

家兎から摘出した抵抗血管におけるアラキドン酸誘発性拡張反応抑制においても有効であることを示唆する。しかし、MPSL投与家兎の生体内におけるCOX阻害効果は、同家兎から摘出した標本への処置におけるCOX阻害効果に比べて弱いことが判明した。この抑制効果の差は今回実験に用いたインドメタシンおよびNS-398の投与量・間隔が不十分であった可能性が考えられ、今後より効果的な投与方法の探索が必要である。

さらに組織学的にも、MPSL投与時にあらかじめインドメタシンあるいはNS398を同時投与した場合、骨壊死発生を抑制出来るかを検討した。その結果、MPSL単独投与時に75%発生していた骨壊死をインドメタシンあるいはNS398を同時投与することで、有意に抑制することが可能であった。しかし、MPSL+INDO群、MPSL+NS398群いずれも完全に骨壊死を抑制するには到らなかった。このことは、今回実験に用いたインドメタシンおよびNS-398の投与方法によるものが考えられ、今後より効果的な投与方法（量・間隔等）の探索が必要であると考えている。また、アラキドン酸-COXカスケード以外の関与についてもさらなる検討が必要と考えている。しかしながら、今回の結果からアラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジン産生系を抑制することで骨壊死を予防出来る可能性が示唆された。

我々はMPSL投与家兎骨髄内抵抗血管においてアラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジン産生系亢進による骨髄内微小循環環境変化と浮腫形成を中心とした病態生理学的意義において次のような作業仮説を建てた。すなわち、ステロイド投与によって骨髄内抵抗血管においてCOXの誘導あるいは活性亢進が起る。アラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジンによって骨髄内抵抗血管の拡張がおこり骨髄内に充血性の血流増加が誘起される。骨髄内の毛細血管床は、外部を骨組織という低コンプライアンス構造物でおおわれている、従って、僅かな血管透過性の亢進は容易に骨組織の浮腫を生ずる。さらにこの組織間隙の圧上昇は、経壁圧の影響を直接受ける骨髄内に分布する細静脈やリンパ管の狭窄・圧平を引き起こし浮腫を亢進し増悪させる。骨髄内の浮腫は、組織間隙における物質交換の拡散距離を延長し、骨細胞への栄養・酸素供給障害、老廃物除去障害を引き起こし、骨髄内の微小循環環境の恒常性維持の破綻を起こすことが想定される。従って、今

回得られたMPSL投与家兎へのCOX阻害薬の前投与ならびに同時投与は、ステロイドによって浮腫に起因する骨髄内微小循環異常の軽減に効果的であることが示唆される。今後、in vivo状態で直接骨髄内の微小循環動態の観察が可能な実験系を構築し、MPSL投与家兎骨髄内の微小血管系における血流制御ならびに血管透過性を定量的に評価することが必要である。

E. 結論

COX阻害薬のMPSL投与家兎への投与は、同家兎から摘出した骨髄内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応を有意に減弱することが判明した。また、アラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジン産生系を抑制することで骨壊死を予防出来る可能性が示唆された。

F. 参考文献

- 1) 水野理介ほか：摘出骨細動脈標本の薬物反応評価実験装置の試作と応用。厚生省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会、平成11年度研究報告書 1999 ; 11-15、1999
- 2) 大橋俊夫ほか、ステロイド投与家兎大腿骨壊死症モデルにおける大腿骨骨髄内抵抗血管の機能解析：その総括。厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会、平成11_13年度研究報告書 71-74、2002
- 3) 大橋俊夫ほか、ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎へのサイクロオキシゲナーゼ阻害薬投与の影響：骨髄内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応に対する作用。厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会、平成14年度研究報告書 2003

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) 堀内博志、水野理介、小林千益、斎藤直人、高岡邦夫、大橋俊夫：摘出ウサギ骨髄内抵抗血管の脈管作動物質の反応性とそれに対するグルココルチコイドの影響、脈管学、40：729、2000。
- 2) Horiuchi, H., Mizuno, R., Takaoka, K., Ohhashi, T. Glucocorticoids facilitates cyclooxygenase-dependent

voaodilator responses in isolated resistant arteries of rabbit bone marrow. Jpn. J. Physiol., 51:S146, 2001.

2. 学会発表

- 1) 堀内博志、水野理介、高岡邦夫、大橋俊夫：摘出家兎骨髄内抵抗血管の機能特性に対するグルココルチコイドの影響、第78回日本生理学会大会、平成13年3月（京都）
- 2) 水野理介、堀内博志、高岡邦夫、大橋俊夫：家兎骨頭壊死症モデル動物における骨髄内抵抗血管のサイクロオキシゲナーゼ（COX）依存性拡張反応の変調、第31回日本心脈管作動性物質学会、平成14年2月（東京）
- 3) 堀内博志、水野理介、斎藤直人、小林千益、高岡邦夫、大橋俊夫：摘出家兎骨髄内抵抗血管の機能特性に対するグルココルチコイドの影響、第17回日本整形外科学会基礎学術集会、平成14年10月（青森）
- 4) 堀内博志、水野理介、斎藤直人、小林千益、加藤博之、高岡邦夫、大橋俊夫：骨髄内抵抗血管の機能特性に対するステロイド剤の影響、第18回日本整形外科学会基礎学術集会、平成14年10月（北九州）

日本臨牀 63 卷 増刊号 1 (2005 年 1 月 28 日発行) 別刷

関節リウマチ

— 成因研究から治療の新時代へ —

IV. 関節リウマチの検査・診断

画像診断

骨塩定量法

橋本 淳

IV. 関節リウマチの検査・診断

画像診断

骨塩定量法

Bone densitometry

橋本 淳

Key words : 骨塩定量法, 全身性骨粗鬆症, 傍関節性骨粗鬆症, 関節リウマチ, 骨脆弱性骨折

はじめに

関節リウマチ(RA)では二次性に骨粗鬆症が生ずることが知られ, 特に重症病型では強い骨粗鬆症を来し, その結果生ずる種々の骨折はRA患者の身体機能を低下させる要因の一つとなっている。したがってRA患者の治療を行ううえで炎症のコントロール, 関節破壊の抑制, 破壊関節の機能回復に加えて, 骨折に伴う機能障害の予防と治療も同時に必要である。RAにみられる二次性骨粗鬆症では全身性骨粗鬆症と傍関節性骨粗鬆症が重なりながら, 全身いたる部位の骨折のリスクも増加する。骨折部位の多様性という点でRAに伴う骨粗鬆症はその臨床的像が原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症とは大きく異なる。しかるにこの点に関して一般的な理解はまだ十分とは言い難く, 原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症でみられる臨床所見の範疇での理解に基づく椎体や大腿骨頸部骨折のみに注目した解析も多い。RAの二次性骨粗鬆症の最終像である骨折がどのようなものであるかの理解は, RA患者の骨粗鬆症の診断と評価をどのようにするかということを理解するうえで不可欠なものである。それゆえRA患者の骨密度測定について, まずRA骨粗鬆症の最終症状である骨折の臨床像を紹介したうえで概説する。

1. RA患者にみられる骨折

RA患者にみられる骨折は臨床的に大きく分けて, 日常生活動作で生ずる骨脆弱性骨折や軽微な外傷に伴う骨折, 関節破壊に関連する骨折, 手術操作に伴う骨折, 術後の骨折と4つに分けてとらえると理解しやすい。いずれをとっても, 骨折の治癒に至るまでの安静に伴う運動機能障害の進行や残存変形に伴う機能障害をもたらす結果となる。またいずれも骨の脆弱性を基盤としているが, それに加えて軽微な外傷, 関節変形に伴う一部の骨への応力集中, 手術操作に伴う外力, 手術後の急速な歩行量増加などの要因が加わり生ずる。

特別な外力なく骨強度が脆弱なゆえに日常生活の生理的なストレスのみで生ずる骨折は骨脆弱性骨折(insufficiency fracture)と呼ばれる。この骨脆弱性骨折はPentecostらが1964年に正常強度の骨に生ずるfatigue fractureとともにstress fractureの一つとして定義し, また腫瘍性病変による脆弱骨に生ずるpathologic fractureと区別して語彙を用いる必要性を提唱している¹⁾。RAではこのような転倒などの外力もなく起こる骨脆弱性骨折が多く²⁻⁵⁾, RAに伴う骨折を考えるうえで骨脆弱性骨折が起こりやすいことの認識は重要である。

図1は, 骨脆弱性骨折として頻度の高い仙骨

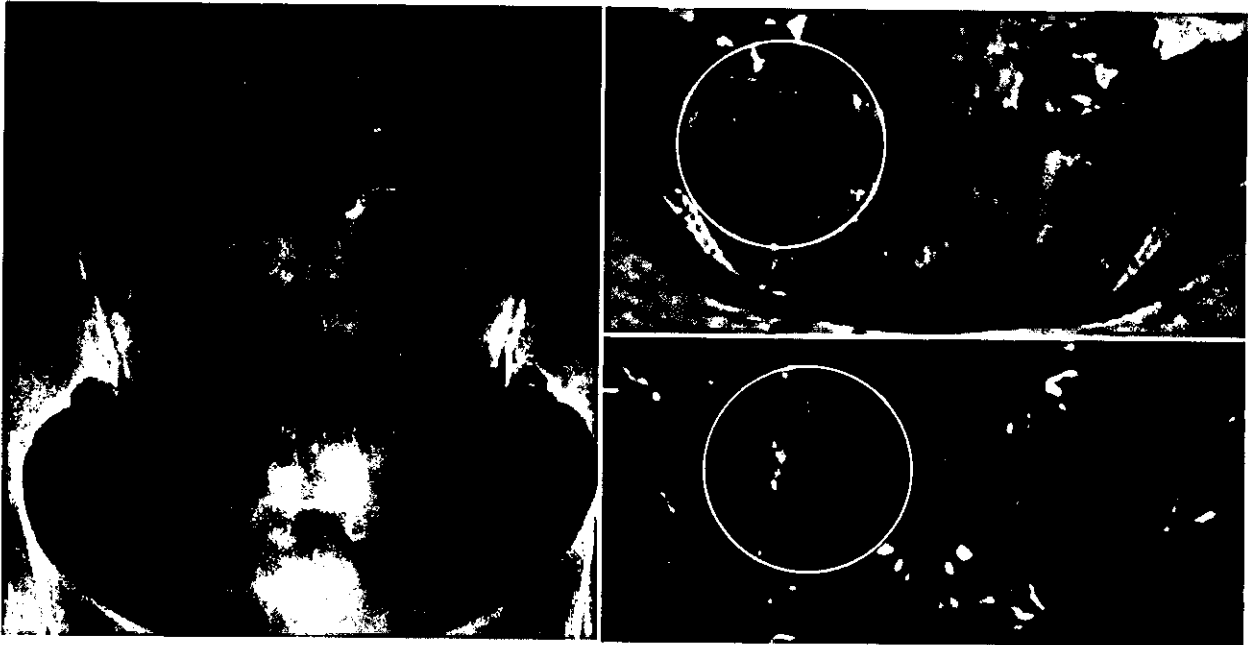


図1 RA 54歳，女性．多関節破壊型，class II，罹病期間9年
predonisolone 12.5 mg/day服用中

誘因なく右臀部の疼痛出現し歩行しづらくなった．仙骨右側に強い圧痛を認め
たがX線像では骨折線は確認困難であった．同時期のMRIでは仙骨にinsufficiency
fractureを示すT1強調画像で低信号域，脂肪抑制T2強調画像で高信号域を認める．

骨折の例である．誘因なく臀部の疼痛を生じゆっくりしか歩行できなくなった例であるが，仙骨の局所圧痛とMRI像上の右仙骨部のT1強調画像で低信号，脂肪抑制T2強調画像での高信号変化が確認できるが，単純X線像では骨折線をとらえることは不可能である．図2も骨脆弱性骨折として頻度の高い恥骨の骨折例である．単純X線像上とらえることは不可能である恥骨体部の骨折も，MRIではinsufficiency fractureの典型的な像として容易にとらえることが可能である．このように骨脆弱性骨折は特別な外力なく生じているがゆえに骨折部のずれがなくX線像は診断上無力であることが多い．鑑別診断の一つとして疑ったうえでの注意深い診察と適切な画像検査が必要である．関節破壊に関連する骨折としては関節破壊の一因となる関節面の陥凹と，関節破壊に伴う変形の結果生ずる骨折があげられる．図3は脛骨関節面の陥凹に伴う内反変形とともに脛骨近位内側骨皮質の骨折を生じたものである．図4は距骨下関節の外反変形に伴い腓骨外果骨折を生じた例である．図4の

ような関節近傍の骨折は関節炎の増悪として扱われ骨折の診断に至らないことも多い．いずれも一時的な局所安静が早期治療に必要であり，的確な骨折の診断が必要である．手術操作に伴う骨折は，人工関節置換術などの手術の合併症として起こるもので，通常安静により骨癒合が得られるので最終的には人工関節置換術による利益を得られるがリハビリテーションの遅れをもたらし．術後の骨折は，下肢の人工関節置換術により急速な歩行能力の回復が得られたことにより下肢や骨盤の脆弱性骨折を起こすもので，特に歩行能力が長期に障害されていた例でみられる．

次に，RA患者ではどのような部位に骨折が多いのであろうか．RA患者にみられる骨折を大腿骨頸部や椎体骨折以外も含めて調査した報告は極めて少ないが，全身のいたるところに骨折が生じることが報告されている⁶⁷⁾．表1はMichelらの報告しているRA患者でみられる骨折の部位と頻度であるが⁷⁾，退行期骨粗鬆症とは全く異なる分布を示す．RA患者も加齢やステロイドの

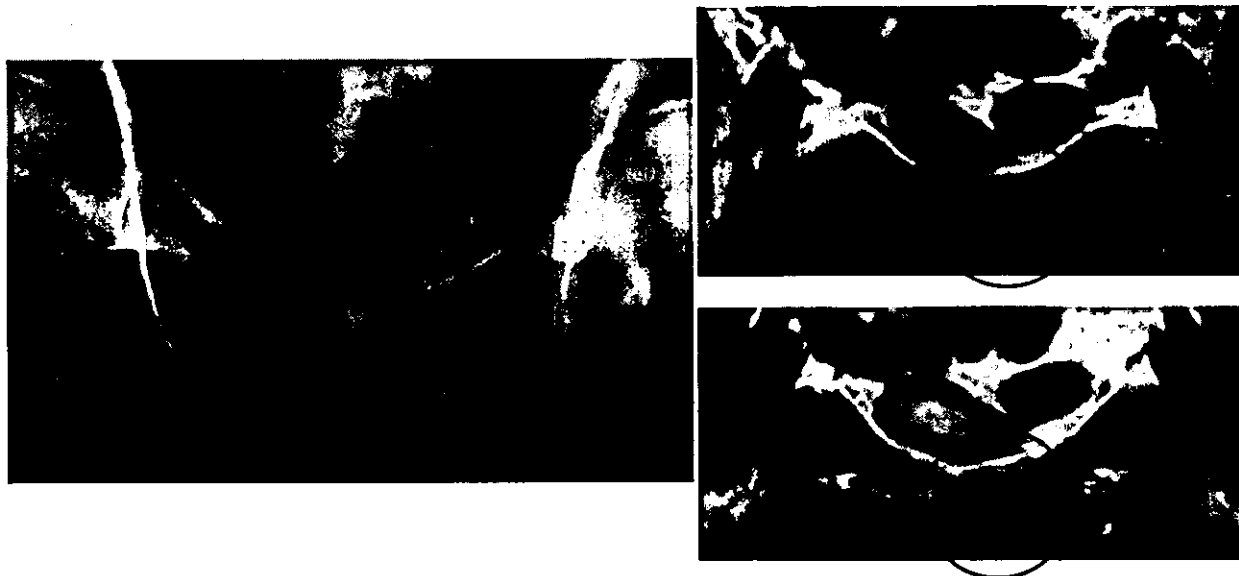


図2 RA 57歳, 男性. 多関節破壊型, class II, 罹病期間12年
predonisolone 10 mg/day服用中

誘因なく左股部から大腿内側の疼痛出現し歩行しづらくなった. 左恥骨体部に強い圧痛を認めたがX線像では骨折線は確認困難であった. 同時期のMRIでは左恥骨体部に insufficiency fracture を示す T1, T2 強調画像での低信号域を認める.



初診時

8カ月後

さらに2週後

図3 RA 54歳, 女性. 多関節破壊型, class II, 罹病期間7年
predonisolone 5 mg/day服用中

右膝関節内反の進行とともに徐々に関節痛が増強していたが, 急速な膝関節痛の増強を来した. 脛骨内側関節面の陥凹(矢印)と脛骨近位内側に骨折を認める.

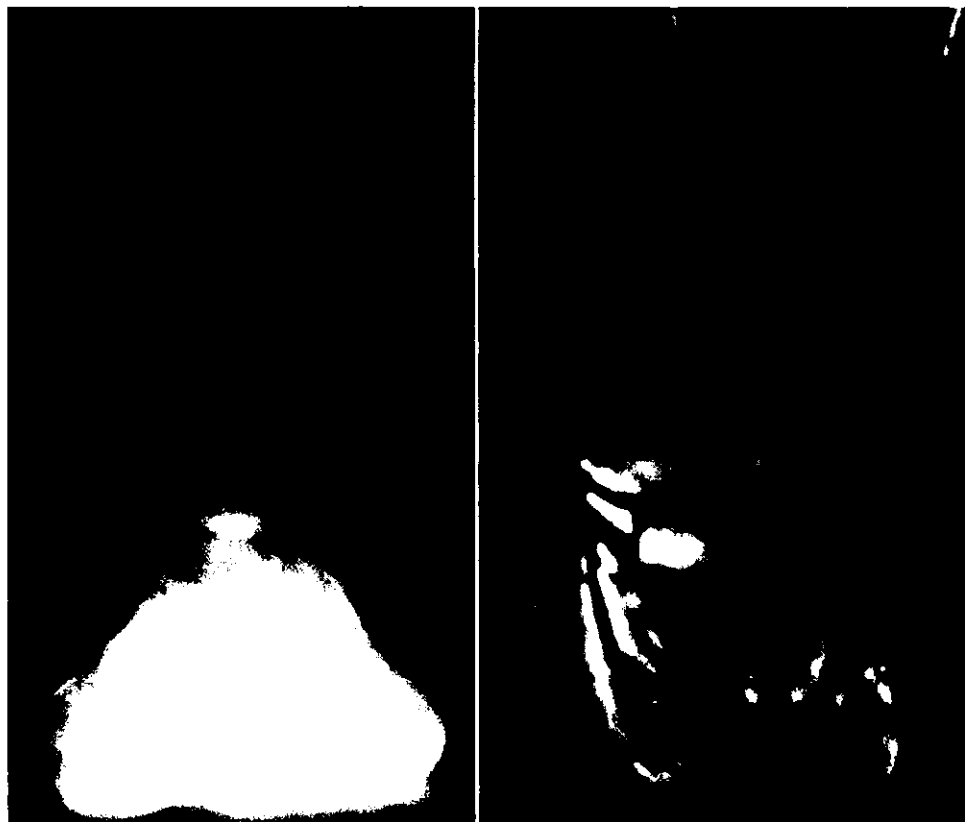


図4 RA 61歳, 女性. 多関節破壊型, class II, 罹病期間11年 predonisolone 7 mg/day 服用中

左足関節の破壊, 後足部外反があり左足関節・後足部の疼痛を自覚していたが, 特に誘因なく左足関節外側の疼痛が急に増強して歩行が困難となった. 左足外果に強い圧痛を認め, X線像, MRIとも外果近位部での insufficiency fracture 像を認める.

表1 関節リウマチに伴う骨粗鬆症でみられる骨折

部位	骨折数
肋骨, 頸椎	24
上腕骨(骨幹部)	13
肩	8
肘	7
手関節	12
手	12
脊椎	46
骨盤	15
下肢(骨幹部)	22
股関節	26
膝	6
足, 足関節	33
その他	2
合計	226

(Michel BA, et al: J Rheumatol 20: 1666, 1993.)

影響の下に骨粗鬆症を生じているので, 椎体骨折もみられるが, 骨折好発部位が椎体骨折, 大腿骨頸部骨折に限定されず, 骨幹部の骨折や骨盤の骨折など全身いたるところに骨折が生ずることがRA患者の骨折の特徴といえる. 骨粗鬆症治療の end point である骨折防止を考える際に, RA患者では椎体骨折や大腿骨頸部骨折だけに注目することは不十分であることが理解できる. 一方, 骨脆弱性骨折に関する認識が次第に広まりつつあるが, RA患者で骨脆弱性骨折も含めてその頻度を調査した報告はない. 著者らが最近行った, 209人(平均年齢60.4±11.5歳, 男性31人, 女性178人, 平均罹病期間14.5±10.2年)の定期的通院中のRA患者で骨脆弱性骨折の診断も行える対応のもとで骨折発生状況に関する前向き検討をした結果, 全骨折の71%が軽微な外傷歴もない日常生活動作内での骨折であ

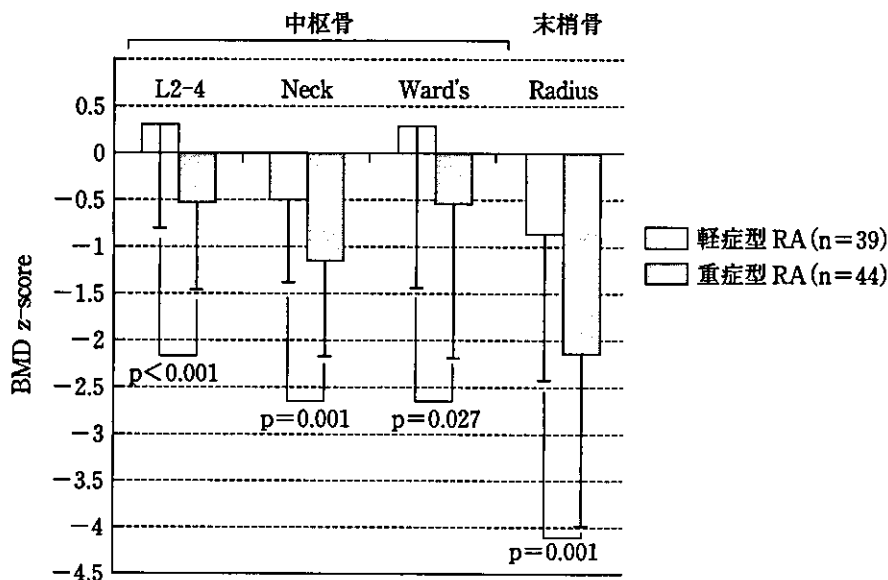


図5 重症型 RA 患者と軽症型 RA 患者の骨密度比較

る骨脆弱性骨折であり、全骨折の36%が骨折時に単純X線像上全く所見がなくMRIや骨シンチグラフィで画像診断される骨折であることが明らかとなった。また骨折部位は骨盤の骨脆弱性骨折を多くとらえたためか骨盤の骨折がMichelらの報告の約3倍の頻度であった以外は全身様々な部位に骨折が生ずることはこれまでの報告と一致した結果であった。骨脆弱性骨折診断時は局所の安静が必要であり、診断が遅れることで骨折部の転位、変形、他の部位の骨折を引き起こすことになるため、正確な早期診断は、RA患者のQOL維持を目指すうえで極めて重要である。以上の点より、RA患者では骨脆弱性骨折を含めた骨折の診断精度を上げつつ、全身にわたる骨折のリスクを念頭に置いた二次性骨粗鬆症の評価を行う必要がある。

2. どのようなRA患者で骨塩定量の測定が必要か

骨密度の低下は骨折の最大の決定因子であるが、RA患者でみられる骨密度減少に影響する因子は、年齢、RAの重症度、RAの罹病期間、関節炎の活動性、性別、閉経の有無、ステロイドの使用、低栄養など原発性骨粗鬆症や他のステロイド性骨粗鬆症に比較して極めて多い。また末梢骨か中樞骨か骨密度評価部位によっても大き

く異なる。

図5はRA患者を全身の関節破壊の広がり进行评估してRAの重症度分類を行うOchiの分類⁹⁾でMUD, MES, LESと分け、MUD, MESを重症病型、LESを軽症病型として分けた場合の、腰椎、大腿骨、前腕の骨密度のz-scoreを示す。重症病型では腰椎、大腿骨、橈骨遠位いずれもz-scoreは低下しているのに対して、軽症病型ではその低下は橈骨遠位のみに限定され、腰椎、大腿骨の低下はみられない。このことは重症病型で全身性骨粗鬆症がみられることを意味する。

Sambrookらは運動機能障害別に腰椎骨量を検討し骨量が運動機能障害の程度に逆相関することを明らかにしている⁹⁾。HooymanらはRAでみられる骨折のリスクはSteinbrockerのstageがclass IからIVへと悪化し、運動機能障害が強いほど高いことを報告している⁶⁾。またMargarolaらは全身性の骨粗鬆症はステロイド剤、不動化、年齢、閉経、活動性の低下が因子となり生ずることを報告している¹⁰⁾。このように運動機能障害が強く不動性骨減少を来しやすい重症型RAでは骨密度が低いといえる。ShibuyaらもOchiの分類でみたRAの重症病型、lean body massの低値、長い罹病期間が全身性骨粗鬆症の危険因子になることを報告している¹¹⁾。また手と足のX線像上関節破壊が強いRA患者の方

が全身性骨粗鬆症が強いことも報告されている¹²⁾。評価方法や評価項目の差により報告による差はあるが、重症で運動機能障害の強い例で全身性の骨粗鬆症が多いことは共通した結果である。また前述した、著者らの骨折の検討でも骨折発生に関与する因子はステロイドの使用量と身体機能であった。これらのことを総合すると、RA患者特異的な危険因子としては重症型、運動機能の低下例、ステロイド使用例の3点が重要と考えられる。このような点を鑑みて、特に重症病型やステロイド使用例では、骨密度評価ははずすことのできない検査である。

3. どの部位の骨塩定量を行うか

原発性骨粗鬆症では腰椎と大腿骨近位部の骨密度測定が基本となっているが、前述したように骨折が椎体と大腿骨頸部に限局しない点より、この2部位の測定での評価が十分と考えることは困難である。全身様々な部位に骨折を来す骨粗鬆症であるので、多部位の測定が望まれる。この点をふまえ末梢骨(脛骨遠位、橈骨遠位)と中枢骨の骨密度減少の違いを最近著者らは検討した。罹病期間が7年以上で活性型ビタミンD製剤のみ服用中のRA患者51人の骨密度の変化を縦断的に調査した結果、腰椎、大腿骨骨密度に比べ橈骨遠位、脛骨遠位の骨密度の方が減少速度が速く、また腰椎、大腿骨と末梢骨BMDの変化率には相関がないことが明らかとなった。更にステロイドの骨密度への影響は関節近傍の海綿骨には維持的に作用し、腰椎では骨密度減少をもたらすという部位による差も明らかとなった。

このような点から、末梢骨と中枢骨の骨減少は別の動きをしており、一方の骨密度測定で他方の測定の代用には不可能である。それゆえRAでは末梢骨と中枢骨両者の測定が必要である。しかし、いずれの部位を測定するに当たっても経過とともに関節破壊や変形により同一関心領域(region of interest: ROI)の設定が困難になること、関節の可動域制限や疼痛により同じ測定姿勢が取れなくなることなど長期的な経時的評価は必ずしも容易ではない。この傾

向は骨粗鬆症の評価と治療が不可欠な重症型RAの患者に強い。はじめはできるかぎり複数部位、複数方法で評価を行い、その後患者の状況に合わせ正確な評価が可能な方法を継続して行うことが長期的経過をみるうえでは必要である。

4. 具体的な骨密度測定方法

現在広く使用されている骨密度測定法は dual energy X-ray absorptiometry (DXA), peripheral quantitative computed tomography (pQCT), radio-absorptiometry (RA法), 定量的超音波法 (quantitative ultra sound: QUS) の4つである。

DXAは腰椎、大腿骨近位、前腕、全身、踵骨、人工股関節部など様々な部位の areal density (g/cm^2) の測定が用いられている。areal densityは立体の骨を平面に投射した際の面積当たりの密度で、投射面と垂直方向の骨幅は直接誤差となり得る問題点をもっており体格の影響を受ける測定方法である点に留意を要する。腰椎正面と大腿骨近位部の骨密度測定は原発性骨粗鬆症では基本的な測定部位であり、リウマチ患者でもこの部位の測定は重要である。腰椎は高齢者では変形や姿勢の変化で正確に測定することは困難となる。大腿骨近位部はRA患者では下肢関節の変形や拘縮のために正確な測定が難しくなり精度(再現性)が落ちる可能性があることに留意する。また人工股関節置換術が両側に入るとモニターはできなくなる。pQCTは volumetric density (g/cm^3) の測定であり、海綿骨と皮質骨を区別しての測定も可能である。Norland-Stratec社製XCT-960とScancoMedical社製Densiscan 1000が本邦では用いられており、前者は橈骨遠位で、後者は橈骨遠位と脛骨遠位の測定を行う。volumetric densityであるので、体格の影響が少ないことや、測定時の positioning の影響が areal density よりも少ない点が利点である。しかし手関節の破壊が強くなると橈骨遠位の測定は精度が低下する可能性があることに留意する。RA法として本邦では microdensitometry (MD法), computed X-ray densitometry (CXD法), digital image processing method (DIP法) が用いられている。いずれも両手正面

を標準物質のアルミニウムウェッジやスロープと同時に撮影したX線像で、第二中手骨骨幹部の濃度を測定するものである。どこの施設でも行える簡便な方法であり極めて普及性に富んでいるうえに、RA患者でも負担が少なく行える方法である。ただしRA患者では手関節、手指関節の変形出現により撮影姿勢が変化することによる長期的な精度(再現性)の低下の可能性に関しては留意を要する。QUSは放射線を使用せずに短時間にどこでも簡便に行えること、大腿骨頸部骨折発生との関連が報告されており骨密度ではないが骨強度の指標となることから、骨折リスク評価には広く用いられるようになってきている。現在踵骨で測定するCM-100(古野電気社製)、AOS-100(アロカ社製)、A-1000(Lunar社製)が広く用いられ、超音波が骨を伝送する速度(speed of sound: SOS)あるいは超音波の減衰を示す broadband ultrasound attenuation (BUA)が測定される。椎体骨折リスク、大腿骨頸部骨折リスク評価に有用であることは示されているが、治療のモニターに使用できるかどうかはまだ今後検討すべき点として残されている。また後足

部の外反変形を生じたRA患者では測定が不正確になる可能性に留意する必要がある。

以上のように様々な測定機器が使用可能であるが、RA患者での長期の骨密度測定を正確に行うことは、いずれの方法を用いても一つの測定だけでは困難である。したがって患者負担が過度にならない方法での複数部位測定を行うことが必要である。

おわりに

RAに伴う二次性骨粗鬆症では、全身様々な部位に骨折を来すことと、X線像上とらえにくい骨脆弱性骨折に様式をとることが多い点で、原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症とは異なる臨床像を呈する。したがってその評価や治療のモニターもRAの骨粗鬆症に適した方法を考えていく必要がある。特に重症のRA患者の骨密度測定に関しては四肢の変形などにより十分な精度が得られない場合もあり、どのような評価が適しているか今後まだまだ検討されるべき点があることを認識しつつ治療に当たる必要がある。

■ 文 献

- 1) Pentecost RL, et al: Fatigue, insufficiency, and pathologic fractures. *JAMA* 187: 1001-1004, 1964.
- 2) Alonso-Bartolome P, et al: Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum* 28(6): 413-420, 1999.
- 3) Fam AG, et al: Stress fractures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 10(5): 722-726, 1983.
- 4) Young A, et al: Stress fractures of the lower limb in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br* 63-B(2): 239-243, 1981.
- 5) West SG, et al: Sacral insufficiency fractures in rheumatoid arthritis. *Spine* 19(18): 2117-2121, 1994.
- 6) Hooyman JR, et al: Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 27(12): 1353-1361, 1984.
- 7) Michel BA, et al: Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 20(10): 1666-1669, 1993.
- 8) Ochi T, et al: Natural course of joint destruction and fluctuation of serum C1q levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31(1): 37-43, 1988.
- 9) Sambrook PN, et al: Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30(7): 721-728, 1987.
- 10) Magaro M, et al: Generalized osteoporosis in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 11(2): 73-76, 1991.
- 11) Shibuya K, et al: Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 21(2): 150-158, 2002.
- 12) Forsblad D'Elia H, et al: Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 62(7): 617-623, 2003.

リウマチ類似性関節炎

骨粗鬆症

橋本 淳

NEW MOOK 整形外科 No. 14

リウマチ類縁疾患

2004年4月30日 発行

金原出版株式会社

[1] リウマチ類似性関節炎

4

骨粗鬆症

橋本 淳*

■サマリー

整形外科では高齢者の骨折の治療を行う際に、その背景として存在する原発性や二次性の骨粗鬆症を診る機会が多い。また、腰背部痛の原因のひとつとして、椎体の新規骨折や既存骨折に伴う姿勢異常から、骨粗鬆症の存在が診断されるに至ることも多い。このような骨折に伴う不利益を最小限にすべく、整形外科では骨折の診断と治療に精通すべきであることはいうまでもないが、骨折に関する状況は少しずつ変化しつつある。高齢の患者の増加とともに、非常に骨粗鬆症が強いために生ずる X 線像ではとらえにくい骨脆弱性骨折を診る機会が増えてきた。また椎体の圧迫骨折に対する percutaneous vertebroplasty や kyphoplasty などの新しい骨折治療法も行われるようになってきた。

さらに、骨折だけを治療すれば治療の終了というのではなく、次の骨折のリスクを軽減すべく的確な骨粗鬆症の治療を始めることが重要であることが次第に認識され、要求されるようになってきている。整形外科では骨折というイベント直後の診断と治療から、長期的な QOL 維持や生命予後改善のための骨折予防を目的とした骨粗鬆症治療までを行える医師であることが要求される。そのためには、骨折の診断のための画像診断から、骨粗鬆症の評価のための種々の骨密度測定、骨代謝マーカー測定の意義、手術療法、新しい薬物療法の適応、理学療法、生活指導まで集学的かつ新しい情報の理解が必要である。これは専門性の高いものではなく、高齢者やステロイド服用患者や関節リウマチ患者の骨折を扱う整形外科医全般に広く必要な一般的医療として理解する必要がある。しかし一般的医療でありながら、専門的医療と同様に診断・治療の方法に関する進歩の激しい分野でもあるので、常に新しい情報を少しずつ補充する必要のある分野である。ここでは、古くからの重要な情報から新しい情報までを大まかにまとめている。

* Jun HASHIMOTO 大阪大学整形外科

I. 骨粗鬆症とは

骨粗鬆症 osteoporosis とは骨量の減少と骨微細構造の悪化の結果、骨の脆弱性をきたして骨折しやすくなった全身性骨疾患である¹⁾²⁾。表1のように大きく原発性と続発性に分類され、続発性ではステロイドによるものと関節リウマチに伴うものが頻度的には多い。骨折を起こすようになってからの治療ではなく、早期治療や予防的観点から疾患を考えるべきであるとの観点から、骨折をきたしていない状態でも骨粗鬆症を診断していくとの世界的合意が1993年になされた。この背景には、骨量定量法が普及したという事実がある。

II. 骨粗鬆症の症状・病態

骨折に伴う疼痛と変形が骨粗鬆症の臨床症状である。通常骨量の減少のみで疼痛を生ずることはない。退行期骨粗鬆症でみられる骨折は椎体骨、大腿骨近位部、橈骨遠位端(Colles骨折)、上腕骨近位などに比較的部位が限定される。一方、関節リウマチに伴う二次性骨粗鬆症では椎体、骨盤、四肢骨を含めあらゆる部位に骨折がみられ(表2)³⁾、ステロイド性骨粗鬆症では椎体の骨折が多い。また、骨量減少の著しい場合は、外傷なく日常生活動作で骨折を生ずることがあり、骨脆弱性骨折(insufficiency fracture)と呼ばれるが、外力が軽微であるがゆえに骨折部の転位がなく X 線像では認識できないことが多い。このような場合は臨床症状と MRI 像による診断が有

表 1. 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症	
退行期骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症
	老人性骨粗鬆症
特発性骨粗鬆症(妊娠後骨粗鬆症等)	
続発性(二次性)骨粗鬆症	
内分泌性	甲状腺機能亢進症, 性腺機能不全, Cushing 症候群
栄養性	壊血病, その他(蛋白質欠乏, ビタミン A または D 過剰)
薬物	コルチコステロイド, メソトレキセート, ヘパリン
不動性	全身性(臥床安静, 対麻痺, 宇宙飛行)
	局所性(骨折後等)
先天性	骨形成不全症, Marfan 症候群等
その他	関節リウマチ, 糖尿病, 肝疾患等

表 2. 関節リウマチに伴う骨粗鬆症で見られる骨折

部位	骨折数
肋骨・頸椎	24
上腕骨(骨幹部)	13
肩	8
肘	7
手関節	12
手	12
脊椎	46
骨盤	15
下肢(骨幹部)	22
股関節	26
膝	6
足・足関節	33
そのほか	2
合計	226

用である(図 1 a, b, c)。

大腿骨頸部骨折: そのほとんどが転倒を機に発生する。通常股部痛に伴い歩行不能となるが、ときに疼痛が比較的軽度で歩行可能で、レントゲン像上も当初は大腿骨頸部骨折像がみられず、数日から十数日後に明らかとなる場合があるので、注意が必要である。また、頸部骨折ではなく恥骨の骨折の場合もあるので骨盤部分の読影を怠らないようにする(図 2 a, b)。

椎体圧迫骨折: 疼痛のエピソードなくレントゲン変化がみられる場合も多く、疼痛を伴う圧迫骨折は全体の 30~40%と報告されている。急性の疼痛と

もに発症した椎体の圧迫骨折でも通常 1 カ月以内に疼痛は軽快する。疼痛発生数週後の単純 X 線像で明らかとなることもある。圧迫骨折高位のデルマトームに一致する放散痛として、中位胸椎では胸部痛、第 11 胸椎では腰部から腹部痛、第 1 腰椎では鼠径部痛、第 3 腰椎では大腿前面から膝痛を慢性的に訴えることもある。慢性的に円背などの姿勢異常に伴う腰背部痛や腹部圧迫感、costo-pelvic friction syndrome などの疼痛の原因になるだけではなく、圧迫骨折の存在は QOL 評価上機能的にも精神的にも不利益を生ずることが明らかとなっている^{6)~8)}。また新たな椎体圧迫骨折の出現は QOL の低下を招くことも前向き試験により示されている(表 1)⁶⁾。生命予後に関しては大腿骨頸部骨折のような骨折後 1 年以内の生命予後の低下とは異なり、長期的にみた場合に徐々に生命予後が低下することが示されている(図 1)⁹⁾。高齢者の QOL 維持を図る上では、この骨折の防止が大変重要である。

一方、圧迫骨折後に 1 カ月以上にわたる長期間の強い腰背部痛が持続する場合は 3 つの病態が考えられる。一つめは、転移性骨腫瘍などに伴う病的骨折である場合、二つめは近隣の椎体に引き続いて新たな圧迫骨折をきたしている場合、三つめは圧迫骨折部の骨壊死により偽関節となり、椎体の圧壊が進行している場合である。第三者の場合は遅発性の脊髄麻痺(多くは 1 年以内)を生ずることがあるので、神経学的理学的所見が重要である。



図 1. 頸部骨折 insufficiency fracture
a : 88 歳, 男性。椅子から立ち上がろうとした
際に左鼠径部痛出現し, 以後立位, 歩行困
難となった(左: 正面像, 右: 軸射像)。
b : 受傷直後 MRI
c : 3 週後骨シンチグラフィー

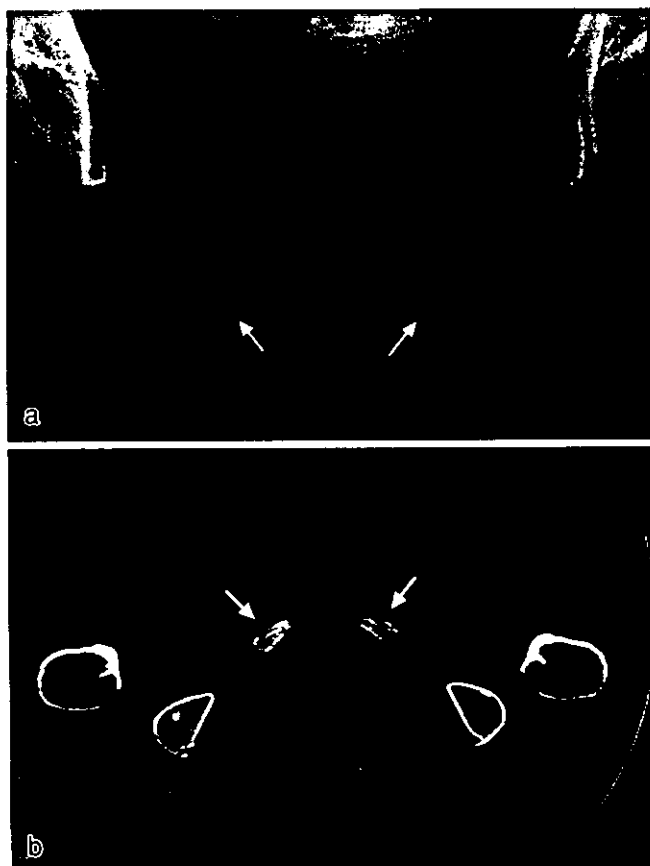


図 2. 橈骨骨折

a : 63 歳, 女性。歩行開始時に急に右鼠径部痛出現。
b : CT 像

III. 必要な検査とその所見

血液・尿生化学検査：他の疾患の除外や二次性骨粗鬆症の鑑別のために、必ず Ca, P, ALP, PTH, CRP, 赤沈値などを測定する。生化学的検査が特に鑑別上有用な疾患として、副甲状腺機能亢進症、多発性骨髄腫(特に形質細胞のびまん性増殖型の場合)、骨軟化症などが挙げられる。多発性骨髄腫や骨軟化症の確定診断にはそれぞれ骨髄生検、腸骨生検術が必要になる。また骨代謝回転の評価にもちいられる生化学的指標として表3のようなものが挙げられ、病態把握とそれに基づく治療薬剤選択に加え、大腿骨頸部骨折のリスク評価に用いることが可能である。骨粗鬆症で保険適応が認められているのは尿中デオキシピリジノリンと尿中血清中 NTx で比較的よく利用されている。他の骨代謝マーカーは骨粗鬆症では保険適応が認められていない。BAP は副甲状腺機能亢進症、腎性骨異常栄養症で、intact osteocalcin は副甲状腺機能亢進症、上皮小体腺腫で保険適応が認められている。PTH は閉経後骨粗鬆症でも保険適応が認められている。正常値は用いた測定法や検査施設により異なるので、経時的にみる場合は同じ検査施設に依頼する必要がある。また精度の高い骨密度検査とは異なり、その誤差は 2~3 割と大きいので、変化の有無を判断する際には注意を要する。

表 3. 骨代謝マーカー

骨基質を産生、分解する際に血中、尿中に漏れ出てくる物質
産生時：骨形成マーカー
インタクトオステオカルシン(血中)
type I procollagen C terminal propeptide(PICP)(血中)
type I procollagen N terminal propeptide(PINP)(血中)
分解時：骨吸収マーカー
Ca(尿中)
ピリジノリン(Pyr), デオキシピリジノリン(d-Pyr)(尿中)
pyridinoline cross-linked carboxy terminal telopeptide of type I collagen(ICTP)(血中)
type I collagen cross-linked N telopeptide(NTx)(尿中)
骨芽細胞や破骨細胞が分泌する酵素
骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)：骨芽細胞
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP)：破骨細胞

IV. 画像検査

1. X線像

腰痛がある場合は腰痛を来す疾患の鑑別のために X 線撮影を行う。骨粗鬆症の評価としての X 線像の読影は、胸椎、腰椎の X 線像で圧迫骨折の有無、圧迫骨折部に骨溶解性、破壊性的変化などの病的骨折に関する読影と、脊椎や股関節の骨梁構造の読影あるいは骨皮質の厚さ評価による骨減少を評価する (表 4, 図 3 Singh, 図 4 femur score, hand sco-

表 4. 長寿科学骨粗鬆症研究班の基準(1996 年)

I 度：縦の骨梁が目立つ
II 度：縦の骨梁が粗となる
III 度：縦の骨梁が不明瞭となる
(ただし FCR 写真では骨梁が明瞭に描出され、この基準での判定が困難である)

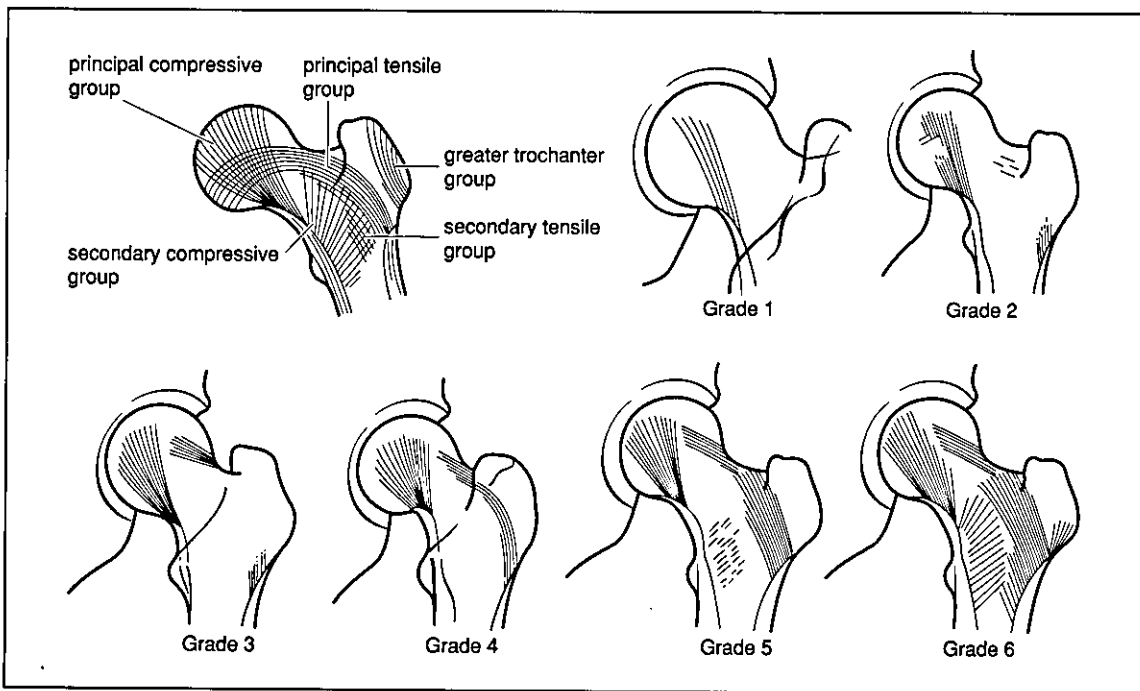


図 3. Singh の分類

大腿骨近位端正面 X 線像より判定する。

Grade 6：すべての正常骨梁が確認でき、大腿骨近位端が海綿骨で満たされている。

Grade 5：principal tensile trabeculae と principal compressive trabeculae が目立ち、Ward's triangle がはっきりしているもの。

Grade 4：principal tensile trabeculae の数は著しく減少しているが、まだ外側の皮質から頸部上部まで追うことができるもの。

Grade 3：principal tensile trabeculae が大転子部でその連続性がなくなっているもの。

Grade 2：principal compressive trabeculae のみが目立ち、他の骨梁はほとんど消失しているもの。

Grade 1：principal compressive trabeculae の数も著しく減少し、ほとんど目立たなくなっているもの。

Grade 6, 5 は正常, Grade 4 は正常と骨粗鬆症の境界, Grade 3 以下は骨粗鬆症と診断する。

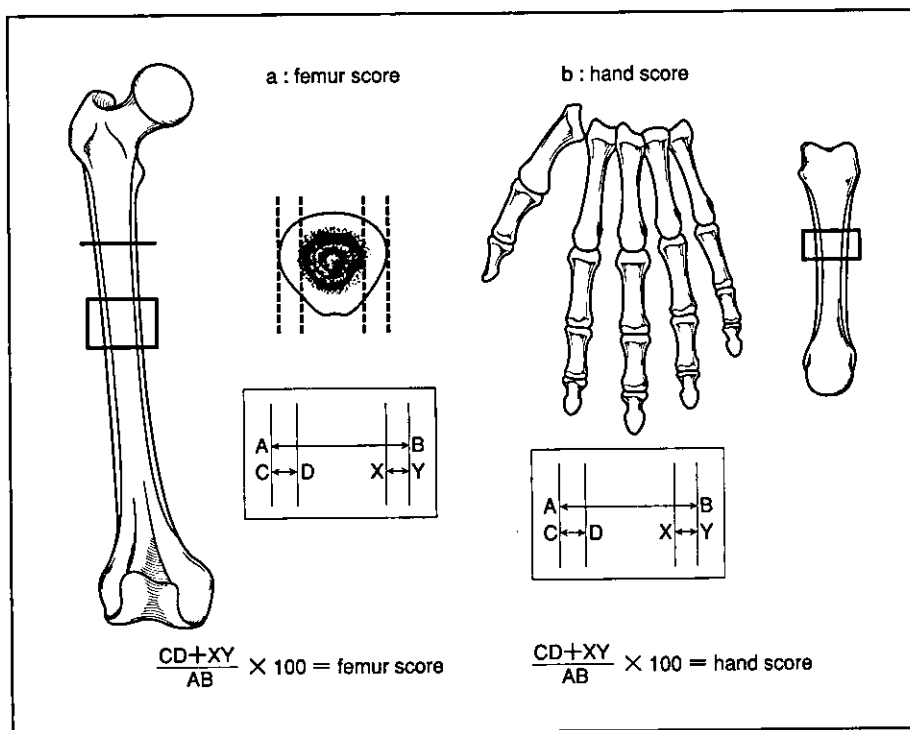


図 4. 皮質骨の評価方法：femur score, hand score

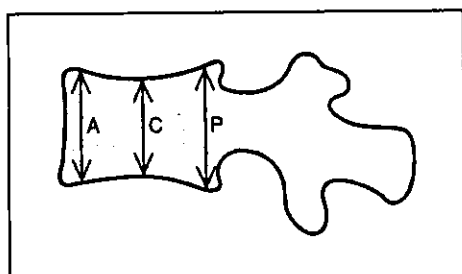


図 5. 圧迫骨折：厚生省長寿科学骨粗鬆症研究班の判定基準

re)¹⁰⁾¹¹⁾。また骨密度測定を行う場合は測定部位に測定値に影響する変形の有無の確認を X 線像上で行う。

骨粗鬆症の治療の目的は骨折発生率減少であり、それゆえ治療効果判定には椎体骨折の定義がしばしば問題となる。骨粗鬆症に伴う脊椎圧迫骨折を既存骨折(prevalent fracture)、新規骨折(incident fracture)と分けて用いることが Genant により¹²⁾、さらに Black ら¹³⁾により臨床骨折(clinical fracture)を分けて表現することが提唱され、椎体骨折に関す

る用語の理解が必要である。既存骨折(prevalent fracture)は 1 回の X 線画像上の椎体変形で判断する morphometrical fracture である。本邦で用いられている長寿科学骨粗鬆症研究班の基準¹⁴⁾では椎体中央/椎体前壁、椎体中央/椎体後壁の高さ比が 0.8 以下、椎体前壁/椎体後壁の高さ比が 0.75 以下、上下の椎体より 20%以上高さが減少した扁平椎がこれに相当する(図 5)。一方、Genant らは椎体変形を計測せずに側面像での前壁、中央、後壁の高さから見た目での判断し(図 6)、Grade 0(正常)、Grade 1(軽度の変形：前方あるいは中央が 20~25%、または後方が 20%ほど高さを減じている)、Grade 2(中等度の変形：前壁あるいは中央が 25~40%、または後壁が 20~40%ほど高さを減じている)、Grade 3(強い変形：いずれかが 40%以上高さを減じている)の半定量的評価の方法を報告している。一方、新規骨折(incident fracture)は 2 つの時点での X 線画像上椎体変形の進行したもので判断する。その判定基準として、Genant らは椎体の前壁、中央、後壁のいずれかが 20%かつ 4 mm 高さが減少したもの

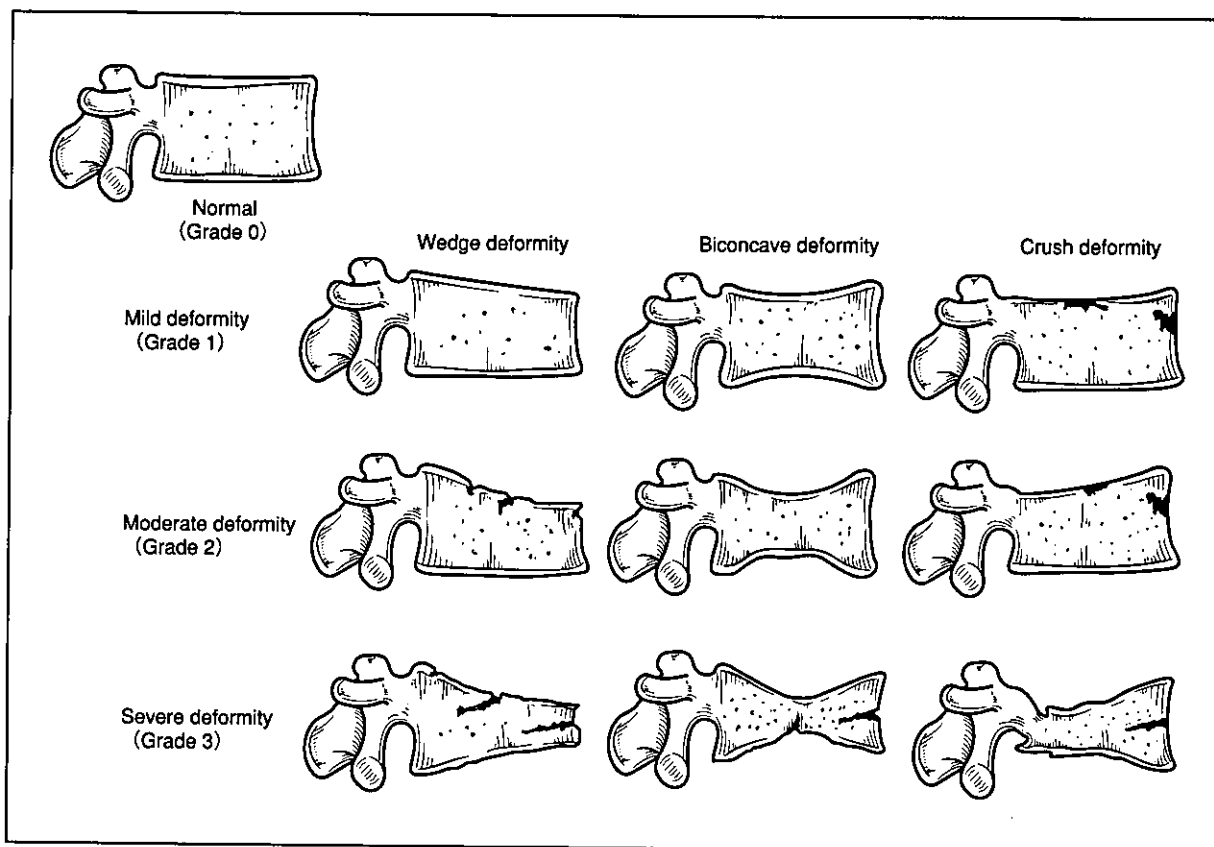


図 6. 圧迫骨折：Genant らの半定量的判定基準

表 5. MRI T1 強調画像上の骨粗鬆症圧迫骨折と椎体病的骨折の鑑別点

骨粗鬆症圧迫骨折
椎体内の部分的低輝度部
椎体内の不均一性, fragmentation
棘突起, 椎弓根への浸潤なし
傍脊柱腫瘍なし
椎体病的骨折
椎体内全体一様に低輝度部
棘突起, 椎弓根への浸潤あり
傍脊柱腫瘍あり

を用いることが有用であることを報告している¹⁵⁾。体格の小さい日本人でこの 4 mm が適切であるかは今後の検討が必要である。臨床骨折 (clinical fracture) とは急性の臨床症状を生じた際に X 線画像上の椎体変形の進行が確認された場合と定義する¹³⁾。本邦で用いられている長寿科学骨粗鬆症研究班の基

準では、明らかな骨皮質の連続性の断たれた新しく臨床症状を有する臨床骨折 (clinical fracture) と前記の基準に従い判定した既存骨折 (prevalent fracture) を含めて圧迫骨折と定義していることになる¹⁴⁾。

2. MRI

MRI では骨折が生じて間もない時期には SE 法による T1 強調画像で低輝度、FE 法による T2 強調画像や STIR 像で高輝度部分が圧迫骨折部椎体前方にみられる。骨折発症後 3~7 カ月後には等輝度になり、陳旧性では輝度変化がない。単純 X 線像上変形がない場合でも MRI 上椎体の輝度変化を捉え得る。転移性骨腫瘍との鑑別には MRI が有用である (表 5)¹⁶⁾¹⁷⁾。単純 X 線像上椎体内の intravertebral vacuum cleft¹⁸⁾ や MRI 像上の受傷後数カ月を経過しても T1 強調像で低輝度を呈する場合や

表 6. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。 I. 脆弱性骨折あり II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値	脊椎 X 線像での骨粗鬆症
正常	YAM の 80%以上	なし
骨量減少	YAM の 70%以上 80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70%未満	あり

YAM：若年成人平均値(20～44 歳)

注 1) 脆弱性骨折：低骨量(骨密度が YAM の 80%未満、あるいは脊椎 X 線像で骨粗鬆症がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

注 2) 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと思われる場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

Gd-DTPA 造影で椎体周辺部のみ造影される場合は骨壊死を生じている所見であり、椎体の変形進行に伴う遅発性対麻痺発症に注意を要する。

V. 鑑別診断で想定すべき疾患

骨粗鬆症と鑑別すべき低骨量を呈する疾患として、各種の骨軟化症、原発性・続発性副甲状腺機能亢進症、多発性骨髄腫、悪性腫瘍の骨転移、脊椎血管腫、脊椎カリエス、化膿性脊椎炎などが挙げられる。退行期骨粗鬆症の診断では、これらに加えて続発性骨粗鬆症を鑑別する。より重篤な疾患の除外ができていないかがポイントである。

VI. 診断マニュアル

女性の原発性骨粗鬆症に関しては日本骨代謝学会の診断基準委員会による表 6 のような診断マニュアル(2000 年)¹⁴⁾がある。まず鑑別診断を行い、その後骨量に関する診断基準に合わせて診断する方法である。男性の原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症の診断基準も現在検討されつつある。

一方、原発性骨粗鬆症の診断ではないが、女性の

骨量減少の診断区分として WHO study group¹¹⁾により、

正常：BMD あるいは BMC が若年平均値の 1 SD 以内の低下

low bone mass(osteopenia)：BMD あるいは BMC が若年平均値の 1～2.5 SD の低下

osteoporosis：BMD あるいは BMC が若年平均値の 2.5 SD 以上の低下

severe osteoporosis(established osteopenia)：BMD あるいは BMC が若年平均値の 2.5 SD 以上の低下で骨折あり

も提唱されている。

VII. 一般的治療方針

骨粗鬆症治療の最終目的は骨折の予防である。骨折の中で最も重篤でありかつ発生頻度の高い大腿骨近位部骨折の発生は、その多くが低骨量と転倒に伴う大転子部への外力発生時の両者が重なった場合に起こるので、骨量を維持するか、転倒を防ぐか、転倒した際に大転子部への外力の伝達を防ぐかの治療が必要である。その方法としては、下記のようにさまざまな面からアプローチすることが必要となる。

表 7. 骨粗鬆症治療開始の判断に考慮すべき骨密度以外の因子

<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症治療の利益と不利益に関する患者の理解と了承 ・年齢(骨折リスクは骨密度とは独立して年齢とともに増加する) ・患者の日常の活動性とこれまでの外傷歴(骨折歴) ・患者自身の希望と機能的な必要性 ・健康状態(月経の状態, 他の疾患との合併) ・生活様式(喫煙、飲酒、骨折危険と関連のある行動様式) ・プレドニゾンなどの服薬状況

- a. 骨量維持：低骨量につながる危険因子の除去
 - ・歩行量の確保による不動性骨粗鬆症の防止
 - ・カルシウム摂取不足を避ける
 - ・過度の喫煙、飲酒を避ける
- b. 転倒防止：
 - ・運動療法による筋力、関節可動域、平衡感覚の維持
 - ・自宅内生活環境改善
 - ・手押し車の使用
- c. 転倒時の頸部骨折予防：大転子部を保護するヒッププロテクターの装着²⁰⁾
 特に骨量がすでに減少しており、また易転倒性を有する患者には最も有用な治療となる。
 易転倒性は歩行速度の低下、継ぎ足歩行困難、視力低下²¹⁾、ふらつきにつながる薬剤の服用時にみられやすい。
- d. 骨折リスクを減少させる作用のある薬剤の投与

evidence に関しては年々新しい情報が得られるであろうが、骨折危険度を評価して骨折防止効果の確認された治療薬を選択するという方針は今後も踏襲される考え方であろう。骨粗鬆症治療後の骨密度のフォローアップは例えばアメリカ臨床内分泌学会(AACE)の治療指針では T score が-1 以上の患者は 3~5 年に一度、予防的治療を開始した場合は 1~数年毎に、治療を開始した患者では治療開始 2 年間は毎年、2 年以降に経過が落ち着いた場合は 2 年ごとに行うことを勧めている。

2. 関節リウマチに伴う骨粗鬆症

関節リウマチに伴う骨粗鬆症に関しては、特に重症型 RA では極めて強い骨粗鬆症をきたし、全身いたるところに骨折の危険をもたらす、高齢 RA 患者では骨脆弱性に伴う骨折が関節障害とともに患者を苦しめる症状となる。それゆえ早期からの予防・治療が重要であるが、そのために骨量の減少した患者を早期に発見するとともに、骨量減少速度の増加している患者を発見することが重要である²⁵⁾。

従って、骨量測定を定期的に行うことが必要となる。図 7, 8 に筆者らが用いている RA に伴う二次性骨粗鬆症評価の大まかな手順を示す。まず、RA 以外の二次性骨粗鬆症をきたす疾患を除外した後、X 線像上の骨変形と関節可動域の評価に基づき骨量測定部位を決定し、RA 活動性、閉経後の年数、歩行障害の程度、骨代謝マーカーの値を参考に 2 回目以降の骨量測定時期を決定する。骨折発生部位は多岐にわたることから骨密度評価を多部位で行う必要度が高いこと、関節拘縮進行などにより骨密度測定時の測定肢位が正確に取ることが困難になるなど、一部位での評価は継続的には困難となることが多く、はじ

VIII. 各骨粗鬆症別の治療方針

1. 退行期骨粗鬆症

これまで閉経後骨粗鬆症の治療指針は数多く示されている。共通した考え方はまず鑑別診断と低骨密度の危険因子、骨折の危険因子、転倒の危険因子の評価を行い、治療介入の時期や内容を判断することである。骨密度以外の多くの因子(表 7)の評価も含めた総合判断に基づいた、生活習慣の指導、栄養指導、運動指導、薬物療法を行う。また骨折危険度の高い患者の場合は骨折発生頻度を低下させる効果の確実な薬物療法を行う点は多くの治療指針に共通した考え方である^{22)~24)}。薬物療法の骨折防止効果の