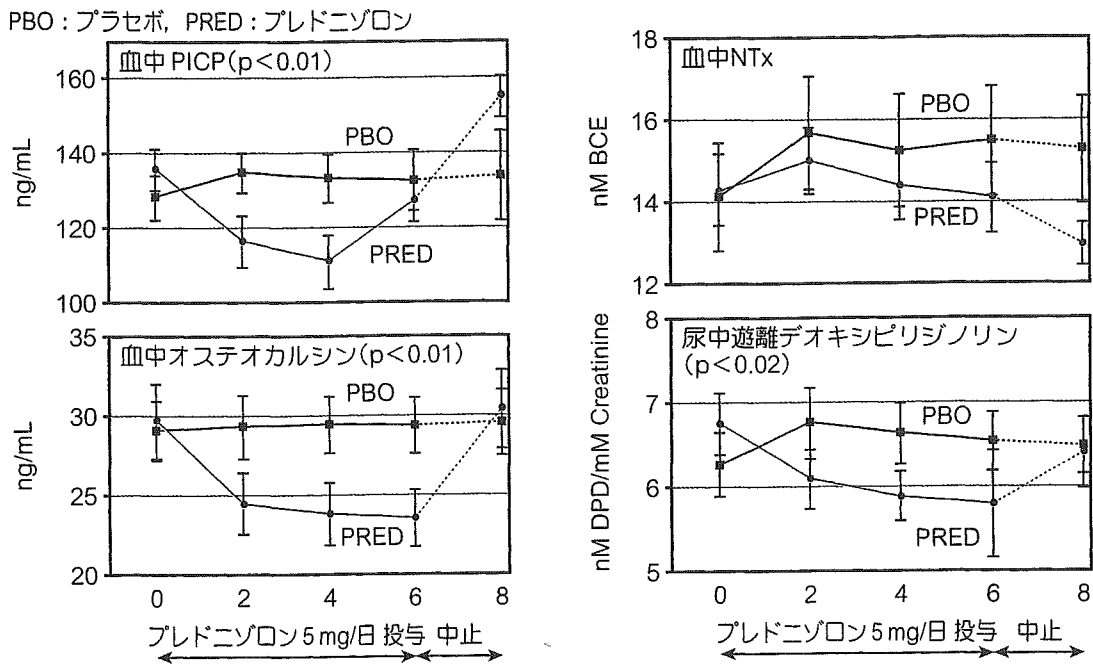


## 第2章 ステロイド骨粗鬆症の診断



**図3** 少量プレドニゾロン (5 mg/日) 6週間投与が骨代謝マーカに及ぼす影響

骨基質の主要構成成分であるI型コラーゲンの産生指標のPICPや骨基質の構成成分の一部をなすオステオカルシンなどの骨形成マーカは、5 mg/日のプレドニゾロン投与により鋭敏に低下し、プレドニゾロンの中止により2週間後には回復した。(文献9より改変)

**表2** ステロイド骨粗鬆症の診断基準 (案)

経口ステロイドを3カ月以上投与され骨評価等が下記1あるいは2の条件を満たす場合、ステロイド骨粗鬆症と診断する。

1. 脆弱性骨折がある。
2. 脆弱性骨折は無いが以下の1)あるいは2)を満たす。
  - 1) 骨密度が%YAMの80%未満である<sup>a)</sup>
  - 2) 投与量がプレドニゾロン換算で5 mg/日以上<sup>b)</sup>

a) 骨密度測定は原発性骨粗鬆症 (2000年度改訂版) に準ずる。

b) 1日平均投与量

すべて、ステロイド経口薬を対象に原疾患に対して最大公約数的に策定されている。しかしながら、同じステロイドでも原疾患により、使用されるステロイド量は1日0.5mgから60mgプレドニゾロンまで大きく異なっており、当然骨折リスクの程度も異なる。また、パルス療法に対する検討はほとんどなされていない。小児のステロイド性骨粗鬆症や成長障害に対しても未検討であ

る。このように本ガイドラインは、今後新たなエビデンスの集積による検証と改訂が必須である。

(高柳涼一)

- 1) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of The Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004 edition) . J Bone Miner Metab 23 : 105-109, 2005
- 2) 田中郁子, 大島久二 : ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究 : 診断・治療指針への予備的検討 . Osteoporosis Jpn 11 : 11-14, 2003
- 3) Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. Osteoporos Int 13 : 777-787, 2002
- 4) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫ほか : 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版). 日骨代謝誌 18 : 76-82, 2001
- 5) 高柳涼一, 大中佳三, 河手久弥 : ステロイド骨粗鬆症の病態と治療指針. CLINICAL CALCIUM 13 : 134-140, 2003
- 6) De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al : Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D (3) analogues : a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int 16 : 625-632, 2004
- 7) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285 : 785-795, 2001
- 8) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 19 : 893-899, 2004
- 9) Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al : Effects of Low-Dose Prednisone on Bone Metabolism. J Bone Miner Res 20 : 464-470, 2005

分化癌でない限り甲状腺癌の発育はゆっくりなため、経過を観察して治療法を選択することもできるが、急速な腫大、嚢胞内の構成物の性状変化、さらに腫瘍が巨大な場合は、外科的治療を試みることも必要である。

## 非甲状腺疾患での甲状腺機能

慢性肝障害（慢性肝炎、代償期肝硬変など）では、血清甲状腺ホルモン濃度が上昇する。慢性肝障害ではエストロゲン濃度の上昇により、血清チロキシン結合グロブリン（TBG）の半減期が長くなり、TBGに結合したホルモンの量が多くなるためである。血清エストロゲン濃度が高くなる妊娠や卵巣腫瘍でも、血清甲状腺ホルモン濃度は高くなる。骨粗鬆症に対する治療としてエストロゲン製剤が使われている患者では、血清TBG濃度の上昇とともに甲状腺ホルモン濃度が高値を示す。甲状腺機能亢進症として治療されてしまった患者をよくみる。血清甲状腺ホルモン濃度は高いが、むしろ末梢では機能低下症を示していることが多い。通常、血清TSH濃度が高くなければ治療をする必要はない。しかし、慢性肝障害に対して甲状腺ホルモンは有効に作用することがあるので、積極的にT<sub>4</sub>を投与することは意義がある。

（橋爪潔志）

内分泌代謝疾患

## 下垂体・副腎疾患

### ★1 非機能性腫瘍

活性のホルモンを分泌しない腫瘍のことで、ホルモン分泌による症状を欠くため、大きくなるまで発見されないことが多い。

高齢者の下垂体・副腎疾患は発症頻度が低く、全身倦怠感などの不定愁訴、あるいは糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、高脂血症として発症することが多いため、その背景にある下垂体・副腎疾患が見逃されやすい。高齢者に発症する下垂体腫瘍は非機能性腫瘍★1が多く、腫瘍の圧排による視力障害ないし下垂体機能低下症によって発症するため、単なる老化現象と考えられ、見過ごされる場合が多い。

## 下垂体疾患

### 下垂体機能低下症

下垂体機能低下症には、単一のホルモンの分泌のみ障害された単

独ホルモン欠損症と、2つ以上のホルモンが障害された多種ホルモン欠損症がある。汎下垂体機能低下症は、すべての下垂体ホルモンの分泌低下をきたしたものをいう。

下垂体機能低下症は種々の病因で起こるが、成人の場合、頻度の高いものは下垂体腺腫で、特に高齢者ではホルモンの産生能のない非機能性腺腫が多く、大きく発育して視力障害をきたすまで患者が無自覚のことが多い。したがって、視野検査、トルコ鞍撮影、CT、MRIなどの画像検査は重要である。特に高齢者では、大出血、火傷などによるショックに際して、動脈硬化や糖尿病性血管合併症で下垂体前葉の梗塞により汎下垂体機能低下症が発症することがある。

最近の間脳・下垂体疾患の予後調査では、高齢者の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）単独欠損症、ゴナドトロピン<sup>★2</sup>単独欠損症がかなり高頻度に報告されている。ホルモンの欠落症状としては生命に必須のACTH<sup>★3</sup>、甲状腺刺激ホルモン（TSH）<sup>★4</sup>の欠落症状は重要である。このように汎下垂体機能低下症の症状はいわゆる老化現象と類似しているため見過ごされやすい。

## 下垂体腫瘍

わが国の統計では60歳以上の下垂体腺腫例では非機能性腺腫が多く、機能性腺腫はほとんどみられない。近年、50～60歳代に多い非機能性腫瘍の大部分はゴナドトロピン産生細胞由来のものであることが示された。腫瘍の視交叉圧排による視野障害、下垂体機能低下症状で発症するか、偶発的に頭部画像検査で発見されることが多い。

加齢に伴う下垂体腺腫の鑑別上、転移性<sup>★5</sup>のものに注意を要する。成長ホルモン（GH）産生腺腫、ACTH産生腺腫は高齢者ではまれとされる。高齢になる前に顕性化し、若年層で発見されるためであると考えられる。逆に高齢者で発生した場合は症候が顕性化せず、発見が遅れる可能性がある。

治療としては、経蝶形骨洞手術<sup>★6</sup>は侵襲の少ない治療法であり、高齢者においても安全の面で特に有用と考えられる。高齢者の経蝶形骨洞手術に際し注意すべき点は、術後の臥床期間や髄膜炎の合併などに関連する髄液漏出をきたさないようにすることが重要である。術後性肺炎などの感染症にも十分注意を要する。

## 先端巨大症

下垂体からのGH分泌が亢進して起こる疾患である。大部分はGH産生下垂体腺腫である。長期経過観察した高齢者の先端巨大症の合併症は糖尿病、高血圧、高脂血症が多く、生活習慣病として治療されている症例が存在する。一方、悪性腫瘍の合併例も多く、特に大

## ★2 ゴナドトロピン

下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモンで、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）の2種がある。FSHは男性では精巣のセルトリ（Sertoli）細胞に作用し、精子形成に働く。女性では卵巣の卵胞発育とエストロゲン分泌を促す。LHは精巣のライディッヒ（Leydig）細胞に作用し、男性ホルモン（テストステロン）の分泌を促進する。女性では卵巣の黄体化とプロゲステロン分泌を促す。

## ★3 ACTH欠落症状

ACTH欠落症状としては易疲労性、体重減少、発熱、不定の消化器症状、低血糖症状、低血圧、貧血など、続発性副腎機能低下症状が現れる。感染や手術などを契機に副腎クリーゼを起こすことがあり注意を要する。

## ★4 TSH欠落症状

TSH欠落症状としては耐寒性の低下、活動性の減退、皮膚乾燥、脱毛傾向、薄い眉、粘液水腫、便秘など、甲状腺機能低下症状が現れる。表情に乏しく、ぼんやりし、声は低く、話し方はゆっくりと不明瞭である。周囲への無関心、活動性の低下、知能の低下が目立つ。全体として実際より老けた印象を与える。

## ★5 転移性腫瘍

下垂体への転移性腫瘍の50%は乳癌で、次いで肺、消化管、前立腺の癌、メラノーマであったとの報告がある。

## ★6 経蝶形骨洞手術

トルコ鞍内にできた腫瘍に特異的手術法である。上唇と上顎との境の部を切開、鼻中隔を一側へ寄せ、トルコ鞍底部の蝶形骨洞に入り、トルコ鞍底部に穴を開けてそこから腫瘍を摘除する方法である。これまでの開頭術に比べて、手術侵襲が少なく、神経麻痺などの合併症がない。

腸ポリープ，大腸癌の合併が高く，50歳以上で10年以上の罹病期間をもつ例は大腸の検査が必須である。

### クッシング病

下垂体ACTH産生腫瘍によるACTHの自律的過剰分泌により両側副腎が過形成となり，副腎皮質からのコルチゾール分泌が過剰となる病態はクッシング（Cushing）病と呼称される。副腎皮質腫瘍（腺腫，癌）からのコルチゾール<sup>\*7</sup>過剰分泌によるものは狭義のクッシング症候群と呼ばれるが，両者を合わせて広義のクッシング症候群と呼ぶ。クッシング病と副腎腺腫で全体の93～99%を占める。

クッシング症候群は特有の臨床症状を呈する。1997年度の全国調査におけるクッシング症候群の主要症状をみると，下垂体性，副腎性で症状の出現頻度に差は認められなかったが，65歳以上の高齢者では満月様顔貌，中心性肥満，水牛様脂肪沈着，伸展性皮膚線条，にきび，多毛の出現頻度が低く，筋力低下，浮腫，糖尿病，骨粗鬆症は逆に出現率が高かった。すなわち，高齢者のクッシング症候群では特徴的な症候を欠く傾向が認められた。このように，高齢者では特徴的な症候が乏しいこと，罹病期間の長い例が多く，筋萎縮，皮膚萎縮が進み，高血圧，糖尿病，感染症の合併が多いことから，クッシング症候群がmaskされることがある。また，高齢者クッシング症候群では，低カリウム血症，低蛋白血症の程度が強い。

検査のうえでは，高齢者は腎機能低下により尿中17-ヒドロキシコルチコステロイド（17-OHCS），17-ケトステロイド（17-KS）が減少することが認められる。また，認知症（痴呆）や失禁により蓄尿が正確にできない傾向があり，尿中ホルモンは尿中クレアチニン値で補正する必要がある。

### 尿崩症

抗利尿ホルモン（ADH，バソプレッシン）の産生・分泌が低下したために起こる疾患で，多尿，多飲を主徴とする。原発性（器質的病変のないもの）と続発性に分類され，続発性では胚芽腫，頭蓋咽頭腫が多い。心因性多尿，腎性尿崩症，高齢者に多い糖尿病，腎疾患などと鑑別する必要がある。

### ADH不適合分泌症候群（SIADH）

ADH不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate ADH secretion；SIADH）は，ADHの分泌が不適當に過剰に起こり，体液貯留；低ナトリウム血症が起こる。高齢者にみられるADH産生腫瘍（肺燕麦細胞癌<sup>\*8</sup>，脾臓癌），中枢神経疾患（外傷，出血，脳炎，腫瘍，サ

#### ★7 コルチゾール

ステロイドホルモンの一種で，副腎皮質の主として束状層から分泌される。糖質（グルコ）コルチコイドとも呼ばれ，血糖上昇などの糖代謝などに関与するほか，抗炎症，抗免疫作用もあり，生命維持に必須のホルモンである。

#### ★8 肺燕麦細胞癌

肺癌の病理学的分類のなかで小細胞癌は燕麦細胞型と中間細胞型に分類される。細胞形態が燕麦に似ているのでこう呼ばれる。未分化癌であり，サイトカインやホルモンを分泌することがある。

ルコイドーシス<sup>★9</sup>、肺疾患（肺結核、肺炎）、薬剤、特発性（原因不明、高齢者に多い）などが病因となる。高齢者は低ナトリウム血症による神経症状が増強され、認知症と間違われることがあるので注意を要する。

## 副腎疾患

各副腎皮質疾患における65歳以上の高齢者の割合は、1997年度の全国調査ではクッシング症候群（広義）10.6%（44例/416例）、原発性アルドステロン症14.0%（56例/399例）、アジソン（Addison）病49.5%（51例/103例）、褐色細胞腫23.4%（62例/265例）と、アジソン病で高齢者の割合が高かった。また、最近、画像検査の進歩によりインシデンタローマ<sup>★10</sup>（incidentaloma）として発見される機会の多くなった非機能性副腎腫瘍では、高齢者の占める割合が多い。選択的低アルドステロン症（selective hypoaldosteronism；SHA）も、全国集計では60歳以上が42.4%を占めている。

### クッシング症候群（副腎腫瘍）

まれな疾患ではあるが、高齢者では両側性に多発性に結節形成が認められるACTH非依存性両側副腎皮質大結節性過形成（AIMAH）を認めることがある。クッシング症候を呈するが、高齢者に多いため単なる高血圧や糖尿病と診断される例もあり注意を要する。

### 原発性アルドステロン症

副腎皮質からのアルドステロンの過剰分泌による高血圧、低カリウム血症を主症状とする疾患である。1979年度に集計された原発性アルドステロン症の臨床像を60歳未満と60歳以上とで比較すると、60歳以上の高齢者では脱力感、筋力低下、四肢麻痺発作、テタニー<sup>★11</sup>、トルーソー<sup>★12</sup>（Trousseau）などの症状が、60歳未満の若年者に比し高頻度となる傾向が認められる。また、血中カリウムも高齢者では2.5mEq/L以下の著明低下例が多い。原発性アルドステロン症では動脈硬化性疾患が少ないといわれるが、高齢者では動脈硬化が進行し、脳卒中、心筋梗塞を併発する例がある。

### 続発性選択的低アルドステロン症

高齢者では後天的なレニン<sup>★13</sup>分泌不全のため、続発的にアルドステロン分泌が低下する続発性選択的低アルドステロン症がみられる。基礎疾患として糖尿病、間質性腎炎、痛風などが存在し、何らかの腎機能障害を伴っていることが多い。特に糖尿病を基礎疾患として発症することが多い。その症状は易疲労感、脱力感、食欲不振など

### ★9 サルコイドーシス

慢性的に全身に肉芽腫ができる疾患。20～40歳に多い。両側肺門リンパ節腫脹、ぶどう膜炎、血清ACE高値が特徴的である。免疫異常によるが原因は不明。肉芽腫は類上皮細胞とランゲルハンス型多核巨細胞から形成される。ステロイドホルモンが著効する。

### ★10 インシデンタローマ

画像検査法の進歩と普及により、腹部の検査前には予期しなかった腫瘍が副腎に相当する部位に偶然発見されることが多くなった。このように偶発的に発見されるため、偶発腫瘍（インシデンタローマ）と呼ばれるようになったもの。

### ★11 テタニー

運動神経の被刺激性が亢進する結果、四肢が硬直し痙攣することをいうが、重症の場合は全身痙攣や意識消失をきたす。

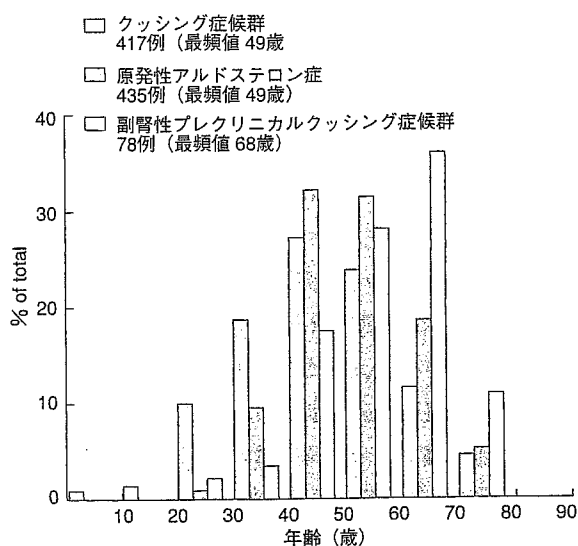
### ★12 トルーソー

テタニー誘発試験の1つで、血圧計のマニシェットにより収縮期血圧付近に保って上腕を締めつけるとテタニーが発現すること。

### ★13 レニン

腎臓の糸球体の輸入細動脈の周囲にある傍糸球体装置は、血流が低下するとこれを感じてレニンを分泌する。レニンは蛋白分解酵素の一種であり、肝で産生され血中に分泌されたアンジオテンシノゲンをアンジオテンシンIに変換する。アンジオテンシンIはアンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシンIIに変換され、アンジオテンシンIIが副腎皮質に作用してアルドステロンが分泌される。

図59 副腎性プレクリニカルクッシング症候群の年齢分布



高齢者に多くみられる非特異的症狀が主で、見逃されやすい疾患である。高カリウム血症を示す高齢者では本症の存在を念頭におく必要がある。

### 副腎偶発腫瘍 (インシデンタローマ)

近年、腹部超音波、CTスキャンの普及により発見率が増加しており、副腎部にたまたま見いだされる腫瘍性病変といえる。CTスキャンでの発見率は0.3~0.8%程度と報告されている。クッシング症候群や原発性アルドステロン症が30~40歳代に好発するのと対照的に、インシデンタローマは50~60歳代にピークを認め、高齢者に多い疾患と考えられる。副腎偶発腫瘍は非機能性副腎腺腫が大部分を占めるが、悪性腫瘍が5~10%、ホルモン分泌腫瘍が5~7%存在することは注意すべき点と考えられる。また、腫瘍径が6.5cm以上の場合は悪性例が多い。したがって、副腎インシデンタローマは腫瘍径が手術適応の1つの基準となる(表61)。

表61 副腎インシデンタローマの手術適応

直径5cm以上

形や辺縁の状態に関係なく直ちに手術摘出

直径3~5cm

形が不整で、辺縁が不規則ならば、また、6か月ごとのスキャンで増大してくるならば手術摘出

直径3cm未満

形が異常で、辺縁不規則で悪性腫瘍が疑われたり、活動性ホルモン産生腫瘍が疑われれば手術摘出

### 副腎性プレクリニカルクッシング症候群

副腎インシデンタローマのうち、腫瘍からのコルチゾールの自律性分泌がクッシング症候群に特徴的な症候を示すまでには至らない状態をプレクリニカル (preclinical) クッシング症候群という。1997年度の全国調査では、発症(初診時)年齢の平均は57.5歳、最頻値は68歳であり、クッシング症候群、原発性アルドステロン症、それぞれの最頻値49歳に比し高齢であった(図59)。本症はコルチゾー

ルの分泌量の幅が低いものから高いものまで多岐にわたり、その診断と取り扱いが問題となる。平成7年度の厚生省特定疾患調査研究班でその診断基準と取り扱い基準が作成された。

### 褐色細胞腫，アジソン病

褐色細胞腫は，高齢者ではインシデンタローマとして発見されることが多い。アジソン病<sup>★14</sup>は，最近の調査では高齢者に多い疾患である。循環血漿量が低下しているためナトリウムを食塩で補充することがあるが，高齢者アジソン病では心不全に注意する。

(高柳涼一，大中佳三，名和田 新)

#### 参考文献

- 1) 名和田 新：下垂体，副腎疾患。折茂 肇編。新老年病学。第2版。東京：東京大学出版会；1999。p.903-920.
- 2) 斎藤史郎ら：間脳下垂体疾患長期予後調査報告。日本内分泌学会雑誌 1991；67：263-276.
- 3) 山王なほ子ら：ゴナドトロピン産生下垂体腺腫。ホルモンと臨床 1998；46：669-675.
- 4) 高柳涼一ら：老年者の副腎皮質機能と疾患。Geriat Med 1996；34：1323-1329.
- 5) 名和田 新ら：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書。1999。p.11-55.
- 6) 名和田 新ら：副腎性preclinical Cushing症候群。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成7年度研究報告書。1996。p.223-226.
- 7) Takayanagi R, et al: Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. Biomed Pharmacother 2000; 54: 164s-168s.
- 8) 加藤堅一ら：ステロイドホルモン産生異常症全国実態調査報告（第2期）。厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班昭和57年度研究報告書。1983。p.6-61.
- 9) 出村 博ら：本邦におけるアジソン病，選択的低アルドステロン症，急性副腎クリーゼの全国実態調査報告（1987～1991年）。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成4年度研究報告書。1993。p.7-41.
- 10) 猿田享男ら：副腎インシデンタローマ。日本内分泌学会雑誌 1993；69：509-519.

### ★14 アジソン病

両側の副腎皮質が障害されるため慢性的にステロイドホルモン（グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド）の分泌不全が生じる。このため，易疲労，倦怠感，体重減少，低血圧，低ナトリウム血症，高カリウム血症を呈する。ネガティブフィードバックによりACTHが高値となり，全身の色素沈着を生じる。ストレスがかかると急死する。病因は結核や自己免疫機序による副腎炎である。治療はステロイドホルモンを補充する。

内分泌代謝疾患

## 水・電解質代謝異常

高齢者は，腎と内分泌系を介する水・電解質代謝の調節の幅が狭い。そのため，種々の病態において水・電解質代謝異常を招きやすい。高齢者ではナトリウムの保持にかかわるレニンの分泌が低下しており，腎のアルドステロン作用も若年者に比較して低下している。腎は脱水に対する濃縮力や，水負荷による希釈力が低下し，脱水や



尿濃縮能の検査として、フィッシュバーグ (Fishberg) 濃縮試験★7がある。

(後藤 健)

## ホルモン検査

高齢者の内分泌疾患は、しばしば症状に乏しく、あるいは非定型であるため、見過ごされたり、他疾患と見誤られる場合がある<sup>1)</sup>。その診断においてはまず「疑う」ことが重要で、より細かな臨床的観察を行い、必要なホルモン検査を行うが、その実施、解釈においては高齢者の特殊性を理解しておく必要がある。ホルモン検査の結果については、加齢による内分泌系の変化について理解をしておくとともに、高齢者ではさまざまな薬剤を服用していることも多く、その影響についても念頭におかなければならない。また高齢者に負荷試験を行う場合、バイタルサインなどの変化にも十分注意を払う必要がある。

### 加齢による内分泌系の変化の特徴

加齢に伴い、ホルモンの分泌、血中濃度、代謝速度、刺激に対する分泌反応、あるいは標的器官の応答性に種々の変化がみられることが知られている<sup>1-3)</sup>。加齢によりホルモン分泌が低下する群 (エストロゲン、テストステロン、副腎アンドロゲン)、不変群 (インスリン、甲状腺ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾールなど生命維持に不可欠と思われるもの)、上昇する群 (性腺刺激ホルモン) に大別される (図9)<sup>2)</sup>。個々のホルモンについては以下に述べる。

### 加齢によるホルモン分泌の変化

#### 視床下部ホルモン

視床下部★1からは成長ホルモン放出ホルモン (GRH)、コルチコトロピン放出ホルモン (CRH)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)、黄体刺激ホルモン放出ホルモン (LH-RH) などが分泌されるが、これらのホルモンの加齢変化の検討はまだ十分にはなされていない。

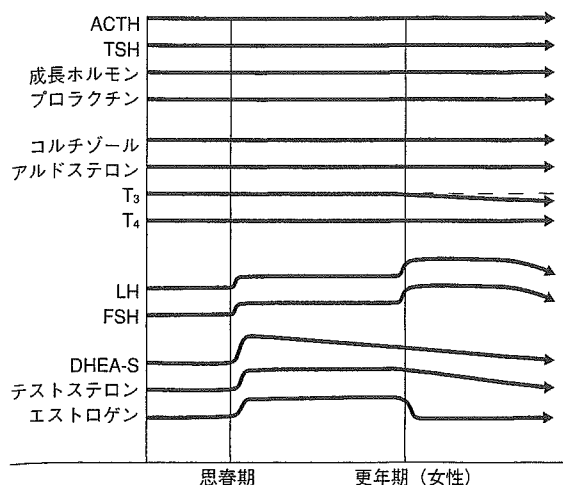
#### 視床下部-成長ホルモン-ソマトメジンC系

成長ホルモン (GH) の分泌は10歳代にピークがあり、加齢とともに

#### ★1 視床下部

視床下部から分泌される視床下部ホルモンは、下垂体門脈を経て下垂体前葉ホルモンの分泌を調節している。また視床下部の神経核で作られた抗利尿ホルモン (ADH) とオキシトシンは神経軸索内を輸送され、下垂体後葉ホルモンとして分泌される。

図： 各種ホルモンの血中濃度の加齢に伴う変動



ACTH：副腎皮質刺激ホルモン，TSH：甲状腺刺激ホルモン，T<sub>3</sub>：トリヨードサイロニン，T<sub>4</sub>：サイロキシン，LH：黄体形成ホルモン，FSH：卵胞刺激ホルモン，DHEA-S：デヒドロエピアンドロステロンサルフェート。

(柳瀬敏彦：老化とホルモン，内分泌・糖尿病科 1996；2：263-270.)

に低下する。GRHに対するGHの反応も低下する。ソマトメジンCも加齢に伴い低下する。

#### プロラクチン★2

プロラクチンの基礎分泌値は，男女とも加齢に伴い軽度上昇する。TRH刺激に対する反応については，頂値が遅延するか，むしろ早まるなど一定しない。高齢者では，しばしばプロラクチン値を上昇させる薬剤★3（向精神薬，制吐薬，胃腸薬など）を服用していることがあり，注意が必要である。

#### 視床下部-下垂体★4-性腺系

男性の睾丸のライディッヒ（Leydig）細胞★5から分泌されるテストステロンは，20歳代でピークとなり加齢とともに減少し，70歳代では20歳代の30%程度となる。睾丸のセルトリ（Sertoli）細胞★6から分泌され，卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑制するインヒビンの血中濃度も加齢とともに減少する。これに伴い，50歳代以降，黄体形成ホルモン（LH）およびFSHの血中濃度は高値となり4,5)（表16），LH-RHに対し高反応となる。一方，男性におけるエストロゲン値に加齢変化は認めない。

女性では閉経を契機に血中エストロゲン値は劇的に低下する。エストラジオール（E<sub>2</sub>）およびエストリオール（E<sub>3</sub>）値は，それぞれ成人の10%および30%程度に低下する。これに伴い，血中LHおよびFSH値は著明に高値となる4,5)（表16）。60歳以降は，閉経前と比較し高値ではあるものの，LHおよびFSH値は低下傾向となる。

#### ★2 プロラクチン

下垂体前葉ホルモンの1つで，主な作用は産褥期における乳汁分泌の刺激である。

#### ★3 プロラクチン値を上昇させる薬剤

ドーパミン合成阻害薬

レセルピン

αメチルドーパ

ドーパミン受容体阻害薬

クロルプロマジン

ハロペリドール

スルピリド

メトクロプラミド

エストロゲン，など

#### ★4 下垂体

トルコ鞍内に位置する重さ約0.5gの小器官で，発生学的に異なる前葉と後葉からなる。前葉からは成長ホルモン（GH），プロラクチン，黄体形成ホルモン（LH），卵胞刺激ホルモン（FSH），副腎皮質刺激ホルモン（ACTH），甲状腺刺激ホルモン（TSH）などが，後葉からはADHとオキシトシンが分泌される。

#### ★5 ライディッヒ細胞

睾丸の間質細胞とも呼ばれ，男性ホルモンであるテストステロンを合成・分泌する。

#### ★6 セルトリ細胞

生殖細胞とともに精細管を構成し，FSHやテストステロンに反応して精子形成を促す。またFSHの分泌を抑制するインヒビンを分泌する。

表 16 血中 LH, FSH の年齢別基準参考値

	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)
男性	小児期	1.2 以下
	成人期	1.5 ~ 5.0
	老年期	4.0 以上
女性	思春期前	1.2 以下
	月経周期	
	卵泡期初期	1.5 ~ 5.0
	排卵期	10.0 ~ 50.0
	黄体期	1.0 ~ 3.0
	妊娠時	0.2 以下
	閉経前	5.0 ~ 12.0
	閉経後	15.0 以上

(坂田正博ら：黄体化ホルモン (LH). 日本臨牀 1999; 57 (増刊): 27-29, 森重健一郎ら：日本臨牀 1999; 57 (増刊): 30-32.)

表 17 血中 DHEA-S の年齢別参考値 ( $\mu\text{g/dL}$ , 平均 $\pm$ SD)

	男性	女性
20 歳代	168 $\pm$ 40	122 $\pm$ 42
30 歳代	111 $\pm$ 31	93 $\pm$ 24
40 歳代	97 $\pm$ 22	77 $\pm$ 26
50 歳代	66 $\pm$ 26	58 $\pm$ 21
60 歳代	42 $\pm$ 32	35 $\pm$ 11
70 歳代	44 $\pm$ 9	33 $\pm$ 9
80 歳代以上	34 $\pm$ 16	30 $\pm$ 14

(足立雅広ら：デヒドロエピアンドロステロン (DHEA), デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S). 日本臨牀 1999; 57 (増刊): 157-161.)

### ★7 副腎皮質

副腎は腎臓の上極に位置し、皮質と髄質から成る。副腎皮質は外側から球状層、束状層、網状層に分かれ、それぞれアルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲンを分泌する。副腎髄質からはカテコールアミンであるノルアドレナリンやアドレナリンが分泌される。

### ★8 甲状腺

甲状腺は気管の前方に位置する蝶形の内分泌臓器で、甲状腺ホルモンであるサイロキシンやトリヨードサイロニン合成・分泌し、種々の代謝を調節している。

### 視床下部-下垂体-副腎皮質系

下垂体から分泌される副腎皮質\*7刺激ホルモン (ACTH) には日内変動があり、律動的分泌がなされているが、加齢による影響はほとんどない。コルチゾールの代謝速度は加齢とともに遅延するが、その基礎値および日内変動は、加齢によってあまり変化を受けない。また ACTH やインスリン低血糖刺激に対する反応、デキサメタゾンによる分泌抑制にも加齢変化は認めない。

一方、アルドステロンの分泌は、血中レニン活性とともに加齢により低下し、食塩制限や立位負荷などの刺激に対するレニンおよびアルドステロンの分泌反応も著明に低下する。

また、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) およびデヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) の血中濃度は、20歳代をピークに加齢とともに直線的に低下し、老化のよい指標となる (表17)<sup>6)</sup>。

### 視床下部-下垂体-甲状腺\*8系

サイロキシン ( $T_4$ )、遊離  $T_4$ 、甲状腺刺激ホルモン (TSH) は、加齢によってほとんど変化しない。一方、末梢における  $T_4$  からトリヨードサイロニン ( $T_3$ ) への変換が低下するため、血中  $T_3$  は遊離  $T_3$  とともに加齢により低下する。一方で、生物活性のないリバース  $T_3$  ( $rT_3$ ) が増加する。

高齢者では、しばしば他の全身性疾患を合併するため  $T_3$  が低下し、低  $T_3$  症候群と呼ばれるが、原発性甲状腺機能低下症と異なり TSH は上昇せず、ホルモン補充を必要としない点で注意が必要である。

### 抗利尿ホルモン

下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモン (ADH) の基礎値には加齢による変化を認めないが、各種刺激に対する分泌反応は増大する。

## カルシウム代謝調節ホルモン

血清カルシウム (Ca) 値は非常に厳密に制御されており，高齢者でもこの恒常性は保たれている．しかし，Caを調節するホルモンには加齢による変化がみられる．高齢者ではCa吸収能が低下しており，これには活性型ビタミンD [1,25-(OH)<sub>2</sub>ビタミンD] の血中濃度およびその反応性の低下の関与が考えられている．副甲状腺ホルモン (PTH) は，一般に加齢とともに高値となる．一方，カルシトニンは基礎値，Ca注入に対する反応性とも加齢とともに低下し，標的器官の応答性も低下する．これらの変化は骨粗鬆症に促進的に働くと考えられる．

## 糖代謝調節ホルモン

加齢とともに耐糖能は低下する．インスリン分泌に対する加齢の影響は種々の報告があり，一定の見解が得られておらず，耐糖能低下は主としてインスリン抵抗性\*<sup>9</sup>の増大によると考えられている．一方，グルカゴンの基礎分泌には加齢変化はみられない．

## その他のホルモン

血中ノルアドレナリンは加齢とともに上昇する．心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の血中濃度は加齢とともに高値となり，容量負荷に対する分泌反応も増加する．エンドセリン-1の血中濃度も，加齢とともに上昇することが報告されている．食欲調節を行うとされるレプチンは加齢とともに低下する．血中メラトニン濃度も加齢により低下する．

加齢に伴うホルモン検査値の変動について解説した．高齢者においてはバラツキが非常に大きく，異常値のみで診断すると原疾患を見逃す恐れもあり，個々の症例の全体像を把握することが重要と思われる．

(大中佳三，高柳涼一，名和田 新)

## ●文献

- 1) 高柳涼一ら：高齢者の内分泌疾患の特徴．ホルモンと臨床 2001；49 (増刊号：臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル2001)：210-212.
- 2) 柳瀬敏彦ら：老化とホルモン．内分泌・糖尿病科 1996；2：263-270.
- 3) 井藤英喜ら：内分泌系の加齢変化と高齢者における内分泌代謝疾患の特徴．折茂 肇編．新老年学．第2版．東京：東京大学出版会；1999．p.851-855.
- 4) 坂田正博ら：黄体化ホルモン (LH)．日本臨牀 1999；57 (増刊：広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査—その数値をどう読むか〈4〉)：27-29.
- 5) 森重健一郎ら：卵胞刺激ホルモン (FSH)．日本臨牀 1999；57 (増刊：広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査—その数値をどう読むか〈4〉)：30-32.
- 6) 足立雅広ら：デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)，デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S)．日本臨牀 1999；57 (増刊：広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査—その数値をどう読むか〈4〉)：157-161.

## ★9 インスリン抵抗性

糖尿病の発症には膵臓からのインスリン分泌の低下や末梢組織でのインスリン感受性の低下が関与する．インスリン感受性が低下した場合，インスリン抵抗性が増大したという．

## 骨粗鬆症の治療

# エストロゲン

大中佳三, 高柳涼一 九州大学大学院医学研究院老年医学

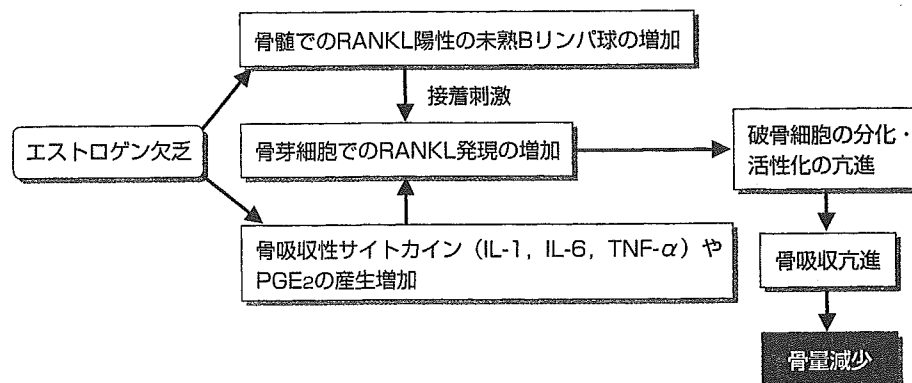
エストロゲンの欠乏によって生じる閉経後骨粗鬆症に対して、エストロゲンを用いたホルモン補充療法は、閉経後の急激な骨量減少を予防できるとして第一選択の治療と考えられてきた。しかし近年の大規模臨床試験の結果や、新しい骨吸収抑制薬の登場により、その治療法は大きく変化してきている。骨粗鬆症治療薬としてのエストロゲンについて解説する。

### ■エストロゲン欠乏による骨量減少のメカニズム

女性の骨量は青年期にピーク（最大骨量）に達し、その後ほぼ最大骨量を維持した後、閉経を境に急激に減少する。閉経の影響はおよそ5～10年継続し、その後加齢に伴って緩やかに減少する。いわゆる閉経後骨粗鬆症とよばれるもので、その原因は閉経に伴うホルモン分泌の変化、主にエストロゲンの欠乏によると考えられている。エストロゲンは、骨代謝回転における骨吸収の抑制に重要な役割を担っている。エストロゲンが欠乏するとインターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-6 (IL-6)、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) などの骨吸収を促進する因子の産生が増加する。これらの骨吸収性因子は骨芽細胞や未熟Bリンパ球でのRANKLの発現を増加させ、破骨細胞の分化・活性化を促進する結果、骨吸収が亢進して高骨代謝回転となり、骨量が減少すると考えられている<sup>1)</sup> (図1)。またエストロゲンの欠乏は、ビタミンD活性化の低下による腸管からのCa吸収の低下や、副甲状腺ホルモンの分泌亢進を引き起こすため、骨量減少を促進させる。したがって、エストロゲンの補充療法は閉経後の急激な骨量減少を予防することが期待できる。

閉経後骨粗鬆症

図1 エストロゲン欠乏による骨量減少のメカニズム



(文献1より引用改変)

## ■ホルモン補充療法

閉経後のエストロゲン欠乏に起因する更年期障害（ほてり，肩こり，頭痛，うつ状態，不眠など）をはじめ，老人性陰炎，尿失禁，皮膚の萎縮，骨粗鬆症，高脂血症，動脈硬化などに対して，エストロゲンを補充するホルモン補充療法が行われる。

ホルモン補充療法

### ◎ホルモン補充療法の方法

ホルモン補充療法において，エストロゲン製剤の投与を長期間継続すると子宮内膜癌の発生頻度が高まるので，子宮を有する女性にはプロゲステンを併用する。エストロゲン製剤には結合型エストロゲン（プレマリン®など），経皮吸収型エストラジオール（エストラダームM®など），エストリオール（エストリール®など）などがあり，それぞれ効果も異なる。併用するプロゲステンとしては通常，酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA，プロベラ®など）が用いられる。図2にホルモン補充の具体的な方法を示す<sup>2)</sup>。

### ◎ホルモン補充療法の骨量増加作用と骨折予防効果

エストロゲンは強力な骨吸収抑制作用を示し，閉経後女性の腰椎や大腿骨の骨密度に対し優れた骨量増加作用を示す。米国での閉経後女性を対象にした前向き無作為化試験であるPostmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trialでは，ホルモン補充の方法や併用するプロゲステンの種類に関係なく，3年間に腰椎骨密度で平均3.5～5.0%，大腿骨骨密度で平均1.7%の骨量増加が報告されている<sup>3)</sup>。またホルモン補充療法中止後にリバウンドで，骨量減少が加速することはないと報告された。エストロゲンの骨量増加作用は用量依存的で，結合型エストロゲンの場合，0.3mg/日の用量が最小有効量とされる。

PEPI

ホルモン補充療法の骨折抑制効果については，その有効性が以前より報告されていた。しかし，ホルモン補充療法の冠動脈疾患二次予防を検討したHeart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)<sup>4)</sup>において骨折抑制効果が認められないことが報告され，2000年3月，米国のFDAはエストロゲンの骨粗鬆症治療薬としての認可を取り下げ，骨粗鬆症予防薬としてのみの認可とした。しかしながら，2002年に報告された閉経後女性（50～79歳，16,608名）を対象とした大規模前向き試験Women's Health Initiative (WHI)<sup>5)</sup>では，大腿骨頸部骨折を34%，椎体骨折を34%，すべての骨粗鬆症による骨折を24%，それぞれ減少させることが示され，その有効性が再確認された（図3）。また，これまで報告された22のホルモン補充療法の無作為試験の成績をメタアナリシスにより解析した結果<sup>6)</sup>でも，ホルモン補充療法は非脊椎骨折を27%減少させ，特に，その骨折予防効果はホルモン補充療法を閉経後早期に開始したほうが大きいという。

HERS

WHI

WHIでは，ホルモン補充療法は骨折予防効果に加え，大腸癌を37%，子宮体癌を17%減少させるものの，冠動脈疾患を29%，脳卒中を41%，静脈血栓症を111%，乳癌を26%，そのリスクを増大させることが明らかになり（図3），リスクがベネフィットを上回ると判断され試験が中止された。骨粗鬆症治療

としてのホルモン補充療法は、更年期障害の症状がある閉経前後の女性では第一選択となるもの、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) やビスホスホネートの登場によりその適応は限られてきている。

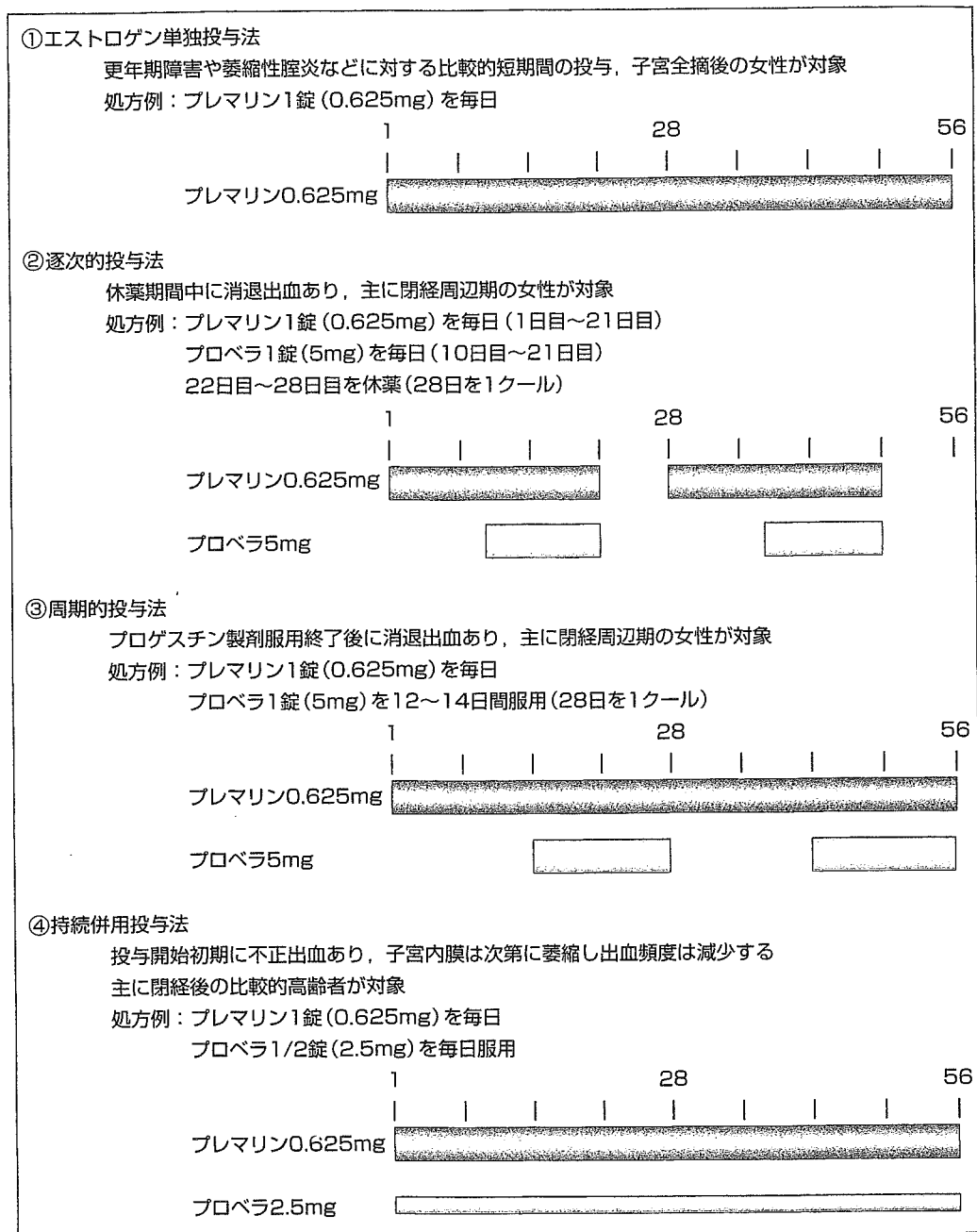
## ■ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

### ○ SERMとは

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

図2 ホルモン補充療法の処方例



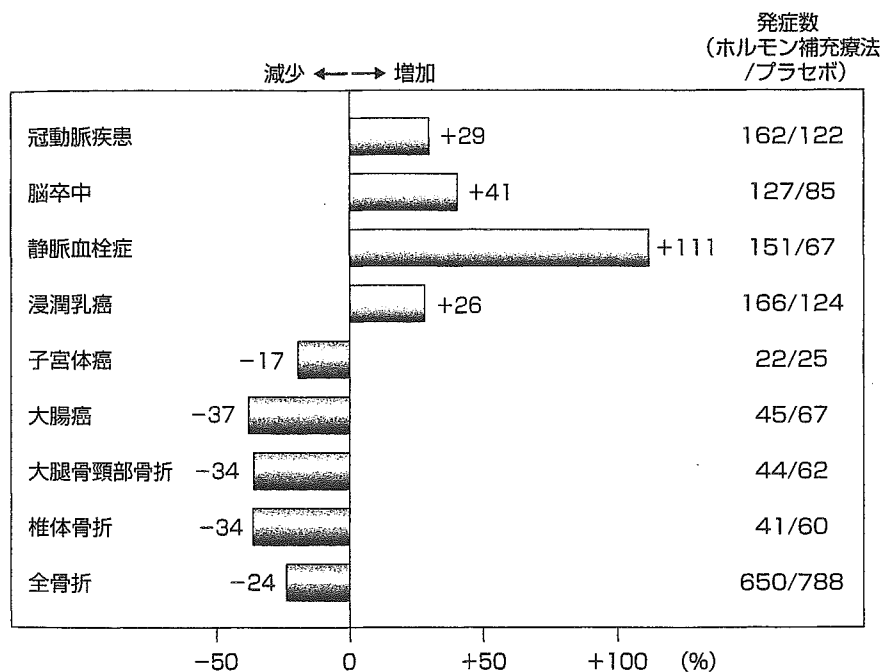
(文献2より引用改変)

modulator ; SERM) は、組織特異的にエストロゲン受容体のアゴニストあるいはアンタゴニストとして作用する薬物の総称である。タモキシフェンとラロキシフェンが知られているが、エストロゲンとは構造が異なり、ステロイド骨格をもたない (図4)。

ラロキシフェン

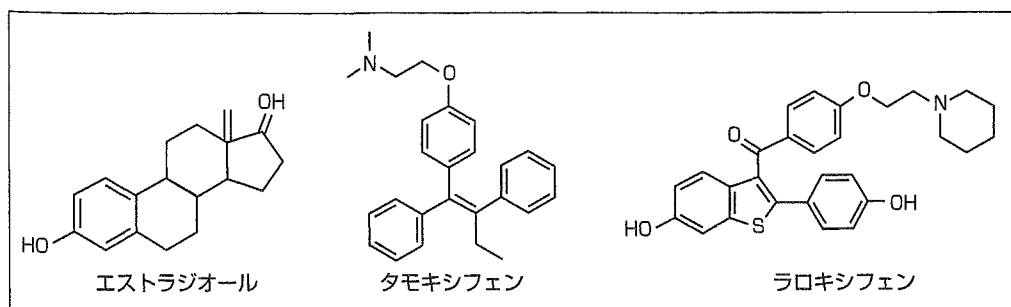
タモキシフェンは、乳腺のエストロゲン受容体のアンタゴニストとして開発された第一世代のSERMで、現在、エストロゲン受容体陽性乳癌の治療薬として臨床で用いられている。タモキシフェンは長期投与によって子宮内膜癌が増加し、また骨量増加作用を有することが明らかになった。すなわち、タモキシフェンは子宮内膜や骨組織に対しては、エストロゲン受容体にアゴニストとして働くと考えられる。子宮内膜癌増加のため、タモキシフェンは骨粗鬆症治療薬とはならなかったが、ついで開発された第二世代SERMのラロキシフェンは乳腺や子宮内膜に対してはエストロゲン受容体のアンタゴニスト、骨組織に対しては

図3 ホルモン補充療法の疾患リスクへの影響 (WHIの成績)



(文献5より引用)

図4 エストラジオール、タモキシフェン、ラロキシフェンの構造





アゴニストとして働くため、骨粗鬆症の治療薬として用いられることになった。

### ◎SERMの作用機序

ラロキシフェンなどのSERMは、エストロゲン受容体を介して作用をする。組織により特異性を異にする機序は完全には解っていないが、次のように考えられている。エストロゲン受容体などの核内受容体はリガンドが結合して、転写因子として標的遺伝子の転写を調節するが、このとき種々の転写共役因子とよばれる蛋白質と複合体を形成する。転写共役因子にはcoactivatorとcorepressorがあり、その組み合わせによって発揮される作用が異なる。エストロゲン受容体には $\alpha$ と $\beta$ の2種類の受容体サブタイプが存在し、組織によってその分布も異なる。また17 $\beta$ -エストラジオール、タモキシフェン、ラロキシフェンはエストロゲン受容体に結合した際、エストロゲン受容体をそれぞれ異なった形に変えることが知られている。リガンドにより受容体の形態が変われば、リクルートする共役因子が異なり、また受容体の分布の違いなども相まって異なる作用を示すのではないかと推定されている。

転写共役因子

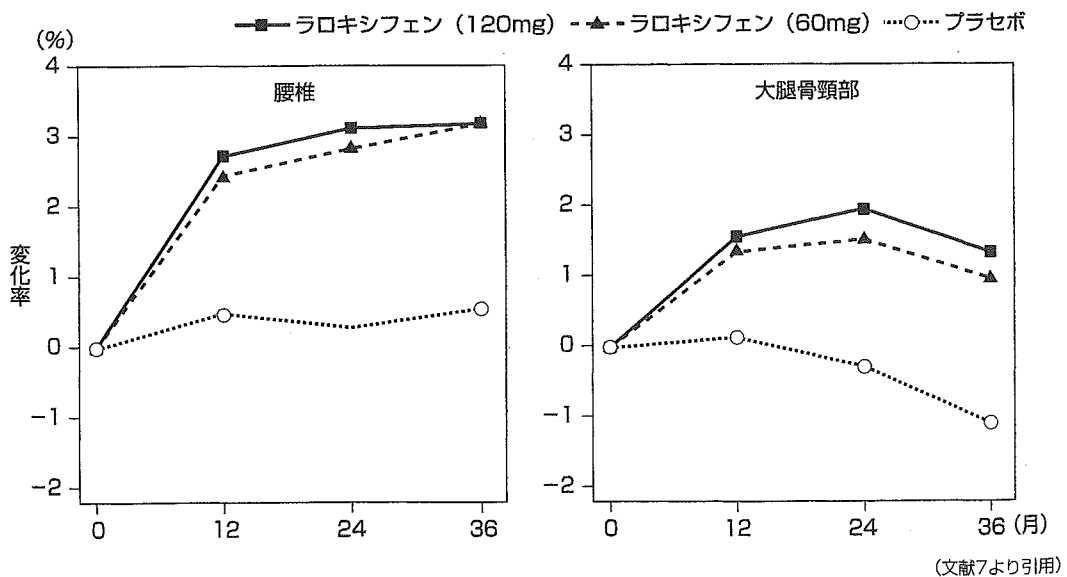
### ◎ラロキシフェンの骨量増加作用と骨折防止効果

ラロキシフェンは骨に対してエストロゲン受容体のアゴニストとして作用するため、閉経後のエストロゲン欠乏による骨粗鬆症に対する効果が期待される。ラロキシフェンは卵巣摘出ラットの骨量減少を防止し、骨構造を維持して、骨折を抑制する。ラロキシフェンを閉経後女性に投与すると亢進した骨吸収を抑制し、代謝回転を低下させ、骨量を回復させる。骨量増加作用は年間1~2%程度とビスホスホネートやホルモン補充療法に比べて大きくないものの、大規模試験にて椎体骨折率を約半分に減少させた。組織学的にも正常な構造の骨が増加することが確認されている。

MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 試験<sup>7)</sup>は、椎体骨折、骨密度と安全性を主な評価項目として、欧米で行われたラロキシフェンの臨

MORE試験

図5 ラロキシフェン投与による骨密度の変化(MORE試験)



床効果についての大規模な前向き無作為化試験である。閉経後2年以上経過した31歳から80歳まで（平均67歳）の閉経後骨粗鬆症の女性7,705名に対し、プラセボ、ラロキシフェン60mg/日またはラロキシフェン120mg/日を投与し、3年間（のちに1年延長した4年間の成績も発表された）の経過を観察したものである。骨密度はラロキシフェン投与により脊椎椎体（+2.6~2.7%）、大腿骨頸部（+2.1~2.4%）ともに増加を認めた（図5）。骨折防止効果については、脊椎椎体骨折についてラロキシフェン投与により既存骨折のない場合は約50%、既存骨折がある例でも約30%骨折リスクが低下した（図6）。大腿骨頸部骨折を含む非椎体骨折について、骨折率はプラセボと有意差が認められなかった。1年延長した計4年間の成績でもほぼ同様の結果が示された。日本でもラロキシフェンによる前向き臨床試験<sup>9)</sup>が行われ、ラロキシフェン60mg/日投与により、腰椎骨密度は24週後で+3.3%増加し、52週後まで維持（+3.5%）されたと報告されている。MORE試験でのラロキシフェンによる脊椎椎体の骨密度増加も、3年間で2~3%前後とビスホスホネートやホルモン補充療法に比べるとその増加率は小さいものの、ビスホスホネートと同等の骨折抑制効果がみられている。骨粗鬆症は骨強度が低下し骨折しやすくなった状態であり、骨強度は骨密度と骨質により決定される。骨質は骨密度では表せない骨の微細構造、代謝回転などの因子の総和と考えられる。ラロキシフェンでは骨量増加に加えて、骨の微細構造などの骨質の改善作用が関与しているのではないかと考えられている。

骨質

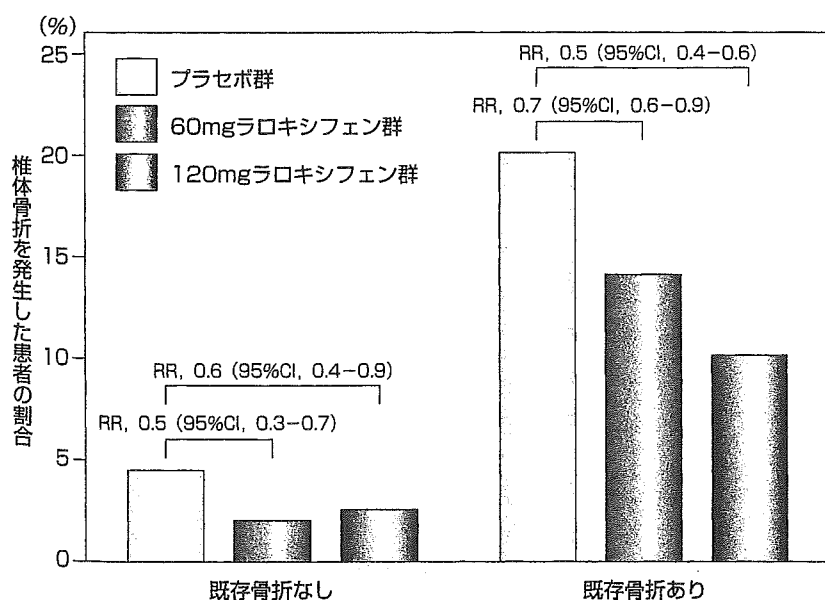
### ◎ ラロキシフェンの骨代謝以外への効果

MORE試験や日本での臨床試験において、ラロキシフェン投与の骨代謝以外への影響についても検討がなされた。

#### 乳癌

MORE試験の計4年間における乳癌の累積発生頻度を62%減少させ、特に浸

図6 ラロキシフェン投与による椎体骨折抑制(MORE試験)



(文献7より引用)

# 13. 骨粗鬆症，変形性関節症 —早期診断の方法—

## はじめに

高齢化社会が進む中で、人々は、老後も若い頃と同様に活動的に暮らすことを望んでいる。骨粗鬆症や変形性関節症は、加齢に伴いその発生頻度が増加する疾患で、女性に多く認められるが、これらに罹患すると、日常生活動作(ADL)や Quality of Life(QOL)が著しく制限される。骨粗鬆症に伴う椎体骨折や大腿骨頸部骨折は、患者の余命も短縮することが報告されており、医療経済面でも大きな問題になっている。今後増加することが予想されるこれらの疾患を、いかにして早期に発見し、早期治療に結び付けることが、患者の ADL, QOL 低下を防ぎ、元気で暮らせる健康寿命を伸ばす意味で大変重要である。本項では、骨粗鬆症および変形性関節症の病態・診断について概説する。

### I. 骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症は、「骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでにもっている人に起こる骨格の

疾患」と定義されている。骨では、破骨細胞によって骨を削る「骨吸収」と骨芽細胞によって骨を作る「骨形成」が繰り返されて(骨のリモデリング)、そのバランスを保つことによって骨の強度が保たれている。骨粗鬆症では、破骨細胞による骨吸収が、骨形成と比較して相対的に亢進するため、骨量が減少し骨の微細構造が変化して骨折しやすくなった病態である。ヒトの骨量は成長とともに増加し、20~40歳代にピーク(最大骨量)を迎え、その後は加齢とともに減少する。女性では閉経後のエストロゲンの枯渇により、急激な骨量減少を認める(図1<sup>1)</sup>)。若いときに十分な最大骨量が得られなかった人や、加齢に伴う骨量減少のスピードが速い人が骨粗鬆症に罹患すると考えられている。骨粗鬆症に伴う骨折は、椎体、大腿骨頸部、橈骨遠位端などに認められ、日常生活動作(ADL)や Quality of Life(QOL)を著しく低下させる。特に大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因になり、患者自身の生命予後だけでなく、社会経済的にも大きな問題になっている。わが国の骨粗鬆症患者は1,200万人

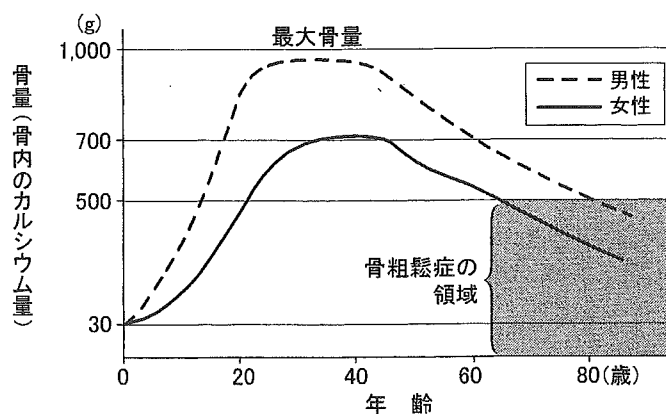


図1 加齢に伴う骨量の変化(文献<sup>1)</sup>を改変)

を超えるものと推定され、高齢化社会の進行とともに、今後ますます患者数が増えることが予想される。

骨粗鬆症は、原発性骨粗鬆症と、他の疾患に起因する続発性(二次性)骨粗鬆症に分類される。原発性骨粗鬆症はさらに、50～60歳代女性の主として海綿骨に起こりやすい閉経後骨粗鬆症(I型骨粗鬆症)と、70歳以上の高齢者において海綿骨と皮質骨の両方で骨量が減少する老人性骨粗鬆症(II型骨粗鬆症)に分類される。また続発性骨粗鬆症の原因としては、副腎皮質ホルモンの長期投与、甲状腺機能亢進症、性腺機能低下症、肝疾患、糖尿病、胃切除、不動などが挙げられる。

## II. 骨粗鬆症の早期診断の必要性

骨量が正常である人に比べると、骨粗鬆症と診断された人が将来骨折を起こす頻度は4倍増加しており、骨量減少者でも正常の人と比べると1.8倍骨折を起こしやすい<sup>2)</sup>。また椎体骨折が1カ所に起こると、別の椎体にも骨折が起こりやすくなることがわかっており、さらに椎体骨折が起こると患者のQOLが著しく低下するだけでなく、最近ではその平均余命も短縮することが報告されている<sup>3)</sup>。しかしながら、骨量が減少しただけでは特に自覚症状を認めないため、多くの患者は骨量測定などの骨粗鬆症に関する検査を受けておらず、骨折を起こして病院を受診した際に初めて骨粗鬆症と診断されるケースが多い。早期につまり無症状の時点で骨粗鬆症を診断できれば、予防的薬物治療や転倒防止などの骨折予防措置をとることによって、QOLの維持、生命予後の改善に繋がることが期待される。

## III. 骨粗鬆症の診断

### A. 症候

骨粗鬆症は全身の骨量減少を特徴としているが、骨量が減少しただけでは特に症状は現われず、骨折を起こして初めて自覚症状を認める。また、最も頻度の高い椎体骨折を起こした場合でも、その約2/3は自覚症状を伴わない。椎体

骨折による腰背部痛は、新鮮骨折による急性の痛みと、骨折による椎体変形によって生じる慢性の痛みに分けられる。骨折による痛みを自覚しない場合でも、椎体変形に伴う身長短縮や背中が丸くなる円背が起こってくる。軽微な外力によって起こる脆弱性骨折は、椎体以外に大腿骨頸部、肋骨、橈骨遠位端、上腕骨近位端などに起こりやすく、骨折部位の痛みを自覚する。

### B. 診断

前記のような腰背部痛、身長短縮、円背に加えて、危険因子(高齢、女性、低体重、骨折の既往、骨折・骨粗鬆症の家族歴、運動不足、ステロイドの使用歴、日光曝露不足、糖尿病、喫煙、飲酒、カフェイン多量摂取、早期閉経あるいは閉経前卵巣摘出、Ca摂取不足)を有する人に対しては、胸腰椎のX線検査、骨量測定を行い、骨粗鬆症の確定診断を行う(表1、図2<sup>4)</sup>)。

#### 1. 胸腰椎 X線検査

胸椎および腰椎の2方向のX線写真により、椎体骨折の有無、骨粗鬆化の程度、骨粗鬆症以外の脊椎疾患の有無を判定する。脊椎圧迫骨折の判定は、変形のパターン(楔状椎、魚椎、扁平椎)に応じて、側面像を用いて行う(図3)。その際には、椎体の傾きや回転を考慮した正中撮影を行う必要がある。骨粗鬆化の評価は、椎体の骨梁を指標にして行う。正常では椎体の骨梁は縦横の両方向に密に存在するが、骨粗鬆化が進むとまず横方向の骨梁が減少(骨萎縮度I度)し、さらに縦方向の骨梁も粗になり(骨萎縮度II度)、全体に不明瞭になる(骨萎縮度III度)。椎体の不規則な透過像や破壊所見がある場合は、転移性腫瘍や多発性骨髄腫を疑い、MRIなどの検査を追加する。

#### 2. 骨量測定

骨量の測定は、異なる測定方法を用いて、様々な部位で行われているが、将来の骨折のリスクとの関連、測定値の再現性の点で、腰椎DXA(Dual energy X-ray Absorptiometry)法による骨量測定が最も信頼度が高い。表1の骨粗鬆症診断基準に示すように、若年成人(20～44歳)の平均骨量(Young Adult Mean: YAM)と比較して、80%以上