

- Br **89** : 461-466, 2007.
- 8) Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, et al : Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. *J Bone Miner Metab* **24** : 100-104, 2006.
  - 9) Boston DA : Bilateral fractures of the femoral neck. *Injury* **14** : 207-210, 1982.
  - 10) Dretakis KE, Dretakis EK, Papakitsou EF, et al : Possible predisposing factors for the second hip fracture. *Calcif Tissue Int* **62** : 366-369, 1998.
  - 11) Dinah AF : Sequential hip fractures in elderly patients. *Injury* **33** : 393-394, 2002.
  - 12) Shabat S, Gepstein R, Mann G, et al : The second hip fracture--an analysis of 84 elderly patients. *J Orthop Trauma* **17** : 613-617, 2003.
  - 13) Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, et al : Hip fracture recurrence. A population-based study. *Clin Orthop Relat Res* **167** : 131-138, 1982.
  - 14) Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, et al : Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Archives of internal medicine* **167** : 1971-1976, 2007.
  - 15) Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, et al : Hip fracture patients at risk of second hip fracture : a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res* **24** : 1299-1307, 2009.
  - 16) Yamanashi A, Yamazaki K, Kanamori M, et al : Assessment of risk factors for second hip fractures in Japanese elderly. *Osteoporos Int* **16** : 1239-1246, 2005.
  - 17) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures : a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* **15** : 721-739, 2000.
  - 18) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al : Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD003376, 2008.
  - 19) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al : Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD001155, 2008.
  - 20) Wells G, Cranney A, Peterson J, et al : Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD004523, 2008.
  - 21) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, et al : Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis : a randomized placebo-controlled double-blind study. *Osteoporos Int* **20** : 1429-1437, 2009.
  - 22) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al : Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* **282** : 637-645, 1999.
  - 23) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* **288** : 321-333, 2002.
  - 24) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al : Vitamin K and the prevention of fractures : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **166** : 1256-1261, 2006.
  - 25) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al : Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **344** : 1434-1441, 2001.
  - 26) Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, et al : Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis : a 6-month

- dose-response study. J Bone Miner Metab 26 : 624-634, 2008.
- 27) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al : Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 327 : 1637-1642, 1992.
- 28) 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.
- 29) Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, et al : The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. Osteoporos Int 20 : 895-901, 2009.
- 30) Miki RA, Oetgen ME, Kirk J, et al : Orthopaedic management improves the rate of early osteoporosis treatment after hip fracture. A randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am 90 : 2346-2353, 2008.



## やさしい 糖尿病の自己管理 改訂4版

大阪糖尿病アカデミー 編

A4判 56頁 定価1,470円(本体1,400円+税5%) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2249-0 C0047

- ◎前版より7年。経口血糖降下薬・インスリン製剤の情報を、大幅リニューアル！  
◎糖尿病治療の3本柱、食事療法・運動療法・薬物療法について、さらにわかりやすく解説。合併症とその対策、日常生活での注意点、自己管理のポイントについても充実した記載。

### おもな内容

- |        |       |                |
|--------|-------|----------------|
| ①糖尿病とは | ④薬物療法 | ⑦低血糖など         |
| ②食事療法  | ⑤合併症  | ⑧日常生活の注意       |
| ③運動療法  | ⑥自己管理 | ⑨糖尿病のコントロールの実際 |

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

FRAX<sup>®</sup>の臨床現場への応用

(本企画は、この分野で対立する考え方のあるテーマについて、それぞれに解説していただくものです)

FRAX<sup>®</sup>作成の背景・有用性について

萩野 浩<sup>\*1),\*\*</sup>, 大塚 美樹<sup>\*</sup>

Hiroshi Hagino, Miki Oeki

FRAX<sup>®</sup>は診断基準での評価に含まれる骨密度と脆弱性骨折の既往以外の骨折リスクを的確に評価する最新のツールである。現在加療されている骨粗鬆症例および検診受診者の骨折リスクを評価した結果から治療介入のためのFRAX<sup>®</sup>閾値は15% (主な骨粗鬆症性骨折)が適当と考えられる。FRAX<sup>®</sup>の登場は、骨粗鬆症における費用対効果検証の必要性を浮き彫りにした。

## はじめに

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”と定義される。臨床症状の有無は診断には考慮されず、疼痛や骨折を有しない例でも骨粗鬆症と診断される。これは糖尿病や高血圧で、網膜症や脳出血が発症する以前に加療を開始すると同様で、骨粗鬆症の合併症である骨折が発生する以前に診断・治療が必要と考えられるためである。

骨折リスクは骨密度や年齢によって異なり、その変化は連続的で、骨折リスクが高い群と低い群に2峰性に分かれるわけではない。したがって、糖尿病や高血圧と同様、骨折リスクがあるレベル以上の高い例を治療対象とするよう試みられてきた。わが国の骨粗鬆症診断基準は、現在まで2000年度版が用いられ、脆弱性骨折の有無によって骨密度閾値が2段階に設定されている。骨密度と脆弱性骨折の既往以外の、骨折リスクに関連する因子が明らかとなるにしたがって、できるだけ骨折リスクを的確に評価し、治療対象を選択する試みがなされ、FRAX<sup>®</sup>はその最新のツールである。

**Back ground and availability of FRAX<sup>®</sup>.**

\*鳥取大学医学部保健学科 <sup>††</sup>教授

School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

\*\*鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部・部長

Rehabilitation Division, Tottori University Hospital

## 骨折のリスクファクターと FRAX<sup>®</sup>

骨折リスクに關与する独立したリスクファクターには、骨密度、年齢、脆弱性骨折の既往の他、身長・体重(やせ)、両親の大腿骨近位部骨折の既往、喫煙、飲酒が挙げられる。このうち、わが国の骨粗鬆症診断基準(2000年度版)には、骨密度と脆弱性骨折の既往が含まれている。2006年に刊行された「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」では、これら以外のリスクファクターを加えて骨折のリスクを評価する「脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準」が設けられた<sup>1)</sup>。この基準では脆弱性骨折を有しない例でも、骨量減少例で、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には骨折リスクが高まっているため、治療開始が推奨される。さらに脆弱性骨折の既往例では骨折リスクが高いため、50歳以上の症例では骨密度にかかわらず治療開始が推奨されている。

「脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準」では、過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴といったリスクファクターが同等に扱われ、重複した場合のリスク変化は考慮されない。そこで骨折リスク評価ツール(FRAX<sup>®</sup>)では、上述のリスクファクター以外に、続発性骨粗鬆症、糖質コルチコイド服用、関節リウマチといったリスクファクターを加え、疫学データに基づいて10年間の骨折発生リスク(%)が算出される。骨折リスクは大腿骨近位部骨折と主な骨粗鬆症性骨折(椎体骨折および大腿骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折の3つの四肢骨折)がそれぞれ算出される。

## FRAX<sup>®</sup>の有用性

### 1. 臨床現場での有用性

骨粗鬆症外来で、骨粗鬆症と診断され治療を受けている閉経後骨粗鬆症100例(平均68.5歳)の骨折リスクを算出した<sup>2)</sup>。FRAX<sup>®</sup>10年間骨折リスク(大腿骨頸部骨密度を用いた値)は、50～59歳では主な骨粗鬆症性骨折が平均8.9%、大腿骨近位部骨折が平均2.1%と低いのに対して、80～89歳ではそれぞれ36%、14%と高値であった。10年間の主な骨粗鬆症性骨折発生リスクが15%以上である例は50～59歳では全体の11.1%であるのに対して、80～89歳では100%を占め、年齢によってその割合が大きく異なっていた。主な骨粗鬆症性骨折の10年間骨折リスク20%以上を閾値とすると、50～59歳では治療例全体の5.6%の症例しか含まれず、70～79歳でも52%であった。この結果からは、介入のためのFRAX<sup>®</sup>値として、主な骨粗鬆症性骨折発生リスク15%が適当であると考えられた。

### 2. 検診での有用性

次に、骨粗鬆症検診受診女性787例(平均69.1歳)の骨折リスクを算出した<sup>2)</sup>。その結果、10年間の主な骨粗鬆症性骨折リスクを年齢階級別に比較すると、65歳以下では対象者のすべてが15%未満であり、75歳以上の症例ではほとんどが15%以上で、80歳以上では全例が15%以上であった(図)。この結果から、骨粗鬆症検診例でFRAX<sup>®</sup>による骨折リスク評価15%を閾値とした場合には、その対象を65～74歳とする必要があると考えられた。

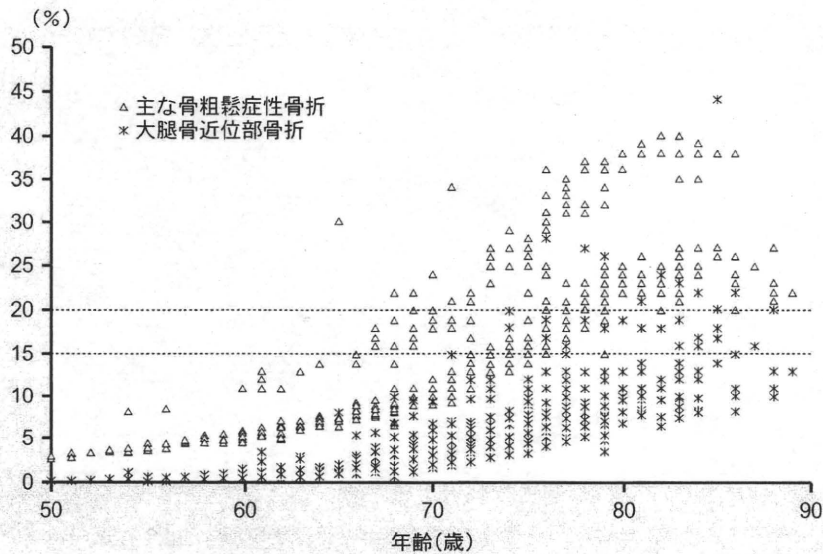


図 骨粗鬆症検診を受診例の骨折リスク

骨粗鬆症検診を受診した女性 787 例の骨折リスク。65 歳以下では対象者のすべてが 15%未満であり、75 歳以上の症例ではほとんどが 15%以上で、80 歳以上では全例が 15%以上であった。(文献 2 から引用)

おわりに

FRAX<sup>®</sup>は日本人の疫学的知見を背景として、リスクファクターの有無のみではなく、その組み合わせによりリスクがはじき出される。したがって、骨折リスクを臨床の現場で簡便に評価できるのに加えて、検診でのスクリーニングに有用である。

米国では骨量減少症のうち、大腿骨近位部骨折の FRAX<sup>®</sup> 10 年間骨折リスク 3%以上を治療対象とすることが推奨されている。これは費用対効果を考慮して算定された値である。今後 FRAX<sup>®</sup>がさらに発展し、より正確な骨折リスクが算出可能となったとしても、治療介入基準のための閾値は、費用対効果に基づいて決定される必要がある。わが国ではこれまで医療行為に対する費用対効果の検討が十分になされていない。これは出来高払いの保険診療下で医療者は患者に対して可能な限り最高の医療を行うことが優先され、社会全体としての医療経済を考慮した治療を求める必要が無かったためであろう。FRAX<sup>®</sup>の登場によって、骨粗鬆症における費用対効果検証の必要性が浮き彫りになったとも言えるのである。

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) 萩野 浩, 片桐浩史, 伊藤靖代: FRAX<sup>®</sup>の効用と今後の課題 1. 整形外科領域. CLINICAL CALCIUM 19: 1735-1741, 2009.

特集：ロコモティブシンドロームと生活習慣病

3. ロコモティブシンドロームの発症メカニズム

# 1) 骨粗鬆症とロコモティブシンドローム

Hagino Hiroshi  
萩野 浩

ライフ・サイエンス

# 特集

## ロコモティブシンドロームと生活習慣病

### 3. ロコモティブシンドロームの発症メカニズム

## 1) 骨粗鬆症とロコモティブシンドローム

Hagino Hiroshi

萩野 浩\*

\*鳥取大学医学部保健学科教授

### はじめに

ロコモティブシンドロームとは、運動器の障害によって介護・介助が必要な状態になっていたり、そうなるリスクが高くなっていたりする状態である。骨は運動器を構成する主要素であり、骨量減少によって発症する骨粗鬆症は、脆弱性骨折を発症し、日常生活動作(activity of daily living, ADL)を制限し、QOLを低下させる。

本稿では、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骨粗鬆症について、その病態と脆弱性骨折発症リスクに関する最近の知見を示し、本症がもたらす高齢者のADL・QOL悪化について概説する。

### 骨粗鬆症とは

ロコモティブシンドロームは比較的新しい疾患概念であるが、骨粗鬆症の疾患概念は古く、閉経後骨粗鬆症の記載は1941年のAlbrightらの記載に始まる<sup>1)</sup>。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20年ほど前である。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」と定義される(米国国立衛生研究所(NIH)コンセンサス会議2000年)。これは骨粗鬆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り、臨床症状を有していなくても、易骨折性が認められれば骨粗鬆症と診断される。また「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなる。「骨

表1 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症(更年期骨粗鬆症) 閉経後骨粗鬆症 男性における骨粗鬆症 続発性骨粗鬆症
--

(文献2より引用)

質」とは骨密度以外の骨強度を決定する要因で、骨微細構造の変化、骨基質の劣化など種々の要因が関与すると考えられている。

骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症(更年期骨粗鬆症)と続発性骨粗鬆症に分類され、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に分かれる(表1)<sup>2)</sup>。以前には原発性骨粗鬆症が閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症とに分類されていたが、その病態に本質的な差がないことが明らかとなり、老人性骨粗鬆症という名称は用いられなくなっている。

### 骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症は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(図1)。

最大骨量とは、文字通り生涯のうちで20歳代までに獲得して最大となる骨量で、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。

一方、成長後には様々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

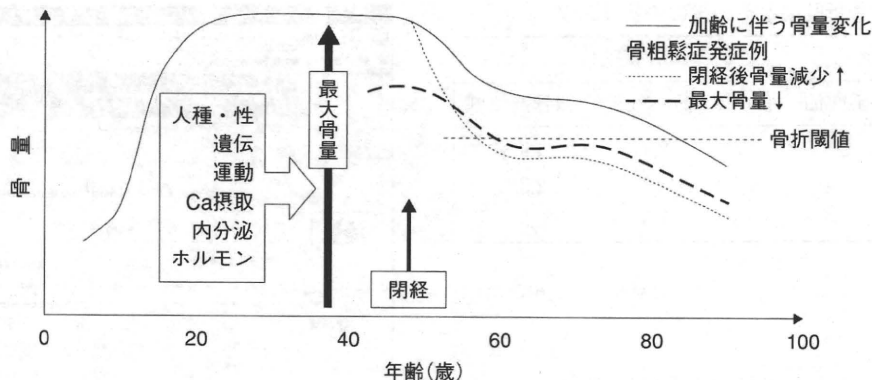


図1 最大骨量と生涯の骨量推移

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。

表2 骨密度と骨折リスクの関係

骨折部位	骨量測定部位			
	橈骨遠位	踵	脊椎	大腿骨頸部
大腿骨頸部	1.54	1.71	1.49	2.37
手関節	1.88	1.71	1.62	1.67
脊椎	1.73	1.79	2.06	1.93
上腕骨	1.97	1.82	1.78	2.01
肋骨	1.43	1.59	1.42	1.56
骨盤	1.63	1.95	1.74	1.82
下腿	2.44	2.00	1.60	1.81

値は骨密度が1 SD低下した場合の骨折発生の相対危険度を示す。

例えば、大腿骨頸部の骨密度が1 SD低下すれば、大腿骨頸部骨折の発生リスクが2.37倍高くなることを意味する。

(文献3より引用改変)

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。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、運動不足が原因である。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。骨吸収の亢進に伴って骨形成も亢進するものの、形成が追いつかず、骨量減少を来す。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、加齢に伴う筋量・運動量の低下は骨脆弱化を惹起する。

近年、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。以前から、骨軟化症、骨形成不全症、大理石病といった疾患では骨量のみでなく、骨質の劣化に伴い易骨折性を呈していることが知られていた。石灰化異常、コラーゲンの異常や劣化、骨梁構造の劣化など、様々な原因によって骨質の悪化がもたらされ、その結果、骨量低下以上に骨折リスクが上昇する。

### 骨粗鬆症と脆弱性骨折発生リスク

骨粗鬆症では、骨強度の低下に伴って骨折発生のリスクが上昇する。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(表2)<sup>3)</sup>。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と患者数が多いのが脊椎骨折であり、大腿骨近位部骨折がそれに次ぐ。

このように、脆弱性骨折発生リスクは骨量減少と相関するが、骨量以外にも、加齢、脆弱性骨折の既往は骨折リスクを高めることが知られている。メタアナリシスの結果では、閉経後女性では手関節部骨折、椎体骨折、大腿骨近位部骨折の既往があると、それぞれの部位の骨折リスクが3.3倍、4.4倍、2.3倍に有意に上昇することが明らかとなっている(表3)<sup>4)</sup>。骨折リスクは同一部位のみではなく、他の部位でも高まる。



表3 骨折既往とその後の骨折リスク

既存骨折部位	その後の骨折部位			
	手関節	椎体	すべて	大腿骨近位部
手関節	3.3	1.7	2.4	1.9
椎体	1.4	4.4	1.8	2.3
大腿骨近位部	—	2.5	1.9	2.3

— データなし。

(文献4より引用改変)

骨折発生にはこれら以外にも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<sup>2)</sup>。さらに、WHOから骨折評価ツール(FRAX<sup>®</sup>)が発表され、臨床応用が行われている<sup>5)</sup>。このツールは骨密度、年齢、身長・体重、既存骨折のほか、両親の大腿骨近位部骨折の既往、喫煙、飲酒といった独立した骨折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(図2)。主な骨粗鬆症性骨折(脊椎骨折、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折)と、大腿骨近位部骨折の発生リスクが求められる。わが国では、10年間の骨粗鬆症性骨折発生リスクが15%であれば薬物療法の開始基準とすることが推奨されている(75歳未満に適用)<sup>6)</sup>。

## 骨粗鬆症とADL・QOL

### 1. 腰背部痛

骨粗鬆症患者の大半は、胸背部や腰背部の痛みを主訴に受診して診断される場合が多く、痛みは患者のQOLを低下させる要因となる。実際、骨粗鬆症で痛みを有する症例を対象に、JOQOLを用いて評価した結果では、痛み、姿勢・体形、総合的健康度のドメインでは得点が低く、これらの患者をカルシトニンで治療すると、JOQOLの総合得点、痛み、総合的健康度の評価得点が有意に改善したと報告されている<sup>7)</sup>。

アレンドロネートでも腰背部痛の軽減効果が報告されている。Nevittらによると、アレンドロネート群1,022例とプラセボ群1,005例を対象に、腰背部痛の罹患日数、腰背部痛によるベッドでの療養日数、活動制限日数が検討された<sup>8)</sup>。その結果、7日以上ベッド療養を必要とした症例は、プラセボ群8.7%に対してアレンドロネート群4.2%と、顕著に抑制された。腰背部痛によって活動が制限された日数も、プラセボ群73.2日

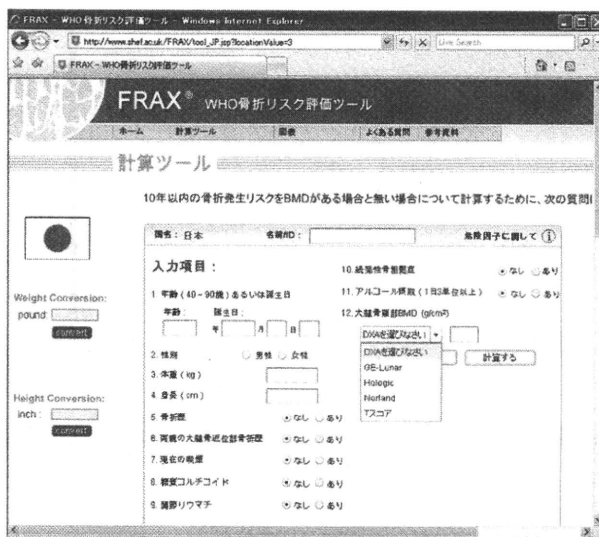


図2 FRAX<sup>®</sup>のサイト

(文献5より引用)

に対してアレンドロネート群61.8日と、有意に少ない日数であった。このように痛みの改善によって、QOLの改善がもたらされる。

### 2. 脊椎骨折

脊椎骨折の臥床期間は、骨折数が多くなるほど長くなることが知られている。脊椎骨折のない高齢者で、1年間に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<sup>9)</sup>。このように、脊椎骨折では骨折数が多いほどADLが制限される。

O'Neillらは、2,260例の50歳以上の女性(平均年齢52.2歳)を平均5年間にわたって追跡し、既存脊椎骨折や新規脊椎骨折発生が機能障害や能力低下に与える影響を観察した<sup>10)</sup>。能力低下に関しては12項目のADLに関する質問を行い、「困難なく可能」「いくらか困難だが可能」「不可能あるいは介助が必要」の3段階に分けて評価を行った。「可能」を100%、「不可能」を0%として、平均70%以下を能力障害とした。その結果によれば、骨折を有しない場合に比べ、既存骨折を有する例では背部痛(過去1年間)発生リスクが1.2倍、能力低下リスクが1.4倍、新規骨折例ではそれぞれ0.9倍、1.7倍となり、既存骨折に新規骨折が加わるとそれぞれ1.6倍、3.1倍と有意なリスク上昇を来した。ADLの中では、「10 kg以上の重いものを持ち上げられる」「1時間以上硬いイスに座ってられる」「高い棚の本に手が届く」という動作が困難となるリスクが、既存骨折に新

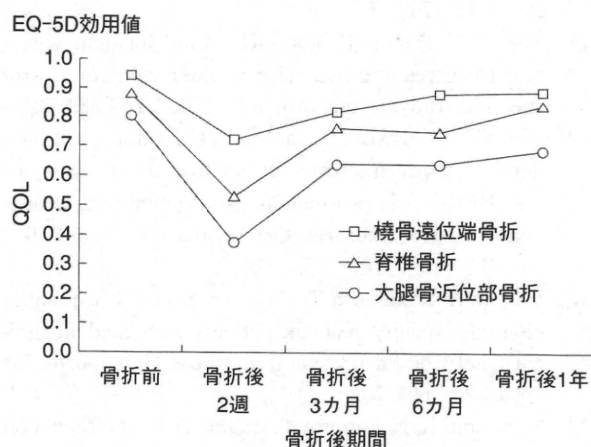


図3 脆弱性骨折の発生とQOL

脊椎骨折は骨折後半年のQOL効用値が平均0.746、1年でも平均0.838と、骨折前値に復することはなかった。大腿骨近位部骨折では骨折後半年の効用値は平均0.634、1年では平均0.680であった。骨折後1年を経てもなお、本骨折例のQOLは骨折前のレベルと比較して有意に低値で、骨折によるQOL損失は骨折治癒後も経年的に膨らんでいく。

(文献13より引用)

規骨折が加わると非骨折例に比べ、3.6倍、2.7倍、2.5倍有意に高まる。

本骨折は生命予後も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によれば、少なくとも1椎体の骨折が発生した女性では、脊椎骨折のない女性に比べて、死亡率が32%上昇する<sup>11)</sup>。

脊椎骨折が発生すると、高齢者のQOLは著しく低下するが、その程度は臨床症状の有無や既存骨折の有無によって異なる。Oleksikらは3年間の臨床研究期間中に発生した脊椎骨折71例を対象に、臨床症状を有する臨床骨折群20例と、臨床症状を有さないがX線像で新たな脊椎骨折を有する非臨床骨折47例とに分けて比較した<sup>12)</sup>。その結果、新規骨折例のうち、臨床骨折例でのQOL低下が大きく、臨床症状を有さない例のQOL低下は、非骨折例と臨床骨折例との中間であった。

われわれは、疼痛を伴う臨床骨折発生後1年間にわたるQOL推移を、EQ-5Dによって経時的に評価した(図3)<sup>13)</sup>。その結果、脊椎骨折は骨折後半年のQOL効用値が平均0.746、1年でも平均0.838と、骨折前値に復することはなかった。

### 3. 大腿骨近位部骨折

大腿骨近位部骨折に関する大規模調査結果によれば、日常生活動作が自立していた症例(介護保険主治医意見書分類でADLがAおよびJ)は骨折前に80%であったが、骨折後1年で52%に低下していた<sup>14)</sup>。これまでの調査研究結果から、本骨折後の機能予後には年齢、受

傷前の歩行能力、認知症の有無、骨折型(頸部骨折の方が良好)が影響を及ぼすことが知られている。死亡率は1年間で約10%であり、これは非骨折例に比較して有意に高い。

Tidermarkは、大腿骨頸部骨折後のQOLをEQ-5Dを用いて経時的に観察している<sup>15)</sup>。その結果では、骨折後にEQ-5D効用値の低下が認められるが、骨癒合例と癒合不全例とを比較すると、癒合不全例での低下が有意に大きい。われわれが行った骨折発生後1年間にわたるQOL推移の観察結果では、骨折後半年の効用値は平均0.634、1年で平均0.680であった(図3)<sup>13)</sup>。骨折後1年を経てもなお、本骨折例のQOLは骨折前のレベルに比較して有意に低値で、骨折によるQOL損失は骨折治癒後も経年的に膨らんでいく。

## おわりに

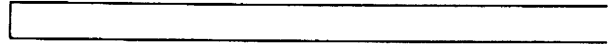
ロコモティブシンドロームを構成する疾患の1つである骨粗鬆症は「沈黙の疾患」と呼ばれ、骨脆弱化が進行しただけでは臨床症状を伴わない場合も多い。しかしながら骨折を併発すると、高齢者の移動能力をはじめとした生活機能が著しく障害される。そして一度骨折を生じると、新たな骨折のリスクが高まり、骨折を繰り返す結果となり、ADL障害が急速に進行し、高齢者のQOLが著しく低下する。さらに、骨粗鬆症例での変形性関節症や脊柱管狭窄症といった運動器疾患の重複は、運動器の廃用をもたらし、転倒・骨折のリスクがさらに高まる。ロコモティブシンドロームの早期発見による「負の重複と連鎖」の予防は、人口の高齢化がなお進行するわが国では、喫緊の課題である。

## 文献

- 1) Albright F, Smith PH, Richadson AM: Postmenopausal osteoporosis; its clinclila features. JAMA 1941; 116: 2465-2474.
- 2) 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.
- 3) Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al: BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 2003; 18: 1947-1954.
- 4) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000; 15: 721-739.

- 5) WHO骨折リスク評価ツール (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=jp>)
- 6) 第11回日本骨粗鬆症学会REPORT FRAXをどのように日本人へ応用するか? *Osteoporos Jpn* 2010; **18**: 7-14.
- 7) 山崎 薫: 腰背部痛を主訴とする骨粗鬆症患者に対する薬物療法. *日本臨牀* 2007; **65**: 577-580.
- 8) Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al: Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 77-85.
- 9) 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* 1998; **128**: 793-800.
- 10) O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, et al: Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2004; **15**: 760-765.
- 11) Kado DM, Duong T, Stone KL, et al: Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003; **14**: 589-594.
- 12) Oleksik AM, Ewing S, Shen W, et al: Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; **16**: 861-870.
- 13) Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al: Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2009; **20**: 695-702.
- 14) 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* 2006; **11**: 127-134.
- 15) Tidermark J: Quality of life and femoral neck fractures. *Acta Orthop Scand Suppl* 2003; **74**: 1-42.

# THE BONE 別刷



**(株) メディカルレビュー社**

---

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル TEL 06-6223-1469  
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3049

---

## 5. 薬物治療における骨密度と骨質の評価

Assessment of bone mineral density and bone quality in the medical treatment

萩野 浩

Hiroshi Hagino(教授) / 鳥取大学医学部保健学科  
(部長) / 同 附属病院リハビリテーション部

key words

骨密度増加率と骨折発生リスク低減とが相関するため、骨密度が治療効果の指標とされる。また、骨質と骨リモデリングとは深い関連があり、骨代謝マーカー減少率と骨折発生リスク低減には一定の相関がある。しかしながら、これらの指標の推移によって説明できる薬剤効果の範囲は限定的である。近年、骨のマクロおよびミクロでの構造劣化やハイドロキシアパタイトおよびコラーゲン代謝の劣化について解明が進み、骨質評価が可能となりつつあり、さらなる発展が期待されている。

骨粗鬆症  
骨吸収抑制剤  
骨密度  
骨代謝マーカー  
骨質

### はじめに

近年、非侵襲的骨密度測定法(dual X-ray absorptiometry : DXA)の飛躍的進歩によって、極めて高い精度で身体のあるゆる部位において測定を行うことができるようになった。その結果、骨密度と骨折発生リスクとが密接に関連することが明らかとなり、骨密度が治療効果の指標とされるようになった。また、骨のマクロおよびミクロでの構造劣化やハイドロキシアパタイトおよびコラーゲン代謝の劣化について解明が進み、画像解析技術の進歩や血中・尿中マーカーの開発により、その評価が可能となりつつある。

本稿では、骨吸収抑制剤治療下における治療効果評価のための骨密度と、

骨質関連指標の評価について概説し、その問題点を考察する。

### 骨密度の評価

#### 1. 骨密度と骨折発生リスク

一般人口では10~15%の骨量減少によって骨折発生リスクは2倍となることが知られ、両者には密接な関係がある。たとえば、骨粗鬆症患者(T-Score -2.5の人)に比べて大腿骨近位部骨折発生のリスクが50%高いのは、この患者よりも骨密度が30%高値の人となる。一方、ビスフォスフォネートによる治療では8%程度の骨密度増加しか得られないのに対して、椎体骨折発生リスクを約50%低減させる。このように非薬物治療介入時の骨密度の差違と骨折

発生発生リスクとの関係と、薬物治療介入後の骨量増加率と骨折発生リスク低減との関係は大きく異なる。

#### 2. 骨密度測定部位による治療効果の違い

骨密度は治療効果のモニタリングに用いられる。骨粗鬆症の治療を行う場合、ビスフォスフォネートのような骨密度増加作用の大きい薬剤でも、年間の骨密度増加はせいぜい4~6%程度である。さらに、個々の症例における骨量変動を6ヵ月程度の短期間に評価することは、腰椎または大腿骨近位部の骨密度以外では困難である。たとえば、これまでの大規模臨床試験結果では、アレンドロネートによる3年間の治療(10mg/日)によって腰椎骨密度増加が

## 5. 薬物治療における骨密度と骨質の評価

9.59%であるのに対し、橈骨では0.32%の変化しか観察されていない<sup>1)</sup>(表1)。リセドロネート(5mg/日)による3年間の試験結果も同様で前腕骨骨密度の変化は少ない<sup>2)</sup>。したがって、治療効果のモニタリングにはこれらの末梢骨の骨密度は不适当であることを認識しておく必要がある。

### 3. 骨密度増加の評価

治療による変化が有意な変動であるかどうかを判断するためには、その施設の測定機器の精度(変動係数)を知っておく必要がある。この測定精度(Pr)に基づいて最小有効変動(least significant change : LSC)が算出される。一般的にはLSCの95%信頼区間(LSC95)を超える変化を有意な変動と判定するが、臨床的には80%信頼区間(LSC80)も用いられる。LSCは以下の式で算出される。

$$LSC95 = 2.77 \times Pr$$

$$LSC80 = 1.81 \times Pr$$

たとえばベースラインの値が0.460g/cm<sup>2</sup>で、再測定時の値が0.485g/cm<sup>2</sup>の場合、変化は0.025g/cm<sup>2</sup>(+5.4%)である。

測定施設のPrが2.0%の場合、LSC95は5.54%、LSC80は3.62%となるため、この症例で観察された変化はLSC95を基準とすると有意ではないが、LSC80を基準とすると有意な変化と判定される。

### 4. 骨密度増加と薬物治療効果

これまで骨吸収抑制剤によるいくつかの臨床試験において腰椎骨密度変化と椎体骨折発生抑制との間には有意な

表1 骨吸収抑制剤による測定部位別の骨密度増加率

治療薬	腰椎	大腿骨頸部	大腿骨転子部	前腕
アレンドロネート (10mg 3年間)	9.59%	4.66%	7.38%	0.32%
リセドロネート (5mg 3年間)	5.4%	1.6%	3.3%	0.2%

(文献1)2)より引用)

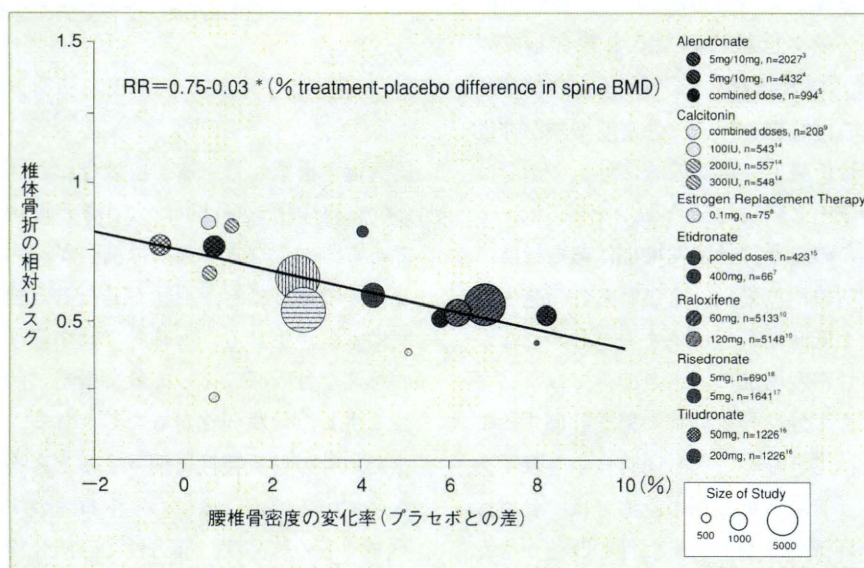


図 骨吸収抑制剤における腰椎骨密度と椎体骨折発生リスクの関係

骨吸収抑制剤の二重盲検比較試験における腰椎骨密度変化率のプラセボ群との差と、椎体骨折のプラセボ群に対する相対リスクとの関係を各試験の用量群ごとに示したものの、骨吸収抑制剤投与による1%の腰椎骨密度増加がもたらす椎体骨折低減への寄与は0.03程度であった。

(文献4)より引用)

関係があると報告されている。Wasnichらは、種々の骨吸収抑制剤の臨床試験成績をメタ解析した結果、骨密度増加と椎体骨折発生リスク低減が直線的に相関し、8%の骨密度増加が54%の椎体骨折抑制にあたると報告した<sup>3)</sup>。しかしながらその後のメタ解析では、アレンドロネートによる治療で増加した骨密度は、骨折発生リスク低減効果の

16%程度しか説明しないことも明らかとなっている<sup>4)</sup>。両者の相関直線は、相対骨折発生リスク = 0.75 - 0.03 × (腰椎骨密度の変化率[% : プラセボとの差])となり、骨吸収抑制剤投与による1%の腰椎骨密度増加がもたらす椎体骨折低減への寄与は0.03程度であった(図)。また、アレンドロネート治療下では骨密度が軽度低減(0~4%)して

いる例においても、プラセボ群と比較して椎体骨折発生リスクが低減していることも明らかとなっている<sup>5)</sup>。

非椎体骨折について、治療による骨折発生リスク低減と骨密度増加率とは相関を認めるとする報告<sup>6)</sup>と、両者には明らかな関係がないとする報告<sup>7)</sup>がある。Hochbergらは、1年時の腰椎骨密度1%増加は8%の非椎体骨折発生リスク低減にあたりと報告している<sup>6)</sup>。これに対して、Delmasらはデータの再解析を行い、骨密度増加が非椎体骨折発生リスク低減に与える影響は小さいと結論している<sup>7)</sup>。

このように骨密度増加はある程度、薬剤の治療効果、すなわち骨折発生リスク低減効果を反映する。しかしながら骨密度増加の大きさのみでは、必ずしも十分に骨折抑制効果を評価することはできないことも同時に示されており、骨吸収抑制剤の治療では、骨密度で評価できない骨脆弱性の改善がもたらされていると考えられる。

## 骨質の評価

### 1. 骨質の概念

骨粗鬆症の診断と治療における「骨質」の関与とその重要性が強調されるようになって久しい。「骨質」は構造と材質とに分けて論じられる。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生じる。海綿骨では閉経後の急速な骨吸収によって骨梁構造に断裂を生じ、骨脆弱化がもたらされる。また、骨の材質特性に関与すると考えられている要因には、ハイドロキシアパタイトの結晶度、異方性、石灰化度、コラーゲンの性状があげられる。これらに加えて、骨のマイクロダメージや微小骨折の有無が骨強度に影響すると考えられている。

### 2. 骨代謝マーカーの変化と骨折発生リスク低減

前述のごとく、骨質と骨リモデリングとは深い関連がある。そこで骨代謝マーカーの変化率と骨折発生リスク低減との関係が検討されている。

リセドロネートの治療例では治療開始後3~6ヵ月での骨吸収マーカー低下率と3年間の骨折発生率低下とに有意な相関が認められた<sup>8)</sup>。また、ラロキシ

フェンの治療例では治療開始後1年の骨形成マーカー[I型プロコラーゲンC末端プロペプチド(PINP)、オステオカルシン(OC)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)]の変化率と3年間の骨折発生リスク低減に有意な相関がみられた<sup>9)</sup>(表2)。しかしながら両者の相関の傾きは小さく、骨代謝マーカーの変化率が大きくても骨折発生リスク低減率は小さい。

実際の臨床例の評価では、骨代謝マーカーの治療前値からの最小有意変化(minimum significant change : MSC)を超える変化が認められれば、薬剤治療効果があると判定される(MSCは閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍を示し、その信頼性は8%以下の危険率に相当する)。薬剤による治療効果を判定する際には、アレンドロネートなどのアミノ基を有するビスフォスフォネートによる治療では、尿中遊離デオキシピリジノリン(DPD)の変化はテロペプチド(NTX, CTX)に比較して小さいため注意が必要である。また、ビスフォスフォネート以外

表2 治療下での1年間の骨代謝マーカー変化率と3年間の椎体骨折発生リスク

骨代謝マーカー	プラセボ		ラロキシフェン	
	傾き*	P値	傾き*	P値
PINP	0.0071	0.0095	0.0085	0.009
OC	-0.0028	0.555	0.0068	0.035
CTX/Cr	-0.0005	0.762	0.0027	0.192
BAP	0.0035	0.113	0.0056	0.039

\* : ロジスティック回帰分析から得られた傾き

CTX/Cr : クレアチニン補正 CTX

(文献9)より引用)

## 5. 薬物治療における骨密度と骨質の評価

の薬剤による治療に際しては、骨代謝マーカーの変化率は小さく、効果判定は困難な場合が多い。

### 3. 新たな骨質評価法

最近では、骨のマクロおよびマイクロでの構造や、ハイドロキシアパタイトおよびコラーゲンを主とした基質の代謝と劣化についての知見が明らかとされ、その評価方法が検討されてきている。構造特性の評価は、近年、画像解析手法の進歩によって、急速に発展している。Imaiらは、104例の閉経後骨粗鬆症例において、椎体CT画像データをもとに、有限要素法を用いて骨脆弱性を解析した<sup>10)</sup>。その結果、椎体骨折発生の閾値が1.95kNであることが示され、さらにアレンドロネート治療によって、強度指数が10.2%上昇することを明らかとした。Mawatariらも同様の手法によって関節リウマチ例に対する約1年間のアレンドロネート治療の結果を検討している<sup>11)</sup>。その結果、骨強度がプラセボ群で10.6%低下したのに対し、アレンドロネート治療群では0.4%の増加を観察した。

最近、Shirakiらは、ビスフォスフォネートによって十分な治療効果が得られないリスク因子として、年齢、既存骨折の他、尿中ペントシジンの高値、血中ホモシステインの高値があげられることを明らかにしている<sup>12)</sup>。これらの評価方法は研究段階のため健康保険内での検査は不可能であるが、今後、骨質にアプローチする有力な手段として、注目されている。

### おわりに

骨吸収抑制剤の治療により、骨密度増加率、骨代謝マーカー低下率に応じて骨折発生リスクが低減することが報告されている。これらの測定値は現時点で臨床上に簡便に得ることができると有用である。しかしながら、骨密度や骨代謝マーカーの変化によって説明できる薬剤治療効果の範囲は限られている。さらに臨床現場で有用な、骨質を十分に評価できるツールも、いまだ臨床応用されるには至っていない。これらの点は、骨粗鬆症の薬物療法が十分に普及していない一因であり、服薬継続率が低い要因ともなっている。骨質へのアプローチのさらなる発展が期待される。

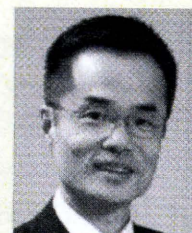
### 文 献

- 1) Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al : Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* **101** : 488-501, 1996
- 2) Harris ST, Watts NB, Genant HK,

- et al : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis ; a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* **282** : 1344-1352, 1999
- 3) Wasnich RD, Miller PD : Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* **85** : 231-236, 2000
- 4) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al : Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* **112** : 281-289, 2002
- 5) Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, et al : Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int* **16** : 842-848, 2005
- 6) Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al : Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment

#### 萩野 浩 (Hiroshi Hagino)

昭和57年3月 鳥取大学医学部卒業  
昭和57年5月 鳥取大学医学部附属病院整形外科研修医  
昭和59年4月 鳥取大学大学院医学研究科博士課程入学  
昭和63年3月 同 課程修了 医学博士の学位授与  
昭和63年4月 鳥取大学整形外科助手  
平成 3年3月 クレイトン大学 (米国ネブラスカ州) 骨粗鬆症センター留学  
平成 4年3月 帰国  
平成 4年5月 鳥取大学医学部整形外科講師  
平成14年4月 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部助教授  
平成20年4月 鳥取大学医学部保健学科 教授  
(附属病院リハビリテーション部長 併任)





- with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* **87** : 1586-1592, 2002
- 7) Delmas PD, Seeman E : Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or non-vertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* **34** : 599-604, 2004
- 8) Eastell R, Hannon RA, Garnero P, et al : Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate ; review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* **22** : 1656-1660, 2007
- 9) Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al : Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* **34** : 344-351, 2004
- 10) Imai K, Ohnishi I, Matsumoto T, et al : Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int* **20** : 801-810, 2009
- 11) Mawatari T, Miura H, Hamai S, et al : Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by finite element analysis of clinical computed tomography scans ; a prospective randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* **58** : 3340-3349, 2008
- 12) Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, et al : Urinary pentosidine and plasma homocysteine levels at baseline predict future fractures in osteoporosis patients under bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2010 May 11. [Epub ahead of print]

## 原発性骨粗鬆症の治療

Treatment of primary osteoporosis



萩野 浩

Hiroshi HAGINO

鳥取大学医学部保健学科

◎骨粗鬆症は、骨強度が低下して骨折しやすい状態にある全身的な骨疾患で、骨脆弱化の進行には、主として骨吸収の亢進が関与する。骨粗鬆症の治療の目的は骨折の予防であり、すでに骨折を有する例ではあらたな骨折を防ぐことにある。骨粗鬆症の治療の三大柱には、運動療法、食事療法、薬物療法があげられる。食事療法はそれのみで骨量の増加や骨折予防が期待されるわけではなく、骨粗鬆症の基本治療に位置づけられる。運動療法によって骨折発生率が低減したとする報告はこれまでほとんどないが、骨密度を改善し、転倒を予防することから、骨折予防効果があると考えられている。薬物療法は高いエビデンスレベルの臨床研究により骨折抑制効果が確認されている。治療に用いられる薬剤は、その作用機序から骨吸収抑制薬と骨形成促進薬とに分類され、治療では骨吸収抑制薬が中心に使用される。骨折の予防には、さらに転倒予防、転倒時の衝撃緩衝材の使用が試みられる。



骨粗鬆症、骨吸収抑制薬、骨形成促進薬、衝撃緩衝材、骨折予防

骨粗鬆症は骨強度が低下して骨折しやすい状態にある全身的な骨疾患であり、臨床症状を有していなくても易骨折性が認められれば、骨粗鬆症と診断される。2000年にアメリカ国立衛生研究所(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」と定義され、「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。

骨粗鬆症は多因子疾患であり、遺伝的要因と生活習慣のような後天的な要因が発症に関与する。骨量が減少して骨脆弱性が亢進しても、骨折を有しない症例は無症状であるところから“沈黙の疾患”とよばれる。したがって、本症のおもな臨床症状は脆弱性骨折による疼痛と、骨折後の変形・機能障害である。



### 骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症の治療を考えるうえでは、その病態を理解しておく必要がある。骨は1型コラーゲンを

中心とした骨基質(類骨)にヒ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、骨の量的減少がみられるが石灰化は正常で、この点で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。

成長期に骨はカルシウムを蓄積し、急速に拡大する。ヒトでは20歳代までに人生で最大の骨量(最大骨量)に達する。この最大骨量獲得には、①遺伝的要因、②成長期の栄養・運動、③内分泌ホルモン、などが関与するため、種々の原因により最大骨量が低値となる可能性がある。最大骨量が低値であると、閉経後に生じる骨量減少により、早期に骨の脆弱性が増して、骨粗鬆症を発症する。

さらに、骨の成長が終了しても骨は生涯にわたって骨リモデリングとよばれる新陳代謝を繰り返す。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は、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1)<sup>1)</sup>。成長後にはさまざまな原因で骨形成と骨

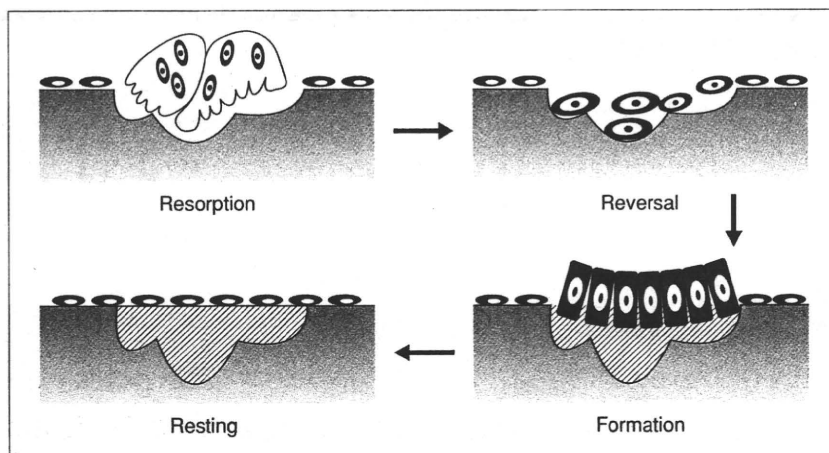


図1 骨リモデリング<sup>1)</sup>

休止期にあった骨表面で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、ふたたび休止期となる。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る(カップリング)。

吸収とにインバランスを生じ骨量が減少する<sup>2)</sup>。成人後の骨リモデリングにインバランスを生じるのはおもに閉経、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。骨吸収の亢進に伴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、加齢に伴う運動量の低下は骨脆弱化を惹起する。

骨の強度には骨量のみではなく、骨質が関与することが強調されるようになってきている。これは骨折のリスクが骨量だけでは説明できなくなったためである。たとえば、1990年代はじめにアメリカ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<sup>3)</sup>。この“骨質”には骨リモデリングが関与し、過剰な骨代謝回転の亢進あるいは低下によって骨質は劣化する(「サイドメモ」参照)。

### ● 骨粗鬆症治療の目的

骨粗鬆症は骨折を併発しなければ臨床症状を生じない。しかし、ひとたび骨折を併発すると、高齢者の移動能力をはじめとした生活機能が著しく障害されると同時に、あらたな骨折のリスクがきわめて高まる。したがって、骨粗鬆症の治療の目的は骨折の予防であり、すでに骨折を有する例ではあらたな骨折を防ぐことにある。

#### サイドメモ

#### リモデリング、骨質

リモデリング：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<sup>2)</sup>。

骨質：工学材料で“質”といえば材質を指すが、器官としての“骨”はけっ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%の基質とからなるが、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。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。

このような観点から、骨粗鬆症の治療では骨代謝動態が改善したり骨密度が増加したりしても、骨折の予防効果がなければ、有効な治療法であると認められない。しかし、骨折は発生頻度が低いいため、大規模臨床試験を実施しなければ骨折予防効果を証明することが困難である。そのため骨粗鬆症の治療の三大柱である運動療法、食事療法、薬物療法のうちで、高いエビデンスレベルの臨床研究により骨折抑制効果が確認されているのは薬物療法のみである。骨折の予防では、これらに加えて転倒予防、転倒時の衝撃緩衝材(ヒッププロテクターなど)の使用がある。

### ● 食事療法

骨粗鬆症の治療のための食事指導では、エネルギーおよび各栄養素がバランスよく摂取できたうえで、さらにカルシウムとビタミンD、ビタミンKなどの本疾患の治療に必要な栄養素を積極的に摂取させる<sup>4)</sup>。高齢者で蛋白質摂取が不足している例では、適切な摂取量を指導する。

骨粗鬆症性骨折と食事に関するこれまでの報告によれば、カルシウム、ビタミンDがリスクを低減し、アルコール過剰摂取がリスクを上昇することが、高いエビデンスレベルで示されている<sup>5)</sup>。また、果物・野菜、大豆製品、アルコールの適量摂取は骨折リスク低下の可能性が、食塩の過剰摂取、蛋白質摂取不足(高齢者)、蛋白質過剰摂取は骨折リスクを上昇させる可能性がある<sup>5)</sup>。最近のわが国での調査結果では、閉経後骨粗鬆症例ではカルシウムとビタミンD摂取量は日本人平均値よりも高かった。しかし同時に、血清ビタミンD(25(OH)D<sub>3</sub>)値は低値で、副甲状腺ホルモンもそれに伴い高値で、摂取量が厚生労働省の基準値を超えていても、なおビタミンD栄養状態が良好でないことも判明している<sup>5)</sup>。

食事療法はそれのみで骨量の増加や骨折予防が期待されるわけではなく、骨粗鬆症の基本治療に位置づけられる。わが国のガイドラインの摂取目標量は、カルシウムは800mg以上(食事で十分に摂取できない場合には1,000mgのサプリメントを用いる)、ビタミンDは400~800IU(10~20μg)、ビタミンKは250~300μgである<sup>4)</sup>。

### ● 運動療法

これまでの臨床研究結果では、運動により非運動群に比較して骨密度が有意に維持・増加されることが明らかとなっている。1966~2000年までの45~70歳を対象とした90の研究から18の研究を抽出したシステムティックレビュー結果<sup>6)</sup>によれば、有酸素運動、荷重運動、筋力増強運動のいずれも腰椎骨密度の維持・増加効果が認められる。また、ウォーキングは腰椎骨密度で1.3%、大腿骨近位部骨密度で0.92%の差が対照群との間でみられ、両部位の骨密度の増加に有効である。Marty-Stら<sup>7)</sup>は、メタアナリシスにより閉経後女性に対する筋力増強運動の効果を検証し、14論文では平均約10.5カ月の期間で腰椎の骨密度の有意な増加が得られることを示した。大腿骨近位部骨密度は11論文の解析結果では有意な維持・増加効果はなかったものの、ホルモン補充療法や骨吸収抑制薬を使用している患者を除外した8論文の解析ではその維持・増加傾向にあった。

骨折抑制効果が認められなければ骨粗鬆症の治療に適さないが、これまで運動療法によって骨折発生率が低減したとする報告は、小規模の前向き試験に限られる<sup>8)</sup>。しかし運動療法により骨密度が改善し、後述のように転倒が予防されることから、運動療法には骨折予防効果があると考えられている。

高齢者に運動療法を実施する際には、持久力に個人差が大きく、心疾患、呼吸器疾患などの内科的合併症や、変形性膝関節症、腰痛性疾患などの運動器合併症の頻度が高いことを考慮する必要がある。各症例の運動機能障害に応じた運動療法を総合的に組み合わせて実施する。また、立位のバランスや起立歩行能力も損なわれている例では、体操療法、起立練習、水中運動、バランス練習などを中心とする。

### ● 薬物療法

骨粗鬆症の治療に用いられる薬剤は、その作用機序から骨吸収抑制薬と骨形成促進薬とに分類される。骨吸収抑制薬にはビスホスフォネート(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)、カルシトニン、選択的エストロ