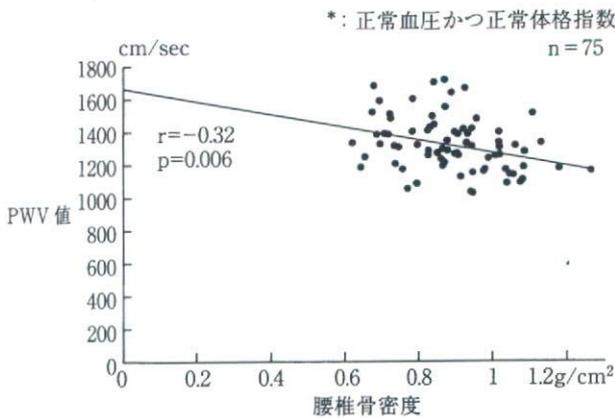


表1 骨粗鬆症と骨量減少における心血管系イベントの発症リスク（各種補正後）

項目	ハザード比	95%信頼区間	p 値
骨粗鬆症	3.5	1.8-6.9	< 0.001
年齢 (63.7 歳—70.4 歳 vs 63.7 歳未満)	3.8	1.4-10.0	0.007
年齢 (70.4 歳以上 vs 63.7 歳未満)	4.3	1.6-11.3	0.003
糖尿病 (有 / 無)	4.7	1.9-12.1	0.001
心血管系イベントの既往 (有 / 無)	5.0	2.3-10.8	< 0.001
高血圧 (有 / 無)	2.6	1.5-4.5	< 0.001
高脂血症 (有 / 無)	1.9	1.1-3.3	0.02
喫煙 (有 / 無)	2.7	1.5-4.9	0.001

骨粗鬆症であることは心血管系イベントの既往および糖尿病に次いで心血管系イベントのリスクが高い

Tanko L et al JBMR 2005 改変

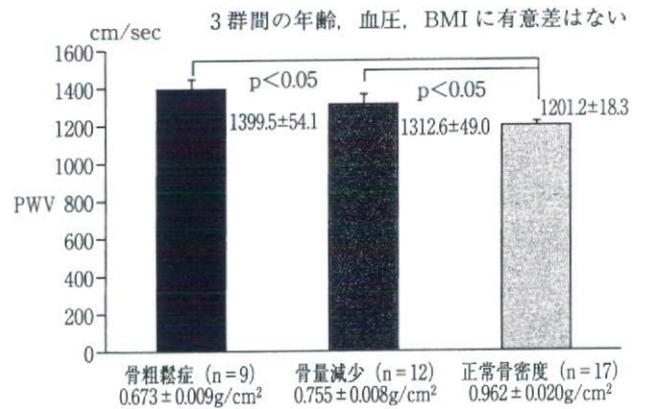


低骨密度であるとPWV値は高く、動脈硬化傾向にある

図11 閉経後女性\*における腰椎骨密度とPWV値との相関

症であることは心血管系イベントの既往および糖尿病に次いで心血管系イベントのリスクが高いということがわかる。すなわち、リスク因子としては喫煙や高血圧よりも高いということになる。

このように近年、骨粗鬆症と心血管病変、骨量の低下と血管の石灰化とが極めてリンクした疾患関連性を有していることが臨床的<sup>9)</sup>にも分子細胞学的<sup>10)</sup>にも示されている。そこで我々は、閉経後女性における腰椎骨密度とPWV値との関係を検討した。なお骨密度は体格に依存するので、BMIが18.5以上、25.0未満の正常体格例を抽出し、PWVは血圧に依存するので正常血圧者を抽出した。その結果を図11に示すが、両者は有意な負相



骨密度の正常者に比べ骨量減少者および骨粗鬆症者のPWV値は高い

図12 骨密度の多寡とPWV値

関 ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.006$ )を呈し、低骨密度であるとPWV値は高く、動脈硬化傾向にあることが判明した。さらに、骨密度が骨粗鬆症域、骨量減少域、正常域にある3群でPWV値を比較した結果が図12である。この検討においても、骨密度の正常者に比べ骨量減少者および骨粗鬆症者のPWV値は有意 ( $p < 0.05$ ) に高いことが判明した。特に腰椎骨密度が  $0.673 \pm 0.009 \text{g/cm}^2$  を呈する骨粗鬆症者では、PWVの基準値  $1,450 \text{cm/sec}$  に近似する  $1,399.5 \pm 54.1 \text{cm/sec}$  であったことは特筆される。

血管の石灰化と骨の粗鬆化との関連については以前からカルシウム移動説として、加齢と共にカルシウムの分布が骨から軟部組織へ変わるといわ

れてきた。一連の研究から、血管石灰化は単なる血管壁における受動的なカルシウム沈着ではなく、血管構成細胞、特に血管平滑筋細胞が様々な因子によって、骨組織に類似した機構により能動的に石灰化促進方向へと作動する病態であることが想定されている。そして血管平滑筋細胞は骨組織における骨化と極めて類似の機構、すなわち Cbfa-1 によりダイナミックに骨芽細胞様に変化するとされている。

### 5. 健全老化に向けて血管と骨を守る意義

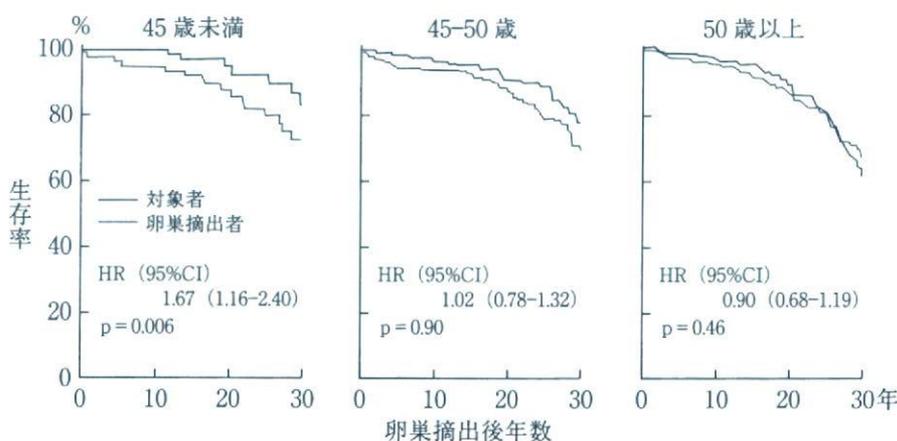
平成 13 年の国民生活基礎調査<sup>11)</sup>によれば、介護要因として男女とも一位は脳血管障害であり、男女のほとんど同数が脳血管障害が介護要因となっている。第二位は男女とも骨折・転倒で、これはとりもなおさず骨粗鬆症である。しかし、女性の骨折・転倒は男性の約 6 倍と圧倒的に多い。また平成 10・11 年の 316,000 人の国民生活基礎調査<sup>12)</sup>では、65 歳以上の寝たきり者の主な原因の 1 位は脳血管障害で 38%、第 2 位は高齢による衰弱で 15%、第 3 位が骨折・転倒 13% であるという。このようにわが国における介護要因も寝たきり要因も第 1 位は血管系の脳血管障害であり、第 2 位が骨疾患である骨粗鬆症となっている。

一方、WHO の世界における死因<sup>13)</sup>を見ると、インド・中国などアジア諸国における肥満、心血管

病の増加から、心血管病が悪性腫瘍の 13% を超える 30% を占め、第 1 位となっている。WHO では先進国における健康に影響を与えるリスク因子とその関与度に関して報告<sup>14)15)</sup>しているが、喫煙、高血圧、アルコール摂取、高コレステロール、肥満の 5 つの骨や血管系のリスク因子が健康に影響を与えていることが判明している。

また、Walter ら<sup>16)</sup>は、卵巣摘出時の年齢によるその後の 30 年間に亘る生存率を調査報告している(図 13)。それによると、卵巣摘出者は対象者に比べて、45 歳未満に卵巣摘出を受けると 45 歳以降の摘出と比べて生命予後が悪いという。このことは、早い年代から卵巣摘出によってエストロゲンの欠落が長期に亘ると骨や血管系に影響を及ぼす結果ではないかと推測される。

老化は、Rowe ら<sup>17)</sup>によると生理的老化と病的老化に大別され、生理的老化は通常老化 (usual aging) と健全老化 (successful aging) に 2 分される。病的老化は高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、動脈硬化などの罹患を指し、通常老化とは肥満、高脂血症 (現在では脂質異常症)、耐糖能低下などの危険因子を有するものを指すという。一方、健全老化とは疾患や障害がなく、危険因子を抑制し、高いレベルでの精神・身体機能を維持し、良好な人間関係と創造的活動が可能であり、社会活動に従事し



45 歳未満に卵巣摘出を受けるとそれ以後と比べて生命予後は悪い  
このことはエストロゲンの欠落が長期に亘ると骨や血管系に  
影響を及ぼすことを示唆する

Walter A R et al Lancet Oncol 2006 改変

図 13 年代別卵巣摘出後の生存率

うるものとされている。なお、Roweら<sup>17)</sup>は10年前に既に高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、動脈硬化症を病的老化として挙げており、この中の高血圧、糖尿病、動脈硬化症とは今でいうMet-sであり、それに加えて骨粗鬆症を取り挙げている。これはとりもなおさず、病的老化を阻止するためにはMet-sと骨粗鬆症対策が必要であることを意味し、骨と血管系の健康を守る必要性を10年前から提唱していたことになる。

### おわりに

女性の寝たきりや介護要因となる健康寿命を脅かす疾患として第1位は脳血管障害、第2位は骨折・転倒であり、これはとりもなおさず骨粗鬆症である。脳血管障害に心臓血管障害を含めた心血管病変と骨粗鬆症の介護は遷延し、長期に亘ることも判明している。しかし心血管病変の基盤となる動脈硬化病変と骨粗鬆症とは、基礎的・臨床的両面から疾患関連性を有することも判明している。病的老化の主体をなすものは高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、動脈硬化症などであるので、病的老化を阻止し、健全老化を図るためにはMet-sと骨粗鬆症対策、すなわち血管系と骨の健康を守る必要がある。血管系と骨の健康維持に積極的に介入することによって、心血管系イベントの防止ばかりでなく、脆弱性骨折の防止も可能であり、介護要因や寝たきりを半減するなど女性の健康寿命を脅かす2大疾患の抑止から、健康寿命の延伸により、健全老化に向けての施策となる筈である。このように性差を考慮した医療は、個別的医療の原点であるとともに更年期医療はまさにその実践となる手本でもあろう。

### 文 献

1. Okochi J. Increase of mild disability in Japanese elders: a seven year follow-up cohort study. *BMC Public Health* 5 (1): 55, 2005
2. Kawano H, Soejima H, Kojima S, Kitagawa A, Ogawa H: Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 70 (5): 513—517, 2006
3. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会。メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日本内科学会雑誌 94 (4): 794—809, 2005
4. 柳本茂久, 太田博明ほか。閉経後女性における脂肪蓄積形態の変化とそのメカニズムの解析。日更年医誌 8 (Suppl): 130, 2000
5. 藤島正敏。高齢者の心血管病—久山町研究から。日老医誌 36: 16—21, 1999
6. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137 (9): 1001—1005, 1993
7. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C: The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 106: 273—278, 1999
8. Tanko L, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20 (11): 1912—1920, 2005.
9. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 95 (11): 1046—1057, 2004
10. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (9): 4246—4253, 2004
11. 厚生労働省。国民生活基礎調査平成13年 [http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse\\_kensaku](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse_kensaku)
12. 厚生労働省。国民生活基礎調査平成10・11年 [http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse\\_kensaku](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/cgi/sse_kensaku)
13. WHO. World Health Report; statistical annex: 2002 [http://www.who.int/whr/2002/en/annex\\_table2.xls](http://www.who.int/whr/2002/en/annex_table2.xls)
14. WHO. Years of healthy life can be increased 5-10 years, WHO says. The World Health Report: 2002 <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/pr84/en/index.html>
15. WHO. Years of healthy life can be increased 5-10 years, WHO says. The World Health Report: 2002 <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/pr84/en/index.html>
16. Walter AR, Brandon RG, Mariza de A, George DM, I Joseph M III. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 7 (10): 821—828, 2006
17. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 37 (4): 433—440. Review, 1997

〈シンポジウム I-1〉

骨粗鬆症治療における産婦人科の関与の拡大—新ガイドラインから—

東京女子医科大学産婦人科学教室

太 田 博 明

Extending the role of gynecologists in osteoporosis treatment :  
focus on the revised guidelines for osteoporosis treatment

Hiroaki OHTA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University*

**概要** 欧米を中心に骨折防止を endpoint とした大規模臨床試験が昨今次々と行われ、骨粗鬆症診療は大幅な進展をみせている。一方、骨粗鬆症の新たな定義と病型分類が国際的に提唱され、診断基準とは別に薬物治療開始基準を設置するという WHO を中心とした国際的動きを踏まえ、わが国のガイドラインもそれに則り、2006 年版として改訂された。

今回の改訂は、予防の重要性が強調されたことと骨粗鬆症治療の endpoint が骨折の予防にあることを具体的に記載したことである。加えて、診療全般のすすめ方を紹介することはもとより、骨粗鬆症治療薬のエビデンスレベルを明記し、有効性と有害作用の有無から総合的に評価し、各薬剤の推奨グレードが設定されたことにある。

従来、骨量減少者は経過観察を行い、急激な骨量の低下が認められた場合には治療を開始するとされていた。しかし、骨粗鬆症と診断される低骨量領域では骨折発生率は確かに高いが、骨量減少者と正常域にあっても低骨量者の両者を併せた数は、人口の約 10% に当たる骨粗鬆症者よりも圧倒的に多いため、骨折発生率は低くても、実際の骨折者数は 82% と骨粗鬆症と診断される者の骨折者の 18% よりも多いことが判明している。この骨量減少者や正常低骨量者で骨折をきたすものは、臨床的な骨折リスク因子を保有しているわけである。WHO の FRAT で採用が考慮されている臨床的骨折リスク因子としては、低骨密度あるいは低 BMI、50 歳以降の骨折歴、年齢、母親の骨折歴、アルコール 1 日 2 単位以上、喫煙、ステロイド使用の既往、関節リウマチの 8 つがある。

一方、産婦人科の骨粗鬆症診療の対象者は他科に比べて、年代が比較的若いことから、自ずと骨粗鬆症者よりも正常低骨量者や骨量減少者が多く占められている。より早期からリスク因子を考慮することで、骨折高リスク者に絞って骨粗鬆症治療を開始することができれば、より有効な骨折予防につながり、高齢者の QOL の保持にも有益である。以上から、骨粗鬆症診療に対する産婦人科の関与の拡大が想定されるが、それ程の増大は試算されないので、産婦人科はライフスタイルを中心とした母子の管理など、別の観点からの関与が期待される。

**Key words:** 骨折予防, ガイドライン, 薬物療法開始基準, 産婦人科, 骨量減少

はじめに

更年期世代およびそれ以降における医療の対象疾患は、健康寿命を脅かすものとなる。すなわち、介護や寝たきり要因、また ADL, QOL を阻害する

疾患が対象疾患となる。従って私見であるが、動脈硬化性疾患と骨粗鬆症および心理的諸問題の 3 つが更年期医療としての重要課題であろう。そのような視点から、本シンポジウム「更年期医療に

における骨粗鬆症治療の重要性」が取り挙げられた訳である。特に骨粗鬆症に関しては、専門的な知識を要するとの観点から更年期医療としてはややもすれば敬遠されがちな疾患であるが、骨粗鬆症治療をないがしろにしては更年期医療は成り立たないと考える。

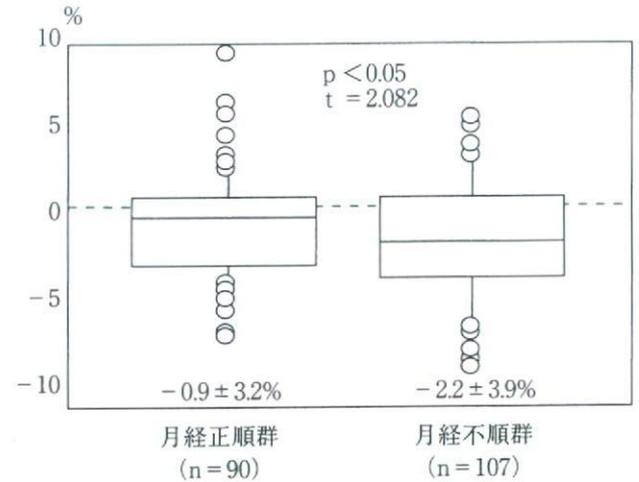
骨粗鬆症治療は、欧米を中心とした骨折防止を end point とした大規模臨床試験が昨今、次々に行われ、大幅な進展をみせている。加えて、骨粗鬆症の新たな定義と病型分類が国際的に提唱され、WHO では骨粗鬆症の診断基準を定めているが、それとは別に薬物治療開始基準を設定しようという動きがあり、わが国においてもそれに則り、ガイドライン 2006 年版<sup>1)</sup>として改訂された。

この改訂により、産婦人科におけるこの領域に対する関与が拡大するとともに、その重要性が示唆されている。本稿ではこれらのことについて記載する。

### 1. 骨粗鬆症の性差と個体差

骨粗鬆症の罹患率は 50 歳以上の女性では約 24% といわれており、男性の約 4% に対して 6 倍多いとされている。この罹患率 6 倍という性差は、生殖器を除いた各疾患の中で最も高く、骨粗鬆症は性差のある疾患として最たるものであり、女性の生涯に亘る健康を支援する科である産婦人科としても重点をおいて関与すべき疾患である。

閉経後骨粗鬆症という用語があるごとく、本症はエストロゲンの低下を主因とし、最近では以前老人性骨粗鬆症という病態においてもエストロゲンの低下の影響が持続していることが各種研究から判明している。しかし、閉経後のエストロゲンの低下が持続している高齢女性の全てが罹患するわけではなく、たかだか 60% 位だといわれている。すなわち、エストロゲンの低下の影響は全ての高齢女性が受けている筈であるが、必ずしも全てが骨代謝異常、ひいては骨粗鬆症に結びつくわけではないということである。つまり骨代謝には個体差があり、この差に関して、我々は<sup>2)</sup>40 歳代後半者において月経の正順・不順において年間の腰椎骨密度変化率を検討した。その結果、閉経前でも月経不順になった場合、月経正順と比較すると



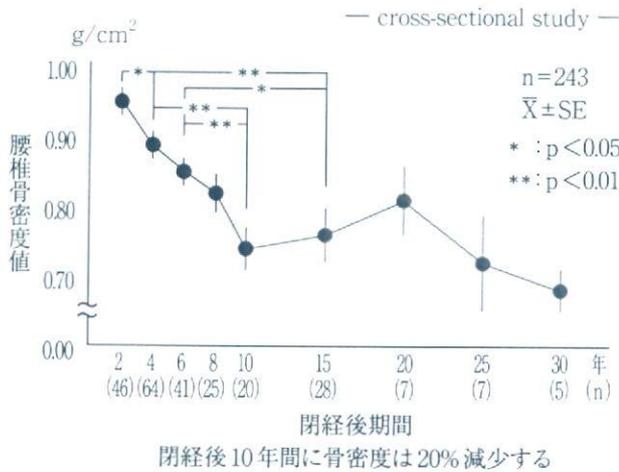
閉経前でも月経不順になると骨量は明らかに低下する。ただしその低下には個体差があり、増加するものさえある  
Komukai S, Ohta H et al Horm Res 2003

図1 月経の正順・不順と腰椎骨密度の年間変化率

骨密度は有意 ( $p < 0.05$ ) に低下することが判明した(図1)。但し、個々にみると、月経正順であれ、月経不順であれ、その変化率には個体差があることが認められた。このことは、エストロゲンの低下以外に骨密度の低下要因があることを、すなわち、骨密度の低下は多因子的であることを意味する。

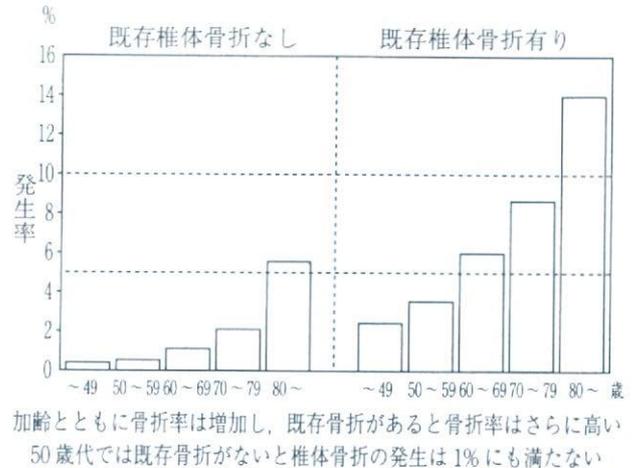
### 2. 女性のライフステージと骨粗鬆症の発症および骨折の進行

わが国の女性においては、閉経前から平均的には 45 歳から骨密度の低下があることが判明している。そして、60 歳で骨量減少、70 歳で骨粗鬆症となる。また、わが国の女性における閉経年齢の中央値、50% タイル値は 50, 54 歳であるが、我々の cross-sectional study<sup>3)</sup>では閉経後 10 年間で腰椎骨密度は 20% 減少することが判明しており(図2)、さらに閉経後 2 年が最も骨密度が低下することも見出している。Longitudinal study としては日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会<sup>4)</sup>によると、閉経後 10 年間に腰椎骨密度は 15% 減少するという(図3)。従って、閉経後 10 年間に 15~20% 位、腰椎骨密度は減少するものと考えてよいと思われる。また図3から、閉経後 2 年以内に約 3%、3~5 年で約 1.5%、6~10 年で約 1% 減少し、閉経後期間が短いほど骨密度は減少する。



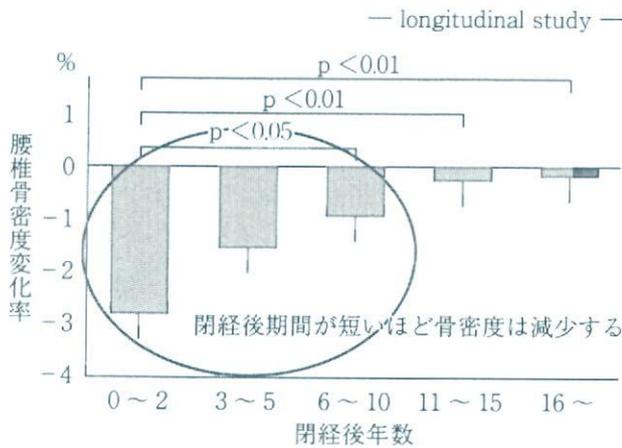
太田博明 他 医学のあゆみ 1995

図2 閉経後期間と腰椎骨密度値の推移



Fujiwara S J Bone Miner Res 2003 改変

図4 我が国における椎体骨折の年間発生率

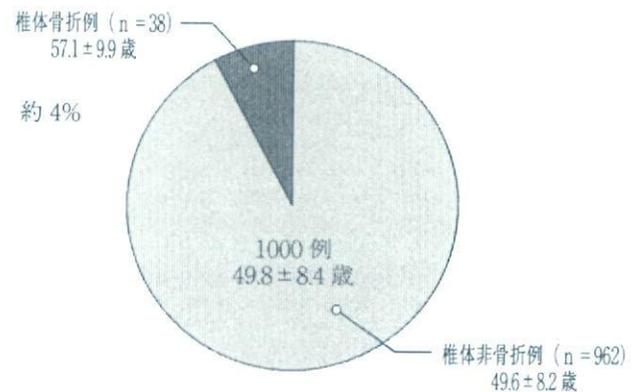


閉経後10年間に骨密度は15%減少する

日産婦生殖内分泌委員会内閉経後骨粗鬆症の実態調査に関する小委員会

図3 閉経後期間と腰椎骨密度変化率

東京女子医科大学産婦人科



更年期外来受診者でも約4%の椎体骨折はある

図5 更年期外来受診者における骨折率

一方、骨粗鬆症による骨折の多発部位は、脊椎椎体、大腿骨頸部、橈骨下端の3カ所であるが、加齢に伴い最も増加するものは大腿骨頸部骨折である。また、各年代を通じて最も多い骨折は脊椎椎体骨折である。わが国における椎体骨折の年間発生率<sup>5)</sup>は、加齢とともに増加し、既存骨折がある場合には骨折率はさらに高くなる(図4)。但し、50歳代では既存骨折がないと椎体骨折の発生は1%にも満たない。しかし、産婦人科の骨粗鬆症専門外来である我々の更年期外来では、1,000人の受診者のうち38人、約4%に椎体骨折を認めている

(図5)。特殊な外来受診者であるという制約はあるが、この骨折者の平均年齢は57.1 ± 9.9歳であることを考えると、50歳代後半には椎体骨折が認められている。なお、椎体骨折が2個以上の多発骨折は約70歳といわれており、女性のライフステージと骨粗鬆症の発症および骨折の進行についてまとめてみると、図6のようになる。

### 3. 骨折予防のための薬物治療開始基準

昨今のEBMの概念の浸透により、骨粗鬆症治療のendpointが骨折の予防にあることが明白となった。その根拠の1つとなったものとして、Siris

ESら<sup>6)</sup>のNORA (National Osteoporosis Risk Assessment) Studyがある。これは骨密度のTスコア別に1,000人/年当たりの骨折率と骨折数を求めたものであり(図7)、骨折率は骨粗鬆症では確かに高いが、骨折数としては全体の18%に過ぎず、それ以外の方が絶対数が多いので82%を占めるといふ。特に骨量減少における骨折数が多いことが注目される。従来は、わが国をはじめ諸外国では、骨量減少者は経過観察を行い、急激な骨量の低下が認められた場合には治療を開始すると

されていた。図7で示される、骨量減少者や正常域にあっても低骨量者で、骨折を来すものは、臨床的な骨折リスク因子を保有しているわけである。WHOのFRAT (Fracture Risk Assessment Tool)<sup>7)</sup>で採用が考慮されている臨床的骨折リスク因子としては、低骨密度あるいは低BMI (Body Mass Index)、50歳以降の骨折歴、年齢、母親の骨折歴、アルコール1日2単位以上、喫煙、ステロイド使用の既往、関節リウマチの8つがある。

そこで、わが国のガイドライン2006年版においても、骨密度が若年成人平均値 (Young Adult Mean:YAM) の70~80%の骨量減少の域にあっても、以下に示す3つのリスク因子のうち、いずれか1つを有する場合には薬物療法を開始するとされた。わが国における臨床的骨折リスク因子は、過度のアルコール摂取(1日2単位以上)、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴とし、この適応は閉経後女性のみならず、50歳以上の男性とした(図8)。この薬物治療開始基準は、リスク因子があれば骨量減少者にも薬物介入が推奨されているところから、産婦人科における本症への関与の拡大

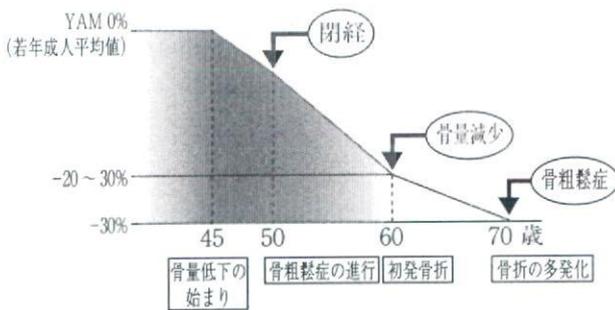
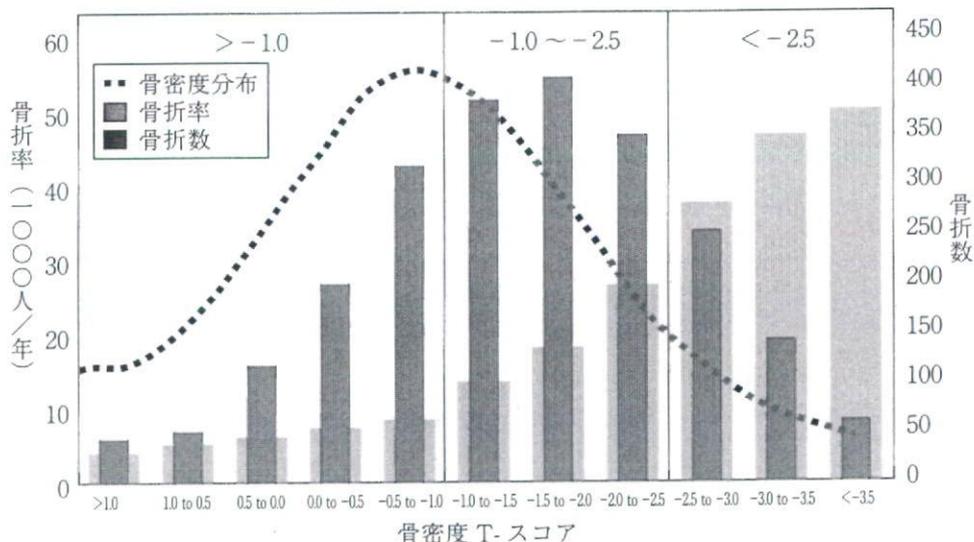


図6 女性のライフステージと骨粗鬆症の発症および骨折の進行

— NORA (National Osteoporosis Risk Assessment) Study —

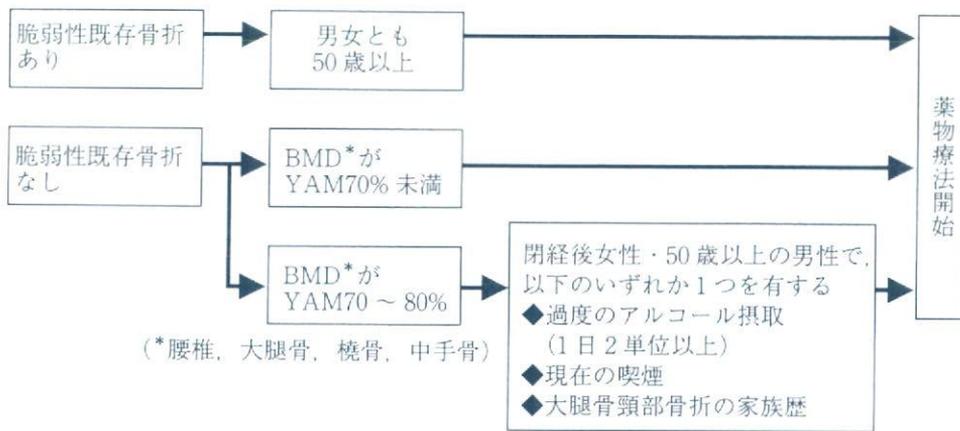


骨折率は骨粗鬆症では高いが、骨折数は全体の18%に過ぎず、それ以外の方が絶対数が多いので82%を占める  
診断基準と介入基準は別か？

Siris ES et al 2004 改変

図7 骨密度と骨折率および骨折数との関係

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版



更年期外来受診者にはこれらのリスクファクターを満たして薬物療法開始されるものは現実には極めて少ない

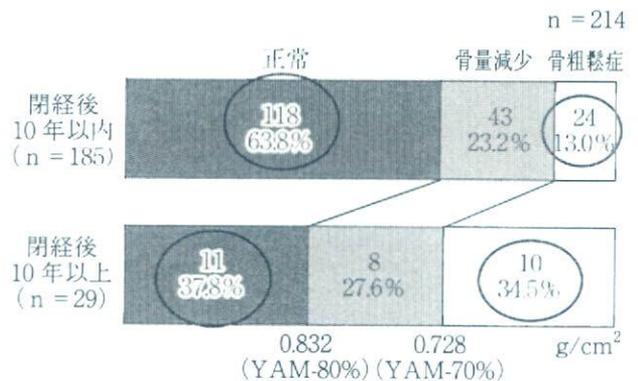
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版, ライフサイエンス出版, 2006 改変

図8 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

が一見示唆される。

4. 薬物治療開始基準と更年期外来受診者

当科における更年期外来受診者における閉経後骨粗鬆症者の割合を示す(図9)。この数字から、閉経後約10年、約60歳で正常者は63.8%から37.8%と約1/2になり、また骨粗鬆症者は13.0%から34.5%と約3倍となる。骨粗鬆症は勿論、薬物介入がなされなければならないが、骨量減少者は、わが国の3つのリスク因子を充たしたうえで、薬物療法を開始されるケースは現実には極めて少ないと思われる。つまり、骨量減少者はこのガイドラインの基準によると、このまま経過観察をする場合が多いということである。その場合、どのような経過を辿るかを示す(表1)。骨量減少者にはFast loserとSlow loserが存在し、Fast loserはSlow loserの約9倍の骨密度低下を来す。Fast loserの特徴としては、閉経後年齢が遅く閉経年数が短いということである。このことは、閉経後早期に骨量減少域に達したものは、骨粗鬆症になり易いことを示す。図9および表1からわかるように、閉経後間もない骨量減少者は臨床的骨折リスク因子からではなく、60歳前後となって骨量が骨粗鬆症域となり、はじめて薬物療法を開始されるものが多い。



閉経後約10年・約60歳で、正常者数は1/2に、骨粗鬆症者数は約3倍になる更年期外来受診者の年長者には少ないながらも骨粗鬆症者が存在する

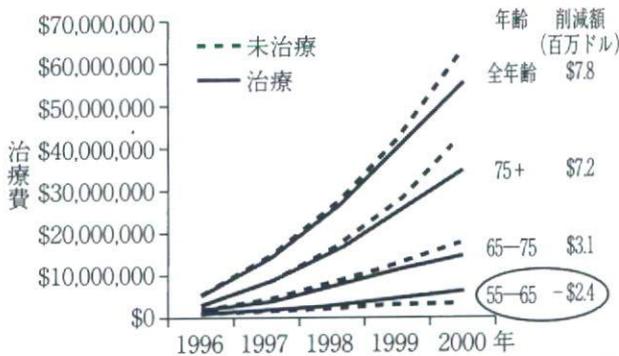
図9 更年期外来受診者における閉経後骨粗鬆症者の割合 東京女子医大

しかし、骨粗鬆症治療による骨粗鬆症関連医療費を検討したNewmanら<sup>8)</sup>の報告によると、65歳以下では治療による医療費は未治療による医療費を上回るという(図10)。このことは、たとえ若い年代から長期に亘って治療しても、治療費の削減に結びつくものではないことを物語っている。このことから産婦人科における骨粗鬆症診療の難しさが伺える。すなわち、産婦人科における骨粗鬆症治療の対象者は他科に比べて年代的に比較

表1 骨量減少例の Follow up 群における骨密度減少の特徴

	東京女子医大	
	Fast loser (n=9) ( $\leq -2\%$ )	Slow loser (n=11) ( $> -2\%$ )
%change	-4.4±2.0	-0.5±1.1
年齢(歳)	54.1±5.2	54.1±6.5
閉経年齢(歳)	49.7±4.3	45.2±6.1
閉経後年数(年)	4.6±6.1	9.0±8.1
身長(cm)	157.8±1.9	156.8±5.1
体重(kg)	51.2±6.2	49.3±9.6
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.6±2.5	20.0±3.8

骨量減少例の Fast loser は Slow loser の9倍の骨密度低下をきたし  
その特徴は閉経後期間が短い  
閉経後早期に骨量減少域に達した者は骨粗鬆症になりやすい



65歳以下では治療による医療費は未治療による医療費を上回る  
薬剤介入すれば医療費の削減にすべてつながるわけではない

Newman ED et al Osteoporos Int 2003 改変

図10 米国ペンシルベニア州における骨粗鬆症治療による骨粗鬆症関連医療費の削減

的若いことから、自ずと骨粗鬆症者よりも正常低骨量者や骨量減少者が多く占められている。そして、より早期からリスク因子を考慮し、骨折高リスク者に絞って骨粗鬆症治療を開始することができれば、より有効な骨折予防につながり、高齢者のQOLの保持ばかりでなく、医療経済的にも有益であるという、この図式が必ずしも当てはまらないところに産婦人科関与の難しさがある。

### 5. 骨粗鬆症治療における産婦人科関与の今後の方向性

今回のガイドラインの改訂では、骨粗鬆症治療の end point が骨折の予防にあることが強調されているが、もう一つ重要な提言としては骨粗鬆症、

そのものの予防の重要性が強調されたことにある。上記のごとく、産婦人科の本領域における関与の焦点は、閉経における骨密度減少や骨折の減少ももちろん重要であるが、骨粗鬆症そのものの予防により重点を置くべきであると考える。骨粗鬆症そのものの発症を予防するためには、若年期に高い骨密度を獲得<sup>9)</sup>しておくことが重要である。特に若年期においては、骨密度はライフスタイルに影響されるため、適切な栄養を摂取することや、適度な身体活動量を維持することが重要であり、近年それらの介入効果も検証されている。我々も思春期女性の骨密度への影響因子の探索を行っているが、本人の影響因子としては初経年齢が独立して影響することを見出している。初経到来時期の早さが骨密度の獲得に有効に働くのは、エストロゲンの暴露期間と関係するものと思われる。またライフスタイルとしては、昨今の栄養充足下にあってはさらなる栄養素の摂取よりも、運動の励行の方がより強く影響することも判明した。また母子間の相関については、骨密度は母子間で極めて強く相関しており、子供の将来の骨密度を予測するための指標として、母親の情報を活用すると有用であることが判った。以上から、骨粗鬆症発症予防には母子を中心とした家族ぐるみの取り組みが必要であり、このサポートこそ産婦人科がこの領域において最も関与できる点であると思われる。

## おわりに

今回のガイドライン 2006 年版の改訂は、臨床的骨折リスク因子を有する場合には骨量減少域にあっても薬剤介入を推奨している点である。骨量減少域にある対象者が多いと考えられる産婦人科の関与が一見、拡大したような感を受けるが、事実はそれ程の関与の増大はなさそうである。

改訂版のもう一つの強調点である骨粗鬆症発症予防に関して、特にライフスタイルの関与については、母子間の相関性が高いことから、母子を中心とした家族ぐるみの管理の重要性が伺われ、この点こそ産婦人科ならではの関わりが可能である。今後の産婦人科からの本症の取り組みとして、1つの方向性を示唆する提言であると考えられる。

## 文 献

1. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年度版 ライフサイエンス出版, 2006
2. Komukai S, Ohta H, Makita K, Yanamoto S, Takamatsu K, Okano H, Yajima M, Nozawa S. One-year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women A prospective observational study. *Horm Res.* 59 (2) : 79—84, 2003
3. 太田博明, 野澤志朗. 閉経後骨粗鬆症 —エスト

ロゲンの低下と骨吸収の亢進を中心に—。医学の歩み 175 : 131—135, 1995

4. 日産婦生殖・内分泌委員会内閉経後骨粗鬆症の実態調査に関する小委員会報告
5. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18 (8) : 1547—1553, 2003
6. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older : results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* 19 (8) : 1215—1220, 2004
7. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16 : 581—589, 2005
8. Newman ED, Ayoub WT, Starkey RH, Diehl JM, Wood GC. Osteoporosis disease management in a rural health care population : hip fracture reduction and reduced costs in postmenopausal women after 5 years. *Osteoporos Int* 14 (2) : 146—151, 2003
9. Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, Kuroda T, Sasaki S, Ohta H. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese Women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 25 (6) : 414—418, 2007

## 特集 鑑別診断としての更年期障害

# 6. 骨粗鬆症

あお た ひる あり  
太田博明。

東京女子医科大学医学部産婦人科。

Key Words/骨量測定, 脊椎 X 線像, 骨代謝マーカー

## 要旨

骨粗鬆症治療に必須である骨量測定, 脊椎 X 線像, 骨代謝マーカーについて記載した。前二者は診断時の必須検査であるが, 身幹 DXA がわが国においても十分に普及しておらず, また脊椎 X 線像は産婦人科治療では読影力の点から敬遠されがちであり, 今後の普及・浸透が望まれる。一方, 骨代謝マーカーは保険適用の制約があるが, 治療効果の発現は早い。そのため, 他の方法との併用・活用によって, 病態のより正確な評価と患者の治療意欲の向上に直結するので, 基準値等に関する統一の見解の確立が待ち望まれる。

## はじめに

骨粗鬆症は全身性の骨疾患であり, 産婦人科とは無縁の疾患であると考えている産婦人科医は少なくない。しかし, 昨今の産婦人科は「女性における生涯にわたる健康を支援する」科であると標榜している限り, 骨粗鬆症も可能な範囲で産婦人科でも扱ってほしい。世界一の長寿を誇っているわが国の女性にとって, 介護要因の第1位は依然として脳血管障害であるが, 第2位としては骨粗鬆症による骨折と転倒がランクされるようになった。また, 寝たきりの要因も脳血管障害が38%, 骨折・転倒が13%と, 1

位, 2位が介護要因と同様であり, 両者を併せて50%を超えている。しかも, 脳血管障害の基盤となる動脈硬化と骨粗鬆症は相互に疾患関連性を要し, 動脈硬化を呈していると骨粗鬆症化も進んでおり, その逆もまた存在する。このように介護や寝たきり要因の1位と2位とは相関を有していることが判明している。そして, この両者は加齢もさることながら, 女性においては女性ホルモンのエストロゲン欠乏を主因の一つとしていることはよく知られた事実である。女性, 女性ホルモン, 動脈硬化, 骨粗鬆症は互いにリンクしていることから, 産婦人科医療において無視し得ない疾患である。

そこで本稿では, 骨粗鬆症の3つの主な検査

法である骨量測定、脊椎 X 線像、骨代謝マーカーについて記載する。

## 骨量測定

### 1. 骨量測定による診断の意義

WHO における骨粗鬆症の診断<sup>1)</sup>は、若年成人平均値 (young adult mean:YAM) と標準偏差 (standard deviation:SD) を求め、YAM から 1SD 以上減少した場合を骨量減少 (osteopenia)、2.5SD 以上減少した場合を骨粗鬆症 (osteoporosis) としている。さらに 2.5SD 以上の骨量の減少に加え、脊椎椎体骨折を有する場

合を severe osteoporosis or established osteoporosis としている。この診断基準は、従来から指摘されていた脊椎椎体骨折の有無で診断することに対して、骨量測定によるカットオフ値で診断するというまったく新たな手法によるものである。WHO のこの診断基準は全世界に広く受け入れられているが、主に欧米の白人女性を対象とした骨量測定のデータをもとに策定されたものである。

わが国では、この WHO の概念を基本とし、日本人の骨量測定値と実際の骨折発症との関連につき検討し、より臨床応用に適したものとして、1995 年、日本骨代謝学会によって原発性骨粗鬆症診断基準が提唱された<sup>2)</sup>。骨粗鬆症の鑑

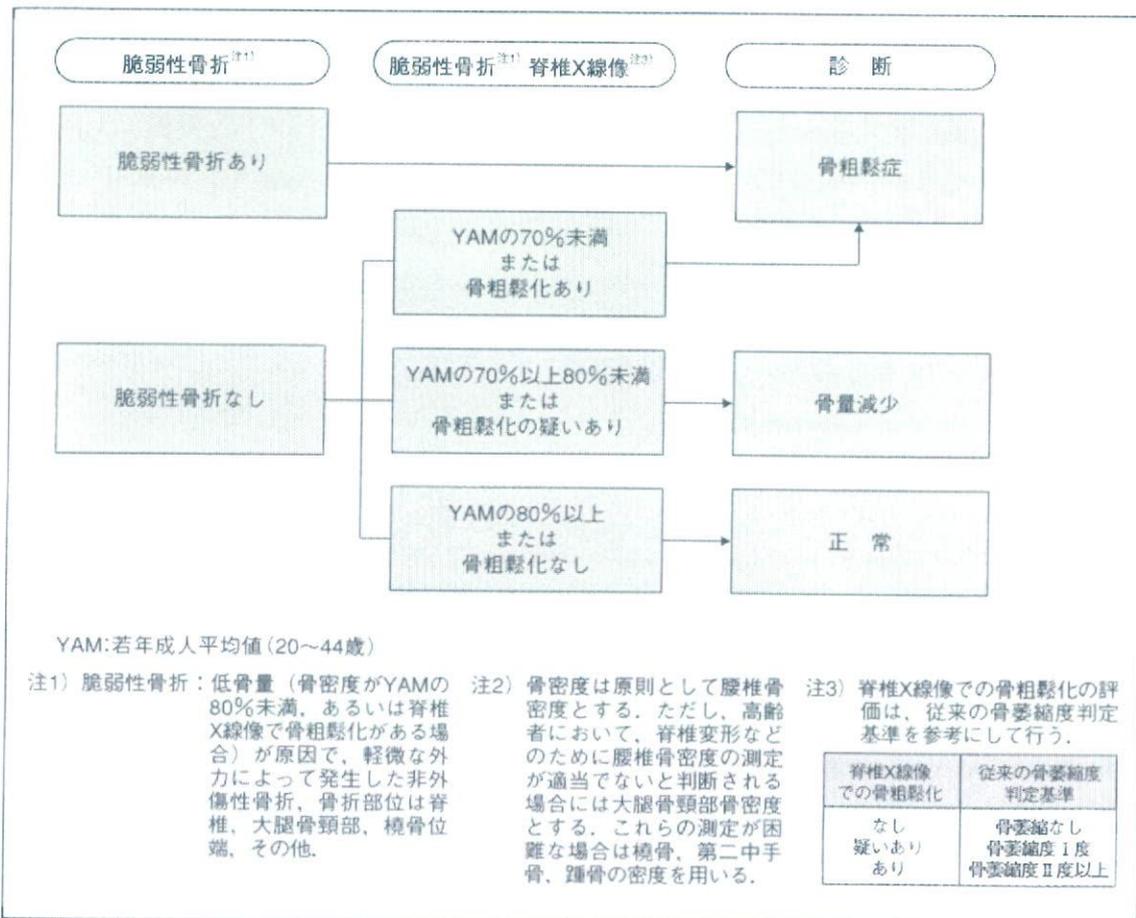


図1 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版)

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。

〔折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫・他: 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 による〕

別診断の必要性を最重要視するために、脊椎 X 線像による骨萎縮度評価や骨折の評価を必須としたうえで、さらに骨量による評価基準値を併記した画期的なものである。

骨粗鬆症あるいは低骨量者の判定基準は、個々の年齢を考慮せずに、どの年代でも同一の基準とすることが基本となっている。この概念は、骨量からみた骨折発生リスクは年齢を問わず一律であるとの考え方から成り立っている。このことは骨強度の低下が主な原因となる骨折を扱うには、骨の絶対的な強度を反映する指標、すなわち骨量値が必要であるという基本的な指針に基づいている。したがって骨量の評価については、各年齢層での分布からの偏位である Zスコアではなく、20～40歳までの YAM からの偏位である Tスコアを採用している。

## 2. 骨量測定法と測定部位

1995年の診断基準は諸問題から、1996年に改訂<sup>3)</sup>され、さらに2000年度改訂版<sup>4)</sup>が作成された(図1)。なお、わが国においてはこの2000年度改訂版が専ら使用されている。まず脆弱性骨折の有無で適用を分けるが、脆弱性骨折とは低骨量が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折を指す。この骨粗鬆症による脆弱性骨折には特徴的な部位があり、椎体、大腿骨頸部、橈骨遠位端に頻発する。脆弱性骨折がある場合にはもちろん骨粗鬆症と診断するが、脆弱性骨折がない場合、骨量測定による骨密度値によって「正常」「骨量減少」「骨粗鬆症」と3段階に診断する。この判定は先に記載したごとく YAM との比較で行い、YAM の80%以上であれば「正常」、YAM の70%以上80%未満の場合には「骨量減少」、YAM の70%未満の場合には「骨粗鬆症」と診断する。そして骨量の評価には上記のように原則として骨密度値を用い、脊椎 X 線像は骨密度の測定または評価が困難な場合に用いるとした。さらに骨密度は原則として腰椎骨密度としたが、それはそのまま変わら

なかった。ただし、高齢者の場合には以下の内容が付記された。

高齢者においては、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判断される場合には、大腿骨頸部骨密度を測定するとした。つまり高齢者の場合には、脊椎変形などにより腰椎骨密度測定が必ずしも適当でない場合があることを想定したもので、また大腿骨の頸部骨折が危惧されるところから、他の部位を選定するよりも同部位にて評価しようというものである。そして腰椎や大腿骨頸部が測定困難な場合には、橈骨 DXA による測定でもよいし、第二中手骨を MD (micro-densitometry) 法ないしはその改良法の DIP (digital image processing) 法や CXD (computed X-ray absorptiometry) 法、あるいは踵骨 DXA による測定でもよいとした。

なお、大腿骨頸部の骨密度の測定については、再現性がよいように内旋20度にて体位をとり、測定精度が不良なことや頸部 ROI の設定が困難な症例が存在するために、近位部トータルにおける測定が勧められている。

## 脊椎 X 線像

低骨量の判定は骨量測定と脊椎 X 線像の double standard で行い、前者の判定を優先することになっている。しかし後者の脊椎 X 線像による診断も重要であり、これにて椎体骨折を判定できるとともに骨粗鬆化の程度も判定可能である。X 線像の撮影法には胸椎では第8胸椎、腰椎では第3腰椎を中心に撮影されている側面像を用いる。

1995年の原発性骨粗鬆症診断基準によると脊椎骨折の判定は以下のような基準に従って行う。すなわち脊椎の圧迫骨折は、胸腰椎の側面 X 線像を椎体高を計測することによって定量的に評価する。判定に際しては原則として図2に示す

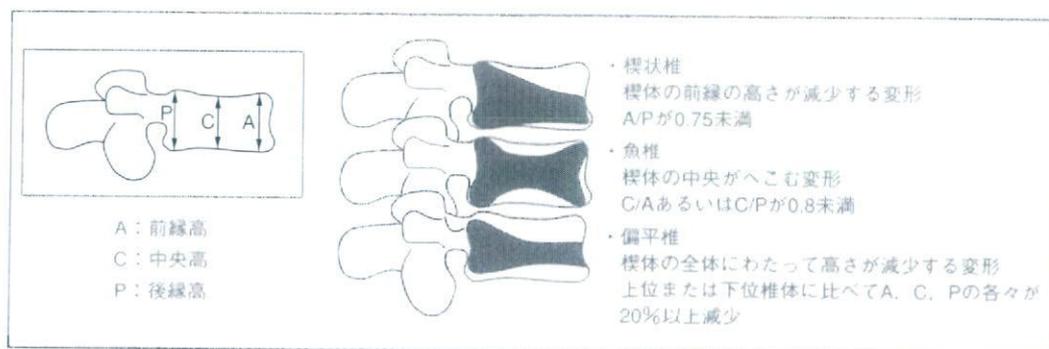


図2 椎体骨折の判定基準

〔山本吉蔵：骨粗鬆症のX線診断，第1版，ライフサイエンス出版，東京，1997による〕

ように，C/A，C/Pのいずれかが0.8未満，またはA/Pが0.75未満の場合を圧迫骨折と判定する。つまり，圧迫骨折とは前縁高（A）が後縁高（P）に比べて20%以上，中央高（C）では前縁高（A）あるいは後縁高（P）に比べて25%以上減少している場合である。椎体の高さが全体的に減少する場合（扁平椎）には，判定椎体のA，C，Pが上位あるいは下位の椎体のA，C，Pより，各々が20%以上減少している場合を圧迫骨折とする。ただし臨床的に新鮮な骨折例で，X線写真上明らかに骨皮質の連続性が断たれたものは，上記の変形に至らなくとも圧迫骨折としてもよい。またX線像の椎体形態から骨折評価を行う半定量的判定法の有用性も認められている。この半定量的評価はGenantら<sup>5)</sup>によるもので骨折の形態をgrade 1～3に分類する。最近の欧米の臨床試験では，定量的判定法と半定量的判定法の両方を用いて椎体骨折の有無が判定されている。さらに，この診断基準では以下の記載がある。すなわち，「脊椎X線像による骨萎縮度の判定は，以下のごとき長寿科学骨粗鬆症研究班により提唱された基準を用いて行う。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」としている。なお，上記1995年の診断基準はいくつかの問題点を検討し，新しい診断基準（1996年度改訂版）を作成し，さらに2000年度改訂版と再改訂を重ねており，この主な相違点

は以下の4点である。

①低骨量の評価には原則として骨密度値を用い，脊椎X線像は骨密度の測定または評価が困難な場合に用いる。

②1996年度改訂版ではX線上椎体骨折を認める場合と認めない場合に分けて基準を示してあるが，新しい診断基準では脆弱性骨折ありとなしの2つに分けて基準を示した。

③1996年度改訂版に記載されている脊椎X線像での骨萎縮度という用語を脊椎X線像での骨粗鬆化という用語に変更した。

④脊椎X線像による骨萎縮なし，骨萎縮Ⅰ度，Ⅱ度以上の区分を脊椎X線像での骨粗鬆化なし，疑いあり，ありの3区分に変更した。そして，この3区分によって骨密度値の場合と同様に「正常」「骨量減少」「骨粗鬆症」とするとした。

## 骨代謝マーカー

上記の骨量測定および脊椎X線像はあくまでも診断のための検査法であるが，骨代謝を反映する一連の骨代謝マーカーは治療効果判定に重きを置いている。これらのマーカーは，骨代謝異常である骨粗鬆症をはじめとする疾患における治療薬の選定と，治療効果の判定において保険適用となった。すなわち，治療開始時と開始

後6カ月以内の測定が認められている。なお、治療薬剤を変更した時は、変更後6カ月以内に1回に限り測定できる。複数の骨代謝マーカーを測定した場合、保険適用となるものは1種のマーカーのみであり、現行の保険制度において骨代謝マーカーの併用は認められていない。治療効果の判定は従来は骨密度のみにて行われていたが、これら一連の骨代謝マーカーの測定を加えることにより、骨粗鬆症診療がより簡便になりつつある。

骨粗鬆症の治療については、1998年6月に骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ(代表:折茂 肇)により「骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン」<sup>6)</sup>が策定・公表され、次いで2002年10月に2002年度改訂版<sup>7)</sup>が出されている。その中の治療の経過観察と判定における骨代謝マーカーの判定において、「骨代謝マーカーにより骨の代謝状態の診断、病型分類、治

療効果の評価がより簡便に行えるようになった」と記載されている。さらに、A. 骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカー、B. 骨代謝マーカーによる薬剤の選択、C. 骨代謝マーカーを用いた薬物療法のモニタリングと、各項において詳細が記載されている。BとCについては以下に記載する。

1. 骨代謝マーカーを用いた薬物治療の選択

骨粗鬆症の診断が確定したのち治療薬剤を選択するが、選択時に骨代謝マーカーの測定が有用である。骨代謝マーカーがカットオフ値以下であれば、骨量減少のリスクは少ない。骨折があるか否か、骨量の低下の程度はどのくらいか、危険因子や合併症の有無とその数によって薬剤を選択する。また骨代謝マーカーが異常高値を呈した場合には、次項に記載するが、転移性骨腫瘍などの骨疾患や、骨・カルシウム代謝異常の検索を行う必要がある。該当するものがあれば、原疾患の治療を優先して行うことは当然の

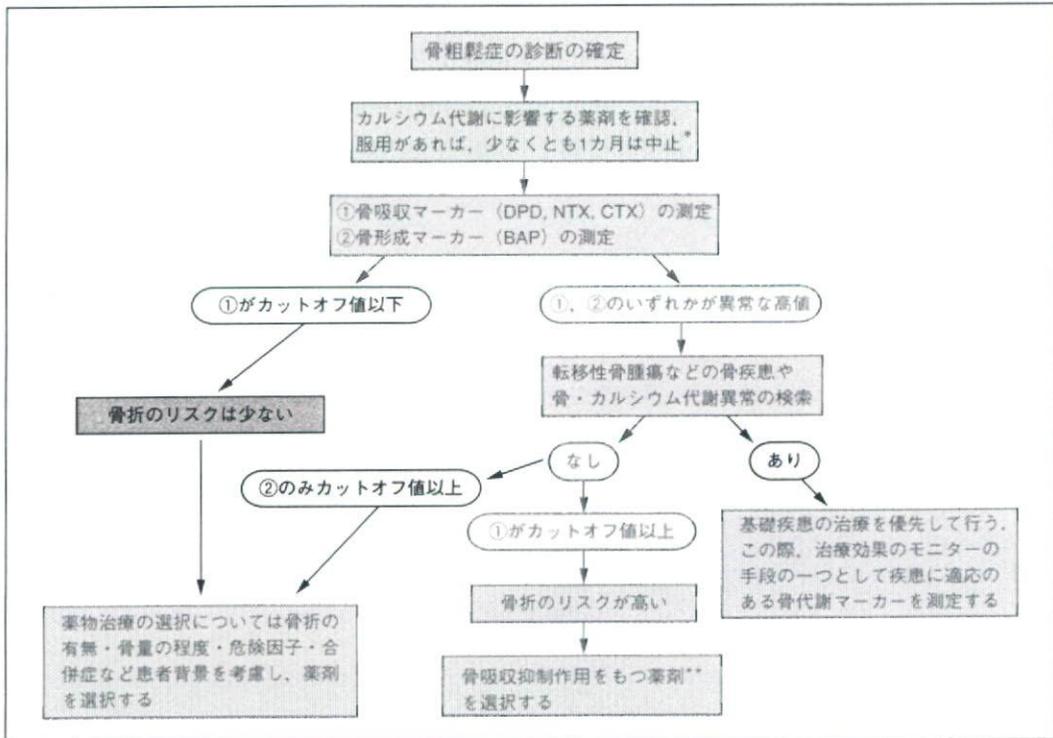


図3 骨粗鬆症の診断および治療薬剤の選択時における骨代謝マーカーの測定

\*: ビスフォスフォネートでは6カ月以上の中止期間が必要

\*\* : ビスフォスフォネート, SERM (ラロキシフェン), エストロゲン, カルシトニン, イブリフラボンが骨吸収抑制作用をもつことが知られている。

ことである。その場合、原疾患に対する治療効果のモニターの手段の一つとして、骨代謝マーカーを測定する。一方、該当するものがなくて、骨形成マーカーのみカットオフ値以上であれば、骨量減少のリスクは少ないに準じて対応すればよいものと思われる。ここで骨吸収マーカーがカットオフ値以上であれば、骨量減少のリスクが高いので、骨吸収抑制作用を有する薬剤選択を行い、投薬を開始する。図3にその手順を示す。

## 2. 骨代謝マーカーの基準値と異常値

骨代謝マーカーの基準値は、健常閉経前女性で確立された平均±1.96標準偏差の範囲とする(表1)。骨代謝マーカーの高値、すなわち性差や閉経の有無での層別の基準値を越える値を呈する場合は、転移性骨腫瘍や他の代謝性骨疾患、カルシウム代謝異常の存在の可能性もあるため、

それらの検索が必要である(表2)。また、新鮮骨折が存在する場合は、局所の骨代謝の亢進を反映して骨代謝マーカーが異常値を示すことがあるので、注意が必要である。

## 3. 骨代謝マーカーによる骨量低下と骨折リスクの予測

骨代謝マーカーの高値に反映される全身の骨代謝回転の亢進は、骨量や他の骨粗鬆症の危険因子とは独立し、将来の骨量低下と相関する。骨形成マーカーの基準値の上限以上の値、骨吸収マーカーの健常閉経前女性の平均値+1.0SD以上の値は、骨量減少のリスクが大きいことを示している。ただし、骨代謝マーカーは、特に骨量がすでに低下している骨粗鬆症患者では、局所の骨密度の推移とは関連しないことがある。また、骨代謝マーカーの高値は、前方視的疫学調査で骨粗鬆症に関連した骨折(脊椎骨折や大

表1 骨代謝マーカーの基準値

骨吸収マーカー	DPD	2.8 ~ 7.6 nmol/mmol・Cr	(30 ~ 44 歳, 女性)
	NTX (尿)	9.3 ~ 54.3 nmolBCE/mmol・Cr	(30 ~ 44 歳, 女性)
	NTX (血清)	7.5 ~ 16.5 nmolBCE/L	(40 ~ 44 歳, 女性)
	CTX (尿)	40.3 ~ 301.4 μg/mmol・Cr	(30 ~ 44 歳, 女性)
骨形成マーカー	BAP*	7.9 ~ 29.0 U/L	(30 ~ 44 歳, 女性)
	PINP	15.4 ~ 59.9 ng/mL	(40 ~ 44 歳, 女性)

骨代謝マーカーの基準値は、健常閉経前女性で確立された平均±1.96標準偏差の範囲とする。

( ) 内は、データ収集された年齢の範囲を示す。

基準値には施設間差があることに注意する。

BCE:bone collagen equivalent (骨コラーゲン相当量) \* : EIA キットを用いた測定

表2 転移性骨腫瘍などの骨疾患や骨・カルシウム代謝異常を検索すべき骨代謝マーカーの測定値

		男性	閉経前女性	閉経後女性	単位
骨吸収マーカー	DPD	5.6 <	7.6 <	13.1 <	nmol/mmol・Cr
	NTX (尿)	66.2 <	54.3 <	89.0 <	nmolBCE/mmol・Cr
	NTX (血清)	17.7 <	16.5 <	24.0 <	nmolBCE/L
	CTX (尿)	346.1 <	301.4 <	564.8 <	μg/mmol・Cr
骨形成マーカー	BAP*	44.0 <	29.0 <	75.7 <	U/L
	PINP	78 <	59.9 <	106.5 <	ng/mL

上記の骨代謝マーカーの測定値(平均+1.96標準偏差)以上の高値は、転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症などの骨・カルシウム代謝異常の存在が疑われる。

カットオフ値には施設間差があることに注意する。

BCE:bone collagen equivalent (骨コラーゲン相当量) \* : EIA キットを用いた測定

表3 骨折(脊椎)のリスクが高いと予測される骨代謝(吸収)マーカーのカットオフ値

DPD(尿)	7.6	nmol/mmol・Cr
NTX(尿)	54.3	nmolBCE/mmol・Cr
NTX(血清)	16.5	nmolBCE/L
CTX(尿)	301.4	μg/mmol・Cr

骨折リスクが高いと予測されるカットオフ値は、健常閉経前女性での平均+1.96標準偏差とする。

基準値には施設間差があることに注意する。

BCE:bone collagen equivalent (骨コラーゲン相当量)

腿骨頸部骨折)のリスクの増加と関連しているという報告がある。骨吸収マーカーが、健常閉経前女性の平均値+1.96SDすなわち基準値の上限以上の値を示すものは、将来の骨折のリスクが高いと考えられる(表3)。

## おわりに

骨粗鬆症治療において、必須とされる検査法である骨量測定、脊椎X線像、骨代謝マーカーについて記載した。検査の根幹となるものは骨量測定であるが、腰椎や大腿骨頸部を測定できるDXAが必ずしも十分に普及していないことが診療上のネックの一つとなっている。一方、本症の治療目的は骨折の防止にあることが明白となった現在、骨折防止に対して成果をあげるべく取り組みがなされている。そして皮肉なことに、DXAによる骨量測定で行われた骨密度にのみ頼ってはいは、骨折防止に十分な成果があらならないことも判明した。そこで、骨密度以外の臨床的骨折リスク要因が検討されている。また骨折の判定は脊椎X線像でなされるが、脊椎X線像の読影は特殊な例を除いてそれほど難しくないにも関わらず、産婦人科ではややもすれば忌避される傾向にある。そのため、読影法の普及・浸透が急務となっている。

これらの骨量測定や脊椎X線像を補完するものとして、骨代謝マーカーの併用・活用は大い

に期待される場所である。しかしながら、このデータの基準値・異常値に関して、診断に用いるに足る十分なエビデンスはなく、現時点では診断的適用はないとされている。しかし、薬物介入で汎用されている骨吸収抑制剤による治療効果の発現は脊椎X線像では1年、骨量では6~12カ月であるのに対し、骨代謝マーカーでは少なくとも3~4カ月で認められ、治療効果の発現は早い。このようなことを鑑みると、今後の骨粗鬆症治療の進展は骨代謝マーカーの併用・活用にかかっていると思われる。1日も早いエビデンスの収集により、一般医が日常治療で容易に使えるような基準値・異常値の設定が待ち望まれる。

## 文 献

- 1) The WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, p843, Geneva, World Health Organization, 1994.
- 2) 折茂 肇・他: 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診断基準. 日骨代謝誌 13:113-118, 1995.
- 3) 折茂 肇・他: 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). 日骨代謝誌 7:219-233, 1997.
- 4) 折茂 肇・他: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度版). 日骨代謝誌 18:76-82, 2001.
- 5) Genant HK, et al.: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 8:1137-1148, 1993.
- 6) 折茂 肇・他: 骨粗鬆症治療(薬物療法)に関するガイドライン. Osteoporos Jpn 6:203-253, 1998.
- 7) 折茂 肇・他: 骨粗鬆症治療(薬物療法)に関するガイドライン—2002年度改訂版—. Osteoporos Jpn 10:637-709, 2002.

### 著者連絡先

(〒162-8666)  
東京都新宿区河田町 8-1  
東京女子医科大学医学部産婦人科学教室  
太田博明

## 臨床編 3. 骨・軟骨疾患の予防・治療の現状と将来

# ① ビタミンDを中心とした 栄養疫学的側面からの骨粗鬆症発症予防

A nutritional epidemiological perspective on the prophylaxis of osteoporosis development :  
Focus on vitamin D

太田 博明・黒田 龍彦

Hiroaki Ohta(主任教授), Tatsuhiko Kuroda(非常勤講師) / 東京女子医科大学産婦人科学教室

key words

骨粗鬆症は生活習慣病の1つとして位置付けられ、その発症予防・治療においてはライフスタイルの管理が重要となる。運動の励行とともにビタミンDを中心とした栄養管理の必要性が叫ばれて久しいが、わが国では血中25(OH)D濃度を指標とした管理法がようやく端緒についたところである。ビタミンD摂取の目標量や推奨量の設定が必要であるとともに、ビタミンD供給の90%は紫外線照射によって皮膚から供給されることも忘れてはならないことである。

骨粗鬆症  
予防  
ライフスタイル  
ビタミンD, 25(OH)D

### はじめに

骨密度は思春期に増加し、一定期間一定値を保った後、閉経周辺期にエストロゲンの低下を起点として急速な減少を示すことが知られており、その結果、80歳代には半数以上が骨粗鬆症を発症する。骨粗鬆症の罹患後に発症する骨折には加齢や既存骨折とともに骨密度が関与することから、骨密度を増加させるための薬物的介入が行われている。

一方、骨粗鬆症そのものの発症予防のためには、閉経周辺期からの骨密度低下は避けたいことから、若年期に最大骨量を高めておくことが重要である。特に若年期における骨密度は日常のライフスタイルに影響されるため、適切

な栄養素を摂取することや、適度な身体活動量を維持することが重要であり、近年それらの介入効果も検証されている。また、これらのライフスタイルを含めた骨密度の家族内における相関は46~62%あるといわれており、少なくとも約半数は遺伝的に規定されているとの報告<sup>1)</sup>があるが、少なくともわが国にはそれらに関する報告はない。

そこで、本稿では骨粗鬆症関連栄養素の代表として、ビタミンDを取り上げ、栄養疫学的側面から、骨粗鬆症発症予防における重要性について呈示したい。

### 骨粗鬆症における ビタミンDの重要性

骨粗鬆症患者における骨折には、骨密度の減少が強く影響することが知られている。骨密度は思春期に増加し、性成熟期にはそのまま維持され、閉経期以降で急速に減少することが知られており、骨密度に対する年代別の維持・増加方法を明らかにさせることが、骨折を予防するうえで重要であると考えられる。

ビタミンD不足は骨密度に対して2つの機序により影響を及ぼす。1つは、腸管からのカルシウム吸収の低下であり、もう1つは副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH)の産生増加によって起こる骨吸収の亢進である。

これらの要因によって、思春期でのビタミンDの不足は遺伝に基づく最大骨量への到達を抑制する可能性がある。また、一般成人におけるビタミンDの不足は骨密度の維持の障害を示す可能性があり、閉経期以降では骨密度の低下と筋力低下による易転倒性から骨折リスクを高める可能性がある。ビタミンDの供給と骨・カルシウム代謝との関係をまとめてみると、図1のようになる。

### 血中25(OH)D濃度を指標とする ビタミンDの充足と不足

ビタミンDは、皮膚での紫外線照射による産生、および食物に含まれるビタミンDの摂取という2つの経路で体内に供給される。これらの経路が障害されると、血中でのビタミンDが不足することになる。

欧米においては、ビタミンDを充足するための具体的な方法として、体表面積の約6~10%に最小紅斑線量(日光暴露後24時間以内に、目に見えるくらいの肌の赤みを引き起こすために必要な受光量)の日光があたることが有用と報告されており<sup>2)</sup>、全体の90%はこの経路から供給される。一方、食物からのビタミンD摂取量としては、1日あたり15~25 $\mu$ g(600~1,000IU)が推奨されている<sup>3)4)</sup>。また、年代別の推奨値としては15~18歳の場合、10 $\mu$ g(400IU)の摂取量が示されている<sup>5)</sup>。しかし、実際のビタミンDの摂取状況はそれらを下回る状況にあり<sup>6)</sup>、北緯40度以南の地域における日常生活者の場合では、冬季を除き、日光暴露によってビタミンDの必要量のほとんどがまかなわれていないと推測される<sup>7)</sup>。供給されたビタミンDの充足状態を把握するために、一般的には血中の

25水酸化ビタミンD [25(OH)D]濃度が用いられている。この血中25(OH)D濃度と骨密度との正確な関連性はいまだ十分に判明していないが、不足の閾値に関してはさまざまな説が報告されており、おおむね30~80nmol/L(12~32ng/mL)の範囲となっている<sup>8)9)</sup>。何をendpointとするかによって閾値は異なる可能性もあり、脆弱化の指標としての50nmol/L(20ng/mL)や、高齢者での骨折や癌を予防する指標としての75nmol/L(30ng/mL)などがある<sup>8)10)</sup>。

加齢との関係においては、血中25(OH)D濃度と負の関係にある、との一般的な見解はあるが、明確なevidenceとしては存在せず、むしろ年齢によらず一定しているとの報告が多い<sup>11)12)</sup>。しかし、65歳以上では年齢と負の相関性があり、また30~42歳では正の相関性があるとの報告もあり、確定的な見解はいまだ得られていない<sup>13)14)</sup>。さらに若い年代でも同様であり、2~10歳の血中25(OH)D濃度は11~17歳よりも高く、11~18歳では年齢に応じて低下傾向にある、などの報告がある<sup>15)</sup>。

これらの結果には前述の血中ビタミンD供給の90%を占めるという日光暴露量が影響している可能性がある。実際に若年者における検討では、秋季~冬季は春季~夏季と比較し血中25(OH)D濃度が低下しており、食事からのビタミンD摂取によって血中25(OH)D濃度が上昇したとの報告がある<sup>16)</sup>。このことから、冬季においては日光暴露量が低下するため、食物からのビタミンD摂取量に注意することが必要であると考えられる。

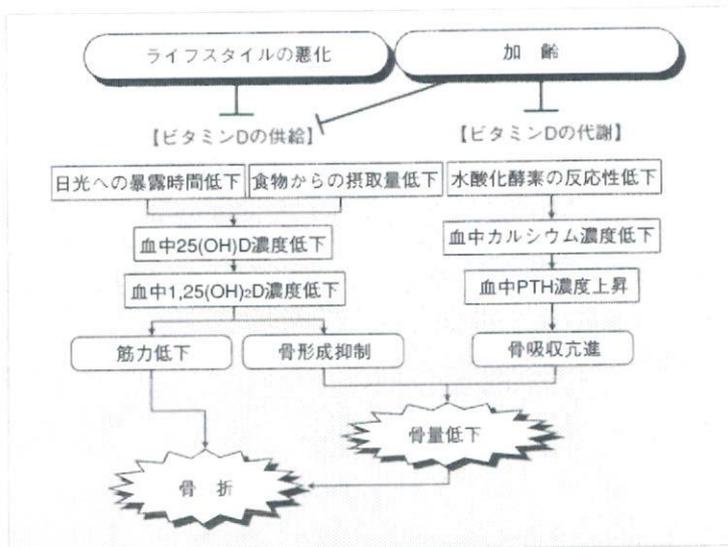


図1 ビタミンDの供給・代謝とライフスタイル・加齢との関わり

### わが国における年代別のビタミンDの摂取状況と血中25(OH)D濃度

わが国における最新の「日本人の食事摂取基準(2005年版)」によれば、ビタミンDの摂取に関する目標量、すなわち疾患の一次予防のために当面の目標とすべき摂取量および推奨量は規定されていない。現在、提示されている指標としては、良好な栄養状態を維持するために十分な量としての所要量のみである。日本人女性におけるビタミンD所要量と平成14年 国民栄養調

査による年代別のビタミンD摂取量を図2に示す。

各年代において摂取量は所要量を上回っているものの、欧米での推奨値である10~15 $\mu$ g/日、あるいはわが国の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」における摂取目標量である10~20 $\mu$ g(400~800IU)を下回っている。前項の冬季における日光暴露低下によるビタミンDの産生量の低下への懸念から、摂取量のさらなる増加が必要となろう。

わが国における年代別血中25(OH)

D濃度に関する報告を表1にまとめた。長野県と東京都でのコホート調査<sup>17)</sup>では思春期の女子の測定値が最も低く、30歳以降の年代では一定している。なお本報告では、10ng/mL(25nmol/mL)未満の群で血中PTH濃度が有意に増加していることが報告され、20ng/mL(50nmol/mL)を不足の指標とすべきとの指摘がある。新潟県での冬季に実施された調査<sup>18)</sup>では、29歳までの血中25(OH)D濃度はそれ以降の年代に比して有意に低く、血中25(OH)D濃度と骨密度との間に有意な正の相関があることが報告されている。また、われわれの夏季に実施したコホート調査<sup>19)</sup>では、19~25歳の対象において年齢による変化は認められなかったが、血中PTH濃度と有意な負の相関が確認されている。

以上の結果より、血中25(OH)D濃度は思春期から若年期ではやや低く、それ以降で一定していることが推測された。不足の指標を50nmol/mLとした場合、約半数がその対象となる。したがって、特に骨密度の獲得が必要とされる思春期および骨粗鬆症にて骨折が懸念される老年期には、日光暴露時間の延長や食物からのビタミンD摂取量の増加などの対策が必要となる。

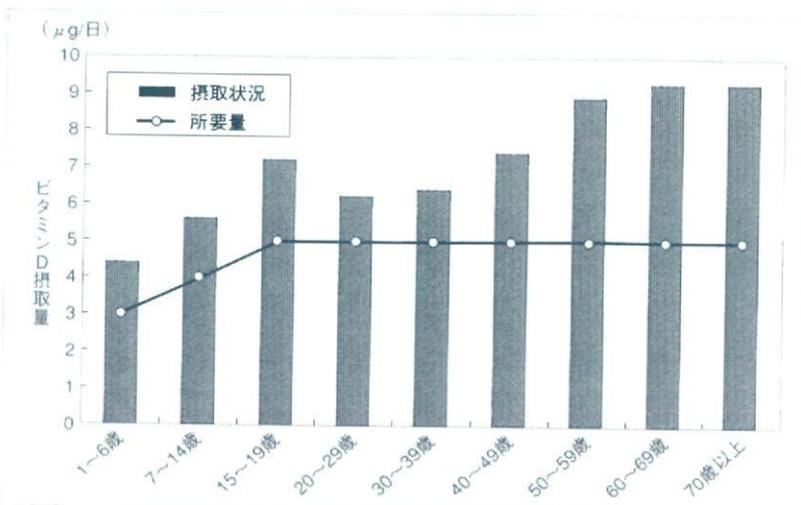


図2 日本人女性におけるビタミンDの所要量および摂取量

表1 日本人女性における年代別の血中25(OH)D濃度

地域	12~18歳	19~29歳	30~39歳	40~49歳	50~69歳	70歳以上
長野・東京 <sup>17)</sup>	43.5±12.8		50.8±14.8		51.8±17.3	52.3±17.3
新潟 <sup>18)</sup>		34.0±11.0	51.1±15.8	46.5±14.8	54.7±9.4	
東京 <sup>19)</sup>		46.7±11.9				

nmol/mL 換算