

ビタミンDと骨質および骨折予防効果

萩野 浩*

ビタミンD誘導体のうち、わが国で骨粗鬆症治療薬として用いられているのはアルファカルシドールとカルシトリオールであり、臨床試験やそれにもとづいたシステマティックレビューでその骨折抑制効果が示されている。また最近、新しいビタミンD誘導体であるeldecalcitolが開発され、強力な骨作用によって臨床試験で骨折予防効果があることが最近報じられた。ビタミンDは骨吸収抑制により骨密度増加をもたらすが、骨形成の抑制が少なく骨活性化が期待され、骨質改善をもたらす治療薬と考えられている。

Key words ビタミンD、骨粗鬆症、骨折予防、骨質

はじめに

ビタミンD製剤はわが国において骨粗鬆症治療薬のなかでも長らく中心的な役割を果たしている。生理学的作用を発揮する $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生は加齢とともに低下し、高齢者では若年者の1/2以下に減少する。したがって高齢者の血中ビタミンD濃度は低値で、なかでも大腿骨近位部骨折を受傷した高齢者では著しく低値であることが知られている¹⁾。このように骨折発生の原因の一つにビタミンDの不足が考えられるため、活性型ビタミンD₃は骨折予防効果をもたらすと期待され、臨床試験でも骨折予防効果が示されてきている。

ビタミンD誘導体のうちわが国で骨粗鬆症治療薬として用いられているのは、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (アルファカルシドール)と $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (カルシトリオール)である。アルファ

カルシドールは1983年に、カルシトリオールは1989年に骨粗鬆症への適応が認可され、広く臨床で使用されている。最近、新しいビタミンD誘導体であるeldecalcitolが開発され、強力な骨作用によって臨床試験で骨折予防効果があることが報じられた。

骨質とビタミンD

骨折リスクについては、1990年代前半から骨密度値だけでは説明できないさまざまな臨床的事実が報告されはじめた。なかでも1990年代はじめに発表されたフッ化ナトリウムの臨床試験の結果では、高用量を用いると腰椎の骨密度が35%も増加するにもかかわらず椎体骨折の発生頻度を低下させることはできず、四肢骨折の頻度を逆に増加させることが判明した²⁾。この事実は、骨折発生

* HAGINO Hiroshi/鳥取大学医学部保健学科

天然型ビタミンD (IU)

Baeksgaard (1998): 0.33 (0.01~8.05)

活性型ビタミンD (μg)

Gallagher (1990): 0.90 (0.42~1.89)

Orimo (1994): 0.37 (0.09~1.44)

Ott (1989): 1.46 (0.59~3.62)

Tilyard (1992): 0.43 (0.31~0.61)

Guesens (1986): 0.88 (0.43~1.80)

Orimo (1987): 0.46 (0.31~0.69)

Caniggia (1984): 0.20 (0.01~3.54)

活性型ビタミンDの合計

0.64 (0.44~0.92)

両者の合計

0.63 (0.45~0.88)

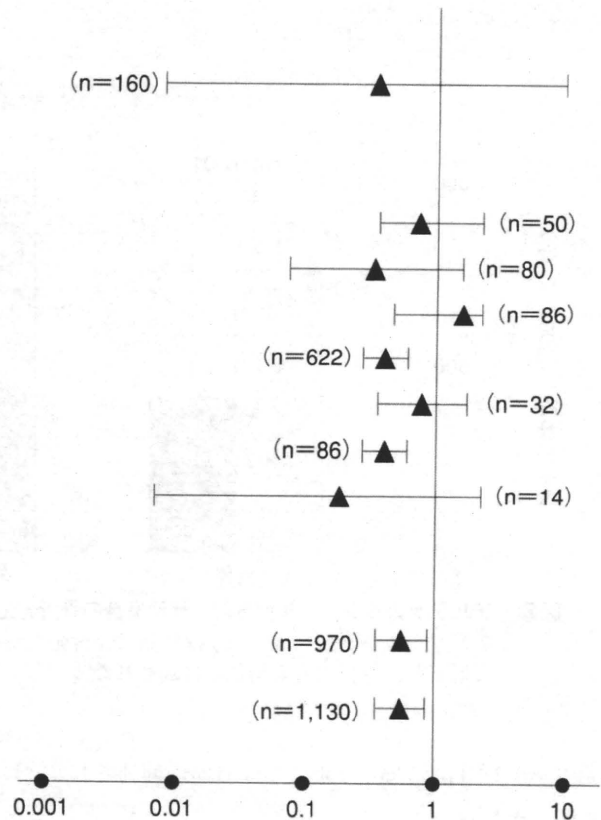


図1 ビタミンD治療後の椎体骨折の相対リスク比

(Papadimitropoulos E *et al*, 2002⁴⁾より引用)

の抑制と骨密度増加とが必ずしも一致しないことを示し、それまでの概念を払拭した。骨密度は骨折リスクの診断や治療効果判定にとって重要な評価項目であることは間違いないものの、それだけでは説明が困難となり、骨質が注目されるに至っている。

ビタミンDは骨石灰化や破骨細胞の分化に重要な役割を果たすが、石灰化や破骨細胞の異常は骨質の劣化を生じて骨強度を低下させる。たとえば骨軟化症はビタミンD欠乏をはじめとした種々の原因で骨の石灰化が障害され、非石灰化骨基質(類骨)が増加した病態である。本症では骨脆弱化のため、骨折を合併しやすい。また破骨細胞の異常が原因である大理石病は、古くから易骨折性を有することが知られている。

ビタミンDは骨吸収の抑制によって骨密度増加をもたらす薬剤であると考えられるが、ビスフォスフォネート製剤とくらべてその程度は小さく、また骨形成の抑制も少ないため、骨活性化が期待され、骨質改善をもたらす治療薬と考えられている。ステロイド性骨粗鬆症モデル

動物では骨コラーゲンの架橋パターンが劣化するのに対し、アルファカルシドールの投与群では、架橋数、架橋パターンを改善して骨質低下を防止すると報告されている³⁾。

ビタミンDの骨折予防効果

椎体骨折抑制効果

骨粗鬆症に対する活性型ビタミンD₃製剤の臨床効果については、臨床試験結果やそれにもとづいたシステムティックレビューで活性型ビタミンD₃製剤投与による骨折抑制効果が示されている(図1)⁴⁾。

欧米ではカルシトリオール[1,25(OH)₂D₃]が多く用いられ、その臨床効果が評価されてきている。1989年Gallagherら⁵⁾は1個以上の椎体骨折を有する62症例を対象に二重盲検比較試験をおこない、椎体骨折頻度が有意に低下したと報告している。Tilyardら⁶⁾は、椎体骨折症例432例を対象に3年間にわたって治療をおこなった結果、対照のカルシウム1,000mg投与群と比較して椎体骨

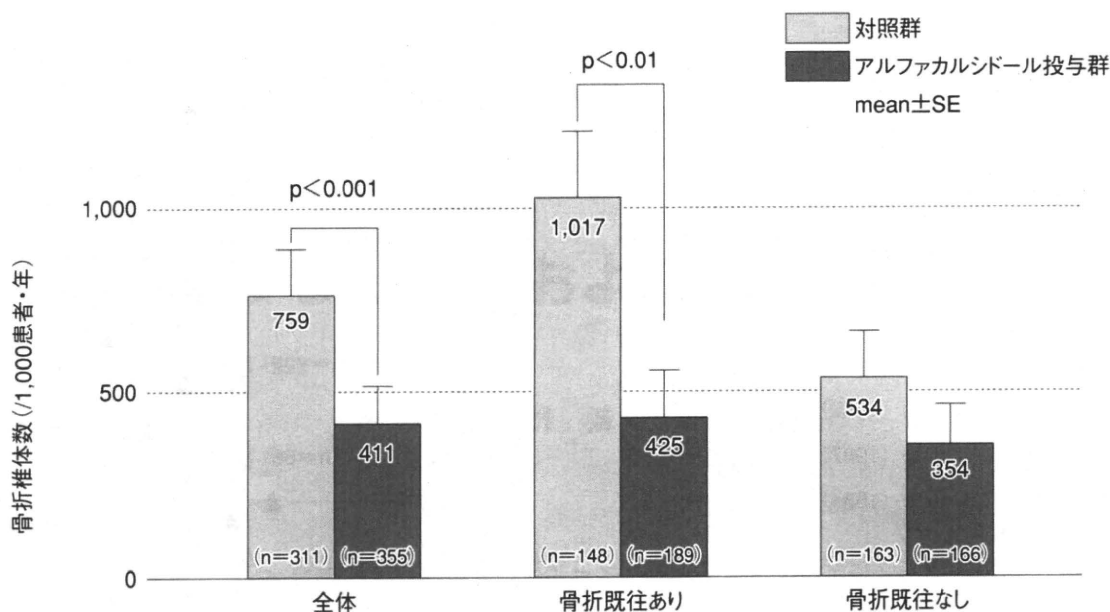


図2 アルファカルシドール投与群と無治療群の骨折発生頻度の比較
 アルファカルシドール1.0 μ g投与群で骨折発生が有意に減少し、無治療群と比較して骨折頻度が約40%に低下し、骨折頻度の増加が抑制された。(Hayashi Y et al, 1992⁷⁾より引用)

折の発生率が2年目で37%、3年目では31%に抑制されることを明らかにした。

わが国ではアルファカルシドール1 α (OH)D₃の臨床での使用経験がすでに20年以上に及び、骨折発生頻度を評価に含めた、多くの研究結果が発表されている。Hayashiら⁷⁾は多施設研究により、1,170例の骨粗鬆症患者のうち骨折評価例666例の椎体骨折発生頻度を解析している(図2)。その結果、骨折既往群のアルファカルシドール1.0 μ g投与群で骨折発生が有意に減少し、無治療群と比較して骨折頻度が約40%に低下し、加齢に伴う骨折頻度の増加が抑制されることを明らかとしている。さらに1994年Orimoら⁸⁾は1年間の二重盲検比較試験の結果、椎体骨折の有意な低下が得られることを報告している(図3)。

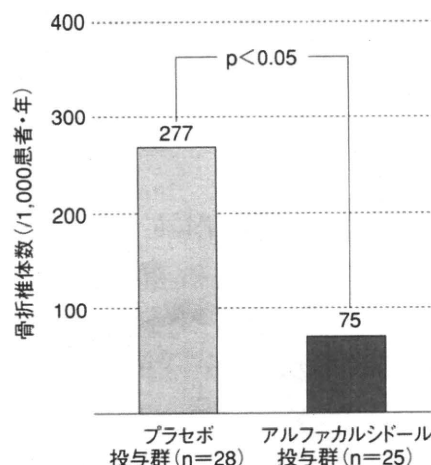


図3 プラセボを対照としたアルファカルシドールの骨折抑制効果
 1年間の二重盲検比較試験の結果、椎体骨折の有意な低下が得られた。(Orimo H et al, 1994⁸⁾より引用)

大腿骨近位部骨折抑制効果

骨粗鬆症性骨折のなかでも、大腿骨近位部骨折は患者の生活機能、QOL、生命予後のいずれにも悪影響をもたらすことが知られているため、臨床的に最も重要な位置を占める。したがって骨粗鬆症治療薬にはその予防効果が求められている。ビタミンDのうちコレカルシフェロールは、老人ホームの女性を対象にした3年間の臨床

試験の結果、大腿骨近位部骨折の発生を抑制した⁹⁾¹⁰⁾。一方で、有意な低下が観察されなかったという報告もある¹¹⁾。この2つの結果の差は、生活地域の日照時間の差や、選択した患者の活動性の違いによると説明されている。

活性型ビタミンD₃製剤による大腿骨近位部骨折の発

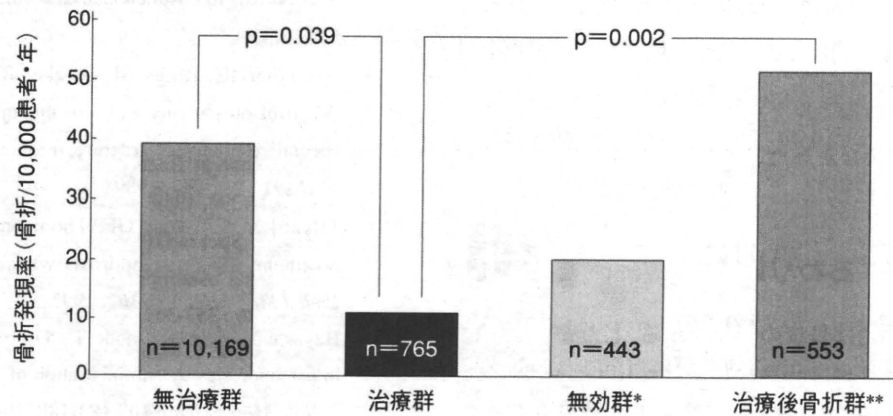


図4 活性型ビタミンD₃の大腿骨近位部骨折抑制効果

*：活性型ビタミンD₃を投与したが、用量不足もしくは投与期間が6ヵ月に達していない症例。 **：治療中止後に大腿骨近位部骨折を起こした症例。

治療群では、無治療群とくらべて、大腿骨近位部骨折の発生率が有意に低下し、無効群では大腿骨近位部骨折の発現率が治療群のほぼ2倍と多かった。

(Tanizawa T et al, 1999¹²⁾より引用)

生頻度抑制効果についての前向き検討結果はみられないが、観察研究ではその効果が示されている。Tanizawaら¹²⁾は佐渡島に住む65歳以上の女性[無治療群10,169名、治療群(カルシトリオールまたはアルファカルシドール)765名]を対象に、3年間の観察期間における投与状況と骨折発生状況について後ろ向き調査をおこなった。その結果、治療群では無治療群とくらべて大腿骨近位部骨折の発生率が有意に低下し、無効群(活性型ビタミンD₃は投与したが、用量や投与期間が十分でない症例)では大腿骨近位部骨折の発現率が治療群のほぼ2倍と多かった(図4)¹²⁾。治療後骨折群(治療中止後に大腿骨骨折を起こした症例)では治療群と比較して有意に大腿骨近位部骨折の発生率が高値であった。この結果は、活性型ビタミンD₃製剤は大腿骨近位部骨折を抑制するが、治療効果を得るためには適切な用量の薬剤を継続して使用することが重要であることを示している。

新しいビタミンD誘導体の力

最近、新たな骨粗鬆症治療薬としてeldecalcitol[1 α , 25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy)vitamin D₃]が開発された。この化合物はカルシトリオールの2 β 位にヒドロキシプロポキシル基が導入された、新しいビタミンD

誘導体である。ビタミンD結合蛋白に対して、カルシトリオールと比較して約4.2倍の強い親和性があり、そのため血中レベルが長時間維持される。一方で、ビタミンD受容体への結合能はカルシトリオールの約1/2と低い。これまでの基礎的、臨床的な検討の結果、高カルシウム血症を起こさない用量で強い骨作用をもたらすという特長がある。

後期第Ⅱ相試験では、ビタミンD不足を是正したうえで0.5 μ g、0.75 μ g、1.0 μ gの投与量により、219名の骨粗鬆症患者を対象に12ヵ月間にわたって治療が継続された¹³⁾。その結果、腰椎骨密度はプラセボ群で0.7%の低下がみられたのに対して、0.5 μ g投与群では2.2%、0.75 μ g投与群では2.6%、1.0 μ g投与群では3.1%の増加が観察された。さらに、大腿骨近位部骨密度も0.75 μ gおよび1.0 μ g投与群で、プラセボ群と比較して有意な増加がみられた。骨代謝マーカーでは、骨吸収マーカーが用量依存的に低下し、骨吸収抑制作用により骨密度増加をもたらすことから、本剤には骨折予防効果があるものと、その臨床試験結果が注目されていた。最近、第Ⅲ相骨折試験が終了し、その速報結果がリリースされている(中外製薬ホームページ)¹⁴⁾。それによれば1,087名の骨粗鬆症例を対象に3年間の二重盲検比較試験をおこなった結果、eldecalcitol投与群では、対照薬のアルファカルシドール

投与群と比較して、有意に骨折発生頻度の低下が認められ、骨折予防効果に関する優越性が証明された。また本剤の安全性は対照薬であるアルファカルシドールと同様で、特有のものは認められなかったことも報告されている。

おわりに

骨粗鬆症の治療目的は骨折の予防である。したがって、骨粗鬆症治療薬には骨折予防効果が求められる。ビタミンDの骨折予防効果は、過去には否定的な意見もあったものの、最近の臨床試験の結果やメタアナリシスから、確立されたといえる。わが国における現在の骨粗鬆症治療薬はビスフォスフォネート製剤をはじめとした骨吸収抑制剤が中心となっている。活性型ビタミンD₃製剤は投与後の骨代謝マーカーの推移から、主として骨吸収抑制によって骨密度増加をもたらす薬剤であると考えられるが、骨形成の抑制は少なく、骨活性化が期待できる治療薬といえる。さらに、新しいビタミンD誘導体であるeldecalcitolは大規模臨床試験で骨折防止効果が確認され、その臨床応用が待たれている。



文 献

- 1) Sakuma M, Endo N, Oinuma T : Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture. *J Bone Miner Metab* **25** : 147-150, 2007
- 2) Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A *et al* : Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women : Extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* **9** : 265-275, 1994
- 3) 斎藤充, 曾雌茂, 早川直彦ほか : ステロイド投与により惹起されるラット骨質の低下に対する活性型ビタミンD₃の予防的投与の効果. 第24回日本骨代謝学会プログラム抄録集 : 152, 2006
- 4) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B *et al* : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII : Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing

osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* **23** : 560-569, 2002

- 5) Gallagher JC, Riggs BL, Recker RR *et al* : The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency. *Proc Soc Exp Biol Med* **191** : 287-292, 1989
- 6) Tilyard MW, Spears GF, Thomson J *et al* : Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* **326** : 357-362, 1992
- 7) Hayashi Y, Fujita T, Inoue T : Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1 α -hydroxy-vitamin D₃. *J Bone Miner Metab* **10** : 184-188, 1992
- 8) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y *et al* : Effects of 1 α -hydroxy-vitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* **54** : 370-376, 1994
- 9) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F *et al* : Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* **327** : 1637-1642, 1992
- 10) Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD *et al* : Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* **308** : 1081-1082, 1994
- 11) Lips P, Graafmans WC, Ooms ME *et al* : Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* **124** : 400-406, 1996
- 12) Tanizawa T, Imura K, Ishii Y *et al* : Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatments in the prevention of hip fractures : a retrospective study. *Osteoporos Int* **9** : 163-170, 1999
- 13) Matsumoto T, Miki T, Hagino H *et al* : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 5031-5036, 2005
- 14) 中外製薬 : http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/chugai_top.jsp

はぎの・ひろし

萩野 浩 鳥取大学医学部保健学科 教授

専門は、代謝性骨疾患、リウマチ性疾患。

Insufficiency fracture at the distal diaphysis of the radius after synovectomy combined with the Sauvé-Kapandji procedure in a patient with rheumatoid arthritis

Keita Nagira · Hiroshi Hagino · Yasutsugu Yamashita · Yuji Kishimoto · Ryota Teshima

Received: 11 November 2009 / Accepted: 30 March 2010 / Published online: 12 May 2010
© Japan College of Rheumatology 2010

Abstract We report here a rare case of insufficiency fracture at the distal diaphysis of the radius in a patient with rheumatoid arthritis (RA) after synovectomy combined with the Sauvé-Kapandji procedure. A 71-year-old woman who had been diagnosed with RA had been consecutively treated with several disease-modifying anti-rheumatic drugs. She had undergone synovectomy of the right wrist combined with the Sauvé-Kapandji procedure, due to a tendon rupture, 2 years before the current presentation (first visit). Although she had not experienced any recent trauma, the wrist pain had increased after she had lifted up the bedding at the funeral of her friend about 1 month prior to her first visit. Radiographs of her right wrist taken at the second visit showed a fracture at the distal diaphysis of the radius at the level of the excision osteotomy of the distal ulna; however, no displacement of the distal fragment was observed. We immobilized her forearm in a long-arm cast. However, after 3 weeks of cast immobilization, a displacement of the distal fragment was observed. A manual reduction of the displacement was performed and the arm was again immobilized in a long-arm cast. However, 1 week later, a displaced distal fragment was again observed. Subsequently, she received an

open reduction and internal fixation using a volar locking plate and screws with an autologous iliac crest bone graft. Bone union was completed by 8 months following the operation.

Keywords Insufficiency fracture · Distal diaphysis of the radius · After synovectomy · Sauvé-Kapandji · Rheumatoid arthritis

Introduction

Synovectomy of the wrists is usually effective as a treatment for rheumatoid arthritis (RA). It relieves the continual pain and swelling and is effective in preventing deformities of the wrist joints [1–3]. We report here a rare case of insufficiency fracture at the distal diaphysis of the radius occurring after synovectomy combined with the Sauvé-Kapandji procedure in a patient with RA.

Case report

A 71-year-old woman who had been visiting our hospital complained of right wrist pain. Following a diagnosis of RA at the age of 52, she had been consecutively treated with several disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): auranofin, sodium aurothiomalate, bucillamine, methotrexate, salazosulfapyridine, D-penicillamine, actarit, and mizoribine. She had suffered from interstitial pneumonia caused by methotrexate. Due to increased disease activity, her DMARD treatment regimen was changed to leflunomide. She had also been receiving corticosteroid therapy with prednisolone 5 mg once a day since she was 58 years old. Anti-osteoporosis therapy with alfacalcidol

K. Nagira · Y. Yamashita · Y. Kishimoto · R. Teshima
Department of Orthopedic Surgery,
Tottori University Faculty of Medicine,
Tottori, Japan

H. Hagino (✉)
School of Health Science and Rehabilitation Division,
Tottori University Faculty of Medicine, Yonago,
Tottori 683-8503, Japan
e-mail: hagino@med.tottori-u.ac.jp

had also been started at the same age, and risedronate was started when she was 67 years of age; both these agents were being taken at the time she presented (first visit).

Her radiographic stage was Larsen III and Steinbrocker's functional class was III. She had undergone arthroscopic synovectomy of both knees 5 years previously, and synovectomy of the right wrist combined with the Sauvé-Kapandji procedure had been performed 2 years previously due to a tendon rupture. The joint swelling in the right wrist was attenuated after the synovectomy. She did not use her upper arm frequently in daily living, did not push upwards with the arm, and did not carry heavy things. Although she had not experienced any recent trauma, the wrist pain had increased after she had lifted up the bedding at the funeral of her friend about 1 month before presentation. We considered the tenderness and tissue swelling of her right wrist joint to be due to RA. However, the pain continued and became severe, and she revisited our hospital the following week. Right wrist radiographs taken at the second visit showed a fracture at the distal diaphysis of the radius at the level of the excision osteotomy of the distal ulna, but no displacement of the distal fragment was observed (Fig. 1). A laboratory examination just after the fracture showed a serum erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 38 mm/h, C-reactive protein level of 1.2 mg/dl, rheumatoid factor level of 48.1 IU/ml, matrix metalloproteinase-3 level of 105 ng/ml, and NTX level of 27.1 nmol BCE/mmol CRE. Bone mineral density (*T* score) was -4.1 at the distal one-third of the radius and -1.9 at the lumbar spine (L2–4).

We immobilized her forearm in a long-arm cast; however, a displacement of the distal fragment was observed after 3 weeks of cast immobilization. A manual reduction of the displacement was performed and the arm was immobilized again with a long-arm cast; however, the distal fragment was again observed to be displaced 1 week later. Subsequently, she received an open reduction with an

internal fixation, using a volar locking plate and screws with an autologous iliac crest bone graft. A short-arm cast was applied after the surgery.

Radiographs showed slight ulnar and volar displacements until 8 weeks after the surgery (Fig. 2). At that time callus formation was observed and the cast was changed to a wrist support splint. We started administering a biological agent (etanercept) without methotrexate beginning 7 months after the surgery. At this time NTX was decreased to 15.7 nmol BCE/mmol CRE. Bone union was completed 8 months after the operation. Range of motion of the right wrist was 20° palmar-flexion and 40° dorsiflexion without pain during motion 1 year after the fracture.

Discussion

Here we report a case of a fracture at the distal diaphysis of the radius just collateral to the site of an ulnar excisional osteotomy. To the best of our knowledge, this is the first report of a fracture of the distal radius following synovectomy of the wrist combined with the Sauvé-Kapandji procedure.

The fracture in our patient appeared to be a stress fracture which had occurred as a result of repeated load on the bone [4]. Stress fractures are divided into two groups: fatigue fractures, which occur in normal bones and are caused by abnormal stress, and insufficiency fractures, which occur in weak bones with diminished elasticity, including those with osteoporosis [5–8]. In our patient, because bone density at the distal radius was considerably lower than normal and the patient had not suffered any apparent trauma before the fracture, it was considered to be an insufficiency fracture. Because the wrist pain had increased after she had lifted the bedding at the funeral of

Fig. 1 Sequential radiographic changes after insufficiency fracture of the distal radius. **a** At the second visit, **b** 3 weeks after second visit, **c** immediately after reduction, **d** 1 week after reduction

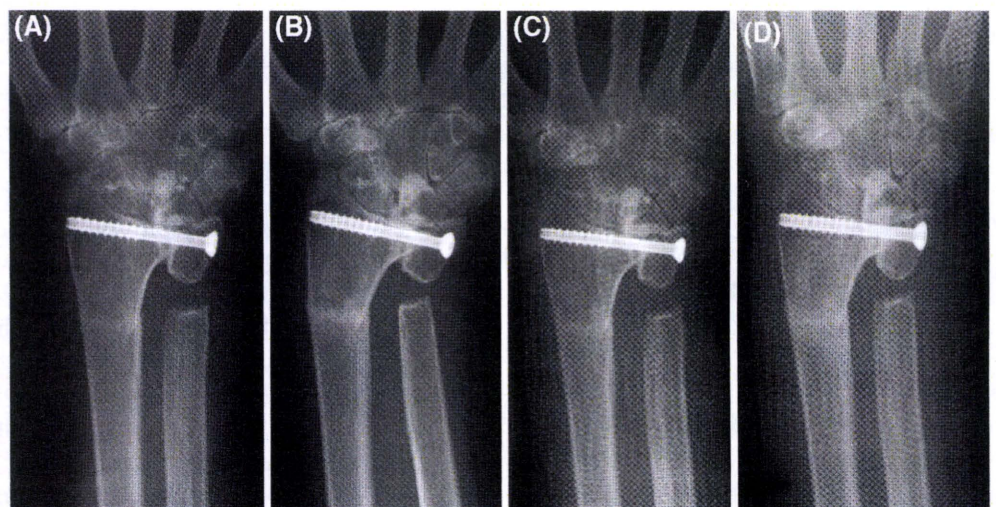
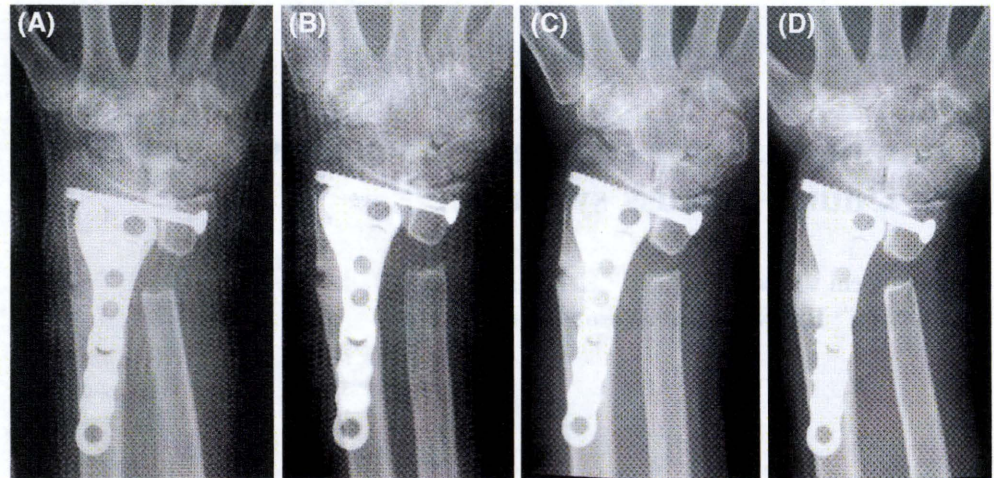


Fig. 2 Sequential radiographic changes after osteosynthesis. **a** Immediately after the operation, **b** 5 weeks after the operation, **c** 3 months after the operation, **d** 9 months after the operation



her friend, we speculate that the bending stress was mainly responsible for damaging her forearm. Although she was receiving anti-osteoporosis therapy, immobilization of her right hand, in addition to corticosteroid administration, enhanced localized osteoporosis in terms of both bone mass and bone quality. Cumulative minor traumas without ulnar support during her daily life may have caused the stress fracture with such impaired bone status.

Synovectomy usually relieves wrist pain and improves forearm function, and increases the bone mineral density of the distal radius as a result [9]. However, in the present patient, an insufficiency fracture occurred 2 years after a synovectomy, probably because of persistent moderate disease activity and bone fragility. Because methotrexate was not able to be administered due to interstitial pneumonia, a biological agent was not being used in this patient before the fracture. Such fractures might be avoided by better control of disease activity and early use of biological agents to diminish synovial proliferation.

Conflict of interest statement None.

References

1. Clayton ML, Fetic DC. The wrist in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop*. 1975;106:192–7.
2. Chantelot C, Fontaine C, Flipo RM, et al. Synovectomy combined with the Sauvé-Kapandji procedure for the rheumatoid wrist. *J Hand Surg*. 1999;24:405–9.
3. Hagino H, Teshima R, Naniwa S, Otsuki K. Comparative study on Sauvé-Kapandji and Darrach procedures in synovectomy for rheumatoid wrists. *Mod Rheumatol*. 1999;9:365–72.
4. Pentecost RL, Murray RA, Brindley HH. Fatigue, insufficiency, and pathologic fractures. *J Am Med Assoc*. 1964;187:1001–4.
5. Resnick DR, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: Saunders; 1955. p. 2580–3.
6. Cooper KL, Beabout JW, Swee RG. Insufficiency fracture of the sacrum. *Radiology*. 1985;156:15–20.
7. Goergen TG, Resnick D, Riley RR. Posttraumatic abnormalities of the pubic bone simulating malignancy. *Radiology*. 1978;126:85–7.
8. Vanhoof J, Landewe S, Vandevenne J, et al. An exceptional radiographic presentation of bilateral insufficiency fractures of the proximal tibia in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:277–9.
9. Teshima R, Hagino H, Kishimoto H, Yamamoto K. Radial and lumbar bone mineral density after wrist synovectomy in rheumatoid arthritis: a minimum 2-year follow-up in 10 unilaterally operated patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;118:78–80.

1. 骨粗鬆症（大腿骨近位部骨折，脊椎骨折）

萩野 浩*
はきの ひろし

- 骨粗鬆症は骨脆弱化だけでは臨床症状を伴わないが，骨折を発症すると生活機能をいちじるしく障害する。
- 骨脆弱化と転倒の両者が骨折発生に関与する。
- 骨粗鬆症の薬物治療を開始する目安には診断基準と脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準が用いられる。
- 転倒防止，骨脆弱性の改善（骨粗鬆症治療），転倒時衝撃緩衝剤（ヒッププロテクター）が骨折予防の柱である。

Key Words 骨粗鬆症，大腿骨近位部骨折，脊椎骨折，脆弱性骨折，FRAX®

はじめに

骨粗鬆症はロコモティブシンドロームの原因となる代表的な疾患である。本症は高齢者での発生率が高く，わが国では現在1100万人程度が罹患していると考えられている¹⁾。骨粗鬆症は「沈黙の疾患」と呼ばれ，骨脆弱化が進行しただけでは臨床症状を伴わない場合も多い。しかしながら骨折を併発すると，移動能力をはじめとした高齢者の生活機能がいちじるしく障害される。さらにひとたび骨折を生じると，新たな骨折のリスクが高まり，骨折を繰り返す，いわゆる「負の連鎖」をきたし，機能障害が急速に進行することとなる。したがって，骨粗鬆症の診断・治療の目的は骨折予防であり，診断では骨折リスクの的確な評価が求められ，治療では骨折予防効果が確認されている治療法を選択することが大切である。

□ 骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は“低骨量と骨梁構造の悪化が特徴で，その結果，骨の脆弱性が亢進し，骨折しやすい状態にある全身的な骨疾患（第4回国際骨粗鬆症シンポジウム1993）”と定義される。臨床症状を有していなくても骨脆弱化が認められれば骨粗鬆症と診断される。これは本症が骨折を発症する以前に診断されるべきであるという考えに基づくものであり，たとえば，高血圧症では無症状であっても脳卒中が発症する以前に，その予防を目的に治療が開始される必要があるのと同じである。した

がって骨折や腰背部痛を有していなくても，骨脆弱化があれば骨粗鬆症と診断される。さらに骨密度以外の要因も骨折リスクに関与することが明らかとなり，2000年に米国国立衛生研究所（NIH）で開催されたコンセンサス会議で，骨粗鬆症は“骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患”と修正，“骨強度”は骨密度と骨質の2つの要因からなり，骨密度は骨強度の約70%を説明するとされた。

本症は閉経や加齢のみが背景の原発性骨粗鬆症と，原因疾患のある続発性骨粗鬆症とに分類され，原発性骨粗鬆症は閉経後骨粗鬆症と男性における骨粗鬆症とに分けられる（表1）¹⁾。

□ 脆弱性骨折

骨粗鬆症を背景として発生する骨折は脆弱性骨折と呼ばれ，交通事故などの大きな外力ではなく，軽微な外力で発生した骨折を指す。「軽微な外力」というのは一般的には転倒など通常の日常生活動作で発生したものと考えられるが，その基準が決

表1 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症（退行期骨粗鬆症）

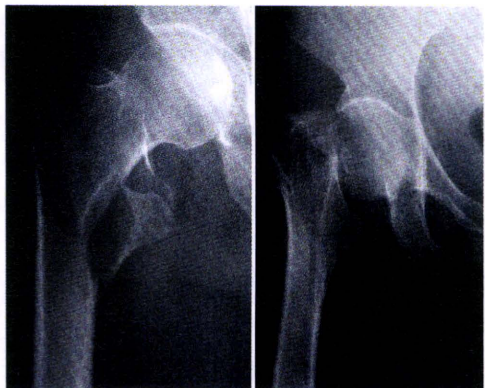
閉経後骨粗鬆症
男性における骨粗鬆症

続発性骨粗鬆症

（折茂 肇：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，東京，2007より引用）

*鳥取大学医学部保健学科，鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部

転子部骨折
(いわゆる外側骨折)



頸部骨折
(いわゆる内側骨折)

図1 大腿骨近位部骨折

められている訳ではない。骨強度がある程度保たれていても、外力が大きければ骨折に至り、逆に、骨脆弱性が高まっても、転倒などの外力が全く加わらなければ、骨折には至らない。したがって骨脆弱化と転倒の両者が骨折発生に関与する。

1. 骨粗鬆症と骨折発生の関係

骨密度減少と骨折発生との関係について、平均10.4年間にわたって前向きに調査した結果では、大腿骨近位部骨折、手関節部骨折、脊椎骨折、上腕骨骨折、肋骨骨折、骨盤骨折、下腿骨折など、調査した骨折のほとんどが骨密度の減少と有意な関係があった²⁾。しかし実際に高齢者で発生頻度が高いのは、脊椎骨折、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位部骨折(前腕骨折)、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折(恥座骨骨折)である。このうち最も発生率が高く患者数が多いのが脊椎骨折と大腿骨近位部骨折(図1)である。

2. 転倒と骨折発生の関係

秋田県の農村における在宅高齢者を対象に調査した結果では、転倒後に生じる外傷の頻度は、54~70%程度で、このうち6~12%程度が骨折に至り、その1/4程度が大腿骨近位部骨折であった³⁾。海外での報告によれば、75歳以上の336例(在宅)を1年間追跡した調査では、108例(32%)が1回以上転倒し、このうち24%に重度の外傷を生じ、6%に骨折が発生した⁴⁾。

骨折した患者を対象に転倒によって骨折が起こったかどうかを聞き取り調査した結果では、大腿骨近位部骨折のうちの92%、橈骨遠位部骨折(前腕骨折)では96%の症例で転倒が骨折発生

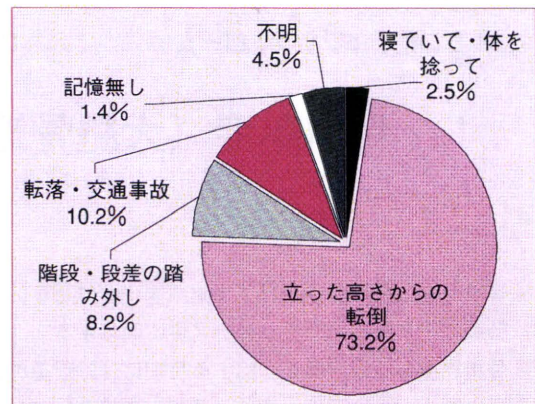


図2 大腿骨近位部骨折の受傷原因 (Committee for Osteoporosis Treatment of the Japanese Orthopaedic Association: Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop 9 1-5, 2004 より引用)

日本整形外科学会が行った平成10年から12年までに発生した110,747例の集計結果。立った高さからの転倒が原因全体の3/4を占め、「不明」や「記憶無し」を除けば90%以上の症例で転倒が原因であった。

の原因となっていた⁵⁾。日本整形外科学会が行った全国調査によれば、110,747例(35歳以上)の大腿骨近位部骨折の原因は、立った高さからの転倒が原因全体の3/4を占め、「不明」や「記憶無し」を除けば、90%以上が転倒を原因として骨折が発症していた(図2)⁶⁾。大腿骨近位部骨折では屋内で受傷した患者が約70%を占め、90歳以上の超高齢者では85%に達する⁶⁾。

3. 骨折発生率

脊椎骨折は転倒後に背部痛を主訴として受診する症例と、はっきりとした外傷が無い症例とがあり、中には症状を伴わない例もみられる。症状を有する骨折を「臨床骨折」と呼び、無症状の骨折と区別している。腰背部痛のような症状を有して骨折が診断されるのは全体の1/3程度であると考えられ⁷⁾、その他は患者自身が骨折を自覚しない間に脊椎変形が進行して、徐々に腰痛を生じる。したがって、四肢の骨折のように発生時期を特定することが困難なため、脊椎骨折ではこれまで主として有病率が検討されてきた。わが国での有病率は60歳代で7.6~14%、70歳代で37~45%と報告されている。発生率についての調査は少ないが、女性では70歳代で人口10万人当たり年間約

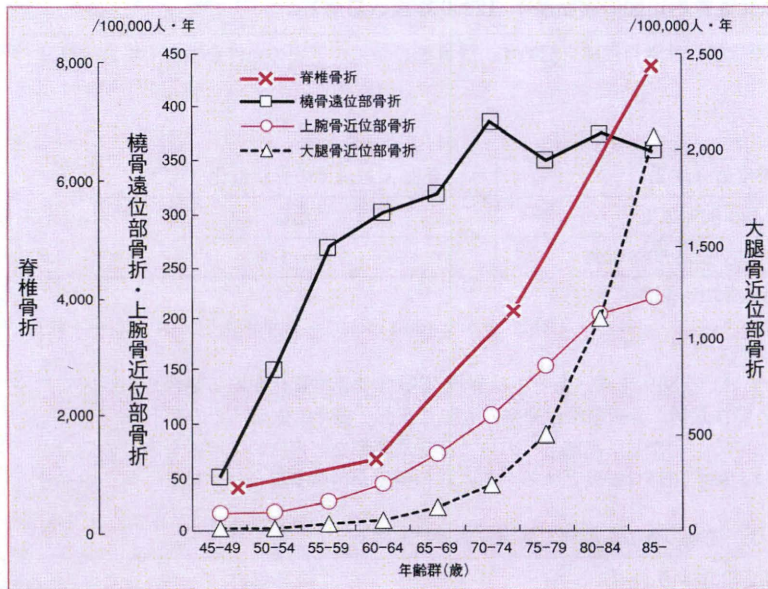


図3 骨折の年齢階級別発生率(女性)

値は人口10万人当たりの年間発生数。脊椎骨折の発生率が最も高く、加齢とともに上昇する。大腿骨近位部骨折は70歳最大後半から発生率が高くなり、指数関数的に上昇する。これに対して橈骨遠位部骨折は50歳代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ない。

(Fujiwara S, et al.: J Bone Miner Res, 18: 1547-1553, 2003, Hagino H, et al.: Osteoporos Int 20: 543-548, 2009より引用, 作成)

4,000, 80歳代で約8,400に達する(図3)⁸⁾。

大腿骨近位部骨折の発生率は70歳代後半から高くなり、その後、指数関数的に上昇し、85~89歳では、年間人口10万人当たり2,000以上に、90歳以上では2,900に達する(図3)⁹⁾。これに対して橈骨遠位部骨折は50歳代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ないという特徴があり、上腕骨近位端骨折は80歳以上で発生率が上昇する(図3)。これは転倒時に手をつけて防御できるかどうかの違いによると考えられ、前期高齢者では転倒時に反射的に手をつけて、橈骨遠位部骨折を生じるのに対して、後期高齢者では転倒時に手での防御ができず、大腿骨近位部や肩関節を直接受傷して、同部の骨折を発症する。

4. 予後

① 生活機能の低下

脊椎骨折のない高齢者で、1日以上臥床するのは4%程度、1週間以上活動が制限されるのが13%程度であるのに対して、1つでも脊椎骨折を生じるとそれぞれ19%、36%、骨折が2カ所以上になると、42%、69%と高くなる¹⁰⁾。

大腿骨近位部骨折について、国内158施設で治療された10,992例を対象とした大規模調査によれば、日常生活動作(ADL)が自立していた症例(介護保険主治医意見書分類でJおよびA)は骨折前に87%であったが、骨折後1年で50%

に低下していた¹¹⁾。これまでの調査結果から、大腿骨近位部骨折後の能力低下には年齢、受傷前の歩行能力、認知症の程度が影響を及ぼすことが知られている。

② 生命予後

脊椎骨折は生命予後を低下させることが知られている。Kadoらによる大規模コホート研究から、少なくとも1椎体の骨折が発生した女性では、椎体骨折のない女性に比べて、死亡率が32%も高くなることが明らかとなっている¹²⁾。

大腿骨近位部骨折の受傷1年後の生存率は約90%と報告されている¹¹⁾。大腿骨近位部骨折例では受傷後3ヵ月から半年までの死亡率が高く、それ以後も生存率は一般人口より低値である。生命予後に影響を与える因子として、年齢、性別(女性の方が良好)、認知症の有無、合併症の有無、退院時の歩行能力が挙げられる。

□ 骨粗鬆症の診断

骨粗鬆症の診断の目的は、骨折リスクが高い症例を捉えて、効率のよい骨折防止につなげることである。現在、骨粗鬆症の薬物治療を開始する目安には診断基準のほか、脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準、骨折リスク評価ツール(WHO)がある。

表2 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 (注1) あり

Ⅱ. 脆弱性骨折なし

	骨密度値 (注2)	脊椎 X 線像での骨粗鬆化 (注3)
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 (young adult mean) : 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線像で骨粗鬆化がある場合）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判断さ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。
 注3 脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

(折茂 肇, 他: 日骨代謝誌 18: 18-24, 2001 より引用)

1. 診断基準

わが国の診断基準は1995年に現在の形となり、1996年に%YAM (young adult mean, 若年成人平均値: 20～44歳) が採用され、2000年改訂版が現在まで用いられている(表2)¹³⁾。この基準では、骨密度がYAMの80%未満で脆弱性骨折を有する場合と、70%未満の場合に骨粗鬆症と診断される。脆弱性骨折の既往があると、骨折発生のリスクが4～5倍高まることが知られているため、骨折の有無による2段階の骨密度基準値が設定されている。

骨密度測定法にはX線を用いその透過性から骨ミネラル量を測定する測定法と、超音波を用いた測定法がある。二重エネルギーX線吸収測定法(dual-energy X-ray absorptiometry: DXA)は、骨密度評価法として現在もっとも広く使用されている測定法で、腰椎や大腿骨近位部、前腕骨が主な測定部位である。骨粗鬆症の診断に当たっては、大腿骨頸部あるいは腰椎の測定が優先される¹⁾。ここで注意しなければならないのは、測定部位によって骨密度減少が異なるということである。測定部位によって海綿骨の占める割合が違うことや、生活習慣(手をよく使う、よく歩くなど)の影響のために、個体によって骨密度分布に差がある。したがって、腰椎骨密度測定では骨粗

鬆症と診断されるにもかかわらず、前腕骨や踵骨などの末梢骨の骨密度は正常と判定される場合があることを知っておく必要がある。

2. 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

骨密度の低下や脆弱性骨折既往のほかにも、骨折発生には種々のリスクファクターが関与する。そこで、それらのリスクファクターを含めて骨折リスクを評価した「脆弱性骨折予防のための薬物療法開始基準」が発表されている(表3)¹⁾。

3. FRAX[®]

昨年、WHOが骨折評価ツール(FRAX[®])を発表した(図4)¹⁴⁾。これは骨密度、年齢、身長・体重、既存骨折の他、両親の大腿骨近位部骨折の既往、喫煙、飲酒といったリスクファクターを加え、10年間の骨折発生リスク(%)を算出するものである。脊椎骨折や四肢骨折などの主な骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折の発生リスクが求められる。米国では骨量減少例において、FRAX[®]で10年間の大腿骨近位部骨折発生リスクが3%以上または主な骨粗鬆症性骨折発生リスクが20%以上の症例を治療開始の目安にしている。また英国ではFRAX[®]で算出される発生リスクから、年齢ごとに骨密度測定の適応を定めている。我が国ではFRAX[®]の値に基づく治療開始に

計算ツール

10年以内の骨折発生リスクをBMDがある場合と無い場合について計算するために、次の質問に回答してください

Weight Conversion:

pound:

Height Conversion:

inch:

国名: 日本 名前/ID: 危険因子に関して ⓘ

入力項目:

1. 年齢(40-90歳)あるいは誕生日	10. 続発性骨粗鬆症 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
年齢: 誕生日: <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	11. アルコール摂取(1日3単位以上) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
2. 性別 <input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	12. 大腿骨頸部BMD (g/cm ²)
3. 体重(kg) <input type="text"/>	<input type="text"/> DXAを選びなさい
4. 身長(cm) <input type="text"/>	<input type="button" value="取り消し"/> <input type="button" value="計算する"/>
5. 骨折歴 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
6. 両親の大腿骨近位部骨折歴 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
7. 現在の喫煙 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
8. 糖質コルチコイド <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
9. 関節リウマチ <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	

図4 FRAX®のホームページ¹⁴⁾

(http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_JP.jsp?locationValve=3)

表3 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

I 脆弱性既存骨折がない場合

- 1) 腰椎, 大腿骨, 橈骨, または中手骨 BMD が YAM 70% 未満.
- 2) YAM 70% 以上 80% 未満の閉経後女性および 50 歳以上の男性で, 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のいずれか 1 つを有する場合*.

II 脆弱性既存骨折がある場合 (男女とも 50 歳以上)

* 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は骨折のリスクを約 2 倍に上昇させる.

(折茂 肇: 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, 東京, 2007 より引用)

関してのコンセンサスは現時点では得られていない.

□ 骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症治療の目的は「骨折の予防」であり, その戦略は転倒防止, 骨脆弱性の改善 (骨粗鬆症治療), 転倒時衝撃緩衝剤 (ヒッププロテクター) の使用の 3 つに分かれる.

1. 転倒防止

転倒の危険因子は身体機能の低下に起因する内的因子と, 居住環境などに起因する外的因子とに分けられる. 内的因子には, 神経系, 循環器系, 筋骨格系, 視覚—認知系の種々の疾患が挙げられる. さらに薬物にも転倒リスクを高めるものがある. 外的因子には滑りやすい床, 電気製品のコード, 階段や風呂の手すりの不備といった住宅環境が挙げられる. 転倒防止には, これらの内的・外的因子を取り除く努力が必要である.

最近, 1 日 3 回の開眼片足立ち運動や四頭筋訓練を虚弱高齢者に指導することで, 転倒頻度を有意に減少したと報告され, 運動療法のなかでもバランス訓練が最も重要であることが判明している. また転倒防止には単一の介入での効果は低く, 個別の評価と包括的な介入が必要である.

2. 骨脆弱性の改善

骨脆弱性の改善方法には, 食事療法, 運動療法, 薬物療法がある. 上述の診断基準や脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準を満たす例では, 運動療法や食事療法のみでは十分でなく, 薬物療法が必要となる. 薬剤の選択は対象症例の骨折リスクの程度と治療薬の骨折予防効果に基づいて決定

される。

骨粗鬆症の治療に用いられる薬剤はその作用機序から、破骨細胞の骨吸収を抑制する骨吸収抑制剤と、骨芽細胞の骨形成を促進する骨形成促進剤とに分類される。現在は骨吸収抑制剤が治療薬の主流となっている。このうち、骨折予防効果について高いレベルのエビデンスを有する薬剤は、アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロネート、ラロキシフェン、エストロゲンである¹⁾。

3. 転倒時衝撃緩衝剤（ヒッププロテクター）の使用

ヒッププロテクターは転倒時の大腿骨近位部への衝撃を和らげる目的で、下着の太もも部に衝撃緩衝材を入れたものである。個々の症例をランダム化した試験ではその有効性はなく、施設ごとにランダム化した試験では有意な骨折予防効果が証明されている。最近わが国で行われた試験では、やせた症例や転倒既往例といった大腿骨近位部骨折リスクの高い例を対象にした場合のみ有効であった¹⁵⁾。

まとめ

一度骨折すると非骨折患者に比較して、骨密度や年齢を補正しても、再度骨折するリスクが4～5倍上昇することが知られている。したがって、骨折患者では骨粗鬆症の薬物療法が必要となるが、実際に骨折後に骨粗鬆症治療薬が投与されている割合はきわめて低い。最近、大腿骨近位部骨折例を対象に年1回ビスフォスフォネート（ゾレドロネート）の静脈内注射を行うと、死亡率が有意に低下することが明らかとなった¹⁶⁾。この研究結果は骨粗鬆症の治療を行うことで、死亡率を低下させることができることを示した画期的なものである。骨折治療後の症例に対する再骨折防止の取り組みが喫緊の課題である。

文 献

- 1) 折茂 肇：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、東京、2007

- 2) Stone KL, Seeley DG, Lui LY : BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types : long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 18 : 1947-1954, 2003
- 3) 安村誠司, 芳賀 博, 永井晴美 : 地域の在宅高齢者における転倒発生率と転倒状況. *日本公衆衛生雑誌* 38 : 735-742, 1991
- 4) Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF : Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319(26) : 1701-1707, 1988
- 5) Cummings SR, Nevitt MC : Non-skeletal determinants of fractures : the potential importance of the mechanics of falls. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int* 4 Suppl 1 : 67-70, 1994
- 6) Committee for Osteoporosis Treatment of the Japanese Orthopaedic Association. : Nationwide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop* 9 1-5, 2004
- 7) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 348 : 1535-1541, 1996
- 8) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. : Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18 : 1547-1553, 2003
- 9) Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, et al. : Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int* 20 : 543-548, 2009
- 10) Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. : The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function : a prospective study. *Ann Intern Med* 15 : 793-800, 1998
- 11) Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al. : Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. *J Orthop Sci* 11 : 127-134, 2006
- 12) Kado DM, Duong T, Stone KL, et al. : Incident vertebral fractures and mortality in older women : a prospective study. *Osteoporos Int* 14 : 589-594, 2003
- 13) 折茂 肇, 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 : 18-24, 2001
- 14) FRAX® 日本語サイト : (http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_JP.htm)
- 15) Koike T, Orito Y, Toyoda H, et al. : External hip protectors are effective for the elderly with higher-than-average risk factors for hip fractures. *Osteoporos Int* 20 : 1613-1620, 2009
- 16) Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. : Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 357 : nihpa40967, 2007

総説

骨粗鬆症

萩野 浩

総説

骨粗鬆症

萩野 浩

はじめに

骨粗鬆症の疾患概念は古く、1941年にAlbrightが“Postmenopausal osteoporosis: Its clinical feature”と記載したに始まる¹⁾。しかしながら本疾患の定義や診断基準についてのコンセンサスが得られたのは15年余り前である。現在、わが国では約1100～1200万人の骨粗鬆症患者が存在すると推計されている。この推計は、一般人口における骨密度分布とわが国における年齢別の人口構成から算出した数値である。人口構成のさらなる高齢化にともなって、わが国では今後本疾患の患者数が急増すると予想される。

本号では骨粗鬆症についてその病態、診断、治療、予防について、現時点でのコンセンサスを述べる。次回には重症心身障害児における骨脆弱化の問題点について述べる予定である。

定義

1980年代までは骨粗鬆症の定義は確立しておらず、骨折を有する症例を骨粗鬆症とすることを提唱する学者もあった。本症の定義については1993年に香港で開催された第4回国際骨粗鬆症シンポジウムで、「低骨量と骨梁構造の悪化が特徴で、その結果、骨の脆弱性が亢進し、骨折しやすい状態にある全身的な骨疾患」とようやくコンセンサスが得られるに至った。これは本症が骨折を発生する以前に診断されるべきであるという考えに基づくものである。例えば、糖尿病では無症状であっても心血管イベントが発生する前に、また高血圧では脳血管障害を発生する前に、その予防を目的に治療が開始される必要があるのと同じである。したがって骨折や腰背部痛を有していなくても、骨脆弱化があれば骨粗鬆症と診断される。さらに骨密度以外の要因も骨折リスクに関与することが明らかとなり、2000年に米国国立衛生研究所(NIH)で開催されたコンセンサス会議で、骨粗鬆症は“骨強度の低下を特徴とし、

骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患”と修正された。「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度の約70%を説明することも示された。

病態

1) 骨量減少

骨は1型コラーゲンを中心とした骨基質(類骨)にハイドロキシアパタイトが沈着して石灰化骨となる。骨粗鬆症は、骨の量的な減少が見られるが石灰化は正常で、この点から石灰化が障害されて類骨の割合が増加する骨軟化症やくる病とは区別される(図1)。しかしながら実際には両者が混在する病態も多い。

骨粗鬆症は20歳代までに獲得する最大骨量が少ないことと、成人後の骨形成と骨吸収のインバランスによって骨量が減少することによって発症する。最大骨量とは文字通り生涯のうちで最大となる骨量で、その獲得には遺伝的要因、成長期の栄養・運動、内分泌ホルモンなどが関与する(図2)。一方、成長後にはさまざまな原因から骨形成と骨吸収がインバランスを生じ骨量が減少する。骨は生涯にわたって骨リモデリングと呼ばれる新陳代謝を繰り返している。リモデリングとはマクロでの骨の形態は変化しないで、顕微鏡的なレベルで、既存の古い骨が破骨細胞によって吸収され、その部位に骨芽細胞によって新しい骨が添加される変化を指す(図3)²⁾。リモデリングに要する時間は破骨細胞形成と骨吸収期が10～14日、逆転相が10日、骨形成相が90日程度とされており、年間に2～10%の骨が更新される³⁾。

成人後の骨リモデリングにインバランスを生じるのは主に閉経、加齢、運動不足が原因となる。女性ホルモンには破骨細胞の骨吸収を抑制する働きがあり、閉経による急激なホルモンレベルの低下により、骨吸収が亢進する。骨吸収の亢進にともなって骨形成も亢進するものの、形成が追いつかず、骨量減少をきたす。歩行や運動による骨へのメカニカルストレスは骨芽細胞の骨形成を促進し、骨量の維持・増加をもたらす。したがって日常生活動作の障害や長期臥床、加齢にともなう運動量の低下は骨脆弱化を惹起する。

2) 骨質の劣化

骨の強度に骨量のみではなく、骨質が関与することが強調されるようになったのは、骨折のリスクが

鳥取大学医学部保健学科 リハビリテーション部長 医師

連絡先 〒683-8503

鳥取県米子市西町 86

鳥取大学医学部保健学科

萩野 浩

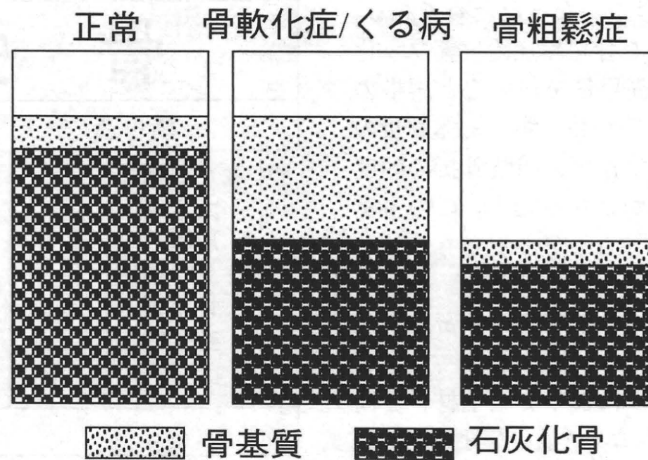


図1 骨粗鬆症と骨軟化症

骨粗鬆症は、骨の量的な減少が見られるが石灰化は正常で、この点から石灰化が障害されて類骨の割合が増加する骨軟化症やくる病とは区別される(骨端線の閉鎖前に発症したものがくる病)。

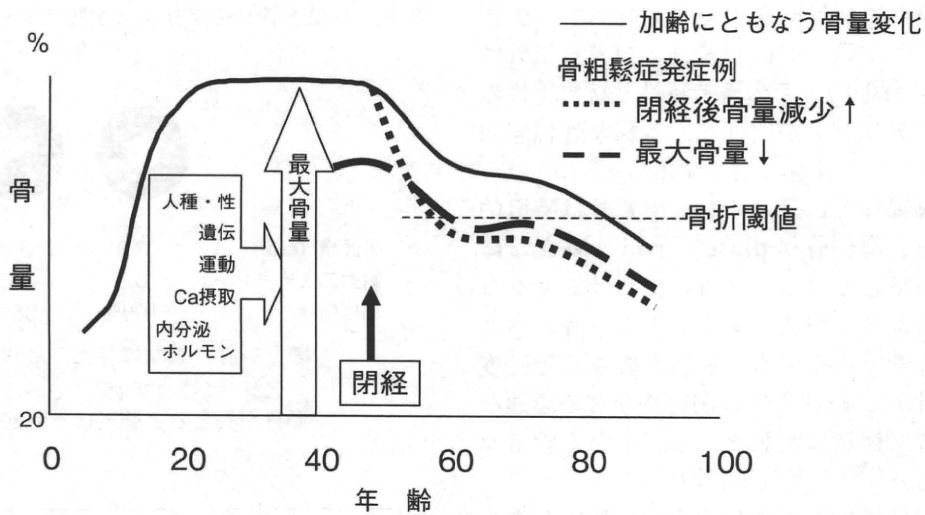


図2 最大骨量と生涯の骨量推移

骨粗鬆症は20歳代までに獲得する最大骨量が少ないことと、成人後の骨形成と骨吸収のインバランスによって骨量が減少することによって発症する。最大骨量とは文字通り生涯のうちで最大となる骨量で、その獲得には遺伝的要因、成長期の栄養・運動、内分泌ホルモンなどが関与する

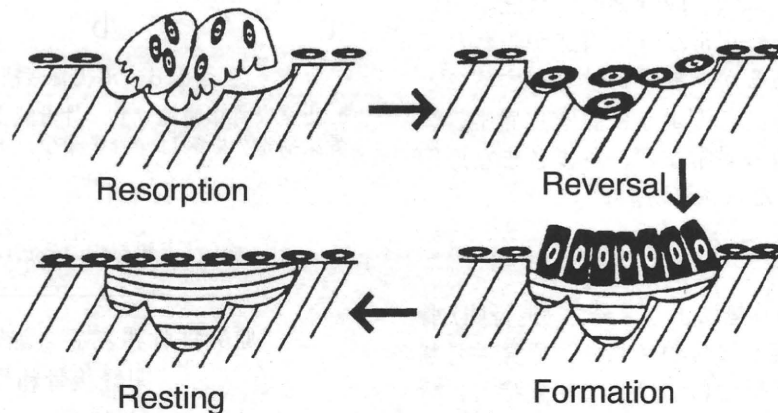


図3 骨リモデリング(文献4より引用)

休止期にあった骨表面に、破骨細胞が活性化され、骨吸収期となる(resorption)。その後、逆転期(reversal)、骨形成期(formation)を経て、再び休止期となる。この一連の骨代謝が骨リモデリングであり、吸収された骨量と同じ量の骨形成が行われ、カップリングと呼ばれる。

骨量(骨密度)だけでは説明できなくなったためである。1990年代初めに米国で行われた骨粗鬆症治療薬フッ化ナトリウムの臨床試験では、高用量を用いると腰椎の骨密度が35%も増加するにもかかわらず、椎体骨折の発生頻度を低下させることはできず、四肢骨折の頻度を逆に増加させることが明らかとなった⁴⁾。この事実は、骨折発生の抑制と骨密度増加とが必ずしも一致しないことを示し、それまでの概念を払拭した。またステロイド使用例では、治療開始後早期に、骨密度が減少する以前から骨折リスクが高まる⁵⁾。

このようなパラダイムシフトによって工学材料と同様に、骨も量だけでは規定されない「質」が骨強度へ関与することが注目されるに至った。工学材料で「質」と言えば材質をさすが、器官としての「骨」は、決して単一の材料でできあがっているわけではない。骨は約70%のミネラルと約30%の基質とから成るが、器官としての骨には、これに加えて各種の細胞があり、個体を支え強度を保つため機能的な構造を形成して、生体を維持している。そこで「骨質」は構造と材質とに分けて論じられている(図4)。この構造特性と材質特性のいずれにも骨リモデリングが関与し、過剰な骨代謝回転の亢進・低下によって骨質は劣化する。

骨は皮質骨と海綿骨とに分けられ、皮質骨は特徴的な環状構造を有し、海綿骨はplateとrodからなる微細な骨梁構造を構築している。皮質骨におけるマクロの構造特性は、大きさと形状である。大きな骨の強度は高いが、同じ骨量であっても、形状が異なると強度にも差が出る(図5)。海綿骨では閉経後などの急速な骨吸収によって骨梁構造に断裂を生じ、単なる骨量減少以上の骨脆弱化がもたらされる(図6)。

整形外科領域では以前から骨軟化症、骨形成不全症といった疾患では、骨量のみでなく骨質の劣化にともない易骨折性を呈していることが知られていた。骨軟化症は石灰化障害であり、骨形成不全症はコラーゲン異常を背景とする。破骨細胞の異常によって発症する大理石病は、骨のX線透過性が著しく低下し、一見すると強固な骨に見える。これは破骨細胞の機能不全によって骨吸収が障害され、正常な骨梁構造が失われて骨硬化を呈するためであるが、易骨折性を有することが古くから知られている。このように石灰化異常、コラーゲン異常、骨梁構造の異常など、さまざまな原因によって骨質の悪化がもたらされる。

分類

骨粗鬆症は原因疾患の有無により原発性(退行期)骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分類される。原発性骨粗鬆症は閉経後骨粗鬆症と男性における骨粗鬆症とに分けられる(表1)⁶⁾。以前には閉経後骨粗鬆症(TypeI)と老人性骨粗鬆症(TypeII)という分類が用いられてい

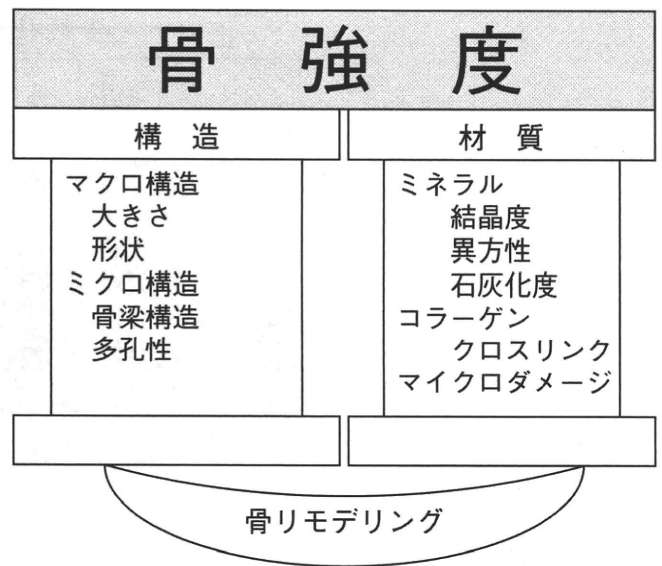


図4 骨強度と骨質

「骨質」は構造と材質とに分けられ、この構造特性と材質特性のいずれにも骨リモデリングが関与する。

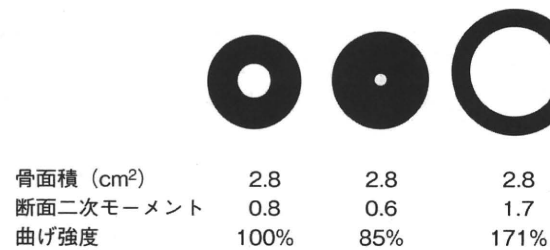


図5 骨の強度に与える形状の影響

同じ骨量(骨の断面積)であっても、形状が異なると強度にも差が出る。

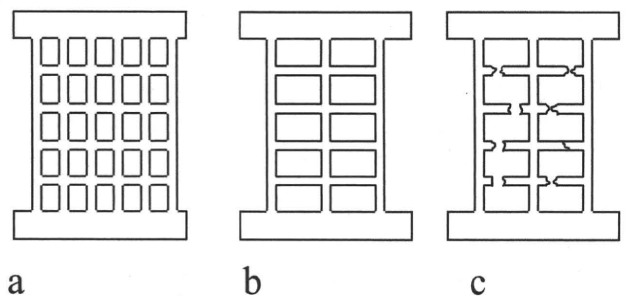


図6 海綿骨微細構造の劣化

a. 正常な骨梁構造 b. 骨量減少 c. 骨梁の断裂
骨梁構造の断裂は、骨量減少以上の骨強度低下を生じる。

表1 骨粗鬆症の分類(文献6より引用)

原発性骨粗鬆症 (退行期骨粗鬆症)
閉経後骨粗鬆症
男性における骨粗鬆症
続発性骨粗鬆症

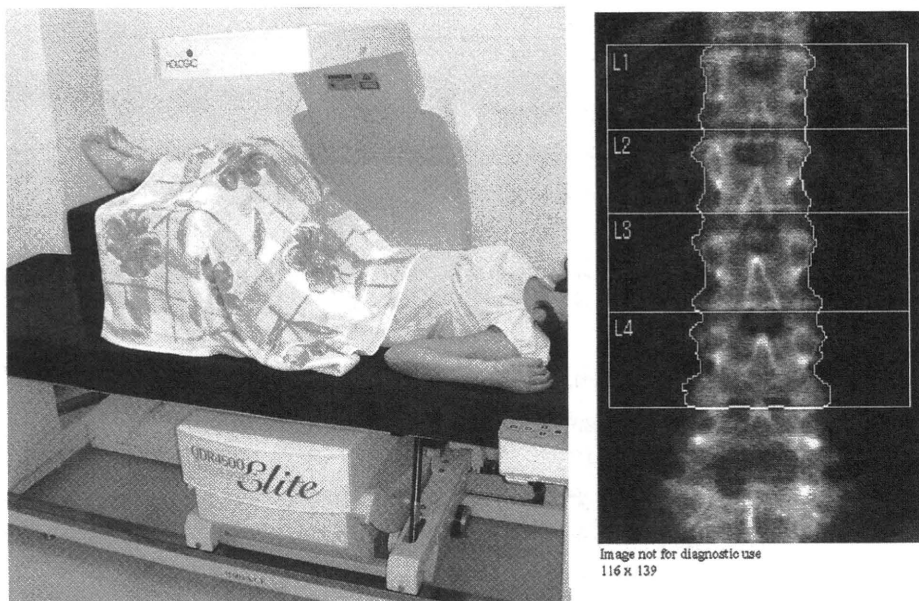


図7 DXAによる腰椎骨密度測定

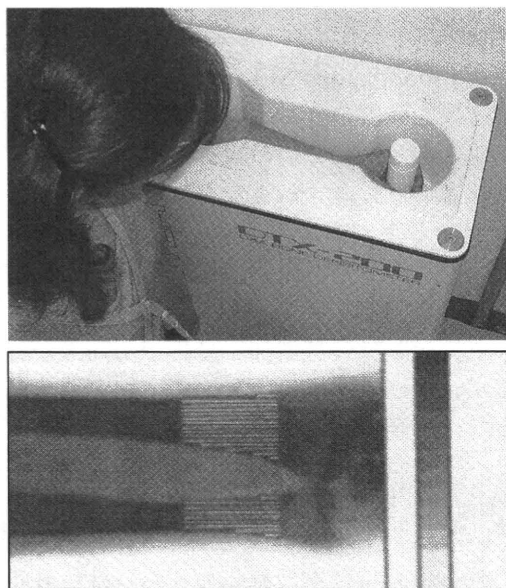


図8 DXAによる前腕骨骨密度測定

たが、両者の病態に大きな差がないことが知られるようになり、老人性骨粗鬆症が分類から削除された。

臨床症状

骨粗鬆症は骨脆弱化をきたしているのみで骨折を併発しなければ、臨床症状を有さない。骨粗鬆症を疑わせる身体所見に「やせ」がある。また、3年間で2cmを超える身長低下は骨粗鬆症にともなう新規椎体骨折のサインとされている⁷⁾。これは椎体骨折のうち、症状を生じて医療機関を受診する症例は全体の1/3程度で、症状を呈さない例が多いためである。

診断

1) 診断基準

骨粗鬆症の診断は骨脆弱化が原因の骨折リスクの評価である。骨折リスクには骨密度、年齢、脆弱性骨折の既往が関与することが知られている。そこで、わが国で用いられている「骨粗鬆症の診断基準(2000年版)」では、脆弱性骨折の既往がある症例で骨密度がYAM(young adult mean 若年成人平均値(20～44歳))の80%未満であるか、あるいは骨折を有しなくてもYAMの70%未満であれば骨粗鬆症と診断される⁶⁾。

2) 骨密度測定

X線を用いる二重エネルギーX線吸収測定法(Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)が骨密度測定の主流であり、広く臨床の現場で用いられている。これは2つの異なるエネルギーピークを有するX線を用いると、人体では軟部組織と骨組織でエネルギーごとに異なった透過性が得られる。それぞれの吸収特性とエネルギーごとの透過率の比によって補正を行うと、腸管ガスや脂肪が存在しても、骨と分離でき、骨のみのX線透過率から骨密度が算出される。測定では面積当たりのミネラル量(単位は g/cm^2)が得られる。

測定装置には全身骨用のものの他、前腕骨用、踵骨用の器機がある(図7、8)。わが国では全身骨用の測定装置よりも前腕骨専用の測定機が普及している。いずれの部位で測定した結果も、その減少と全身の骨折リスクとが関連するが、測定した部位の骨折リスクを最もよく反映することが知られている。骨粗鬆症の治療に当たっては大腿骨近位部骨折の予防が最も重要であるところから、第1に大腿骨近位部で行うことが推奨されている⁶⁾。

表2 主な骨代謝マーカー

骨形成マーカー
骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) (血清)
I型プロコラーゲン架橋N-プロペプチド (PINP) (血清)
I型プロコラーゲン架橋C-プロペプチド (PICP) (血清)
オステオカルシン (OC) (血清)
低カルボキシル化オステオカルシン
または非カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) (血清)
骨吸収マーカー
デオキシピリジノリン (DPD) (尿)
(遊離型 DPD 総 DPD)
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) (尿および血清)
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド (CTX) (尿および血清)
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP5b)

*健康保険適応のある検査

3)骨代謝マーカー

骨代謝マーカーには骨形成マーカーと骨吸収マーカーがあり、血中あるいは尿中で定量が行われる(表2)。骨粗鬆症の薬物療法を開始するに当たって、骨代謝マーカーの測定を行うことは、骨代謝の状態を把握すると同時に、薬剤選択の一助にもなる。骨吸収マーカーが高値の場合には骨吸収抑制剤を、高値でない場合には、その他の危険因子を考慮して薬剤を決定する。また骨代謝マーカーが異常高値を示す場合は、骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患や悪性腫瘍の合併が疑われるため、再度鑑別診断を行う必要がある。

さらに骨吸収マーカーは骨吸収抑制剤の投与後に低下することが知られていて、その低下の大きさと骨折抑制効果とがよく一致することが判明している。したがって、骨代謝マーカーは治療開始後の薬剤効果の評価にも有用である。

骨粗鬆症の治療

骨脆弱性の改善方法には、食事療法、運動療法、薬物療法がある。このうち骨折予防が証明されているのは薬物療法であり、骨粗鬆症における骨脆弱性の改善は薬物療法が主体となる。薬剤の選択は対象症例の骨折リスクの程度と治療薬の骨折予防効果に基づいて決定される。

骨粗鬆症の治療に用いられる薬剤はその作用機序から、破骨細胞の骨吸収を抑制する骨吸収抑制剤と、骨芽細胞の骨形成を促進する骨形成促進剤とに分類される。骨吸収抑制剤のうちビスフォスフォネートではアレンドロネート、リセドロネート、ミノドロネート、エチドロネートが保険適用となっている。選択的エ

ストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator, SERM) はエストロゲン受容体を有する標的臓器のうち、ある臓器ではエストロゲンのアゴニストとして、別の臓器ではアンタゴニストとして働くという、ユニークな薬剤である。わが国で認可されているラロキシフェンは骨量増加作用を有するが、子宮筋層や子宮内膜にはアンタゴニストとして作用するため、子宮体癌の危険性が少ない。これに対して、エストロゲンは骨量増加と骨折予防効果が確認されているが、乳癌・子宮癌の発生が増加することが明らかとされ、現在では更年期障害を有する症例に限って使用されている。これ以外にも活性型ビタミンD、ビタミンK₂、カルシトニンが骨粗鬆症治療薬として使用されている。

これらの骨粗鬆症治療薬のうち、椎体骨折予防効果について高いレベルのエビデンスを有する薬剤は、アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロネート、ラロキシフェン、エストロゲンである。

おわりに

わが国では老年人口(65歳以上)増加のピークは2043年頃であると推測され、今後も骨粗鬆症患者が増加し、それにともなって骨折患者数も増加の一途をたどる。大腿骨近位部骨折は現在年間約16万例程度発生していると推計されているが、25年後には現在の約2倍に跳ね上がると推計される。これに加えて、年齢別の発生率自体も近年上昇傾向にあることが判明しており、急増が予測される骨折の予防戦略が求められている。骨粗鬆症的確な診断と治療による骨折発生率の抑制が喫緊の課題である。