

2 骨粗鬆症の危険因子・防御因子

疫学研究の目標が疾病の予防にある以上、目的疾患の危険因子および防御因子を明らかにすることが疫学研究の主たる目的となる。

本来、骨粗鬆症の危険因子・防御因子については二つの観点からのアプローチが必要である。ひとつは骨粗鬆症にならないようにするためにはどのような要因に気をつければよいか、すなわち一次予防の観点からのアプローチであり、もうひとつは骨粗鬆症を早期に発見し早期治療を行い、骨折を起こさないようにするためにはどのような要因に気をつければよいか、すなわち二次予防の観点からみたアプローチである。骨粗鬆症による骨折の危険因子については次項に譲ることとし、本稿では、骨粗鬆症の一次予防の観点から、低骨量、骨量減少の危険因子・防御因子についてそれぞれ述べることとする。

1. 低骨量に対する危険因子・防御因子

平成14年度厚生労働科学研究医療技術評価総合研究事業班（班長 伊木雅之）(E14-医療-041)は、科学的根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の立場から、骨折・骨粗鬆症予防対策のエビデンスを集めて報告した^{6, 7)}。伊木らは骨折・骨粗鬆症の危険因子とされている要因を取り上げ、PubMedを用いて定義された方法により文献の抽出を行い、抽出された論文をシステムティックにレビューし、エビデンスの強さをI～Vにランク付けした。さらにランク付けしたエビデンスの強さにより、危険因子に対する対策をA：行うように強く勧められる、B：行うよう勧められる、C1：行うことを考慮しても良いが十分な科学的根拠がない、C2：科学的根拠がないので勧められない、D：行わないように勧められる—の5段階に分類した。

地域住民を対象とした疾病の一次予防においては、その予防目標は対象者の性別や年代によって異なる。すなわち若年者における骨粗鬆症の予防の大きな目標は、なるべく大きな最大骨量を獲得し維持することであり、閉経周辺期女性の骨粗鬆症の予防は、骨量減少をなるべく少なくおさえることにある。そして、高齢者における骨粗鬆症の予防は、骨粗鬆症による骨折の予防を主眼とすべきである。伊木らはこの点を考慮にいれ、骨折・骨粗鬆症の危険因子を若年者、閉経周辺期、高齢者に分けて評価した。

その結果、根拠が強いと思われる危険因子は、どの年代においても低いbody mass index(BMI：体格指数, kg/m²)、喫煙、運動しないことであることがわかった。さらに中～高年においてはカルシウムやビタミンDを補充することが予防に重要であることも明らかとなった(表)。

2. 骨量低下の危険因子

多くの報告やガイドラインにおいて、低骨密度および骨折の危険因子について言及されているにもかかわらず、骨量低下の危険因子については明らかになっていない部分が多い。わが国および欧米の調査でも、骨量減少と関連する因子の関与が解明されておらず、また結果も必ずしも一致していないために、まだエビデンスの蓄積は十分ではない。

II. 疫学

表 骨粗鬆症のエビデンスに基づいた予防のための勧告

		若年成人女性		閉経後女性		高齢者		備考
		項目	エビデンスレベル	項目	エビデンスレベル	項目	エビデンスレベル	
運動習慣		衝撃の強い運動を奨励	B	衝撃の強い運動を奨励	A	日常生活を活発に背筋強化	A C1	
喫煙	非喫煙者	喫煙しない	B	喫煙しない	A	喫煙しない	A	
	喫煙者							
飲酒	大量飲酒者							
	一般飲酒者	特に制限する必要はない	C1	中年では特に制限する必要はない 高齢者では節酒	C1 C1	高齢者では日常量以下に節酒	C1	日常量とは1日ビール中瓶1本
食品	牛乳・乳製品	できるかぎり摂取	C1	少なくとも毎日コップ1杯	B	摂取習慣のないものには毎日コップ1杯以上	C1	
栄養素	カルシウム	食事から800 mg/日以上	B	食事から800 mg/日以上	A	食事から800 mg/日以上	男 C1 女 B	総量で15gを超えないようにする
	カルシウムサプリメント	1 g/日	A	1 g/日	B	1 g/日	男 C1 女 A	食事からのカルシウムの摂取が不十分な場合
	ビタミンD	400 IU/日以上	C1	400 IU/日以上	B	十分なカルシウムに加えて800 IU/日以上	B	過剰な日光浴は勧められない

(文献7, p85-86より改変引用)

筆者らは山村と漁村に設置したコホートを追跡した結果、骨量減少には、女性であること、やせ、体重減少、高身長、身長低下、閉経周辺期、牛乳・小魚の摂取が少ないこと、トランキライザーの服用、低骨量、環境因子が関与していると報告した^{8) 9)}。しかし、わが国におけるコホート研究が少ないことから、これらの要因が他の研究にて確認されるまでには至っていない。今後さらに大規模な前向き追跡を行ったコホートからの報告を待ち、骨量減少の危険因子の一致性を確認する作業が必要となる。

■ おわりに

最後に、わが国の骨粗鬆症発生率の今後の展望について検討してみたい。果たしてわが国では骨粗鬆症はこのまま増加の一途をたどるのであるだろうか？それとも減少に転じるのであるだろうか？

著者らは、和歌山県に設定した一般住民コホートの10年間の観察から、一般住民の骨密度の推移を年代別に比較し、男性では60歳代、女性では50歳代では10年前の同じ年代よりも明らかに骨密度が上昇していることを明らかにした¹⁰⁾。また同コホートの脊椎椎体X線写真の読影から、椎体骨折は10年前の同年代よりも有病率が低下していることを明らかにした¹¹⁾。したがってこの結果だけから推測するならば、現在中年の年代層が骨粗鬆症の好発年齢になってくる10～20年後には骨粗鬆症の発生率は低下に転じる可能性がある。椎体骨折の発生も同様に低下してきている可能性が高い。さらにもっと時が経ち、現在中年の年代層、すなわち前の世代よりも骨密度の高い年齢層が大腿骨頸部骨折の好発年齢になる20～30年後には、大腿骨頸部骨折の発生率も減少に転じてくるであろう。薬剤治療のめざましい進歩もこれに貢献するであろう。

こう考えてみると、わが国の骨粗鬆症予防の未来は明るいようである。しかしさらなる長期、すなわち現在の若年者が高齢になる時のことを考えてみると、いささか気がかりなデータがある。若年女性においてはボディイメージの変化から、やせに対する願望が強いと言われている。国民栄養調査の結果からやせ(BMI < 18.5)の割合をみると、2008年の調査においては20～29歳女性の20%がこの範疇に入っており¹²⁾、朝食欠食率も他の年代に比べて際だって高い¹²⁾。筆者らの調査では朝食を欠食している若年者では骨密度が低いことがわかっており¹³⁾、またやせは骨粗鬆症の危険因子であることは前述のごとく明らかである。今後この集団が時を経て高齢者となったときに、骨粗鬆症が増加に転じるおそれもある。長期的に骨粗鬆症の予防を考えるならば、中高年男女のみならず、最大骨量を獲得する若年者にも目を向け、疾病予防のための適切な生活習慣、具体的には適正体重の維持の重要性、喫煙防止、運動習慣の獲得、適切な食生活などについて十分な指導を行う必要があるであろう。

(吉村典子)

文 献

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 27: 620-628, 2009
- 2) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) Study. *Int J Epidemiol* 39: 988-995, 2010
- 3) Yoshimura N, Muraki S, Oka G, et al: Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis, or vice-versa? : The Miyama Study. *Osteoporos Int* 20: 999-1008, 2009
- 4) 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀ほか: 腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の

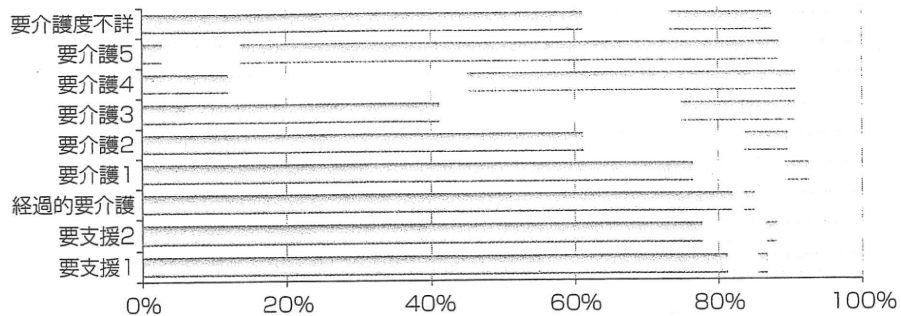
II. 疫学

- 検討. Osteoporosis Jpn 5 : 223-226, 1997
- 5) Dennison E, Yoshimura N, Hashimoto T, et al: Bone loss in Great Britain and Japan: A comparative longitudinal study. Bone 23 : 379-382, 1998
 - 6) 伊木雅之, 久保田恵, 吉村典子ほか: エビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防. 日衛誌 58 : 311-356, 2003
 - 7) 伊木雅之: 地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン (伊木雅之 編) 財団法人日本公衆衛生協会, 東京, 2004
 - 8) Yoshimura N: Incidence of fast bone losers and factors affecting changes in bone mineral density - Cohort study at a rural community in Japan. J Bone Miner Met 14 : 171-177, 1996
 - 9) Yoshimura N, Hashimoto T, Morioka S, et al: Determinants of bone loss in a rural Japanese community. The Taiji Study. Osteoporos Int 8 : 604-610, 1998
 - 10) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al: Bone loss at the lumbar spine and the proximal femur in a rural Japanese community, 1990-2000: The Miyama study. Osteoporos Int 13 : 803-808, 2002
 - 11) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, et al: Cumulative Incidence and Changes in Prevalence of Vertebral Fractures in a Rural Japanese Community: A 10-year Follow-up of the Miyama Cohort. Archives Osteoporos, DOI 10.1007/s11657-006-0007-0, 2006
 - 12) 平成 18 年国民健康・栄養調査結果の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/dl/h0430-2c.pdf>
 - 13) 水口久美代, 宮地佐栄, 小金丸泰子ほか: 若年者の骨密度に影響を及ぼす要因の分析 - 運動時間, 朝食摂取状況との関連. 学校保健研究 37 : 15-19, 1995

日本整形外科学会 編

ロコモティブシンドローム診療ガイド
ロコモティブシンドローム (LRS) Syndrome **2010**

文光堂



	要支援1	要支援2	経過的 要介護	要介護1	要介護2	要介護3	要介護4	要介護5	要介護度 不詳
□ ランクJ	7,683	5,312	749	5,583	2,634	891	152	35	915
□ ランクA	3,649	5,223	453	8,071	8,300	5,119	1,029	172	1,341
□ ランクB	571	1,196	24	2,297	3,987	4,897	3,248	778	433
□ ランクC	183	218	21	601	1,060	2,333	4,473	5,456	536
□ 不詳	1,845	1,593	220	1,308	1,861	1,346	901	840	461

図18 日常生活自立度と要介護度(介護を要する者数10万対)
(平成19年国民生活基礎調査(介護票) 4介護票 第2巻 第22表より)

8 「手助けや見守り(介護)」を要する者の要介護度

- 寝たきり度と認定要介護度との相関データを図18に示す。
- 要介護1, 2ではランクJ, Aの者が約80%を占め、要介護4では約80%がランクB, Cの者であり、要介護5では75%がランクCの者であった。
- 寝たきり度(日常生活自立度)が重度の者は、多くの介護が必要と認定されていることがわかる。しかし、寝たきり度が重度であっても要支援の者、寝たきり度が軽度であっても要介護4, 5の者がいることもわかる。

文 献

- 1) 日本の統計2009, 表2-1, 2-5 <http://www.stat.go.jp/data/nihon/02.htm>
- 2) 平成13年国民生活基礎調査(世帯表)第3巻 第30表 <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02020101.d.o?method=extendTclass&refTarget=toukeihyo&listFormat=hierarchy&statCode=00450061&tstatCode=000001031016&tclass1=000001023671&tclass2=000001023679&tclass3=000001031075&tclass4=&tclass5=>

5. ロコモティブシンドロームの疫学：大規模住民調査ROADより

1 運動器疫学調査の必要性とROADプロジェクト

- 厚生労働省国民生活基礎調査¹⁾の結果をみると、高齢者が要介護になる原因の4位が関節疾患、5位が転倒・骨折で、これら二つをあわせれば1位の脳血管障害にほぼ匹敵す

る頻度となり、運動器の障害が高齢者の生活の質 quality of life (QOL) を著しく障害しているのは明らかである。したがって、高齢者の QOL の維持増進や健康寿命の延伸、医療費の低減のためには、ロコモティブシンドローム (ロコモ) 対策は喫緊の課題であるといえる。

- ロコモの予防のためには、その基本的疫学指標、発生率や有病率^{注1)}、危険因子を同定することが重要である。慢性に進行し経過が長いことが多い運動器障害でこのような情報を得るためには、一般住民の集団を設定して、集団全体について経時的に調査を行う必要があるが、わが国における疫学研究はまだ十分とはいえない。

注1) 発生率 (罹患率, incidence, incidence rate) と有病率 (prevalence)

発生率とは、人間集団における疾病異常の頻度を測定するための共通の物差しの一つであり、集団における疾病発生の率を示す。これを式化すると以下ようになる。

発生率 = a/b (a: 疾病の発生数, b: その時点の対象集団のうち疾病にかかりうるリスクを持つ人口 (population at risk) の各人の観察期間の合計)

延べ観察期間は観察対象になったものの1人を1年間観察した場合の観察期間を1単位とし、1人年 (person-year) とする。病気がなぜ起こるのか、その発生要因を研究し疾病発生を予防することを目的とする場合、発生率を指標とするのが適当である。

有病率は、ある1時点における集団内の特定の特徴 (ある種の疾患など) を持つ者の割合であり、発生率とは集団の観察期間が考慮されない点が異なっている。有病率は、疾病発生予防の指標としての有用性は発生率よりも劣る。なぜなら有病率は、疾病発生に関連する因子のほかに、病気の経過すなわち有病期間に関連する因子に左右されるからである。その一方、有病率は行政あるいは公衆衛生の立場から、ある社会にどのくらいの患者がいるか知りたい場合などには有用な指標である。発生率が同じであれば、有病期間の長い疾病の方が短い疾病よりも社会に与える負荷が大きいといえる。有病率は一回の調査で求めることが可能であることという利点を生かして、コホート研究のベースライン調査における疾病頻度の把握にも用いられる。

- わが国の骨関節疾患の予防のために、変形性関節症 osteoarthritis (OA) と骨粗鬆症 osteoporosis (OP) を中心とした運動器障害の基本的疫学指標を明らかにし、その危険因子を同定することを目的として、2005年より大規模臨床統合データベースの設立が開始され、この一連の研究活動はROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) プロジェクトと名づけられている^{2,3)}。
- ロコモについては、現在のところ診断基準はまだ統一されていない。そこで本稿では、ロコモの概念である「運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態」の「運動器の障害」を、要介護になりやすい疾患としてあげられている「関節疾患」と、「転倒・骨折」に読みかえ、関節症として膝 OA、腰椎 OA を選び、骨折の原因として OP を選び、ROAD プロジェクトの結果からロコモの疫学的実態について述べる。

2 ロコモ原因疾患の頻度

1) OAの頻度

- ROAD 参加者 3,040 人 (男性 1,061 人, 女性 1,979 人, 平均年齢 70.3 歳) のデータベースから、Kellgren-Lawrence 法 grade 2 以上を OA ありとした場合の膝、腰椎の OA の有病率を検討したところ、40 歳以上でみると、膝 OA の有病率は全体で男性 43 %, 女性 62 % であった²⁾。一方、腰椎 OA の有病率は 40 歳以上でみた場合、男性 82 %, 女性

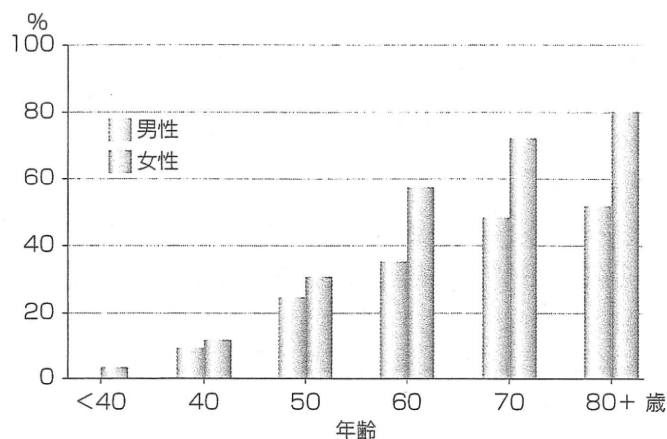


図19 変形性膝関節症の有病率
(文献2より作成)

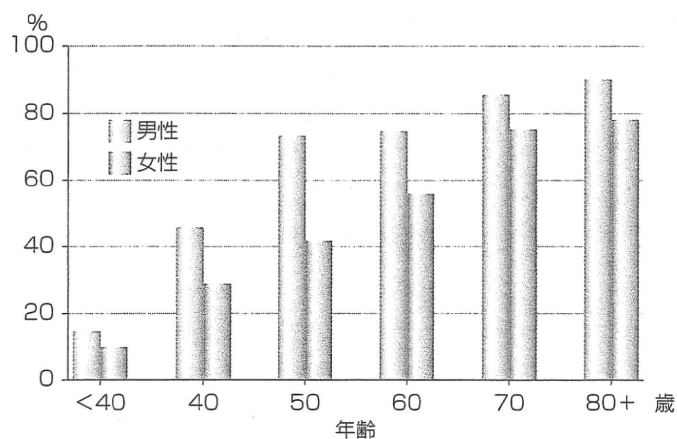


図20 変形性腰椎症の有病率
(文献2より作成)

66%であった²⁾(図19, 20)。膝OA, 腰椎OAともに明らかに年齢とともに有病率は高くなっていた。性別にみると、膝OAは女性に、腰椎OAは男性に多いことがわかった。

- 得られた有病率を、平成17年度の年齢別人口構成に当てはめて、ここから本邦のOA患者数(40歳以上)を推定すると、X線で診断される膝OAの有病者数は2,530万人(男性860万人, 女性1,670万人)、腰椎OAは3,790万人(男性1,890万人, 女性1,900万人)となり、従来の試算よりもはるかに多いことがわかった。これらはいずれも無症状であるものを含んでの推計であるが、われわれはすでにX線上変化を認めるOA有病者のうち、男性で1/4, 女性で1/3が痛みを伴うことを報告しており^{4,5)}、そこから見積もると、膝OAの有症状患者数は約800万人、腰椎OAは1,100万人となった。

2) OPの頻度

- ROADデータベースより腰椎および大腿骨頸部の骨密度を dual energy X-ray absorpti-

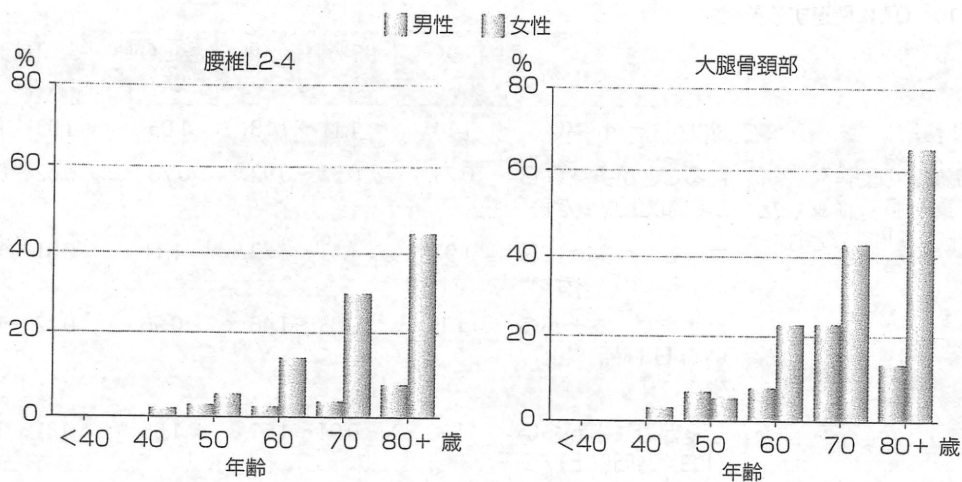


図21 骨粗鬆症の有病率
(文献2より作成)

ometryにて測定した山村，漁村住民1,690人(男性596人，女性1,094人，平均年齢65.2歳)を対象に，日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準を用いてOPの有病率を求めたところ，40歳以上でみると，腰椎L2～4で男性3%，女性19%，大腿骨頸部で男性12%，女性27%となっていた²⁾(図21)。OPの有病率は女性においては年齢とともに高くなり，男女差をみると女性に多いことが明らかとなった。

- 得られた有病率を平成17年度の年齢別人口構成に当てはめて，ここから本邦のOP患者数(40歳以上)を推定すると，腰椎OPの患者数は約640万人(男性80万人，女性560万人)，大腿骨頸部OPの患者数は約1,070万人(男性260万人，女性810万人)と推定された。

3) OAまたはOPの有病者数

- ROADに参加した山村，漁村住民を対象として検討してみると，X線で膝，腰椎のOAあるいは骨密度で腰椎，大腿骨頸部のOPのいずれかと診断されるものの割合は男性で84%，女性で79%となり，特に70歳以上になると男女とも95%以上がOAかOPのいずれかの所見をもっていることがわかった。これから推定される有病者数(40歳以上)は総数4,700万人(男性2,100万人，女性2,600万人)と莫大な数となった。

4) OAかつOPの有病者数

- OAとOPは対極にある疾患といわれているが，いずれも高齢者に多発する疾患でもある。そこでX線で膝および腰椎のOA，かつ骨密度で腰椎か大腿骨頸部のOPのいずれをもつ者の割合から膝OA，腰椎OA，OPすべてを合併する有病者数を推定したところ，540万人(男性110万人，女性430万人)もがOAでもありOPでもあると診断されることがわかった。

表10 OAに関連する要因

		膝OA リスク	95%信頼区間	腰椎OA リスク	95%信頼区間
体格 ¹⁾ 職業上の動作 ²⁾ (最も長く従事した 仕事の上での活動)	BMIが1kg/m ² 高い	1.14*	1.11~1.18	1.06*	1.03~1.09
	座ることが多い(1日 2時間以上)/少ない	0.73*	0.57~0.92	0.78*	0.62~0.99
	立つことが多い(1日 2時間以上)/少ない	1.97*	1.43~2.72	1.11	0.81~1.50
	ひざまずくことが多 い(1日1時間以上)/ 少ない	1.11	0.83~1.48	0.96	0.72~1.28
	しゃがむことが多い (1日1時間以上)/少 ない	1.23	0.94~1.61	1.05	0.81~1.38
	歩くことが多い(1日 3km以上)/少ない	1.80*	1.42~2.29	1.00	0.79~1.26
	坂道や山道を登るこ とが多い(1日1時間 以上)/少ない	2.24*	1.65~3.04	1.02	0.76~1.38
	重いものを持つこと が多い(10kg以上を 1週に1回以上)/少 ない	1.90*	1.50~2.42	1.15	0.91~1.45
栄養 ³⁾	食事からのビタミン K(1標準偏差多い)	0.75*	0.63~0.89	—	—

¹⁾年齢, 性を調整

²⁾年齢, 性, BMIを調整

³⁾年齢, 性, BMI, 食事の総エネルギーを調整

*有意に関連

(文献4~7より引用)

3 ロコモに関連する要因(体格, 職業上の動作, 栄養)

- ROAD参加者のうち, 60歳以上の参加者2,288人(男性818人, 女性1,470人)を対象として, OAの有無を目的変数とし, OAに関連する要因として, 体格指数 body mass index (BMI; kg/m²)を説明変数として, 年齢, 性別, 居住地域, 飲酒, 喫煙要因を調整してロジスティック回帰分析を行った^{4,5)}. その結果, 膝OA, 腰椎OAいずれに対してもBMIが高いことが有意に関連していることがわかった(表10).
- 山村と漁村の参加者1,590人のうち, 50歳以上の1,471人(男性531人, 女性940人)を対象として過去に最も長く就労した職業において最も多かった動作(座る, 立つ, ひざまずく, 膝のまげのばし(スクワット), 歩く, 坂を上る, 重いものを持つ)の頻度とOAとの関連を検討した⁶⁾. その結果, 座ることの多い仕事はKellgren-Lawrence法 grade (KLグレード)2以上の膝OA, 腰椎OAと有意な負の相関がみられることがわかった. さらに立つ, 歩く, 坂を上る, 重いものを持つなどの動作は膝OAに関連していること

がわかったが、腰椎OAとは有意な関連を認めなかった。これらより職業動作とOAとの関連は腰椎よりは膝に顕著にみられることが推定された。

- 栄養とOAの関連について、ROAD参加者のうち、60歳以上で膝の手術を受けていない山村住民719人(男性270人、女性449人)を対象として、brief diet history questionnaire (BDHQ)を用いて行った詳細な栄養調査項目と膝OAとの関連を検討したところ、ビタミンKの摂取量が低い群ほど膝OAが多かったことがわかった⁷⁾。

文 献

- 1)厚生労働省. 平成19年度国民生活基礎調査の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-19-1.html>
- 2)Yoshimura N, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 2009; 27: 620-628.
- 3)Yoshimura N, et al. Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability(ROAD) Study. Int J Epidemiol (in press).
- 4)Muraki S, et al. Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1401-1406.
- 5)Muraki S, et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD (research on osteoarthritis against disability) study. Osteoarthritis Cartilage 2009; 17: 1137-1143.
- 6)Muraki S, et al. Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: a large-scale population-based study. Arthritis Care & Research (Arthritis Rheum) 2009; 61: 779-786.
- 7)Oka H, et al. Low dietary vitamin K intake is associated with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. J Orthopaedic Science 2009; 14: 687-692.

西澤良記

大阪市立大学理事長兼学長

三浦雅一

北陸大学薬学部生命薬学講座教授

稲葉雅章

大阪市立大学大学院医学研究科

代謝内分泌病態内科学教授

編

これだけは知っておきたい

骨代謝マーカーの基礎と適正使用法

骨代謝マーカー

改訂版

② 医薬ジャーナル社

4. 骨代謝マーカーと骨粗鬆症，骨折リスク評価

はじめに

骨代謝マーカーは骨形成マーカーと骨吸収マーカーの2つに大別される。骨形成マーカーは、骨形成の主役である骨芽細胞の発達の過程で分泌される化合物であり、酵素や産生物質、プロコラーゲン断片などからなる。現在、臨床で用いられている骨形成マーカーの代表的なものとしては、血清 BAP、OC がある。また、I 型コラーゲンの生成過程で産生される P1CP や、P1NP も骨形成マーカーとして、その臨床応用が期待されている。

骨吸収マーカーは骨吸収を担当する破骨細胞の代謝過程において分泌される酵素や、骨基盤の破壊によって放出されるコラーゲン断片およびコラーゲン架橋などからなる。現在、臨床で用いられている骨吸収マーカーの代表的なものとしては、血清 NTX や CTX、尿 NTX、CTX、PYD、DPD などが挙げられる。

最近は上記に加えて、ビタミン K 欠乏状態を反映するといわれる血清 ucOC や、破骨細胞の活性を示し日内変動が少なく測定誤差が小さいという特徴をもつ血清 TRACP-5b も保険収載が認められ、骨代謝マーカーの選択肢はますます広がってきている。

本項においては、骨粗鬆症を対象とした日常診療における骨代謝マーカーの骨粗鬆症、骨折リスク評価における有用性と測定するマーカーの選択について、現在出版されているガイドラインの記述を中心に検討する。

1) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカー測定の有用性

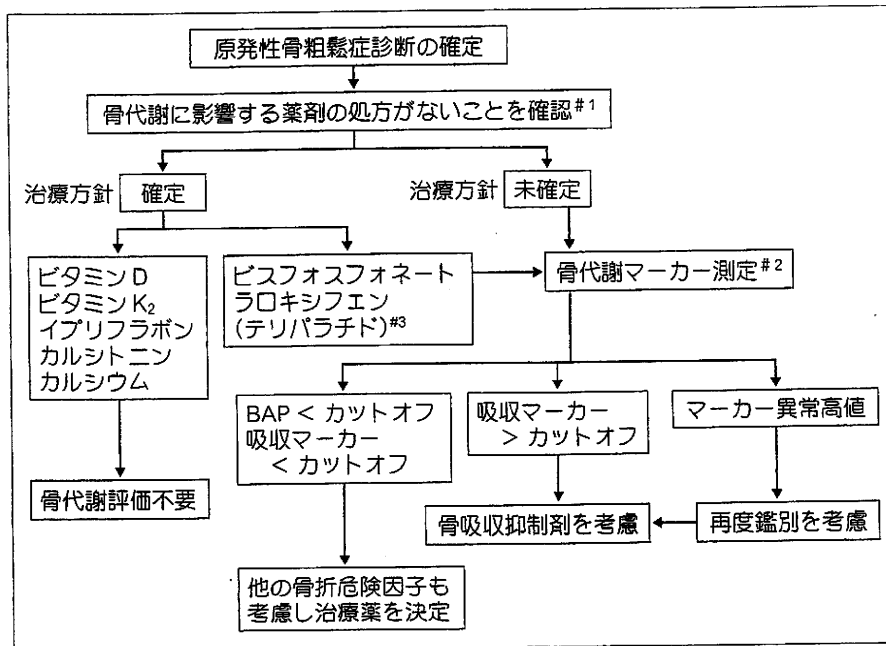
骨粗鬆症診療において骨代謝マーカー測定が特に有意義と考えられるのは、骨粗鬆症の診断時、骨粗鬆症の治療効果の判定時、骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の診断時である。それぞれについて骨代謝マーカー測定の有用性について述べる。

(1) 骨粗鬆症の診断

骨代謝マーカーは骨粗鬆症の診断基準に必要とされる X 線写真や骨密度値の代わりとはならないので、骨代謝マーカーの測定のみで骨粗鬆症の診断を下せるわけではない。しかし、原発性骨粗鬆症と診断がついた患者において骨代謝マーカー値を測定することは、患者の今現在の骨代謝回転の状況を把握することに役立ち、治療を開始するかどうか、開始するとすればどのような薬剤を選択すればよいかの良い手がかりとなる。

日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会では、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版』において、骨粗鬆症診断時における骨代謝マーカー測定の意義について文献検索を行い、そのエビデンスレベルと临床上の有用性のグレードを明らかにした¹⁾。それによると、骨代謝マーカーは、完全ではないにせよ骨折リスクの有用な代用指標としての意義が認められる²⁾。すなわち、骨代謝回転が高いことは骨粗鬆症治療開始の根拠の一つとなるといえる。

そこで、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版』において骨粗鬆症診断における骨代謝



■ 図1 骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカー測定(案)

#1 : ビスフォスフォネート服用者は少なくとも6カ月、その他の骨粗鬆症治療薬は1カ月間。

#2 : 骨吸収マーカーのいずれか1項目を測定する。長期ビスフォスフォネート治療予定者は、BAPも測定。

#3 : 著者により付記。

(文献1より引用改変)

マーカー測定チャートが提案された(図1)。この提案では、原発性骨粗鬆症と診断され、骨代謝に影響する薬剤処方がないことを確認後、治療方針が確定されていない患者に骨代謝マーカーを測定することとなっている。

(2) 骨粗鬆症の治療効果の判定

骨代謝マーカー値の測定は骨粗鬆症の治療モニター時において、より効果的である。骨粗鬆症の治療効果を個人レベルで評価する場合、骨折の減少率を比較することは困難であり、骨密度変化も変化率が小さすぎて指標には不向きである。代用指標としての骨代謝マーカー値は変動幅が大きいため、治療による変化が明らかになり、治療を行っている患者のモチベーションの維持にも有効である。前述の『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版』では、骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の治療効果判定のフローチャートを示した³⁾(図2)。このフローチャートでは、治療効果を判定するために、治療開始前に骨吸収マーカーと骨形成マーカーの測

定を、さらに治療開始後3~6カ月後の骨吸収マーカーの測定を行い、その変化が最小有意変化(minimum significant change : MSC)以上であれば薬剤の有効性ありと判定され、現在の治療を継続することを勧めている。MSCとは、閉経後骨粗鬆症患者における骨代謝マーカー値の日差変動の2倍をパーセントで表示したもので、MSCによる診断の誤りの危険率は8%以下とその信頼性は高い。骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカーのMSCを表1に示す¹⁾。

(3) 骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の診断

『骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2004年版)』⁴⁾では、骨粗鬆症の診断治療効果の判定に用いられる血清BAP, NTX, 尿NTX, CTX, DPDなどの骨代謝マーカー値が平均+1.96SD以上のものについては、骨・カルシウム代謝異常として、転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺機能亢進症・甲状腺機能亢進症、腎不全などの疾患を精査すべきとしている。このように、骨粗

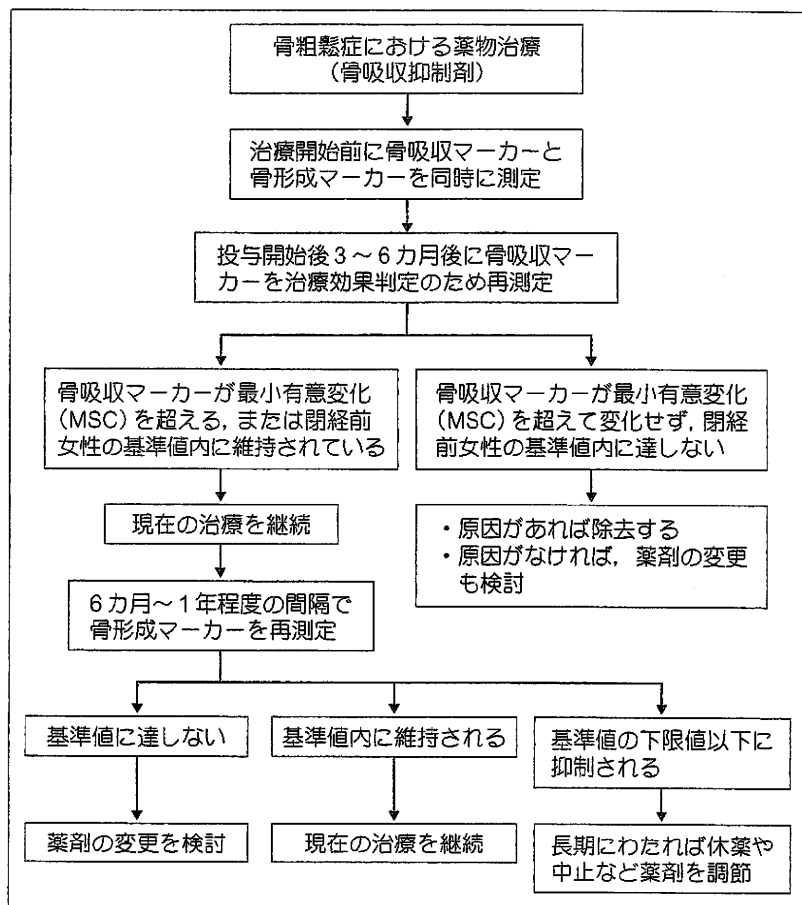


図2 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の治療効果判定のフローチャート
治療効果を判定するために、治療開始前に骨吸収マーカーと骨形成マーカーの測定を、さらに治療開始後3～6カ月後の骨吸収マーカーの測定を行い、その変化が最小有意変化(MSC)以上であれば薬剤の有効性ありと判定され、現在の治療を継続することを勧められている。(文献3より引用)

表1 骨代謝マーカーの基準値、カットオフ値、異常高値

項目	基準値	カットオフ値	異常高値
尿 DPD	2.8～7.6* nmol/mmol・Cr	7.6	13.1<
尿 NTX	9.3～54.3* nmolBCE/mmol・Cr	54.3	89.0<
尿 CTX	40.3～301.4* μg/mmol・Cr	301.4	564.8<
血清 BAP	7.9～29.0* U/L	29.0	75.7<
血清 NTX	7.5～16.5* ² nmolBCE/L	16.5	24.0<

*: 30～44歳の閉経前女性の基準値, #²: 40～44歳閉経前女性
カットオフ値: 閉経前女性平均+1.96SDに相当。

異常高値であれば、原発性骨粗鬆症以外の骨疾患についても考慮する。血清CTXについては、今のところ十分なデータがない。

(文献1より引用)

表2 骨粗鬆症薬とその効果判定が可能な骨代謝マーカーの組み合わせ

	DPD	NTX *	CTX	BAP
ホルモン(エストロゲン)補充療法	○	○	○	○
ビスフォスフォネート				
エチドロネート	○	○	○	○
アミノ基含有ビスフォスフォネート (アレンドロネート, リセドロネート)	△	○	○	○
選択的エストロゲン受容体モジュレーター (ラロキシフェン)	○	○	○	○

* : 尿および血清いずれでも効果判定が可能。

○ : 判定が可能, △ : 変化しにくいことが報告されている。

(文献3より引用)

鬆症以外の骨代謝疾患の診断時にも骨代謝マーカーは有用である。

骨粗鬆症に保険適用のある骨代謝マーカー以外にも、OCは続発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の判定に用いられ、ICTPは乳癌、肺癌、前立腺癌骨転移のマーカーとして有用である³⁾。PICPも前立腺癌の骨転移の診断に有益な情報をもたらす³⁾。

転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症以外に、骨代謝マーカーが診断に有用な骨代謝疾患として骨Paget病がある。骨Paget病は局所での骨リモデリングの異常により骨微細構造の変化とともに骨の腫大・変形、疼痛などの症状を呈する原因不明の疾患であるが、欧米での高い発症頻度に比してわが国では極めて発症が少ないことが知られている³⁾。日本骨粗鬆症学会・骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会は、骨パジェット病診断手順を提案している。その診断手順では、診断と治療効果の判定にはALPが有用であるとされている³⁾。

2) 骨代謝マーカーの選択

このように有用な骨代謝マーカーが多く出現してきたことは、診療の場において喜ばしいことであるが、どのマーカーを選ぶべきか、複数個測定するとすればどのような組み合わせが最も有効かという問題が惹起してくる。しかしながら、どれが最も優れたマーカーかといった、マーカーの優劣についての明確な回答はまだ得られていない。逆に言えば、今、保険収載が認められているようなマーカーであれば、どのマーカーでも骨代謝回転を判定するには有用であると思われる。

では、日常診療においては、どのようなマーカーを選択すべきであろうか。前述の骨代謝マーカー測定チャート(図1)においては、原発性骨粗鬆症診断が確定し治療方針が未確定の場合、骨吸収マーカーを少なくとも一つ測定することを推奨している。その上で、長期ビスフォスフォネート治療予定者には骨形成マーカーの測定(BAP)を勧めている。

骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の効果判定のフローチャート(図2)では、骨粗鬆症と診断し、治療方針として骨吸収抑制剤を使用すると確定した場合、治療を開始する前に骨吸収マーカーと骨形成マーカーの同時測定を推奨している³⁾。また骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは、骨粗鬆症薬と効果判定が可能な骨代謝マーカーについても言及しており³⁾、使用予定薬剤によるマーカーの選択が可能である(表2)。

現在、骨代謝マーカーの適正使用ガイドラインの改定が進められており、PINP、ucOC、TRACP-5bを含んだ新しいマーカーの測定の有用性、測定の指針が盛り込まれることが期待されるが、現状では、まず一つだけ測定するとすれば尿CTX、NTX、DPD、あるいは血清NTXなどの骨吸収マーカーを測定し、治療効果の判定も考慮に入れるならば同時にもう一つBAPなどの骨形成マーカーを測定、という組み合わせが適当であろう。

(吉村 典子)

文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(代表:折茂 肇):骨代謝マーカー測定、骨粗鬆症の予防と治療

- ガイドライン 2006 年版, ライフサイエンス社, 東京, 2006, p25-27
- 2) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, et al : How useful are measures of BMD and bone turnover ? *Curr Med Res Opin* 21 : 545-553, 2005
 - 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 : 折茂 肇) : 骨代謝マーカー. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版, ライフサイエンス社, 東京, 2006, p56-58
 - 4) 日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会 : 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004 年度版). *Osteoporosis Japan* 12 (2) : 191-207, 2004
 - 5) 福永仁夫 : 骨代謝マーカーの基準値. 実践骨代謝マーカー (福永仁夫 編), メディカルレビュー社, 東京, 2003, p93-102
 - 6) Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, et al : Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab* 24 : 186-190, 2006
 - 7) Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, Yoshimura N, Yoh K, Ohno I, Yabe H, Abe S, Fukunaga S, Terada M, Zamma M, Ralston SH, Morii H, Yoshikawa H for the Japanese Committee on Clinical Guideline of Diagnosis and Treatment of Paget's Disease of Bone in Japan Osteoporosis Society : Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab* 24 : 359-367, 2006

Chapter 1

Impact Factors of Osteoporosis on Health-Related Quality of Life

Naomi Masunari and Saeko Fujiwara**

*Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation,
5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima 732-0815, Japan

Abstract

The objective of treating osteoporosis is to prevent fractures and ultimately to improve the health-related quality of life (HRQOL) of patients. Factors affecting HRQOL include a number of activities of daily living, and the level of, or motivation for, social activities; factors relating to osteoporosis include pain and mobility. A vertebral fracture could cause chronic pain even after healing, and multiple-site fractures in particular could cause secondary deformity, often resulting in dull back pain by causing excessive tension in back muscles. Aggravated kyphosis may cause restrictive-type lung disorder, resulting in reduced lung capacity and very limited mobility in daily life. In addition, this condition may induce symptoms of reflux esophagitis and esophageal hiatal hernia. Results of vertebral fracture reported thus far are: back pain, physical disabilities, psychological disorders, social impairment, kyphosis, and height loss.

Recent reports show, however, that height loss and vertebral fracture, independent from each other, affected HRQOL among the elderly with statistical significance. Height-loss once was regarded as one of the results of vertebral fracture and of no clinical significance other than as a marker for osteoporosis. But height-loss has recently been observed to be a factor that affects HRQOL independent from vertebral fracture.

For this reason, we intend to examine the present status of factors impacting HRQOL by outlining past studies that had HRQOL in terms of osteoporosis as their endpoint.

Keyword: Health related quality of life, Osteoporosis, Vertebral fractures, Height loss

Introduction

1. Background

The 2006 Public Health Trend[1] reports that average life expectancy for the Japanese population is 79.0 years of age for males and 85.8 for females and that Japan has one of the world's longest life spans: 55% of males and 77% of females will live until the age of 80. Since the present average menopausal age for Japanese females is reported to be 50.5 years of age [2], this population is expected to spend at least 30 years in a state of female hormone deficiency. Furthermore, despite the Westernization of the Japanese lifestyle, calcium intake remains low. Generally speaking, the frequency of physical exercise tends to decrease with increasing age. For the reasons mentioned above, osteoporosis, frequently observed among post-menopause females, is becoming a problem. Osteoporosis is defined as a "disease prone to bone fracture, accompanied by disorder of bone strength evaluated with bone mass and bone quality" [3]. The number of Japanese osteoporosis patients, which was reported to be five million in 1990, most likely has increased to 11 million today [4].

Nontraumatic fracture, caused by minor external force and low bone mass, is known as bone fragility fracture; osteoporotic, vertebral/femoral neck bone fragility fracture is deemed to be an important causal factor in destruction of independent functioning among the aged and in the need for nursing care in the bedridden, one of the problems facing aging societies. The 2004 National Livelihood Survey [5] reported causes of bedridden individuals and indicated that fracture/falling accounted for approximately 20% of all causes, the fourth highest frequency after cerebrovascular disease, feebleness of aging, and dementia. Consequently, osteoporosis is considered a clinical condition calling for huge medical and nursing care costs, leading to warnings of the need for aggressive primary and secondary preventive measures in terms of medical policy [6]. The World Health Organization (WHO) published a report in 2003 stating that prevention of osteoporosis and bone fracture is crucial for maintaining health quality, QOL, and independent living among the elderly, highlighting the importance of bone health [7].

2. Vertebral Fracture

Among bone fragility fractures, vertebral fracture (hereinafter referred to as "VF") has the highest frequency [8]. VF cases are classified into two groups: clinical vertebral fracture (hereinafter referred to as "clinical VF"), with such obvious clinical symptoms as back pain; and radiographic vertebral fracture (hereinafter referred to as "radiographic VF"), which is diagnosed on the basis of level of radiographically observed spinal deformity, regardless of presence and/or absence of symptoms. Since VF is not always accompanied by severe back pain, it is frequently difficult to discover its onset. A prevalence survey conducted on a Japanese population reported that VF was observed in 7.6–14% of people in their 60s and 37–45% of those in their 70s [8,9]. Incidence of VF was 40 per 1,000 person-years for Japanese females in their 70s [10] and 20–25 per 1,000 person-years for females aged 70–75 in

European countries [11,12]. It is believed that both prevalence and incidence of VF among Japanese people are higher than those for Western Caucasians [13].

VF is vastly different from fractures developing in other locations because so-called morphological fractures, which develop without evident trauma and are untreated, account for 40–60% of all cases [14]. The most frequent location of VF is the thoracolumbar junction region (T12-L1), followed by the middle thoracic vertebra (T7-T8). Pain due to VF can be relieved by rest, but the development of a fracture in multiple vertebral bodies causes such spinal deformity as kyphosis, potentially leading to new pain. Furthermore, such a situation decreases cardiopulmonary functions and presents the phenomenon of gastroesophageal reflux, thereby inhibiting digestive activity and leading to loss of appetite. In addition, height loss and habitus change induce psychological damage. It is believed that those various symptoms mentioned above lower the quality of life (hereinafter referred to as “QOL”) for VF patients.

3. Health-Related Quality of Life

The primary objective of medical care for osteoporosis is prevention of bone fracture, but the end goal is improvement of QOL, a subjective index for patient assessment. A large number of studies addressing efficacy of treatments in terms of bone mineral density (hereinafter referred to as “BMD”) and bone fracture risk among osteoporosis patients have been conducted thus far, but factors affecting health-related QOL (hereinafter referred to as “HRQOL”) for such patients have yet to be fully elucidated. Concerning therapeutic intervention among osteoporosis patients, the importance of research using HRQOL as an endpoint is being increasingly recognized, because HRQOL has the capability of serving as a practical means for determining the qualitative efficacy of treatments. The extent of activities of daily life and scope of and motivation for social activities are deemed to be possible factors affecting QOL; in the case of osteoporosis, however, pain and mobility also affect QOL. Previous studies on HRQOL in osteoporosis patients addressing such factors as decreased physical function, immobility, pain, dissatisfaction with own posture and habitus, including height loss and kyphosis, and psychological features including psychological anxiety, social isolation, and passivity, have reported on a number of predictors, including bone fracture, family history, education level, complications, mobility of lumbar spine and back strength, and grip strength. It has been stressed that a majority of osteoporosis effects on QOL are related to bone fracture [15,16].

4. The Objective of This Study

With regard to VF, it was reported that a combination of pain, decreased physical function, immobility, social isolation and depression affected QOL [17]. However, in recent years, it was observed that QOL in osteoporosis patients without bone fracture deteriorated in a similar fashion [18]. In addition, there were several reports of even the most severe kyphosis cases not suffering from VF [19,20]. It was also reported that non-VF, kyphosis patients suffered similar levels of physical and emotional disorders that those with kyphosis and its underlying condition