

Parathyroid hormone 製剤を用いた上腕骨近位端骨折の治療経験

山口浩¹, 森山朝裕², 国吉さくら², 伊佐智博², 金城聡², 大湾一郎²

¹⁾ リハビリテーションクリニック やまぐち, ²⁾ 沖縄赤十字病院 整形外科

要旨

上腕骨近位端骨折は、高齢者に多い骨粗鬆症性骨折の一つである。骨粗鬆症性骨折治療の際には、骨癒合、機能回復、骨折連鎖防止が重要である。

今回、骨芽細胞の活性を増上させる働きがある Parathyroid hormone (以下 PTH) 製剤を用いて治療した上腕骨近位端骨折の 5 例 5 肩 (新鮮骨折 2 肩, 偽関節 2 肩, 偽関節術後 1 肩) を調査した。

結果は、5 肩中 4 肩に骨癒合を認めたが、偽関節 1 肩は癒合が得られなかった。癒合期間は 7-20 週 (癒合のない 1 肩を除く)、肩関節可動域は、屈曲平均 108° (90-130°), 外旋平均 41° (35-50°), 内旋第 1 腰椎-仙骨レベルであった。

上腕骨近位端骨折に対する PTH 製剤の使用は有効であると考えられる。一方、偽関節例の保存療法に関しての効果は限定的であるものの、全身状態の問題で手術が困難な例には選択肢になりうると考えられた。

Key Words: 上腕骨近位端骨折 (proximal humeral fracture), Parathyroid hormone 製剤 (テリパラチド・テリパラチド酢酸塩) (teriparatide), 骨粗鬆症 (osteoporosis)

【はじめに】

骨粗鬆症性骨折には、脊椎椎体骨骨折、大腿骨頸部・転子部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折がある。既存椎体骨骨折があると、椎体骨骨折を 4 倍、すべての骨折を 2 倍に高める¹⁾と報告されている。一方、骨粗鬆症性骨折後に薬物療法が開始されているのは数% -30% であり²⁾、骨折後の骨粗鬆症は予防と同様に重要である。

近年、骨粗鬆症に対する薬物療法の選択肢が増えてきている。今回、上腕骨近位端骨折に対して Parathyroid hormone (以下 PTH) 製剤を用いて治療した 5 例の経験を報告する。

【対象と方法】

PTH 製剤を用いて治療した上腕骨近位端骨折の 5 例 5 肩を対象とした (表 1)。

(令和 3 年 11 月 1 日受理)

著者連絡先: 山口 浩

(〒902-8588) 沖縄県那覇市与儀 1-3-1

沖縄赤十字病院 整形外科

表 1 症例情報

症例	年齢	性別	骨折型 (Neer)	骨折経過	骨粗鬆症治療歴	骨密度 (DXA)	危険因子・既往歴
1	76	女	3	新鮮	(+) SARM	大腿 74% 腰椎 69%	糖尿病、不整脈 気管支喘息、胃潰瘍
2	85	女	2	新鮮	(+) Vit.D	大腿 52% 腰椎 74%	高血圧、慢性腎臓病 高脂血症
3	81	女	2	偽関節	(+) Vit.D	橈骨 54%	糖尿病、高血圧 橈骨骨折、腓骨骨折
4	67	男	3	偽関節	(-)	大腿 65% 腰椎 75%	脳梗塞、糖尿病、高血圧 腰椎圧迫骨折、右上腕骨骨折
5	69	女	2	偽関節術後	(-)	大腿 64% 腰椎 56%	高血圧、IgA 腎症 統合失調症

骨折型は Neer 分類を用いて行い、2-part は 3 肩、3-part は 2 肩であった。骨折経過は新鮮骨折 2 肩、偽関節 2 肩、偽関節術後遷延癒合 1 肩であった。性別は、男性 1 肩、女性 4 肩、平均年齢は 75.6 歳 (67-85 歳)、平均経過観察期間は 19.2 カ月 (12-40 カ月)、骨密度 (DXA) は、1 肩が橈骨 54%、4 肩が腰椎平均 74.5% (56-75%)・股関節平均 63.8% (52-74%) であった。PTH 製剤は、週 1 回投与 3 肩、週 2 回投与 1 肩、連日投与 1 肩、投与開始時期は平均受傷後 9.4 週 (2-23 週) であった。

調査は、1) 最終経過観察時の骨癒合、2) 骨癒合までの期間、3) 最終経過観察時の肩関節可動域(屈曲、外旋、内旋)について行った。

【結果】

- 1) 5肩中4肩に骨癒合が得られた。骨癒合が得られなかった1肩は骨折からPTH製剤投与開始まで23週を要した例であった(症例4参照)(表2)。
- 2) 骨癒合まで、新鮮骨折は受傷後7週・8週、偽関節は20週、偽関節術後は18週の期間を要した(表2)。

表2 調査結果

症例	経過観察期間(月)	PTH製剤開始時期(週)	投与回数(週)	骨癒合	骨癒合期間(週)	肩関節可動域(屈曲/外旋/内旋)		
1	12	2	1回	+	6	130	50	T8
2	12	2	1回	+	5	115	45	S
3	40	12	1回	+	20	120	35	L1
4	16	23	2回	-	-	115	40	L1
5	18	8(術後)	7回	+	18	90	45	L2
平均	19.2	9.4				108	41	

【症例供覧】

症例3 81歳 女性

階段に躓き転倒し受傷、前医を受診し左上腕骨近位端骨折と診断を受けた。保存療法が選択され、三角巾・バスタバンドを用いた固定が行われた。受傷後早期より振り子運動が施行されていた。骨癒合が遅延していたため当科初診となった。

単純X線像では、受傷時転位のない1-part骨折(図1-①)を認める。初診時 cavitationを伴う癒合不全(図1-②)を認める。PTH製剤投与後6週(受傷後4.5カ月)で骨癒合傾向(図1-③)を認め、受傷後40カ月骨癒合が得られ(図1-④)、左肩関節可動域は屈曲120°、外旋35°、内旋第1腰椎レベルである。

①受傷時 1-part



②初診 受傷後12週 PTH開始時



③受傷後4.5カ月 PTH開始後6週



④受傷後40カ月 最終経過観察時



図1 症例3 単純X線像

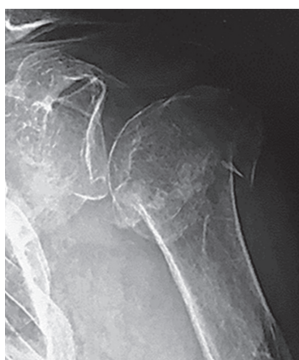
症例4 69歳 男性

駐車場で転倒し、左肩を木に強打し受傷、救急医療機関を受診し左上腕骨近位端骨折と診断、転位がないため保存療法を選択され、三角巾・バスタバンドを用いた固定が行われた。その後近医に転院し、外転装具に変更、4カ月保存療法を行われていたが骨癒合を認めず、受傷後23週でPTH製剤が導入された。PTH製剤継続目的に当科紹介となった。

単純X線像では、受傷時転位のない1-part骨折(図

2-①)を認める。受傷後3カ月 cavitationを伴う偽関節(図2-②)、受傷後4.5カ月 cavitationの拡大を認める(図2-③)。受傷後16カ月骨頭内反変形・偽関節を認め(図2-④)、左肩関節可動域は屈曲120°、外旋40°、内旋第1腰椎レベルである。

①受傷時
1-part



②受傷後3カ月



③受傷後4.5カ月
PTH開始時



④受傷後16カ月
最終経過観察時



図2 症例4 単純X線像

症例5 69歳 女性

自宅で転倒し受傷，当院へ受診し右上腕骨近位端骨折と診断を受けた。転位がないため保存療法を選択し三角巾・バストバンドを用いた固定が行われた。入院療養を希望したため他院へ紹介し入院となった。入院直後より振り子運動が施行されていた。受傷後4カ月の再診察時に偽関節を認めた。

単純X線像では，受傷時転位のない1-part骨折（図

3-①），再診時 cavitation を伴う偽関節（図3-②）を認める。受傷後5カ月に偽関節に対する手術を施行した。術後2カ月に偽関節部の遷延癒合を認めたため（図3-③），PTH製剤を開始した。投与後6週（術後4.5カ月）で骨癒合傾向（図3-④）を認め，術後10カ月に骨癒合が得られ（図3-⑤），左肩関節可動域は屈曲90°，外旋50°，内旋第2腰椎レベルである。

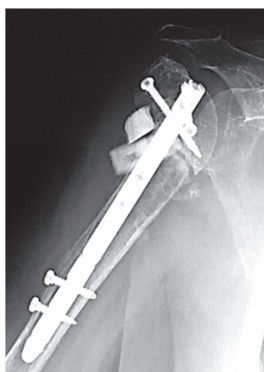
①受傷時
1-part



②初診
受傷後10週



③術後2カ月
PTH開始時



④術後4.5カ月
PTH開始10週



⑤術後10カ月
最終経過観察時



図3 症例5 単純X線像

【考察】

上腕骨近位端骨折は全骨折の4-5%を占め，上肢骨折の中で2番目に多い。多くは，高齢者に発生，低エネルギー外傷によって起こる骨粗鬆症性骨折である³⁻⁶⁾。治療には保存療法・手術療法（骨接合術：プレート固定法・髓内釘固定法，人工骨頭置換術，リバーズ型人工関節置換術）があり，全体の1/4に手術療法が選択されている⁷⁾。近年，高齢者の治療には保存

療法と手術療法を比較し有意差がないため，保存療法を進める報告が多い⁸⁻¹¹⁾。一方，保存療法を選択する場合でも約10%に偽関節が発生すると報告されている¹²⁾。

今回経験した5肩はいずれも骨粗鬆症性骨折であり，既往歴などから判断し，PTH製剤を用いた治療を選択した。PTH製剤の特徴は，骨芽細胞の表面レセプターを活性化させ，様々な成長因子の生産を誘導

し、骨芽細胞の活性を増上させる。その結果として、海綿骨では骨量・骨梁数・連結性を増加、組織学的に棒状構造を板状構造へと強度を増加させ、皮質骨では骨幅を増加させ骨強度を増加させる事である¹³⁾。

PTH製剤を用いた治療効果に関して以下の報告がある。

新鮮骨折に対する臨床研究では、Peichiらは骨盤骨折において有意に骨癒合率を上昇させる¹⁴⁾、Aspenbergらは橈骨遠位端骨折に対して、PTH製剤とビスフォネートを使用し、PTH製剤の方が早期に除痛が得られ骨癒合を2週間早める¹⁵⁾と報告している。梶田らは薬物療法を併用した上腕骨近位端骨折の保存療法に関して、PTH製剤とビスフォネートを比較し、骨癒合期間・自動挙上角度が90・120°まで可能となる期間はPTH製剤が有意に短く、PTH製剤は13例全例骨癒合が得られているのに対して、ビスフォネートは12例中2例が偽関節になった¹⁶⁾と報告している。

本報告の新鮮骨折2肩は、受傷後4－5週(PTH製剤投与後3週)で速やかに仮骨形成が認められ、7週および8週で骨癒合が得られた。自験例(仮骨形成平均5.5週、骨癒合平均8.5週)と比較して早い傾向であり、Aspenbergら¹⁵⁾、梶田ら¹⁶⁾の臨床報告と同様な結果であった。

術後のPTH製剤使用について、Fatimaらは腰椎固定術後systematic reviewにおいて臨床成績、骨癒合ともPTH製剤を用いた群が用いなかった群より有意に良好であったと報告している¹⁷⁾。上腕骨近位端骨折に関して、永井らは術後偽関節の1例に対してPTH製剤を用いて骨癒合を得られた¹⁸⁾、梶田らは偽関節術後の3例に対してPTH製剤を使用し、全例骨癒合が得られ肩関節機能も改善したことよりPTH製剤の有効性が示唆された、と述べている¹⁶⁾。偽関節手術後遷延治癒1肩はこれまでの報告と同様に骨癒合が認められた。偽関節に対する治療は手術療法が一般的である。一方、全身状態の問題で手術できない症例も存在する。本報告では、偽関節2肩に対してPTH製剤投与・装具固定6週行い2肩のうち1肩に骨癒合が得られた。骨癒合の得られなかった1肩はPTH製剤導入まで23週を要していた。そのため12週で導入した肩に比較すると反応が乏しかった可能性がある。偽関節例に対するPTH製剤投与の効果は限定的であったが、手術ができない患者さんの選択肢になり得ると考えられた。

本稿の文頭に記載したが、骨粗鬆症性骨折後に薬物療法が開始される例は少なく²⁾、本報告では骨粗鬆症性骨折の既往が2肩に存在するものの1肩にのみ薬物療法(ビタミンD製剤)が行われていた。今後の骨粗鬆症に対する薬物療法の継続が重要である。

【結語】

1. PTH製剤を用いて治療した上腕骨近位端骨折5例5肩を経験した。
2. 新鮮骨折2肩、偽関節手術後遷延治癒1肩は骨癒合が得られたが、偽関節に対する保存療法の2肩中1肩に骨癒合が得られなかった。
3. PTH製剤は、骨粗鬆症を伴う上腕骨近位端骨折に対して有用な薬剤であるが、偽関節の保存療法に対する効果は限定的であった。

引用文献

1. 遠藤直人, 脆弱性骨折の悪の連鎖 - 課題と新たな挑戦 脆弱性骨折の連鎖とは(解説/特集), 骨粗鬆症治療 12(1), 9-13, 2013.
2. Iba K, et al.: Underutilization of antiosteoporotic drugs by orthopedic surgeons for prevention of a secondary osteoporotic fracture, J Orthop Science, 11(5), 446-449, 2006.
3. Bahrs C. et al: Trends in epidemiology and patho-anatomical pattern of proximal humeral fractures. Int Orthop. 38(8):1697-1704.2010.
4. Horak, J. et al: Epidemiology of fracture of the upper end of the humerus. Clin Orthop Relat Res, 112:250-253.1975.
5. Kristiansen, B: Treatment of the displaced fractures of the humerus: transcutaneous reduction and Hoffman' external fixation. Injury, 20(4):195-199. 1989.
6. Palvanen, M. et al.: Update in the epidemiology of proximal humeral fractures. Clin Orthop Relat Res, 442:87-92.2006.
7. Maier D. et al., Proximal Humeral Fracture Treatment in Adults, J Bone Joint Surg.,96A, 2014, 251-263
8. Beks B.R. et al., Operative versus nonoperative treatment of proximal humeral fractures: asystematic review, meta-analysis, and comparison

- of observational studies and randomized controlled trials, *J Shoulder Elbow Surg*, 27, 2018,1526-1534.
9. Hauschild O. et al., Operative versus non-operative treatment for two-part surgical neck fractures of the proximal humerus, *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 133, 2013, 1385–1393
 10. Olerud O. et al., Internal fixation versus nonoperative treatment of displaced 3-part proximal humeral fractures in elderly patients: a randomized controlled trial, *J Shoulder Elbow Surg*, 27, 2011,747-755.
 11. Olerud O. et al., Hemiarthroplasty versus nonoperative treatment of displaced 4-part proximal humeral fractures in elderly patients: a randomized controlled trial, *J Shoulder Elbow Surg*, 27, 2011,1025-1033.
 12. Goudie E.B., et al.:Prediction of nonunion after nonoperative treatment of a proximal humeral fracture, *J Bone and Joint Surgery*; 103 (8): 668-680, 2021
 13. Jiang Y, et al.: Recombinant Human Parathyroid Hormone (1–34) [Teriparatide] Improves Both Cortical and Cancellous Bone Structure, *J Bone Miner Res*. 2010;25:404-14.
 14. Peichl P, et al.: Parathyroid Hormone 1-84 Accelerates Fracture-Healing in Pubic Bones of Elderly Osteoporotic Women, *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93 (17):1583-7.
 15. Aspenberg P, et al.: Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: A prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures, *J Bone Miner Res*. 2010;25:404-14.
 16. 梶田幸宏, 骨癒合促進のためのテリパラチドを用いた上腕骨近位端骨折の治療効果, 別冊整形外科 78,150-156,2020.
 17. Fatima, et al.: Assessment of the efficacy of teriparatide treatment for osteoporosis on lumbar fusion surgery outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Neurosurgical Review*, 44, 1357–1370, 2021.
 18. 永井隆士ほか, テリパラチド酢酸塩と超音波骨折刺激装置の併用で偽関節が治癒した2例, 別冊整形外科 78, 161-163, 2020.