骨粗鬆症会誌* 2021; 7 (2) : 375-379.
- 3) 松下 隆. FLS クリニカルスタンダード. *日骨粗鬆症会誌* 2021; 7 (4) : 599-601.
- 4) Skelton DA, Neil F, NHS Greater Glasgow and Clyde Strategy for Osteoporosis and Falls. Prevention 2006 - 2010. AN EVALUATION 2007 - 2009. Glasgow : Glasgow Caledonian University 2009.
- 5) Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint surg Am* 2014; 96: e29.
- 6) González-Quevedo D, Bautista-Enrique D, Pérez-del-Río V, et al. Fracture liaison service and mortality in elderly hip fracture patients: a prospective cohort study. *Osteoporosis Int* 2020; 31: 77-84.
- 7) 山本智章. FLS クリニカルスタンダード実践マニュアルのポイント. *日骨粗鬆症会誌* 2022; 8 (1) : 25-29.
- 8) Nakayama A, Major G, Holliday E, et al. Evidence of

effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. *Osteoporosis Int* 2016; 27: 873-879.

- 9) 骨折リエゾンサービス (FLS) クリニカルスタンダード作成ワーキンググループ (編), 日本骨粗鬆症学会, 日本脆弱性骨折ネットワーク (監). 日本版 二次骨折予防のための骨折リエゾンサービス (FLS) クリニカルスタンダード. 第3版. 2020.
- 10) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2015.

# 大腿骨転子部骨折術後患者の10年生存率

橘病院 整形外科 柏木悠吾 柏木輝行 小島岳史 吉田尚紀 福嶋研人

## はじめに

「大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン」によれば、大腿骨転子部骨折に限定して生命予後を分析した報告は少ないとされている。さらに、10年以上の長期間の生存率の分析は更に少ない。今回当院で大腿骨転子部骨折に対して手術を施行した患者の10年生存率について検討した。

## 対象

2010年5月～2013年1月の期間に当院にて同一術者により骨接合術を施行した大腿骨転子部骨折症例101例。平均年齢84(±6.84)歳。症例は女性87例、男性14例。全例骨接合術を行った。使用機材はすべてガンマネイルであった。経過観察期間は9年～12年で、手術待機日数は平均7.5(±4.0)日であった。

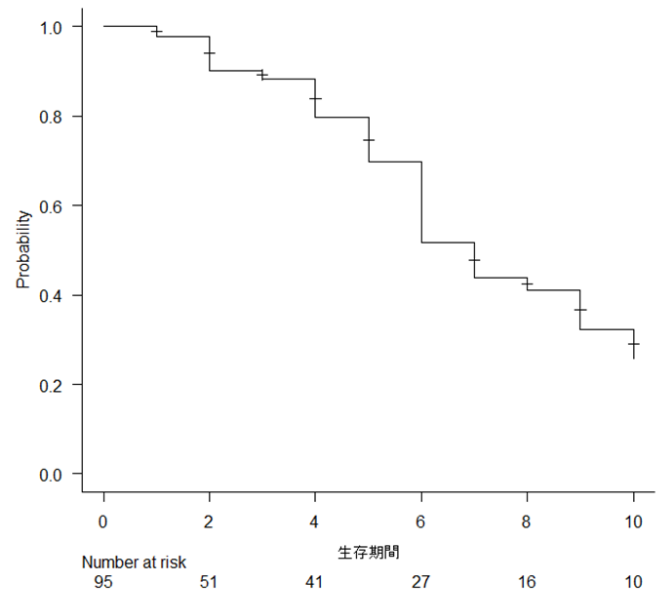
対象とした101例のうち、45例(フォローアップ率44.6%)の有効回答を得られた。

## 方法

電話連絡により生存もしくは死亡した年と原因を調査した。術後10年生存率を認知症有無、基礎疾患有無・合併症有無、受傷前歩行能力、退院時歩行能力(車椅子～平行棒内レベル 歩行器～杖レベル 独歩レベル)、退院先などをアウトカムとして、手術後10年以内の死亡をイベント、手術日から研究開始日までの経過日数を生存期間(年単位)とし、生存解析を行った。統計ソフトにはEZRを使用し、カプラン・マイヤー法にて生存曲線を描き、ログランク検定、COX比例ハザード分析を用いて検討した。有意水準は5%未満とした。

## 結果

10年生存率は17.7%であり、生存期間中央値は7年(95%信頼区間 6～9年)であった。予後関連因子として有意差がみられたのは、退院時歩行能力と退院先であった。退院時の歩行能力は平行棒内歩行以下の群が、他の2群と比較して有意に生存期間が短く、死亡リスクは2.7倍であった。また、退院先は自宅以外への退院が、死亡リスク2.6倍という結果となった。手術待機日数、認知症の有無は予後への影響は示され



なかった。

死因は1位から順に、老衰、肺炎、悪性腫瘍、心疾患が挙げられた。

## 考察

今回、カルテ上のデータ(自宅電話番号、住所、キーパーソン連絡先など)による追跡を行ったが、転居や本人・家族の死亡などで追跡困難となったことが、フォローアップ率が44.6%となった要因として考えられた。今後死亡時や転居時に連絡してもらえるようなシステム作りが必要と考える。

自験例の生存期間と、日本人の85歳の平均余命(男性6年、女性8年)を比較したとき、大きな乖離はなかった。大腿骨転子部骨折は予後不良因子と言われているが<sup>1) 2)</sup>、適切な手術、後療法を行うことで予後を悪化させない可能性が示唆された。

予後関連因子として<sup>3) 4)</sup>、退院時の歩行能力と退院先が挙げられ、手術による正確な整復・強固な固定と術後の早期離床、リハビリテーションにより歩行能力を再獲得することで退院時の歩行能力を高め、自宅へ退院することが重要だと考えられた。

## 文献

- 1) Holt EM, Evans RA, Hindley CJ et al : 1000 femoral neck fractures : the effect of pre-injury mobility and surgical experience on outcome. Injury 25 : 91-95、 1994
- 2) 金丸由美子ほか、65 歳以上の大腿骨近位部骨折手術症例の生命予後および予後因子の検討、整形外科と災害外科 59 : (3), 601-605, 2010
- 3) Kitamura S, Hasegawa Y, Suzuki S et al : Functional outcome after hip fracture in Japan. Clin Orthop Relat Res 348 : 29-36、 1998
- 4) 河本旭哉, 棚瀬嘉宏, 渡辺康司ほか : 経験と考察 大腿骨転子部骨折に対する Gamma nail 法の治療成績 術後歩行能力の低下に影響する因子の分析. 整形外科 53 : 395-398、 2002



# Oxford UKA の経験と考察

百瀬病院 整形外科 石田翔太郎 川添浩史

## 要旨

単顆型人工膝関節置換術(以下 UKA)は、普及と共に合併症の報告も認められる。

そこで今回、筆者が執刀した症例に関して術後入院期間、術前術後の大腿骨軸と脛骨軸の成す角(以下 FTA)、インプラントの設置角度などの評価を行い、当院で執刀する際に手技書にはない注意点とラーニングカーブを踏まえ、術後経過が良好で安定しており、適応範囲内であれば積極的に行うべき手技であると考えた。

## 対象と方法

2021年6月から1年間で筆者が執刀した15例15膝を対象とした(表1)。男性2例、女性13例、平均手術時年齢は75歳(67~86歳)であった。臨床的評価として、手術時間、術後入院期間、術後、歩行器歩行自立まで要した日数、杖歩行自立まで要した日数、完全独歩までに要した日数を評価した。尚、上記の手術時間、術後入院期間、種々の歩行自立までに要した日数は電子カルテより後方視的に追跡し、上記の要した日数とは病院内で歩行器、杖などを使用し、自立移動可能と担当理学療法士が判断するまでの日数とした。X線学的評価として術前、術後のFTAの差、脛骨骨軸に対する脛骨コンポーネントの設置角度を評価し、術後の合併症として骨折の有無、ベアリングの脱転の有無などを評価した。また、当院で執刀する際に手技書にはないが、注意することで手技の困難さを改善する一助になっていると考えている点をまとめた。

## はじめに

UKAは、健康寿命の高齢化とともに適応幅が拡大されると考えられる<sup>1)</sup>。一方でUKAの普及に伴い、合併症の報告も認められる<sup>2)</sup>。そこで今回、筆者が経験したUKAの執刀例に関してのラーニングカーブを踏まえて利点と注意点を検討した。

表1 執刀例

| 性別 | 年齢(歳) | 病名       | 手術時間(分) | 入院日数(日) | 歩行器フリー(日) | 杖フリー(日) | 術前FTA(°) | 術後FTA(°) | 脛骨骨切り角度(°) |
|----|-------|----------|---------|---------|-----------|---------|----------|----------|------------|
| 女性 | 76    | 左大腿骨内顆壊死 | 89      | 35      | 7         | 19      | 180.64   | 175.77   | 92.1       |
| 女性 | 73    | 右変形性膝関節症 | 105     | 30      | 7         | 14      | 185.8    | 181.7    | 91.7       |
| 女性 | 67    | 右変形性膝関節症 | 77      | 29      | 7         | 13      | 181.8    | 175.4    | 87         |
| 男性 | 82    | 左変形性膝関節症 | 81      | 27      | 5         | 8       | 180.57   | 176.96   | 91.9       |
| 女性 | 74    | 右変形性膝関節症 | 81      | 31      | 4         | 9       | 184.29   | 177.48   | 90.17      |
| 女性 | 66    | 右変形性膝関節症 | 74      | 30      | 7         | 14      | 180.32   | 176.47   | 90.31      |
| 女性 | 74    | 左変形性膝関節症 | 68      | 30      | 6         | 11      | 179.35   | 168      | 90.37      |
| 女性 | 68    | 左変形性膝関節症 | 76      | 44      | 8         | 14      | 182.37   | 175.89   | 90.74      |
| 女性 | 81    | 右変形性膝関節症 | 72      | 28      | 5         | 12      | 176.78   | 176.7    | 87.96      |
| 男性 | 78    | 左変形性膝関節症 | 79      | 20      | 3         | 8       | 186.56   | 179.65   | 89.13      |
| 女性 | 86    | 左変形性膝関節症 | 90      | 35      | 7         | 22      | 178.23   | 176.4    | 88.03      |
| 女性 | 77    | 左変形性膝関節症 | 80      | 26      | 6         | 13      | 180.3    | 174.11   | 90.2       |
| 女性 | 79    | 左変形性膝関節症 | 74      | 28      | 6         | 13      | 180.6    | 175.94   | 88.8       |
| 女性 | 71    | 右変形性膝関節症 | 80      | 29      | 6         | 10      | 179      | 176      | 89.25      |

## 結果と注意している点

平均手術時間は81分(68~106分)、術後平均入院期間は30日(26~44日)、FTAは術前平均181.3°(177.0~186.6°)、術後平均176.2°(168~181.7°)、脛骨コンポーネントの設置角度は脛骨軸に対して平均89.8度(87~92.1度)であった。また、

上記手術時間、術後入院日数、脛骨コンポーネントの設置角度は15例の執刀を経験する中で約83分から約79分、約32日から28日、約91°から約88.5°に収束した(図1-1,2,3)。術後、歩行器歩行自立まで平均6日(3~8日)、T字杖歩行自立まで平均13日(8~22日)、術後2ヶ月での受診時、全例が独歩での来

院であった。合併症は骨折0例、ペアリングの脱転は0例であるが、15例目で後顆ブロックを使用し、後顆の骨切りを行っている最中に内側側副靭帯のレトラクトが不十分であり、深層を損傷した。手術中に深層の縫合を行い、術後3ヶ月間 Knee Brace 使用とした。

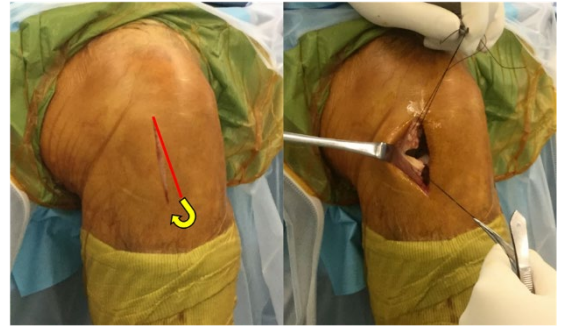


図2 皮切と関節包の展開

レンブルーで引いた内顆中央のラインを確認することで穴の位置を内外側顆縁から等距離の位置に骨孔を作成できるとあるが、実際は上記穴からラインを見ることは困難である。そこでラインを内顆近位まで延長することで穴がライン上にあることを確認でき、正確に骨孔を作成することができる(図3)。

3つ目はティビアルソーガイドを脛骨に固定する際のピンホールの位置に関してである。

ティビアルソーガイドには3つの固定用の穴があるが、内側の穴を使用し、ピンホールを作成することで脛骨インプラントの直下にピンホールを作成することになり、骨折のリスクが増大する可能性がある。その為、中央と外側の穴を使用し、固定している(図4)。

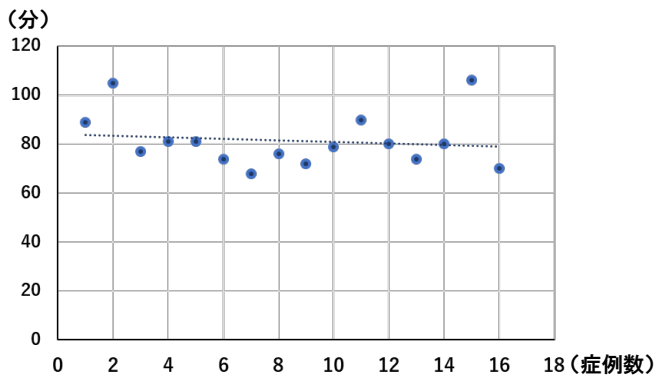


図1-1 手術時間と症例数

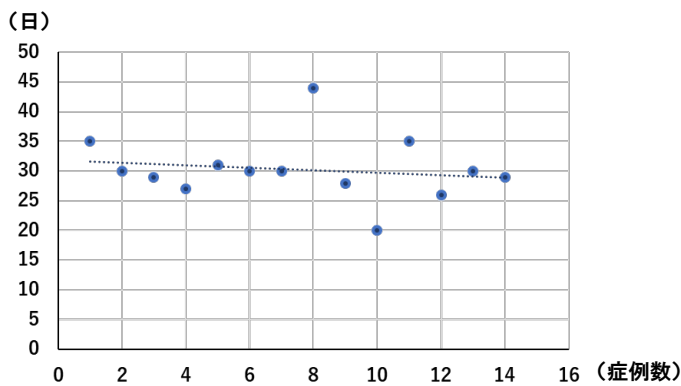


図1-2 術後入院日数と症例数

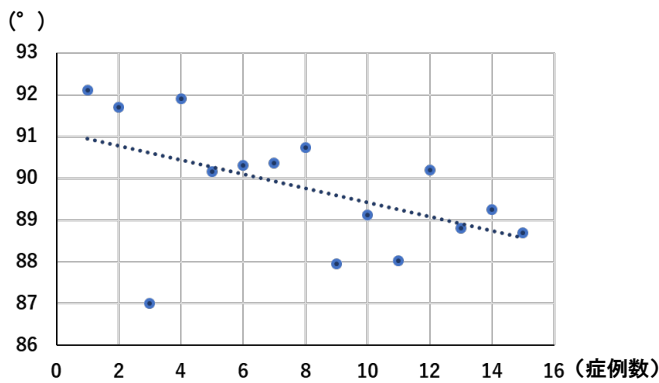


図1-3 脛骨コンポーネントの設置角度と症例数

上記の手技書にはないが注意している点は大きく分けて4つある。

1つ目は皮切と関節包の展開である。皮切は手技書にある膝蓋靭帯に沿うものより内側に行い、また関節包は展開後、1cm程度の横切開を行うことで術野の内側の展開を容易にしている(図2)。また、皮切を6cm~8cm程度とし、関節包を切開する際に内側広筋より遠位にすることで大腿四頭筋肉を温存でき、疼痛の軽減、早期の歩行を期待している。

2つ目はフェモラルドリルガイドを使用した骨孔の作成に関してである。Oxford手技書には6.35mmの穴から事前にメチ

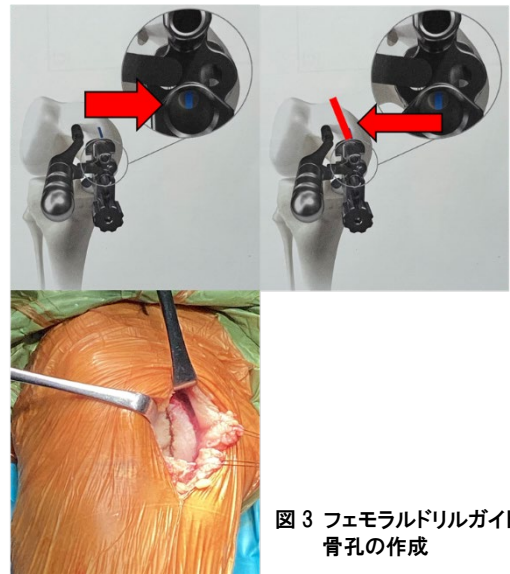


図3 フェモラルドリルガイドを使用した骨孔の作成

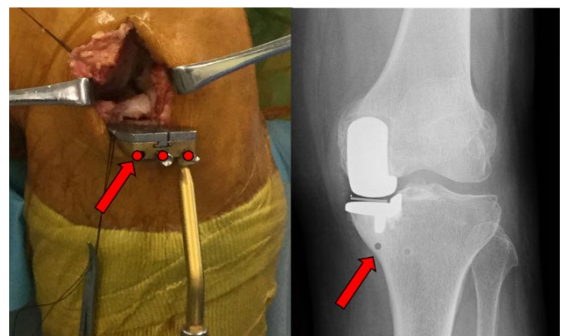


図4 ピンホールの位置

- 3) 幹 洋:Oxford mobile UKA において正確な手技を行うためのコツ, MB Orthop. 32(6): 2019, 21-30

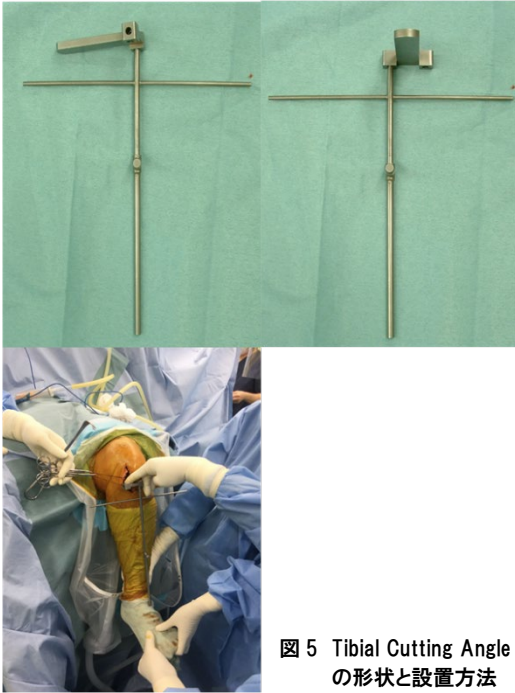


図 5 Tibial Cutting Angle  
の形状と設置方法

4 つ目は脛骨骨軸に対する脛骨コンポーネントの設置角度に関してである, Oxford 手技書では設置角度が 90 度±5 度での設置を推奨しているが, 外反設置は成績不良との報告も多く推奨されない<sup>3)</sup>.

そこで当院では Tibial Cutting Angle Guide を製作し, 大まかではあるが, 内外反を目視で確認できるようにしている(図 5). また骨切り後の最小スペースとなる, 4mm のブロックで Tibial Cutting Angle Guide を作成しているため, 挿入可能な時点で追加の骨切りは不要と判断している, これを使用することで初期の症例を含め, 設置角度が 90 度±3 度以内に収まっているが外反設置にならないように 90 度-3 度以内を目標にしている.

### まとめ

術前に立位正面, 側面, 外反ストレスでの X 線撮影を施行し, MRI 施行で膝関節内軟部の評価を行い, UKA 適応と判断した上で上記の方法で手術加療を行うことでデメリットである手技の困難さ<sup>3)</sup>を改善できると考えた. また上記より術後経過が良好で安定しているので適応範囲内であれば積極的に行うべき手技であると考えた.

### 参考文献

- 1) Pandit H, Hamilton TW, Jenkins C. et al: The clinical outcome of minimally invasive phase 3 Oxford Knee arthroplasty: a 15-year follow up of 1000 UKAs, Bone Joint J. 97:2015,1493-1500.
- 2) 巽一郎:Oxford UKA 合併症とその予防, MB Orthop. 32(6): 2019, 37-45

# ロボット支援 TKA の設置正確性

橘病院 整形外科 小島岳史 柏木輝行 柏木悠吾  
福嶋研人 吉田尚紀

## はじめに

当院は 2000 年より人工関節手術を開始し、今年で 23 年目となる。この間正確なコンポーネント設置をいかに獲得していくか相当な時間を費やし模索してきた。今回 2021 年 11 月より人工関節手術支援ロボット Mako を導入し、TKA や THA にほぼ全例使用している。今回 MakoTKA のコンポーネント設置正確性について検討した。

## 対象

2021 年 11 月から 2022 年 3 月までに同一術者(医師 20 年目、人工関節執刀 10 年目)で施行した MakoTKA10 例 11 膝(男性 2 例、女性 8 例)、手術時平均年齢は 79.6 歳(66-90 歳)、原因疾患 OA10 例、RA1 例である。

## 方法

術後立位全下肢を撮影し、HKA、Femoral component angle(FCA)、Tibial component angle(TCA)を測定した(図 1)。設置予定角度より 3° 以上の誤差を outlier とした。

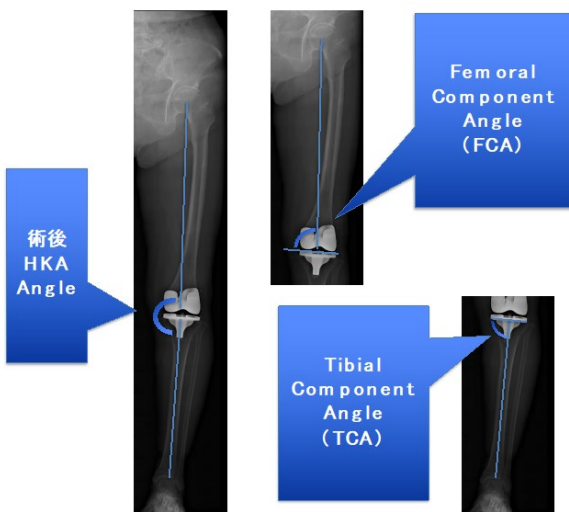


図 1 設置角度測定方法

## 結果

平均手術時間は 108 分(95~131 分)であった。アンテナ設置とレジストレーションといった Mako 特有の時間はそれぞれ平均 5 分と 6 分でトータル 11 分であった(図 2,3)。HKA は術前 171.5° (159.1~184.3°)から術後 176.9° (173.5~181.1°)で、FCA は 86.5° で outlier 率 9%(1/11)(図 4)、TCA は 90.5° で outlier 率 0%(0/11)(図 5)HKA outlier 率 9%(1/11)(図 6)、であった。

(分)



図 2 平均手術時間

(分)



図 3 全体の手術時間に対する Mako 特有の時間

(例)

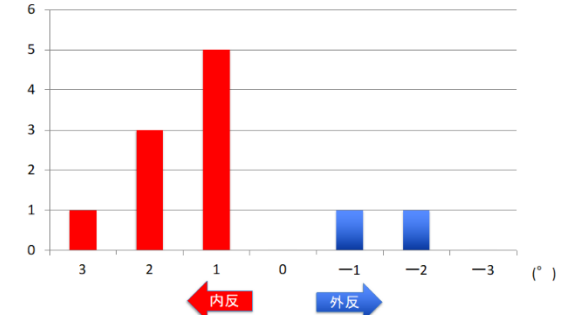


図 4 FCA 設置精度

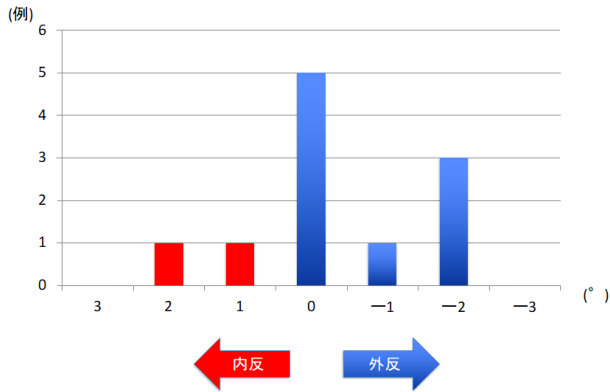


図5 TCA 設置精度

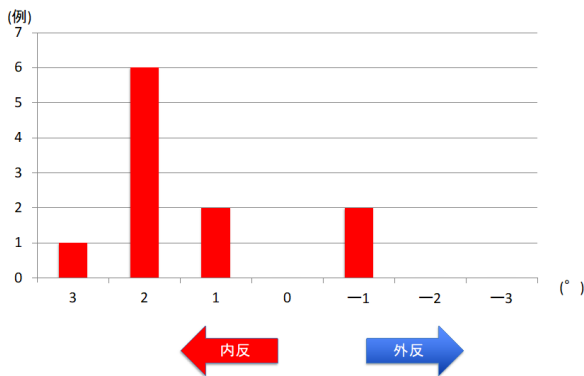


図6 HKA 設置精度

### 考察

Mako 使用 TKA の手術時間に関して Kayani らは 7 例<sup>1)</sup>で、齋藤らは 8 例にラーニングカーブが存在したと報告しており<sup>2)</sup>、我々の症例でも 8 例目に存在したと判断している。我々が以前使用していた Patient Specific Instrumentation の導入時は 20 例程度にラーニングカーブが存在していた<sup>3)</sup>。それと比較しても少ない症例でロボット TKA に慣れることができ、患者不利益も少ないと考えられる。またロボット手術特有の大腿骨と脛骨のアンテナ設置時間とレジストレーション時間も平均 11 分と許容範囲内の時間であったと思われる。この時間も症例を重ねるうちに短縮していった。ロボット手術を導入することによって、大腿骨ノッチ形成の懸念や脛骨コンポーネントの回旋設置位置、後傾角度に悩む時間が皆無となり、11 分の手術時間延長は相殺されると判断する。設置正確性については high volume 術者がロボットを導入しても設置正確性で劣り、特に大腿骨回旋、脛骨後傾などマニュアルではチェックしにくいパラメーターで差が出ると Mahoney らは報告している<sup>4)</sup>。また水島ら<sup>5)</sup>は導入初期 50 例で 2% の outlier であったと報告している。今後症例を増やして我々の症例についても outlier 率について再考察したい。そのほか途中でプランニング変更可能なこと、容易に recut 可能などの数多くの利点も存在する。骨切り面にブレがないため、今後骨強度の高い症例にはセメントレス TKA も選択の余地が出てくる。柏木らは<sup>6)</sup>7 年目の整形外科医の TKA 手術のラーニングカーブ調査において、安定した手

術ができるようになるには助手 20 例、執刀 20 例が必要であると報告している。しかし MakoTKA では術前計画、骨切り、アライメント確認、gap 確認などをロボットがおこなうため、これらの指導がほぼ不要となり助手 20 例、執刀 20 例のラーニングカーブ理論は不要となる可能性がある。ただロボット支援人工関節手術しか執刀できない整形外科医を育てることがはたしていいことなのか悪いことなのか、手術教育として正しいことをしているのかどうかは定かではない。その答えは 10 年後に判明するのかもしれない。

### 症例供覧

73 歳女性、Mako 導入 1 例目。術前 HKA169°。手術時間 103 分、術注出血 33ml、術後 HKA177° (177° 目標予定)。(図 7.8)

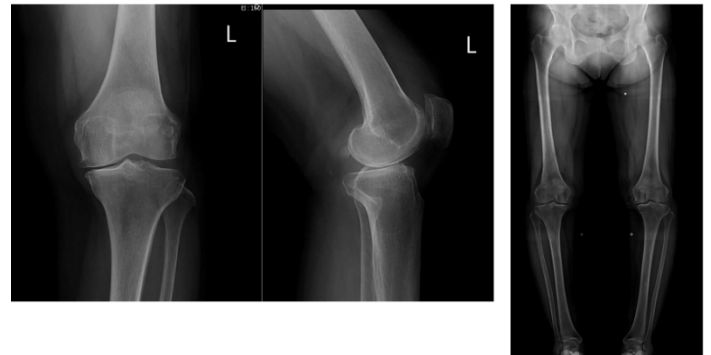


図7 Mako 導入 1 例目症例



図8 術後 X-P

### 結語

- 1, ロボット支援 TKA 導入初期 11 例について報告した。
- 2, 平均手術時間は 108 分であった。
- 3, Mako 特有の時間は平均 11 分であった。
- 4, FCA9%, TCA0%, HKA9% の outlier 率であった
- 5, 設置正確性以外に指導についても利点があった。

### 文献

- 1) Kayani B, Konan S, Huq SS, et al.: Robotic-arm assisted total knee arthroplasty has a learning curve of seven cases for integration into the surgical workflow but no learning curve

- effect for accuracy of implant positioning. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 27(4):1132-1141.2019
- 2) 斎藤 泉, 藤澤 隆弘, 藤崎 真理ほか:人工膝関節全置換術におけるロボット手術支援機器の使用経験. *日本人工関節学会誌* (50):53-54.2020
  - 3) 小島 岳史, 久保 紳一郎, 田島 直也ほか: TKA術後CT評価による Patient-Specific Instrumentation の正確性と術後成績. *整形外科と災害外科* 69(2):229-32.2020
  - 4) Mahoney O, Kinsey T, Sodhi N, et al: Improved Component Placement Accuracy with Robotic-Arm Assisted Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 35(3):337-344.2022
  - 5) 水島正樹, 市川理一郎, 長谷享ほか: Robotic-arm assisted system を用いた TKA 導入初期 50 例におけるインプラント設置制度の検証. *日本人工関節学会誌* (51):85-86.2021
  - 6) 柏木輝行, 矢野良英, 小島岳史ほか: TKA 手術手技の習得と指導. *宮崎整形外科懇話会論文集* 15:3-4.2011

# 当院における人工膝関節感染に対する加療と検討

県立延岡病院 整形外科 石原和明 小菌敬洋 森田恭史 福永 幹  
北島潤弥 川野啓介 栗原典近

【背景・目的】当院では人工膝関節感染に対して洗浄・デブリドマン（irrigation and debridement ; I&D）を試み、インプラントの緩みが出ている場合と感染が制御できない場合に二期的置換術を施行している。今回この治療方針を検討した。

【方法・対象】2016年4月から2022年3月の間に当院で加療した9肢を対象としカルテレビューで後方視的に評価した。

【結果】平均年齢75.7歳、男性3肢、女性8肢、早期感染2肢、急性血行感染1肢、晩期感染6肢であった。多くの症例で抗生剤の長期投与をしていたが、それでも晩期感染の2肢がI&Dだけでは改善せず、二期的置換術を施行した。

【考察】基本はI&Dで初回加療を行い、極力インプラントを温存する当院の治療方針は比較的良好な成績であったが、抗生剤の投与期間が長いことが問題点として挙げられ、今後投与期間に関しては検討する必要がある。

## はじめに

人工関節膝関節置換術（total knee arthroplasty ; TKA）後の感染（periprosthetic Joint infection ; PJI）の治療は難渋することが多い。PJIの発生率はprimary TKAで0.5~1.9%、revision TKAで8~10%と報告されている<sup>1),2)</sup>。高齢化が進み、TKAの需要が増加していることもあり、それに伴うPJIの増加が懸念される。そのPJIの治療としてGold standardは二期的再置換術であるが、近年インサートのみを交換する洗浄・デブリドマン（irrigation and debridement ; I&D）の治療の有用性も報告されている<sup>3)</sup>。

現在、当院ではPJIが疑われる症例に対して、術中インプラントの緩みがなければ初期治療としてI&Dで加療を施行している。今回、当院の治療の妥当性について検証した。

## 対象と方法

2016~2021年度にPJI(膝)の診断がついた11肢のうち大腿切断が施行された2例を除く9肢を対象とした。対象は、平均年齢75.7±13.4歳、男性3肢、女性6肢であった。

方法は、カルテレビューにて後方視的に発症様式、リスク因子（喫煙、糖尿病、ステロイド使用、低Alb）、初回CRP値、起因菌、初回TKAからの期間、使用抗生剤を調査した。

## 結果

発症様式は早期感染が2肢、急性血行感染が1肢、晩期感染が6肢であった。発症様式ごとに概要をまとめる（表1.2.3）

表 1

### 早期感染

| 性別 | 感染時年齢 | 起因菌  | 初回TKA ~ | 抗生剤                                    | 初診CRP | リスク因子             |
|----|-------|------|---------|--|-------|-------------------|
| 男性 | 86    | 培養陰性 | 1ヶ月     | SBT/CPZ+LVFX 1 M i.v.<br>→LVFX p.o. 1M | 18.11 | 喫煙<br>低Alb        |
| 女性 | 61    | MRSA | 1ヶ月     | DAPT 2W→<br>MINO 6M p.o.               | 21.73 | 糖尿病<br>喫煙<br>低Alb |

表 2

### 血行感染

| 性別 | 感染時年齢 | 起因菌  | 初回TKA ~ | 抗生剤  | 初診CRP | リスク因子      |
|----|-------|------|---------|--|-------|------------|
| 女性 | 89    | MRSA | 6年      | VCM +MINO 2Wi.v.<br>→LZD + MINO 2W i.v.<br>→MINO p.o. for life | 20.53 | 喫煙<br>低Alb |

表 3

### 晩期感染

| 性別 | 感染時年齢 | 起因菌                        | 初回TKA ~ | 抗生剤  | 初診CRP | リスク因子       | 再置換 |
|----|-------|----------------------------|---------|--|-------|-------------|-----|
| 男性 | 72    | Streptococcus dysgalactiae | 11ヶ月    | LVFX i.v.+RFP p.o. 2ヶ月<br>→LVFX + RFP p.o. 12ヶ月<br>→ST p.o. 11ヶ月 | 22.27 | 喫煙<br>低Alb  | あり  |
| 女性 | 83    | MRSA                       | 10年     | VCM i.v.<br>→ST p.o.+ CLDM p.o. 6ヶ月                              | 9.37  | 糖尿病<br>低Alb |     |
| 女性 | 56    | Streptococcus milleri      | 8ヶ月     | MINO+CLDM p.o. 1年  | 36.25 | 低Alb        |     |
| 女性 | 50    | Staphylococcus aureus      | 11ヶ月    | MINO+ST for life   | 1.17  | 喫煙<br>低Alb  | あり  |
| 男性 | 76    | MSSA                       | 3年6ヶ月   | CLDM i.v. 2W<br>→MINO+LVFX 6ヶ月                                   | 6.38  | 喫煙<br>低Alb  |     |
| 女性 | 88    | Streptococcus Goldonii     | 8年      | MINO 6ヶ月   | 1.46  | 糖尿病<br>低Alb |     |

## 考察

今回の検討で2つ分かった。1つは、PJIに対するI&Dでの初期対応はおおむね良好であったが、長期抗生剤投与で対応している症例もあり、今後抗生剤の投与期間の見直しが必要であること、2つ目は口腔内常在菌や低栄養状態の症例があり、内科・歯科口腔を含む他科での管理が望ましいことである。

PJIに対するI&Dを行う際禁忌として、①創が閉鎖できない

②瘻孔が存在③コンポーネントの loosening が挙げられている<sup>4)</sup>。相対的禁忌として①軟部組織が不良②免疫力の低下③耐性菌の感染症例が挙げられている<sup>5)</sup>。禁忌に対しては当院でも施行していないが、免疫力の低下や耐性菌であるかどうかの評価はどうしても I&D を施行するまでにできていないこともあった。それでもおおむね良好な成績を得ることができていたが、I&D 後の長期抗生剤投与を施行しなければコントロールできない症例もあった。この長期投与によって感染をマスクしていることが否定できないと思われる。I&D 後の長期抗生剤投与は感染再発の予防にならず、再発を単に先延ばしにしている可能性があるという報告<sup>6)</sup>もあるため、抗生剤の期間の見直しが必要である。一定のプロトコルはないが術後 4～6 週間の経静脈投与とそれに続く 6 ヶ月間の経口リファンピシン投与を推奨する意見もある。今後統一した方法で対応を行いその妥当性について評価していきたい。

2 つ目に分かったこととして人工関節の管理も他職種連携が望ましいことである。今回、全例で低 Alb 状態を認め易感染性が疑われたことや、口腔内常在菌の関与が 3 例で認められた。諸家の報告でも TKA 後の PJI の原因に口腔内常在菌の関与する症例<sup>6)</sup>があり、口腔内ケアの必要性を報告<sup>7)</sup>するものもあった。大腿骨近位部骨折では、他職種連携に対する意識が高まってきているが、人工関節を施行する患者も高齢化が進んでおり、同様に内科や歯科などの他職種連携で臨むことがそもそも PJI の発生を減らす上で重要と思われる。

今回 PJI に対する I&D の有用性が分かったが、抗生剤の長期投与への再検討の必要性が課題となった。また、全身管理を行なっていくことが今後そもそも PJI を減らしていく上で重要になることが示唆された。今後の対応の見直しと他科との連携を行いよりよい治療成績を目指していきたい。

## 結論

- ・ PJI に対する I&D の有用性が分かった
- ・ 抗生剤の長期投与への再検討の必要性が課題
- ・ 他科連携で PJI の発生を抑える可能性がある。

## 文献

- 1) Bozic KJ, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. Clin Orthop Relat Res 2010;468:45-51
- 2) Kurtz SM, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. J Arthroplasty 2008; 23:984-991.
- 3) Leta TH, et al. Outcome of revision surgery for infection after total knee arthroplasty: results of 3 surgical strategies. JBJS Rev 2019; 7: e4. doi:10.2106/JBJS.RVW.18.00084.
- 4) 田中栄ら.人工関節周囲感染対策における国際コンセンサス-204 の設問とコンセンサス,東京:シービーアール; 2016.
- 5) Jiranek WA, et al. Surgical treatment of prosthetic joint

infections of the hip and knee: changing paradigms? J arthroplasty 2015 ; 30 : 912-918

6) 松下優ら.口腔内常在菌の関与が考えられた人工膝関節置換術後感染の 1 例-TKA 術後の口腔ケア-,整形外科と災害 2015 ;64(2): 268~271.

7) 比嘉清志郎ら.人工膝関節置換術患者の口腔内衛生状態.日人工関節会誌 2012 ;42 :197-198



## 宮崎整形外科懇話会 会則

- 1 目 的： 整形外科ならびに関連のある諸問題を検討し、経験、知識の交換をおこなうことを目的とする。
- 2 会 員： 正会員は医師であり、本会の目的に賛同し入会を申し出たもの。賛助会員は正会員以外の会員とする。申し出により自由に退会できる。原則として、会費を2年以上滞納した場合は退会とみなす。任期は2年とし、再任を妨げない。
- 3 役 員： 世話人若干名をおき、本会の運営・審議にあたる。  
会長1名、幹事1名、名誉会員若干名、監事2名をおく。
- 4 懇話会： 年2回開催する。演者は原則として正会員とする。演者ならびに抄録は、宮崎整形外科懇話会論文集に掲載する。
- 5 年会費： 懇話会の運営に必要な額を徴収する（会費は3,000円）。
- 6 参加費： 懇話会には、参加費を徴収する。
- 7 会計年度： 本会の会計は、毎年4月1日に始まり、翌年の3月31日に終わる。年度終了時、毎年監事の監査を受け、会員に会計報告する。
- 8 会則の制度・変更：  
以上の会則は、世話人会の立案、審議の後、出席会員の過半数の賛成を得て制定、または変更することができる。
- 9 事務局： 〒889-1692  
宮崎県宮崎市清武町木原 5200  
宮崎大学医学部整形外科学教室  
TEL 0985-85-0986                    におく
- 10 施 行： 本会則は 昭和 58 年 4 月 1 日より施行する。  
平成 14 年 12 月 21 日一部改正  
平成 21 年 7 月 11 日一部改正  
平成 22 年 3 月 23 日一部改正

---

## 宮崎整形外科懇話会 投稿規定

---

1. 掲載用原稿として会終了後 1 カ月以内に送付すること。
2. 原稿の長さは、2,000 字以上とし、図・表・写真は合わせて 4 枚程度とする。原稿内容収録の CD-R または USB メモリーを添付すること。メールでも受け付け可とする。
3. 引用文献は 10 個程度とし、原稿の最後に著者名のアルファベット順に並べ、次のように記載する。

著者名：表題、誌名（単行書の場合は、版、編者、発行社、発行地）、

巻：ページ、発行年

4. 初校校正は著者ならびに上級医が行い、その後、世話人が査読を実施する。
5. 投稿は論文形式とする。
6. 原稿送り先

〒889-1692

宮崎県宮崎市清武町木原 5200

宮崎大学医学部整形外科学教室内

宮崎整形外科懇話会事務局

☎ 0985-85-0986 fax 0985-84-2931

E-mail: [konwakai@med.miyazaki-u.ac.jp](mailto:konwakai@med.miyazaki-u.ac.jp)

※二重投稿に関しては、本雑誌以外に同様な内容での論文を投稿する場合は、業績等から本雑誌論文を外すこと。また、投稿に際して同様または類似した研究内容での先行発表や二重投稿とみなされるような掲載がすでにある場合には詳しい申告をする必要があり、世話人会での判断材料として、それらのコピーを同封すること。

(令和 2 年 6 月 27 日一部改正)

宮崎整形外科研究会誌

第 27 号 2022

発 行 日：令和 4 年 11 月

発 行 者：宮崎整形外科懇話会

編集責任者：帖佐 悦男・中村 嘉宏

製 作：宮崎大学医学部整形外科学教室

〒889-1692

宮崎県宮崎市清武町木原 5200