

## A-TOP研究会の活動に更なる御協力を!!

公益財団法人骨粗鬆症財団 理事長 折茂 肇



明けましておめでとう御座居ます。

A-TOP研究会の会員の先生には常日頃我が国に於ける骨粗鬆症

診療のエビデンスの構築を目的とした研究会の活動にご協力いただき厚く御礼申し上げます。

A-TOP研究会は2002年に日本骨粗鬆症学会の下部組織として設立され10年目を迎えました。現在JOINT-04が進行中ですが、新年度を迎えたこの機会にA-TOP研究会を設立した動機及びこれまでの活動状況について振り返ってみたいと思います。まず研究会を設立した動機

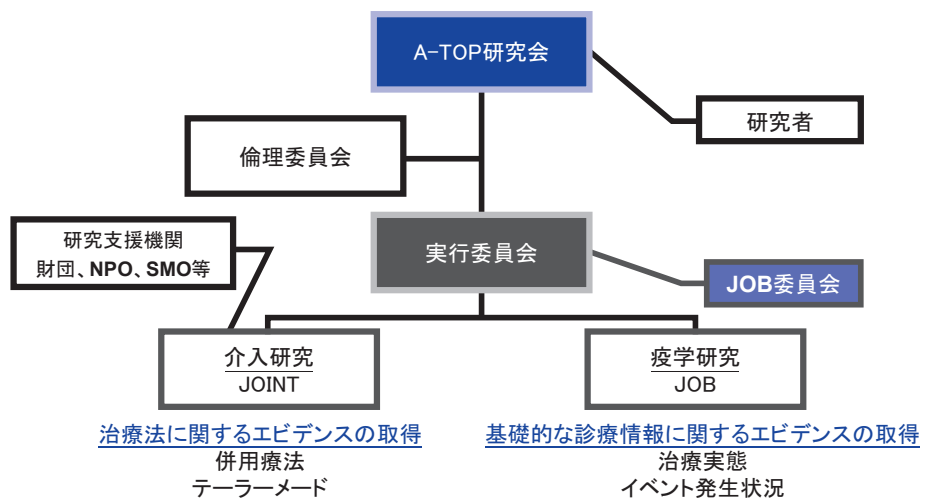
ですが、1990年代にEvidence Based Medicine (EBM) の概念が欧米において提唱され、これが西洋医学の本流として認識される様になり、骨粗鬆症の分野においてもこの考え方が取り入れられ、1994年以降欧米においては骨折抑制をendpointとした大規模な臨床試験が次々と行なわれました。

我が国においては1998年に私が委員長となり、ワーキンググループを作り、骨粗鬆症薬に関するエビデンスを客観的立場から評価して整理した「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイ

ドライン（1998年版）」を作成しましたが、その時に愕然とした事は我が国においては欧米で通用するような大規模なエビデンスが全くないという事実でした。これではいけない、我が国における臨床研究を何とか進めなければいけないと痛感しました。“drug rag”という言葉で代表される様に我が国における臨床研究の遅れは目に余るものでありました。これがこの研究会を設立した最大の動機であります。

第二の動機は医療の現場では多くの医師が作用機序の異なる治療薬を併用（多剤併用）している事が多いのですが、多剤併用療法の有効性について検討したエビデンスが全くないという事でした。骨粗鬆症の薬剤はそれぞれ単剤で臨

図1 研究会の組織連関と研究カテゴリー



JOINT: Japanese Osteoporosis Intervention Trial  
JOB: Japanese Osteoporosis Basic Database

床治験が行なわれ、その薬剤が認可された後は各々の薬剤の普及をめざして製薬企業がマーケットでの売り上げを競い合っているのが現状です。この様な状況では併用療法のエビデンスを得る事はできません。この研究会では製薬企業が行う臨床治験とは異なり日常診療の中で保険適用が認められている市販薬を用いて研究者自らが行う医師主導型の臨床研究を行う事に致しました。Practice Based Medicine (PBM) とも言える大変ユニークな研究ではないでしょうか。

図1にA-TOP研究会の組織と研究カテゴリ

表1 A-TOP研究会委員会組織

実行委員会	《会長》	折茂 肇 (骨粗鬆症財団)	
	《委員》	板橋 明 (埼玉骨疾患研究センター)	高岡邦夫 (阪和人工関節センター)
		井樋栄二 (東北大学)	田口 明 (松本歯科大学)
		遠藤直人 (新潟大学)	中村利孝 (産業医科大学)
		太田博明 (国際医療福祉大学)	西沢良記 (大阪市立大学)
		大橋靖雄 (東京大学)	萩野 浩 (鳥取大学)
		岸本英彰 (野島病院)	福永仁夫 (川崎医科大学)
		五來逸雄 (産育会 堀病院)	細井孝之 (国立長寿医療研究センター)
		白木正孝 (成人病診療研究所)	水沼英樹 (弘前大学)
		杉本利嗣 (島根大学)	森 諭史 (聖隷浜松病院)
		宗圓 聰 (近畿大学医学部奈良病院)	森本茂人 (金沢医科大学)
		曾根照喜 (川崎医科大学)	山下敏彦 (札幌医科大学)
	倫理委員会	《委員長》	森田陸司 (武田総合病院)
《委員》		井上哲郎 (総合青山病院)	服部信也 (弁護士)
		海老原格 (元くすりの適正使用協議会)	松村満美子 (腎臓サポート協会)
		中島光好 (浜松CPT研究所)	吉村 功 (元 東京理科大学)

表2 A-TOP研究会設立・研究計画等の変遷

	日本骨粗鬆症学会/A-TOP研究会			班会議	ガイドライン(GL) 診断基準
	設立経緯・組織	介入研究	疫学研究		
2000年	検討開始				診断基準改訂
2001年					
2002年	研究会 設立	JOINT-01 開始			
2003年		JOINT-01 中止 JOINT-02 開始			
2004年	JOB委員会 発足		方法論検討		
2005年					
2006年		JOINT-02 中間解析		全国的診療データベース構築に関する研究	GL 2006年版
2007年					
2008年		JOINT-03 開始			
2009年		JOINT-02 結果公表	JOB研究		
2010年		JOINT-04 企画検討			
2011年		JOINT-04 開始			GL 2011年版
2012年					診断基準改訂

JOINT-01 : CT+VD3の併用効果検証  
JOINT-03 : RIS+VK2の併用効果検証

JOINT-02 : ALN+VD3の併用効果検証  
JOINT-04 : MIN vs RLXの比較臨床研究

一を示します。研究会設立当初は治療薬に関するエビデンスの取得を目的とした介入研究 (JOINT) のみでしたが、2006年からは基礎的な診療情報に関するエビデンスの取得を目的とした疫学研究 (JOB) が新たに開始されました。

我が国における臨床研究の遅れに危機感を持っておられる研究者は私以外にも日本全国に大勢居られ、これらの先生のご理解とご協力のもとに表1に示す実行委員会と倫理委員会が組織され、今日に至るまで活動が続けられております。

A-TOP研究会の実際の運営は実行委員会及び倫理委員会の委員以外にさまざまな組織のご協力のもとに行われています。(財)パブリックヘルスリサーチセンター中に設置された事務局は参加施設、参加医師の登録管理、資金、研究費の管理、監査等を行い、各医療機関からの参加申請はコンピューターを用いて行われ、データの収集、進捗の管理はデータ収集業者に依頼し、データの解析はNPO日本臨床研究支援ユニットにて行なっております。

表2に研究会のこれまでの活動状況を一括して示します。

表3には各々の介入試験の内容についてその詳細をまとめて示します。JOINT-02はアレンドロネート (ALN) 単独療法とALN+アルファカルシドール併用療法とを比較しALN+アルファカルシドール併用の有用性の検証を目的とした研究で、2003年11月~2006年10月の3年間の期間中に全国186施設から2164例の被験者が登録され

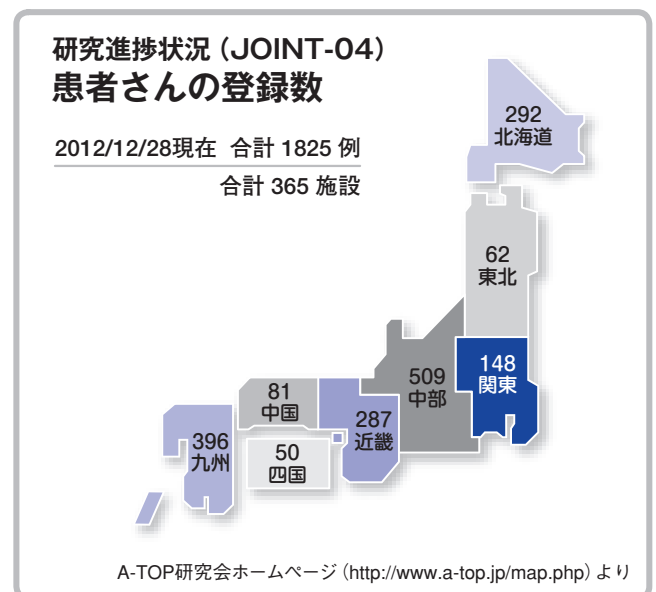
ました。2年間の観察により

i) 骨折リスクの高い骨粗鬆症患者での椎体骨折抑制効果は併用療法の方が優れている。ii) 荷重骨骨折に対する骨折抑制効果は併用療法の方が優れていることが明らかとなり、その成果についてはCurrent Medical Research and Opinion誌に発表されました。JOINT-03は1820例の骨粗鬆症患者を対象としリセドロネート単独療法とリセドロネート+ビタミンK<sub>2</sub>の併用療法との比較試験ですが、2013年10月には最初の結果を公表する予定です。現在進行中なのはJOINT-04です。これは我が国にて開発された窒素含有ビスホスホネートであるミノドロネートとSERMの一つであるラロキシフェンとの比較試験です。どちらの薬剤も椎体骨折防止効果のエビデンスがあり、骨粗鬆症治療のいわゆる第一選択肢です。しかしながら日常診療における両者の効果や有害事象については十分なエビデンスがなく、特に日本人における椎体以外の骨折防止効果については不明です。これらの事を

表3 JOINTプロトコルの概要

	JOINT-01	JOINT-02	JOINT-03	JOINT-04
研究目的	併用の有効性/安全性	併用の有効性/安全性	併用の有効性/安全性	使い分け情報
介入群 (ランダム化オープン研究)	・アルファカルシドール単独 ・カルシトニン単独 ・カルシトニン+アルファカルシドール併用	・アレンドロネート単独 ・アレンドロネート+アルファカルシドール併用	・リセドロネート単独 ・リセドロネート+ビタミンK <sub>2</sub> 併用	・ミノドロ酸水和物単独 ・ラロキシフェン単独
目標被験者登録例数	1,860例 (各群 620例)	2,140例 (各群 1,070例)	1,820例 (各群 910例)	3500例 (各群 1750例)
研究開始時期	2002年11月～	2003年11月～	2008年1月～	2011年3月～
研究進行状況	中止(カルシトニンの添付文書の改定に伴い中止)	・被験者登録終了 ・5年観察終了	・被験者登録終了 ・観察継続中	・研究参加者募集中 ・被験者登録受付中
主要評価項目	椎体骨折発生頻度	椎体骨折発生頻度	椎体+非椎体骨折発生頻度	交通事故以外の全ての骨折+椎体骨折発生頻度 Co-Primary endpoint
副次評価項目	非椎体骨折発生頻度、身長、QOL等	非椎体骨折発生頻度、身長、骨密度、QOL	身長、骨密度、QOL、ucOC等	身長、骨密度、QOL、等、臨床検査13項目、栄養調査、頸骨調査、運動機能調査
結果公表予定	—	Orimo H. et al. CMRO 27, 2011,1273-1285	2013年	2016年

明らかにし各々の薬剤の我が国における位置づけを明確にすることは極めて重要なことと思います。このJOINT-04は我が国では初めて3500例という多数例について2年間の観察期間中に骨折予防効果、骨関連マーカー、転倒スコア、運動機能、QOL、安全性を比較検討する臨床研究です。世界でも類を見ない画期的なものであります。会員の先生方のご理解とご協力を得て何とか成功させたいと考えておりますので、よろしくご厚意申し上げます。以上をもちまして2013年の年頭のご挨拶と致します。





# A-TOP研究会

医療法人社団 札幌清田整形外科病院 院長 片平 弦一郎

## 当院四半世紀の歩みの中で

## —JOINT-研究を通じてチーム医療の実践と検証を—

### 【施設紹介】

当院は今年開院25周年を迎えました。札幌市の10区で最も緑豊かで住みやすい清田区初の整形外科専門病院として開院しました。また、皆様には札幌ドームや昔からの観光名所の羊が丘展望台や由緒あるゴルフコースに近接する地域と紹介するのが分かりやすいかと思えます。当区の人口は増加基調（約12万人）、高齢化率も全市平均よりも低く（18%）、発展中の地域であります。

現在、当院の外来患者数は多い日には約350例です。その中で私が診ている骨粗鬆症患者さんは約2500例です。清田区だけではなく、札幌市全域さらに隣接する北広島市等からも来院して下さっています。



医療法人社団 札幌清田整形外科病院

〒004-0841 北海道札幌市清田区清田一条4丁目1-50 Tel.011-881-2222

【下段左より】

柏川 美乃（外来看護師 A-TOP、IC担当）

利波さなえ（病棟看護師 こつこつ（骨粗鬆症）体操担当）

片平弦一郎 院長

津川 優子（作業療法士 骨まで愛して体操（ロコトレ）担当）

小笠原隆仁（理学療法士 転倒予防体操、ロコトレ担当）

【上段左より】

中野 智博（医事課 広報担当）

秋庭貢太郎（診療放射線技師 DXA担当）

二木 光代（管理栄養士 栄養指導、骨粗鬆症給食（カルシウムの日）担当）

古川 裕子（薬剤師 薬剤指導担当）

当院の診療方針は、近年の医療制度改変が施設の機能分化により効率化を目論むのとは異なり、開院当初から地域医療に貢献することを目指し、地域に密着し、患者さんの側に立ち、予防的医療から、手術を含めた急性期医療、その後のリハビリテーションまで当院で完結する一貫した治療の実践（質と満足度の高い医療の提供）がモットーです。特に骨粗鬆症予防と転倒予防による骨折予防に積極的かつシステマチックに取り組んでおります。同時に、臨床研究としては医師主導の臨床（A-TOP/JOINT研究）だけではなく昨今の骨粗鬆症治療薬の治験を数多く手掛けてきました。幸いにも母校出身医局との連携も充実しているので大学病院並みの手術も出来る体制を整えております。

### 【A-TOP/JOINT研究との出会い】

1995年に開催された全国ウェルネスフォーラムの講演会でご一緒させて頂く機会があり、そのご縁でA-TOP/JOINT研究に最初から参加させて頂いております。薬剤の併用、使い分け等の日常診療に即したエビデンスの不足を解消しようとする趣旨に賛同して参加させて頂きました。特に最近感じているのは、この10年で、我々をサポートしてくれるSMOのモニター諸氏のレベルが随分と向上し安心してスムーズに研究に参加出来るようになったことです。お陰さまで、生活習慣病のひとつとして位置付けられるようになった骨粗鬆症を体系的に評価しようとするが故に煩雑な印象が拭えなかったJOINT-04であっても円滑に症例登録しております。

### 【骨粗鬆症診療のための取組み】

骨折予防に積極的に取り組む必要が提唱されていますが、脆弱性骨折後の治療がなされてい

いことが現状では多く見られます。骨折の治療中から次の骨折を防ぐために、骨粗鬆症に関する啓発を行い、正しい治療に導くため、当院では、以下のような取組みをしています。

- ①地域や病院内での講演会等で骨粗鬆症の危険についての啓発活動を実施し、骨粗鬆症の疑いのある患者さんの受診を促します。
- ②問診票は自覚症状がない骨粗鬆症患者を掘り起こすために有効です。他疾患で来院した患者さんにも基本的な骨粗鬆症の身体所見等でスクリーニングし、積極的に検査を勧めます。

**写真1 こつこつ手帳**



- ③患者の理解度を高めることで服薬順守、継続させるために、いろいろなツール（こつこつ手帳等）を駆使して説明します。啓発には、手帳等の配布資料、視覚、聴覚に訴える画像、理学・作業療法士や看護師による運動指導など、柔軟なアイデアを取り入れています。
- ④前述の説明用ツールをメディカルスタッフ自ら作成することはとても良い自己学習、研鑽の機会になります。骨粗鬆症に興味を持つだけでなく多職種間で協議しながら作成改訂作業に取り組むことでチーム医療の根幹をなす連携が強化されます。また熱心に説明するようになり、しかもツールを用いるので説明レベルが均質・標準化されます。
- ⑤患者さんへの継続的な情報提供も必要です。患者さん向けの広報活動のひとつですが、当院では毎月第2水曜日に入院患者さんにはCa

給食を提供します。そのレシピを受付待合スペースで希望者は自由に持ち帰れるように掲示します。他の関連情報も一緒に患者さんやご家族の目につくように配慮して掲示し、ホームページでも公開しています。

**表1 当院における骨粗鬆症診療のチーム医療**

看護師	生活指導・こつこつ体操
薬剤師	服薬指導・薬剤情報
栄養士	栄養指導・食事レシピ
理学療法士	転倒予防体操
事務	予防啓発活動・骨粗鬆症手帳

**【症例登録を円滑に実施するために】**

前述の当院の骨粗鬆症への取組み（チーム医療体制）を基本インフラとしてさらに次のような体制で取組んでいます。

- ①プロフェッショナルなCRC2名により、いつでも症例登録が可能です。
- ②IC取得は、勿論はじめに私が患者さんにお話しをしますが、引き続き各職種別のメディカルスタッフが詳細に種々のツールを用いて説明を反復します。
- ③患者さんだけではなく、ご家族の治療意欲を見極めます。管理栄養士による栄養指導、理学療法士・作業療法士による運動療法、看護師による生活指導・FRAXの算出、そしてA-TOPの説明をしますが、研究（治療）継続には骨粗鬆症について患者さんと同時にご家族にも理解を深めて頂くことが必要です。

現在でこそチーム医療の必要性、各疾患等でリエゾンという言葉聞くようになりましたが、我々のJOINT研究への取組みは、まさにチーム医療の効用検証の10年であったと思います。各職種スタッフはA-TOP研究のおかげで着実に成長し、スキルならびにモチベーションアップ、チームとしての目標を共有し皆力を合わせて取組んでいます。

## 骨粗鬆症マネージャーレクチャーコース（リエゾンサービス）の開催に当たって

過去10年間に骨粗鬆症治療薬は長足の進歩を遂げてきていますが、わが国での脆弱性骨折発生率が低下したか？といえば、決してそうではありません。北欧や北米では、年齢補正した発生率が低下傾向にあると報告されていますが、わが国では大腿骨近位部骨折をはじめとした四肢骨折発生率はいまだ上昇を続けていると報告されています。

その原因の一つに、骨折リスクが高まった例に対する十分な骨折予防、すなわち骨粗鬆症治療が適切に実施されていない点が指摘されています。たとえば大腿骨近位部骨折後に骨粗鬆症治療が継続実施されている患者の割合は、全体の19%に過ぎません。これからも超高齢者人口は増加しますので、さらに骨折患者数の急増が予想されます。

しかしながら、骨折患者や骨折リスクの高い症例に対して適切な骨折予防を実施するには、担当医のみの努力には限界があります。脆弱性骨折の2次予防が、骨粗鬆症治療の成績向上につながる事が明らかでも、骨折の手術を実施している病院の外科医や、多数の患者の診察を余儀なくされる診療所の医師には、限られた診療時間のなかで十分に対応するのは困難なことが多いのが現状です。

そこで最近、骨粗鬆症治療におけるリエゾン（liaison）サービスが注目されています。リエゾンとは「連絡係」と訳され、診療におけるコーディネーターの役割を意味します。その目的は、最初の骨折への対応および骨折リスク評価と、新たな骨折の防止、また最初の脆弱性骨折の予防であり、サービスの提供対象は大腿骨近位部骨折例、その他の脆弱性骨折例、骨折リスクの高い例や転倒リスクの高い例、高齢者一般です。すでに英国、豪州、カナダではこのようなサービスが実施され、多職種連携による骨折抑制を推進するコーディネーターの活動によって、骨折発生率が低下し、トータルでは医療費も少なく済むことが報告されています。

日本骨粗鬆症学会では骨粗鬆症治療におけるリエゾンサービスの普及を目的に、骨粗鬆症の診療支援サービスに関わっていただく医療職の方を対象にした教育プログラムを策定いたしました。レクチャーコースの内容は骨粗鬆症の総論から診断・治療にわたる、基本的な内容を中心としています。第1回目となる「骨粗鬆症マネージャーレクチャーコース（リエゾンサービス）」は2012年9月に新潟にて開催し、多数のメディカルスタッフのご参加をいただきました。引き続き第2回目を2013年3月9日（土）に東京にて開催いたします。この事業は近い将来の資格認定化を見据えて継続して開催して参ります。

大勢のメディカルスタッフの方々のご参加をお待ちしています。

## 日本骨粗鬆症学会主催

### 2012年度 第2回骨粗鬆症マネージャーレクチャーコース (リエゾンサービス) 開催のご案内

**日 時**：平成25年3月9日（土）12：00～15：30（受付開始11：30～）  
（昼食の準備はございませんのでご了承ください）

**内 容**：医療専門職のための骨粗鬆症の包括的レクチャー

**講 師**：池田 聡（健愛記念病院）、石橋英明（伊奈病院）、鈴木敦詞（藤田保健衛生大学）、  
田中郁子（藤田保健衛生大学）、鶴上 浩（鶴上整形外科リウマチ科）、  
中藤真一（あさひ総合病院）、日高滋紀（日高整形外科病院）などのスペシャリスト

**会 場**：品川プリンスホテル メインタワー24F クリスタル  
〒108-8611 東京都港区高輪4-10-30 Tel.03-3440-1111

**受講料**：日本骨粗鬆症学会会員3,000円 非学会員 10,000円  
（当日受付でお支払い下さい）  
なお、入会手続きは当日でも可能です。  
（医師を除く一般会員の年会費6,000円）

**定 員**：150名

**参 加 資 格**：保健師、看護師、診療放射線技師、臨床検査技師、理学療法士、作業療法士、  
言語聴覚士、薬剤師、管理栄養士、介護福祉士、社会福祉士、その他医療に関  
する国家資格を有するメディカルスタッフ

**参加申込先**：日本骨粗鬆症学会ホームページよりお申し込みください  
<http://www.josteo.com/>

**事前申込締切**：平成25年2月28日 17：00

（上記定員になり次第受付を終了いたします。事前登録が定員に満たない場合のみ当日参加も受け付けます）

---

※ご不明な点は 日本骨粗鬆症学会事務局（担当 鈴木 亀岡）まで  
103-0024 東京都中央区日本橋小舟町5-7 トウセン小舟町ビル3F  
Tel：03-5645-8611 E-mail：oste@josteo.com



# JOINT-04 研究の概要

研究期間	5年(2011年3月~2016年2月) 症例登録期間:3年(2011年3月~2014年2月)、観察期間:2年
治療群	ミノドロン酸水和物群、ラロキシフェン塩酸塩群
目標症例登録数	3,500例/2群
適格基準	<ul style="list-style-type: none"><li>● 年齢60歳以上の女性で、自立歩行ができ、アンケート調査等への回答が可能な「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版」における薬物治療開始基準に合致した患者</li><li>● 次のA-TOP研究会の骨折リスク因子の内、いずれか一つ以上を有している患者<ul style="list-style-type: none"><li>・ 年齢70歳以上である。</li><li>・ T4~L4の既存椎体骨折数が1個以上である。</li><li>・ 骨密度がYAM-3SD未満である</li></ul></li><li>● 同意説明文書にて研究参加の同意を得ている患者</li></ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>● 使用する治療薬の禁忌に該当する患者</li><li>● 続発性骨粗鬆症および他の低骨量を呈する疾患を有する患者</li><li>● 第4胸椎~第4腰椎に高度な変形がみられる患者</li><li>● 心疾患、肝疾患、腎障害など重篤な合併症を有する患者</li><li>● 問診によるデータの信頼性に問題がある患者</li><li>● 現在、骨代謝に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍に対する治療(抗女性ホルモン療法等)を受けている患者</li><li>● 6ヶ月以内にビスフォスフォネート製剤が使用された患者</li><li>● 1ヶ月以内にSERM製剤(ラロキシフェン、バゼドキシフェン)が使用された患者</li><li>● 本研究以外の他の臨床研究(試験)に参加している患者</li><li>● その他担当医師が適当でないと判断した患者</li></ul>
主要評価項目	骨粗鬆症性骨折(椎体、大腿骨、橈骨及び上腕骨)、椎体骨折、主要骨粗鬆症性骨折(臨床椎体骨折、大腿骨、橈骨及び上腕骨)
副次評価項目	骨密度、HSA、身長、骨関連マーカー、脂質、口腔内問診調査、転倒回数、転倒スコア、要介護度、運動機能、QOL、安全性

JOINT-04では参加の皆さんに栄養機能食品(ビタミンD)を支給いたします!!

## 被験者選定

- ・ 適格基準の確認
- ・ 除外基準の確認

被験者登録

ランダム化

ラロキシフェン  
塩酸塩群  
1750例

ミノドロン  
酸水和物群  
1750例

JOINT-04では骨質マーカーを測定します!

☞ ペントシジン、ホモシステイン また、25(OH)VDについても調べます!!

## A-TOP研究への参加申請方法

◆資料の請求 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田1丁目1番7号  
財団法人パブリックヘルスリサーチセンター 骨粗鬆症至適療法研究支援事業事務局  
TEL:03-5287-2633 FAX:03-5287-2634 E-MAIL:a-top@csp.or.jp

◆WEBによる参加申請 A-TOP研究会のホームページ(<http://www.a-top.jp/>)から資料を入手  
「参加申請書」に必要事項を入力後、プリントアウトし、事務局へ送付