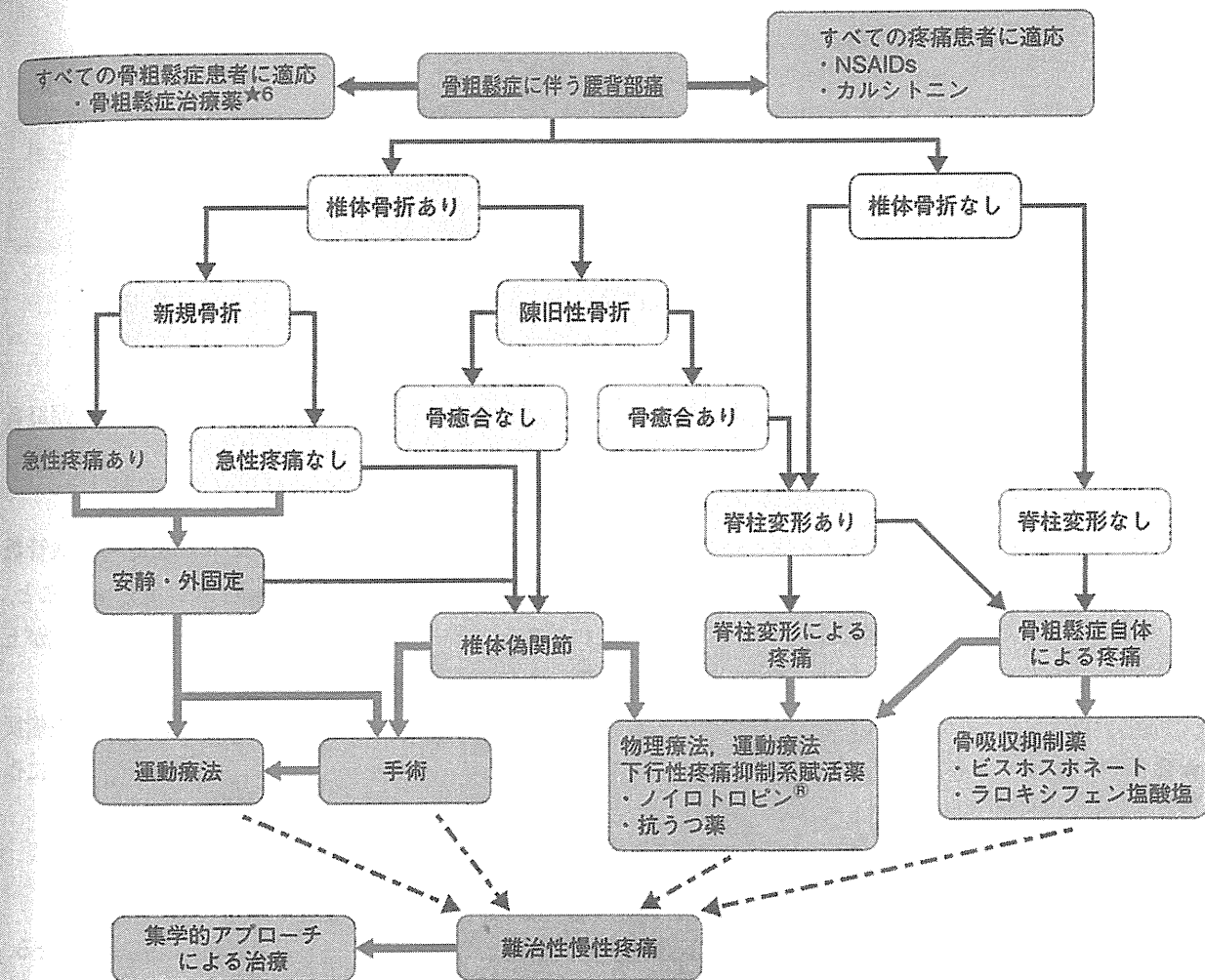


### ① 骨粗鬆症患者の腰背部痛とQOLの関係

カルシトニン治療開始後の骨粗鬆症患者における腰背部痛変化と日常生活動作レベルの変化をvisual analogue scale (VAS) と Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL; 日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表)を用いて評価した。  
(高田潤一ほか, 整形外科 2004<sup>2)</sup>より)



### ② 骨粗鬆症における腰背部痛と治療の進め方

椎体骨折の有無を判定することが重要である。陳旧性骨折のなかで偽骨折を呈する症例では手術の必要性について判断する。椎体骨折や脊柱変形のない症例では骨粗鬆症自体による疼痛を考え、骨吸収抑制薬を使用する。種々の治療に抵抗する難治性慢性疼痛症例に対しては、集学的アプローチによる治療が有用である。



⑤ 第2腰椎椎体骨折（矢印）の単純X線写真側面像

処方例

NSAIDs

- ・ロキソプロフェンナトリウム水和物（ロキソニン<sup>®</sup>）  
1回60mgを1日3回
- ・ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン<sup>®</sup>）1日75～  
100mgを3回分服
- ・メロキシカム（モービック<sup>®</sup>）1日1回10mg
- ・セレコキシブ（セレコックス<sup>®</sup>）1回100～200mg  
を1日2回  
など

カルシトニン

- ・エルカトニン（エルシトニン<sup>®</sup>）1回20単位週1回  
筋注
- ・サケカルシトニン（サーモトニン<sup>®</sup>）1回10単位週  
2回筋注

## 椎体偽関節による痛み

### 痛みのメカニズム

- 椎体骨折による疼痛は、骨癒合に伴い経時的に改善する。しかし、長期経過においても骨癒合を認めず、骨折部の不安定性を呈する椎体偽関節では頑固な慢性疼痛を認める<sup>(5)</sup>。
- 当科における偽関節部組織の免疫組織学的検討では、炎症細胞浸潤や血管新生を認めた。さらに、椎体偽関節部には気体貯留型と液体貯留型があること、後者は強い疼痛症状を呈することと偽関節部が閉鎖腔となっており内圧が上昇している可能性があることを報告した<sup>3)</sup>。
- 以上より、椎体偽関節による痛みは偽関節部の不安定性、周囲組織の炎症反応、偽関節部の内圧上昇などの要因が複合してポリモーダル受容器<sup>\*2</sup>に作用し、頑固な腰背部痛を引き起こすものと推測される。

★2

機械的、化学的、熱刺激などの多様な刺激のいずれにも反応する痛覚受容器。

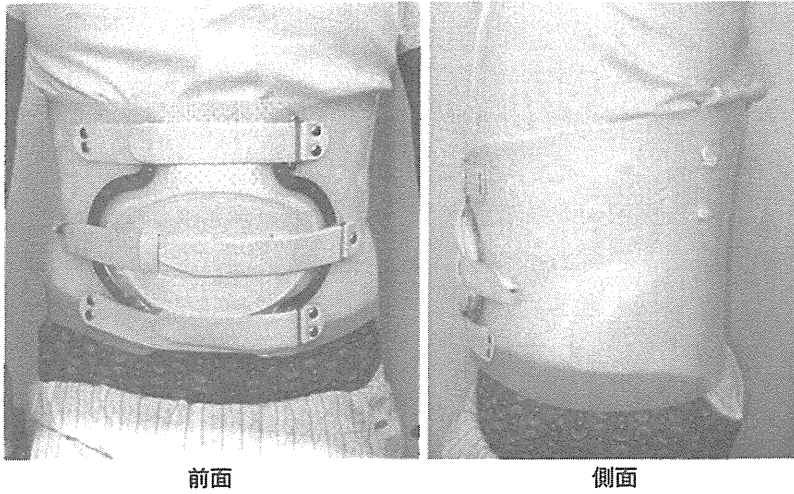
### 痛みの治療

- 遅発性神経障害を認める症例や強い疼痛を呈する症例では手術が適応となる。
- 手術法には脊椎前方固定手術、後方固定手術や椎体内に骨セメントやリン酸カルシウム骨ペースト、ハイドロキシアパタイトブロックを挿入する椎体形成術がある<sup>\*3</sup>。
- 経皮的椎体形成術は低侵襲手術であることや術後早期に疼痛が改善し、術翌日から歩行可能であることから骨粗鬆症性椎体骨折後の偽関節症例に対して広く行われている<sup>(6)</sup>。
- 保存的治療では体幹コルセットによる装具療法や、薬物療法として

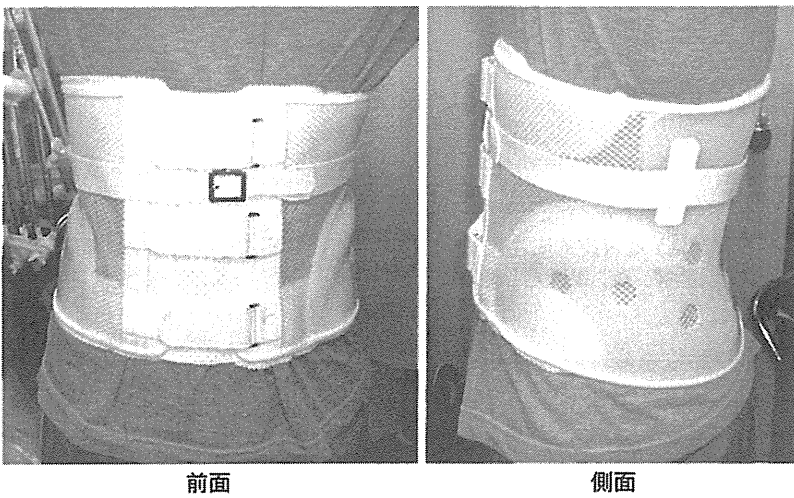
★3

経皮的椎体形成術は厚生労働省より「先進医療」の治療法として認められている。そのため、この治療法を行うことが認められた施設でのみ手術が可能となっている。また、現状では「先進医療に係る費用」は患者が全額負担することになる。

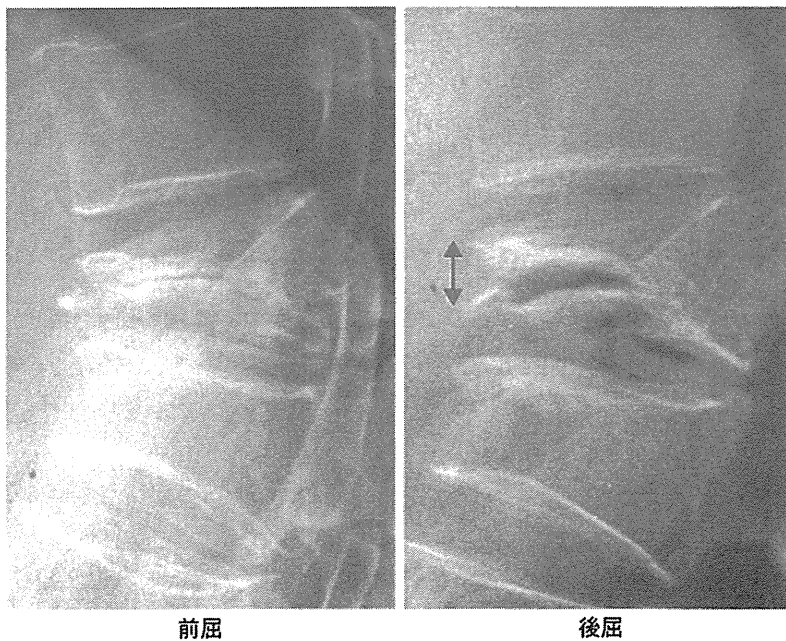
a. 硬性コルセット



b. 半硬性コルセット

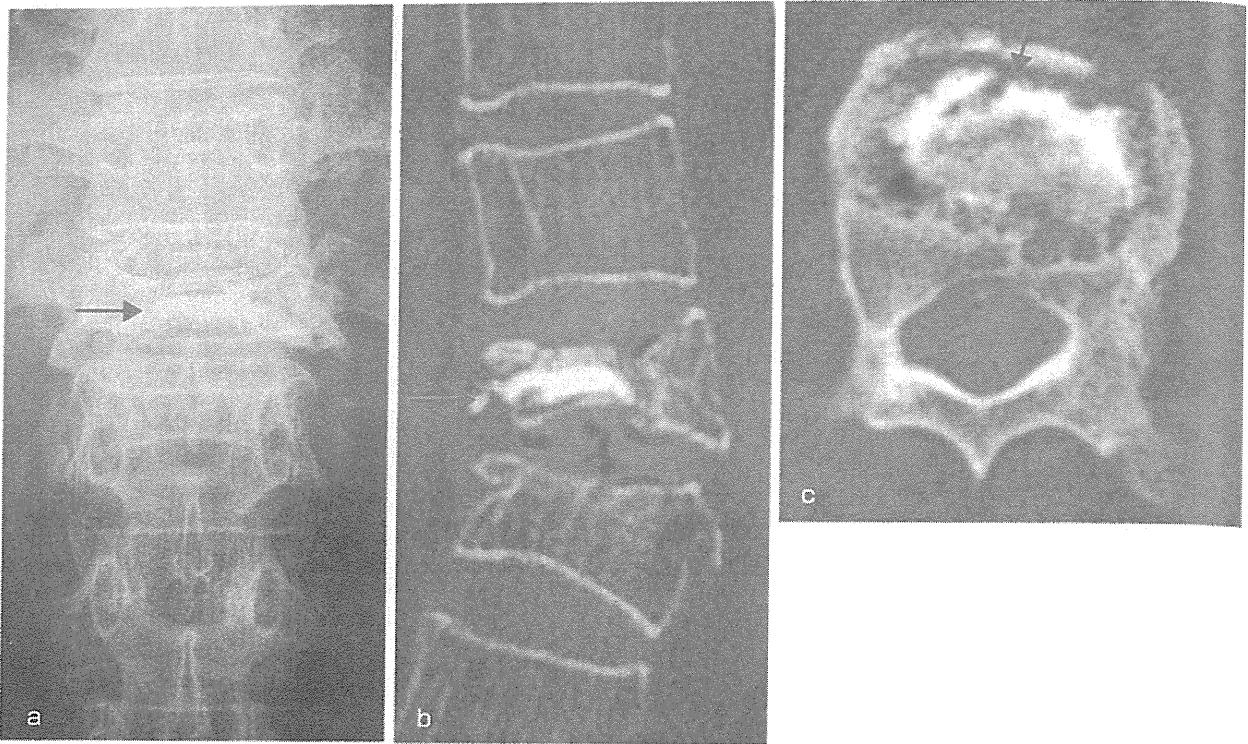


④ 硬性コルセットと半硬性コルセット



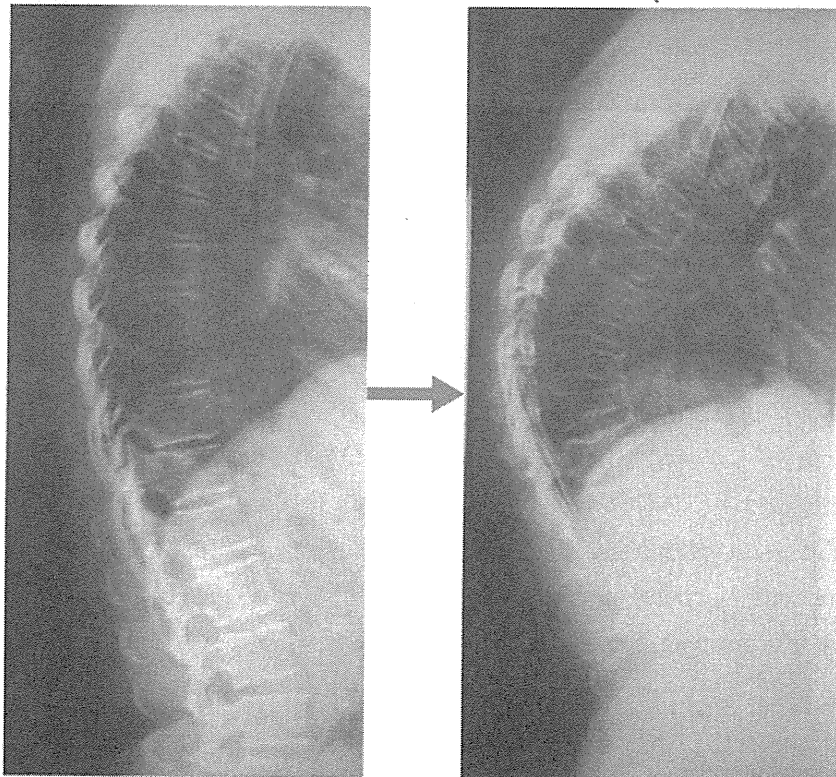
⑤ 第11胸椎椎体偽関節  
椎体偽関節部は脊椎後屈で開大(↔)を認める。

#### 4. 治療の目標と進め方



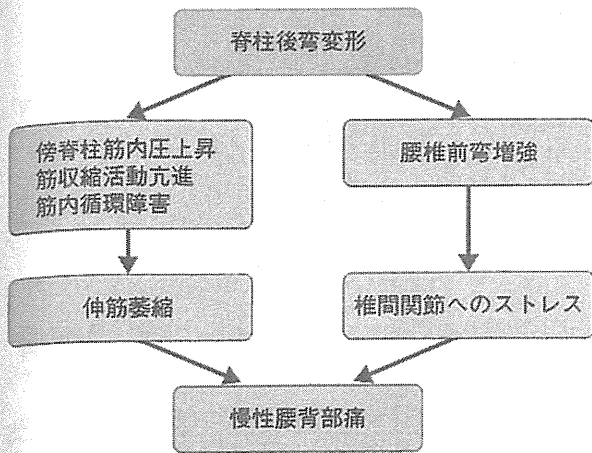
#### ⑥ 経皮的椎体形成術<sup>\*3</sup> 後像

第12胸椎椎体偽関節部に骨セメント（PMMA）を経皮的に注入（→）した。術後早期より腰背部痛は著明に改善した。  
a：単純X線正面像，b：単純CT再構成矢状断像，c：単純CT像。

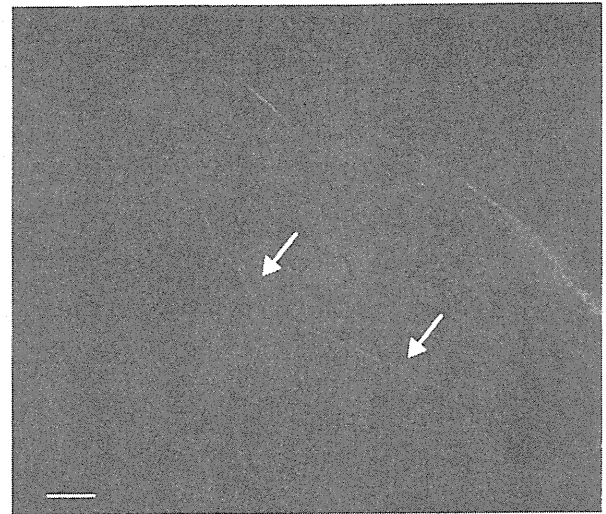


#### ⑦ 多発性椎体骨折後に生じた脊柱後弯変形

脊柱後弯変形



⑧ 脊柱後弯変形に伴う疼痛発生のメカニズム



⑨ 抗TRPV1抗体による骨髄組織の免疫組織染色  
TRPV1 陽性の神経線維 (→) が骨髄内に分布することを確認した。

(札幌医科大学麻酔科 新山幸俊先生ほかより提供)

NSAIDs, カルシトニンや下行性疼痛抑制系賦活薬<sup>★4</sup> のノイトロピン<sup>®</sup>や抗うつ薬が使用される。

脊柱変形による痛み

痛みのメカニズム

● 椎体骨折により胸腰椎の後弯変形が生じる (⑦) と、傍脊柱筋の筋収縮活動が亢進するとともに、筋内圧が上昇する。さらに筋内循環障害、筋萎縮が生じ、慢性腰痛の原因となる<sup>2)</sup>。一方、胸椎後弯変形に対する腰椎の代償性前弯増強により、椎間関節に機械的ストレスがかかる。椎間関節には豊富に侵害受容器が存在しており、腰痛の発生源となる (⑧)。

痛みの治療

- 薬物療法では、骨折や偽関節の治療と同様に NSAIDs, カルシトニン, 下行性疼痛抑制系賦活薬が使用される。
- 理学療法<sup>★5</sup> が有用な症例が多く、運動療法や物理療法が行われる。
- 運動療法は主に体幹筋や四肢の筋力強化とストレッチングを目的とする。
- 物理療法には温熱療法 (ホットパック, 極超短波), 電気療法 (TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation: 経皮的末梢神経電気刺激療法), SSP (silver spike point)), レーザー療法がある。

骨粗鬆症自体による痛み

痛みのメカニズム

● 痛覚を伝える神経線維や酸刺激を感受する痛み感覚受容器の acid-sensing ion channel (ASIC) とカプサイシン受容体 (TRPV1) が骨髄内に分布する

★4

下行性疼痛抑制系賦活薬には、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (ノイトロピン<sup>®</sup>) (1日4錠 (16単位) を2回に分服) や抗うつ薬のアミトリプチリン塩酸塩 (トリプタノール<sup>®</sup>) (1日10mg から症状に合わせて、1日30mg まで増量, 1~2回で服用), タンドスピロンクエン酸塩 (セディール<sup>®</sup>) などがある。

★5

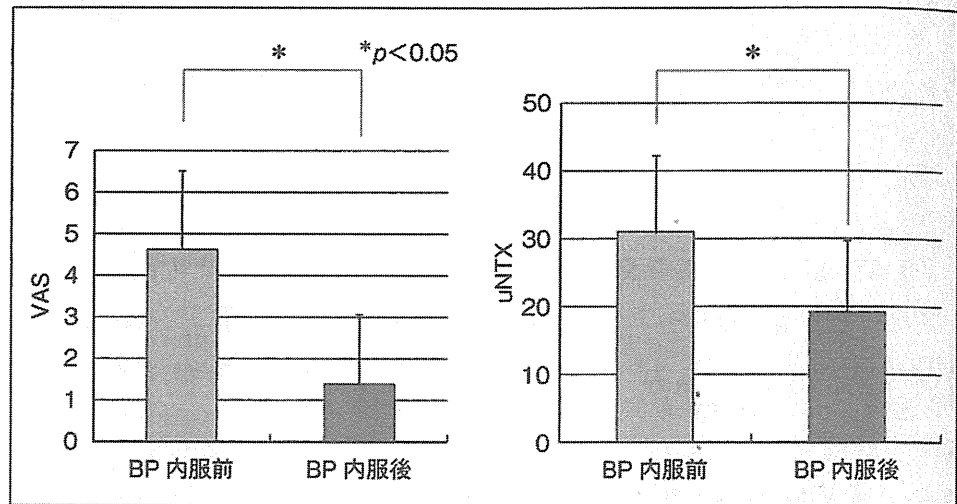
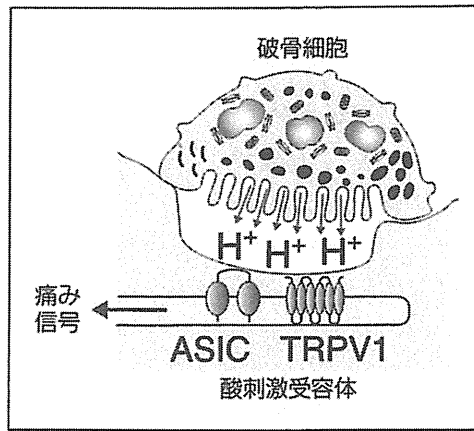
理学療法は椎体骨折の外固定治療後や偽関節手術後の患者を含め、日常生活活動レベルが低下した骨粗鬆症患者の慢性疼痛症状に有効な治療法である。

▶ 運動療法については、p.159 参照。

⑩ 骨吸収亢進による骨性疼痛のメカニズム

破骨細胞が骨吸収時に形成する酸性環境が、骨髄内に分布する神経の酸受容体を刺激して痛み信号を発生する。

(平賀 徹ほか, 松本俊夫ほか編, 癌と骨病変, メディカルレビュー社; 2004. p.39-48 を参考に作成)



⑪ 骨粗鬆症に伴う腰背部痛に対するビスホスホネート (BP) の効果 (当院骨粗鬆症外来での調査)

腰背部痛は visual analogue scale (VAS) で評価を行い, 骨代謝亢進状態の程度は骨吸収マーカーの尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (uNTX) で評価した. VAS と uNTX は BP 内服後に有意な低下を認めた. 症例数 24 例 (全例女性), 平均 73.5 歳.

ことが最近の研究で明らかとなった (9)<sup>4)</sup>.

- 破骨細胞活性化により骨吸収が亢進している病態では, 破骨細胞が形成する酸性環境が ASIC や TRPV1 を活性化し, 骨性疼痛を生じることが報告されている (10)<sup>5)</sup>.
- 以上のことは, 破骨細胞の活性化と骨吸収亢進を呈する骨粗鬆症の病態においても, 同様の骨性疼痛が存在することを示唆している.

★6

BP

- ・アレンドロネート
- ・リセドロネート
- ・ミノドロン酸水和物

SERM

- ・ラロキシフェン塩酸塩 (上記を骨粗鬆症治療と同じ用量で使用)

痛みの治療

- NSAIDs やカルシトニン, 下行性疼痛抑制系賦活薬による薬物療法に加えて, 最近では骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート (BP)<sup>\*6</sup> や選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM)<sup>\*6</sup> が骨粗鬆症患者における腰背部痛を軽減することが報告されている<sup>6)</sup>.

- これらの骨吸収抑制薬<sup>★7</sup>は、活性化した破骨細胞機能を抑制することで骨吸収亢進状態を改善する。そのため破骨細胞による酸性環境形成が障害され、酸受容体を介した疼痛刺激が減少する。
- 以上のことがBPやSERMが骨粗鬆症患者の疼痛を改善するメカニズムの一つとして考えられている。
- 当科で行った検討でも、BP投与により骨粗鬆症患者の腰背部痛は有意に改善し、同時に骨吸収マーカーの低下を認めた(⑩)。

## ★7

BPやSERMは骨粗鬆症性骨折予防と骨量増加に対して、エビデンスの高い薬剤である(p.153参照)。最も効果のある骨粗鬆症治療薬として広く使用されている<sup>9)</sup>。

## 骨粗鬆症に伴う難治性慢性疼痛治療

- 骨粗鬆症に伴い椎体骨折や脊柱変形を呈した症例のなかで、上記治療で疼痛改善を認めない慢性疼痛患者の治療は難渋する。
- このような症例では、器質的要因・心理的要因・環境的要因など複数の原因が病態を複雑にしている。心理療法の併用や社会的ケアシステムの利用など、種々の分野から集学的なアプローチが必要である。

骨粗鬆症に伴う腰背部痛の原因には、椎体骨折や偽関節によるもの、脊柱変形によるもの、骨粗鬆症自体の病態によるもの、さらには難治性慢性疼痛を呈するものがある。そのため、個々の症例において病態を把握し、適切な治療法を選択することが骨粗鬆症に伴う疼痛改善に重要であると考える。

(射場浩介, 山下敏彦)

### 引用文献

- 1) 骨粗鬆症の薬物治療. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006. p.73-102.
- 2) 高田潤一ほか. 腰背部痛を有する骨粗鬆症患者の quality of life の経時的変化. 整形外科 2004; 55: 1265-70.
- 3) Kawaguchi S, et al. Symptomatic relevance of intravertebral cleft in patients with osteoporotic vertebral fracture, JNS. Spine 2010 (in press).
- 4) Mach DB, et al. Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of mouse femur. Neuroscience 2002; 113: 155-66.
- 5) Nagae M, et al. Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. Bone 2006; 39: 1107-15.
- 6) 山崎 謙. リセドロネート投与による短期血清 NTX の変化と腰痛の軽減効果の検討. Prog Med 2004; 24: 1309-15.

## 4. 骨代謝マーカーによる骨折リスクの評価

### はじめに

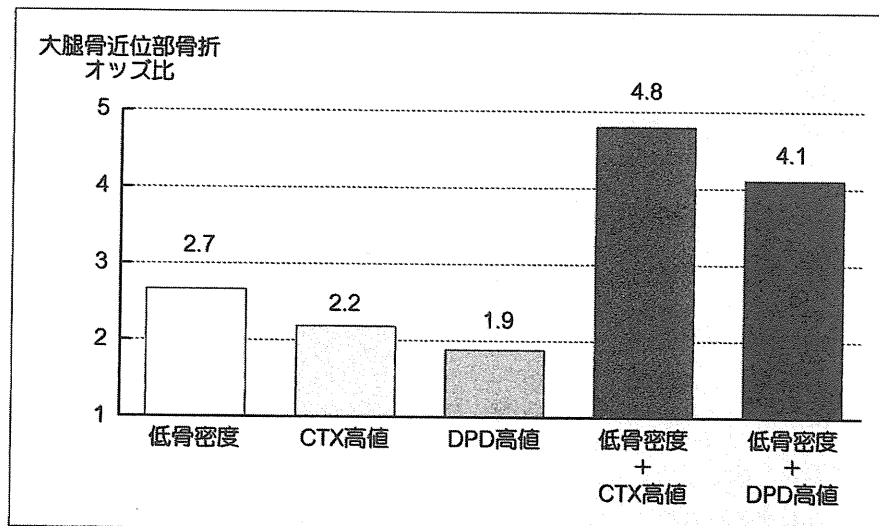
骨代謝マーカーの測定は、骨代謝回転を評価する方法として骨粗鬆症診療に広く応用されている。骨代謝マーカーの亢進は、年齢、骨密度、既存骨折とは独立した骨折の危険因子であり、あらゆる部位の骨折のリスクとなる。本項では、骨代謝マーカーによる骨折リスクの評価について述べる。

### 1) 骨折の相対リスク

Garnero らは、75 歳以上の女性 7,598 例について骨吸収マーカーである尿 CTX、DPD の高値と大腿

骨近位部骨折の発生について報告した<sup>1)</sup>。その結果、CTX と DPD の高値は大腿骨近位部骨折のリスクとなり、そのオッズ比は大腿骨頸部の低骨密度のオッズ比とほぼ同じ値を示した(図1)。さらに、低骨密度にこれらの吸収マーカーの高値が加わった場合、オッズ比はそれぞれ 4.8、4.1 に上昇した(図1)。

Ross らは、512 例の女性(平均年齢 69 歳)を対象に形成マーカーである BAP と吸収マーカーである尿 CTX を測定し、骨折(椎体、非椎体)発生との関連を報告した<sup>2)</sup>。その結果、BAP と尿 CTX が 1 SD 増加した時の骨折のオッズ比はそれぞれ 1.53 (95% confidence interval, CI : 1.18 ~ 1.98), 1.54 (95%



■ 図1 低骨密度と骨吸収亢進における大腿骨近位部骨折のオッズ比

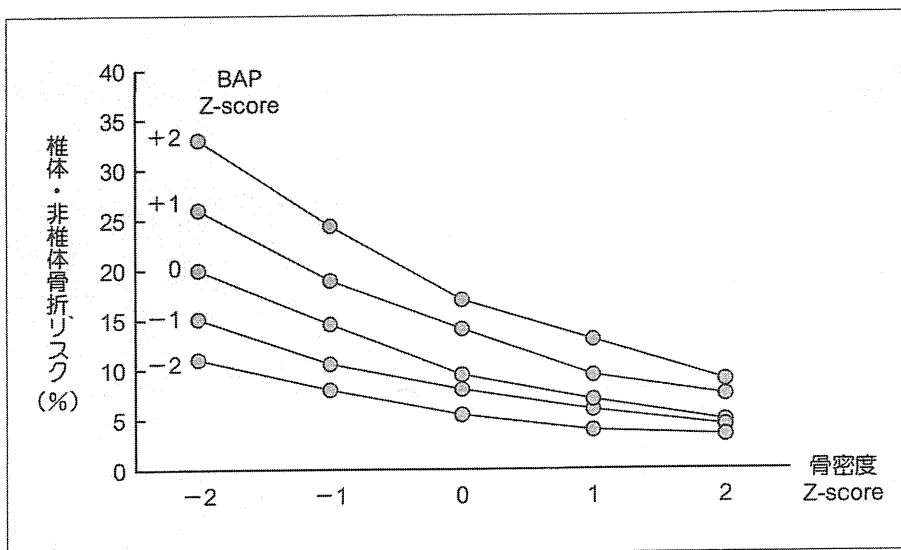
尿 CTX と DPD の高値は、大腿骨頸部の低骨密度とほぼ同じオッズ比を示した。さらに、低骨密度に吸収マーカーの高値が加わった場合のオッズ比はそれぞれ 4.8、4.1 に上昇していた。

低骨密度：Tスコアが若年成人平均値の 2.5 SD 以下

CTX 高値、DPD 高値：閉経前値の平均値 + 2 SD 以上

(文献 1 より引用改変)

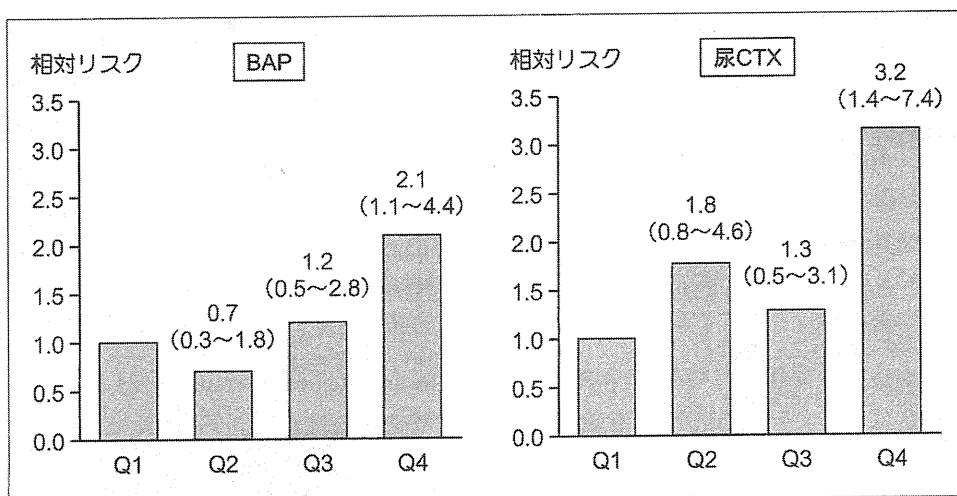




■ 図2 骨密度、BAP の Z-score 別の骨折リスク

骨密度値が同じであっても、BAP が高値であるほど椎体・非椎体骨折の発生リスクが高くなる。

(文献 2 より引用改変)



■ 図3 骨代謝マーカーの四分位解析と骨折の相対リスク

Lowest quartile (Q1) を基準に他の quartile (Q2, Q3, Q4) の相対リスクを算出した結果、BAP, 尿 CTX とも Q4 のみが有意な上昇を認めた。

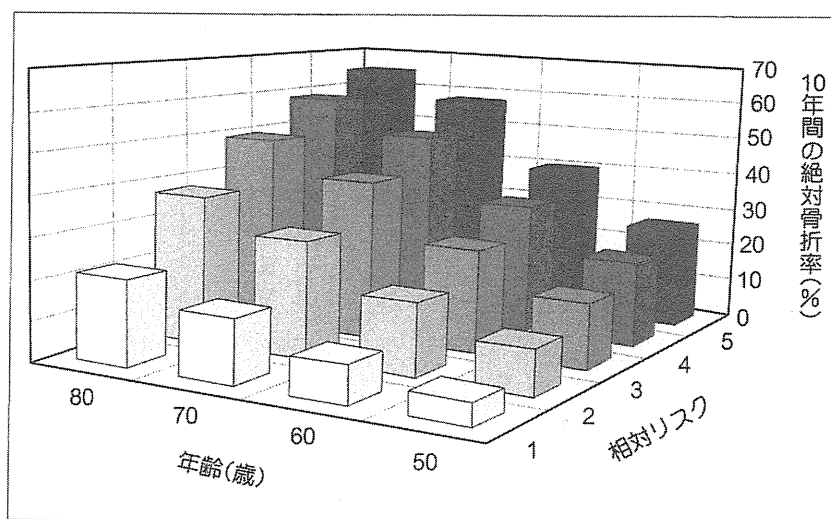
括弧内は 95% confidence interval : CI

(文献 4 より引用改変)

CI : 1.19 ~ 1.99) であった。このことは、形成マーカーと吸収マーカーの増加はほぼ同程度に骨折リスクを上昇させることを示している。また、BAP の高値は骨密度とは独立した骨折リスクであることも示された(図 2)。その他として、ucOC が大腿骨近位部骨折のリスクとなることが報告されている<sup>3)</sup>。

これまで述べてきたように、吸収マーカーと形成マーカーの亢進はともに骨折の危険因子となる。し

かしながら、マーカーの値と骨折リスクは直線的な関係ではない。Garnero らは、骨代謝マーカーの四分位解析 (quartile) と骨折リスクの関係を報告した<sup>4)</sup>。lowest quartile (Q1) を基準に他の quartile (Q2, Q3, Q4) の相対リスクを算出した結果、BAP, 尿 CTX ともに Q2, Q3 は有意な相対リスクの増加を認めず、Q4 のみが有意な増加を示した(図 3)。この結果から、骨代謝マーカーはある数値を超えた場合



■ 図4 女性における年齢別、相対リスク別の10年間の絶対骨折率  
絶対骨折リスクは年齢とともに変化する。例えば、相対リスクが1から5に変化した時の10年間の骨折率は、50歳では5.8%から26.0%、80歳では21.5%から64.8%に変化する。

(文献5より引用改変)

に骨折リスクが有意に高くなることを示している。

## 2) 骨折の絶対リスク

骨折リスクを評価する時に、オッズ比や相対リスクを用いることが多い。しかし、相対的リスク評価の欠点は、年齢とともに変化する絶対リスクを含めた評価ではないことである<sup>5)</sup>。図4に示すように、相対リスクが1から5に変化した時の10年間の骨折率は、50歳では5.8%から26.0%、80歳では21.5%から64.8%に変化する。すなわち、相対リスクにおける絶対骨折リスクは年齢とともに変化している。

そこで、骨代謝マーカーの亢進が絶対骨折リスクに与える影響を検討した報告がある。Johnellらは、骨代謝マーカーなどの骨折危険因子と10年間の絶対骨折リスクについて報告した<sup>6)</sup>。それによると、80歳女性における10年間の絶対骨折リスクは18.0%である。これに低骨密度、既存骨折、尿CTXの高値を伴う例では10年間の絶対骨折確率が、それぞれ23.6%、28.8%、29.5%に上昇する。この結果から、骨代謝マーカーの高値は他の危険因子とほぼ同程度に絶対骨折リスクを増加させることが示された(表1)。

## 3) 骨密度の高値例における骨折リスク

Robbinsらは、骨密度が高い例における骨代謝マーカーと骨折リスクの関係を報告した<sup>7)</sup>。各群に同数の大腿骨近位部骨折例が含まれるように、EPIDOS studyの7,598例を大腿骨頸部の骨密度をもとに3群(tertile)に分けた。その結果、lowest, middle, highest tertileにおける尿DPDの大腿骨近位部骨折に対するハザード比はそれぞれ0.96(95% CI; 0.80, 1.14), 1.32(95% CI; 1.09, 1.59), 1.30(95% CI; 1.05, 1.60)であった。Middleとhighest tertileでは、それぞれ有意なハザード比を示した。このことは、骨密度が高い例においても骨代謝マーカーの亢進は骨折リスクとなることを示している。

## 4) 骨量減少症における骨折リスク

Sornay-Renduらは、骨量減少症(腰椎または大腿骨頸部の骨密度;  $-2.5 < Tスコア \leq -1.0$ )における骨代謝マーカーと骨折リスクの関係を報告した<sup>8)</sup>。それによると、BAPの高値は低骨密度、既存骨折とともにハザード比が有意に高値を示した。さらに、10年間の絶対骨折リスクにおいてもBAPの高値は低骨密度とほぼ同じ程度の骨折リスクを示した(表2)。また、骨量減少症で一つ以上の骨折危険

■ 表1 80歳女性の骨折危険因子とオッズ比, 相対リスク, 絶対骨折率

骨折危険因子	オッズ比	相対リスク	10年間の骨折率(%)
		1.0	18.0
低骨密度	2.8	1.40	23.6
既存骨折	3.5	1.77	28.8
尿CTX高値	2.4	1.82	29.5
低骨密度+既存骨折	4.1	2.39	36.3
低骨密度+尿CTX高値	4.1	2.74	40.1
既存骨折+尿CTX高値	5.3	3.50	47.3
低骨密度+既存骨折+尿CTX高値	5.8	4.43	54.5

尿CTXの高値は、他の危険因子（低骨密度、既存骨折）とほぼ同程度に絶対骨折リスクを増加させる。

低骨密度：T score < -2.5 SD, 既存骨折：あり, 尿CTX高値：閉経前女性の平均値以上

(文献6より引用改変)

■ 表2 骨量減少症における骨折危険因子と骨折発生リスク

骨折危険因子	ハザード比	10年間の骨折率(%)
BAPの高値	2.2 (1.4 ~ 3.8)	28.4
低骨密度	2.5 (1.3 ~ 4.6)	26.7
既存骨折	2.2 (1.2 ~ 4.3)	38.0
BAPの高値, 既存骨折のいずれか一つ以上	2.6 (1.5 ~ 4.5)	29.4
低骨密度, BAPの高値, 既存骨折のいずれか一つ以上	5.3 (2.3 ~ 11.8)	25.6

骨量減少症においてBAPの高値は、低骨密度、既存骨折とともにハザード比が有意に高値を示した。また、10年間の骨折確率も低骨密度とほぼ同じ値を示した。

骨量減少症：腰椎または大腿骨頸部の骨密度； $-2.5 < T \text{スコア} \leq -1.0$ , 低骨密度： $-2.5 < T \text{ score} \leq -2$ , BAP高値：highest quartile

(文献8より引用改変)

因子（低骨密度、既存骨折、マーカー高値）を有する例の10年間の骨折率は、骨粗鬆症群の骨折率とほぼ同等であった。これに対して、骨量減少症で骨折危険因子を持たない例の10年間の骨折率は、正常群とほぼ同じ骨折率を示した<sup>8)</sup>。

## 5) 男性における骨折リスク

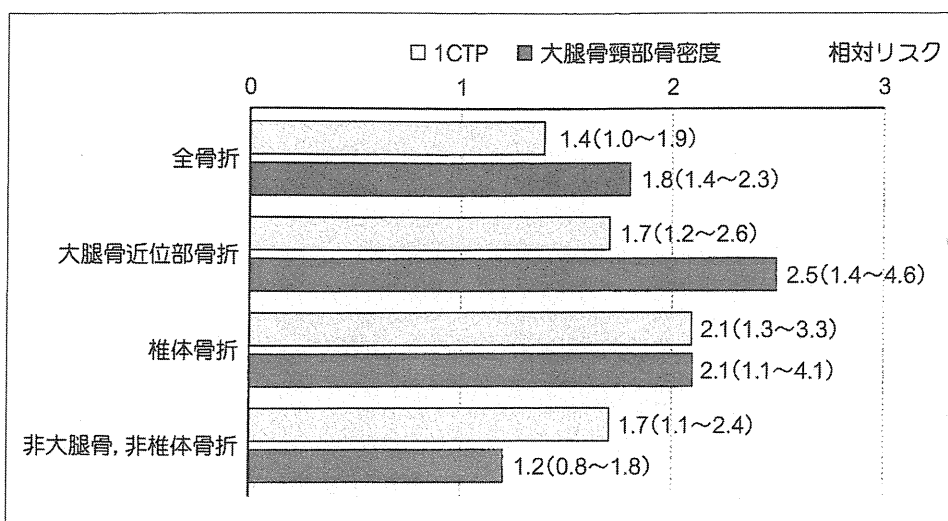
Meierらは、男性における骨代謝マーカーと骨折リスクの関係について報告した<sup>9)</sup>。血清1CTPが1SD増加すると、全骨折、大腿骨近位部骨折、椎体骨折、非大腿骨・非椎体骨折の相対リスクが有意に増加した。これは、大腿骨頸部の骨密度が1SD減少した時の相対リスクの増加とほぼ同程度であった(図5)。また、血清1CTPの四分位解析では、highest

quartile(Q4)のみがlowest quartile(Q1)に対して有意に高い相対リスク(2.8, 95% CI: 1.4 ~ 5.4)を示した。この結果は、男性においてもマーカーの値と骨折リスクは直線的な関係ではないことを示している。

一方、男性では骨代謝マーカーは骨密度の低下とは関連するが、骨折を予測することはできなかったとする報告もある<sup>10)</sup>。

## 6) 長期における骨折リスク

Ivaskaらは、骨代謝マーカーの高値が長期にわたって骨折のリスクとなることを報告した<sup>11)</sup>。75歳の女性、1,040例を平均9年間経過観察した結果、TRACP-5bと血清CTXの高値は、9年間にわたっ



■ 図5 1CTP, 大腿骨頸部骨密度が1 SD 変化した時の骨折の相対リスク

血清 1CTP が 1 SD 増加すると、全骨折、大腿骨近位部骨折、椎体骨折、非大腿骨・非椎体骨折の相対リスクが有意に増加した。これは、大腿骨頸部の骨密度が 1 SD 減少した時とほぼ同程度であった。

括弧内は 95% CI

(文献 9 より引用改変)

■ 表 3 骨代謝マーカーの亢進と長期における骨折のハザード比

	すべての骨折		椎体骨折	
	High TRT	per SD	High TRT	per SD
血清 CTX	1.29 (0.99 ~ 1.67)	1.13 * (1.01 ~ 1.27)	1.42 (0.88 ~ 2.28)	1.32 * (1.05 ~ 1.67)
TRACP-5b	1.40 * (1.09 ~ 1.81)	1.16 * (1.04 ~ 1.29)	1.43 (0.90 ~ 2.28)	1.22 * (1.01 ~ 1.48)

TRACP-5b と血清 CTX は、9 年間にわたりあらゆる部位の骨折と椎体骨折のリスクとなった。

High TRT : highest tertile の lowest tertile に対するハザード比を表示

per SD : マーカーが 1 SD 増加した時のハザード比を表示

\* : 有意差あり

(文献 11 より引用改変)

てあらゆる部位の骨折と椎体骨折のリスクとなること  
が示された (表 3)。

## 7) 骨代謝マーカーの低下と骨折リスクの減少

Hochberg らは、治療による骨代謝マーカーの低下と骨折リスクの減少についての meta-analysis を報告した<sup>12)</sup>。それによると、骨吸収マーカーが 70% 減少した時に非椎体骨折リスクが 40% 減少し、骨形成マーカーが 50% 減少した時に非椎体骨折リスクが 44% 減少するとしている。したがって、治療中に

骨代謝マーカーを測定することは、骨折リスクのモニタリングとしても有用である。

## おわりに

これまでの報告から、骨代謝マーカーの亢進はあらゆる部位の骨折リスクとなる。しかしながら、骨代謝マーカーは骨粗鬆症の診断や治療指針に十分に  
応用されているとは言い難い。今後、さらに研究が進むことが期待される。

(高田 潤一・射場 浩介・山下 敏彦)

## 文 献

- 1) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al : Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women : The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 11 : 1531-1538, 1996
- 2) Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al : Serum Bone Alkaline Phosphatase and Calcaneus Bone Density Predict Fractures : A Prospective Study. *Osteoporos Int* 11 : 76-82, 2000
- 3) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al : Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture : A three year follow-up study. *Bone* 18 : 487-488, 1996
- 4) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al : Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women : The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 15 : 1526-1536, 2000
- 5) Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al : Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 30 : 251-258, 2002
- 6) Johnell O, Odén A, De Laet C, et al : Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 13 : 523-526, 2002
- 7) Robbins JA, Schott AM, Garnero P, et al : Risk factors for hip fracture in women with high BMD : EPIDOS study. *Osteoporos Int* 16 : 149-154, 2005
- 8) Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al : Identification of osteopenic women at high risk of fracture : The OFELY study. *J Bone Miner Res* 20 : 1813-1819, 2005
- 9) Meier C, Nguyen TV, Center JR, et al : Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men : The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 20 : 579-587, 2005
- 10) Szulc P, A Montella A, Delmas PD : High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increased fracture risk in men aged 50 and over : the prospective MINOS study. *Ann Rheum Dis* 67 : 1249-1255, 2008
- 11) Ivaska KK, Gerdhem P, Väänänen HK, et al : Bone turnover markers and prediction of fracture : A prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res* 25 : 393-404, 2010
- 12) 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 with Antiresorptive Agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 1586-1592, 2002

# 治療目標と治療方針の立て方

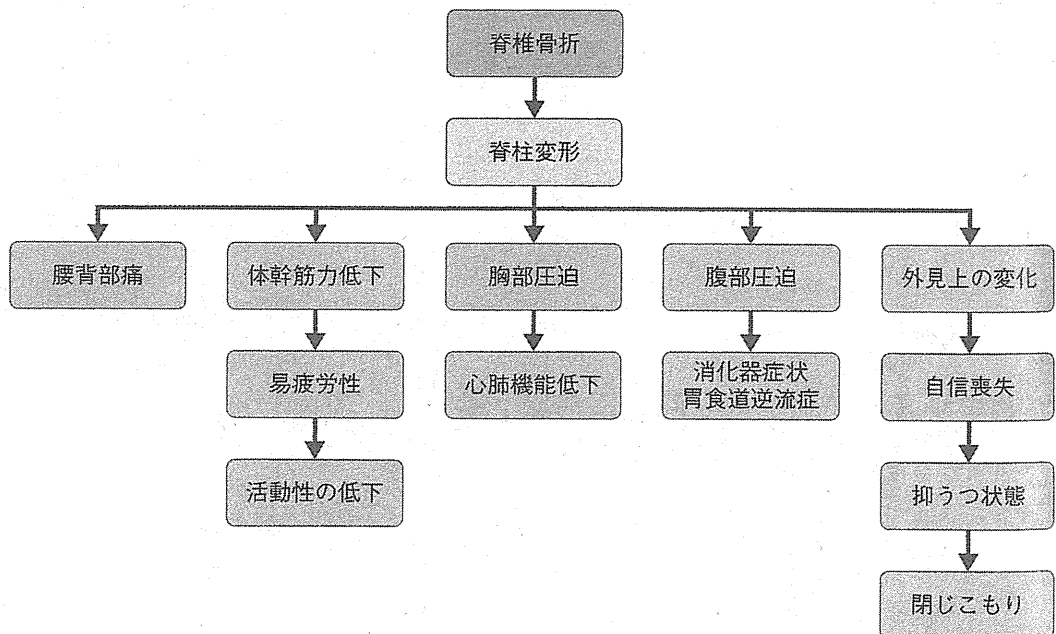
## 治療目標

### 骨折後の負の連鎖

- 骨粗鬆症では骨密度の低下や骨質の低下が生じ、骨強度が低下する。
- これに運動器自体の疾患や生理機能の低下による易転倒性が加わって、軽微な外傷で骨折をきたすようになる。
- 骨折すると身体機能が低下し、ADLやQOLが悪化する。
- 活動性の低下により身体機能がさらに低下し、自立した生活が徐々に失われる。
- 生命予後が悪化することも知られている。

### 椎体骨折

- 亀背や円背などの脊柱変形が生じ、①に示す連鎖が生じる。



### ① 脊椎骨折後の負の連鎖

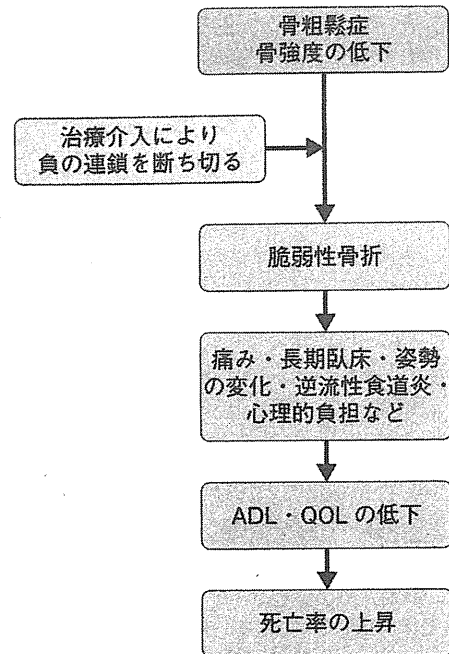
椎体骨折が複数個になると脊柱変形をきたすことが多く、さまざまな症状が出現する。その結果、QOLが低下する。

## 大腿骨近位部骨折

- 臥床による廃用症候群，認知症の発症や悪化，手術前後の合併症などが生じる。
- 患者の10～30%は受傷後1年以内に死亡する。

### 治療目標は骨折の予防

- 骨折を予防することによってADLやQOLの維持改善を図り，死亡率を低下させることが治療目標である(②)。
- 骨折が複数回になるほどADLやQOLへの影響が大きくなるため，再骨折の予防はとくに意識すべき治療目標である。
- 骨密度が増加したからといって骨折が抑制されるとは限らず，骨密度の増加は治療目標ではない。



② 骨粗鬆症の治療目標は骨折予防である

## 治療方針の立て方

- 骨密度検査の結果だけを指標に治療方針を立ててはいけない。食事・運動指導はすべての患者に必要である。薬物治療は骨折リスクを評価し，基本的に高リスクの患者を対象に開始する。転倒リスクの高い患者には転倒予防を目的とした運動療法が必要である。

### 骨密度だけで骨折リスクを評価してはいけない

- 骨密度による骨粗鬆症の診断は，特異度は高いが感度は低い。
- 骨密度が正常でも脆弱性骨折をきたすことがある。
- YAM (young adult mean；若年成人平均値)の70%未満よりも70～80%のほうが骨折発生率は低い，含まれる集団の人数が多いため70～80%でも骨折する人は多い。
- 骨折患者数は，T値が-2.5以下(骨粗鬆症)よりも-2.5～-1.0(骨減少症)で多かったとの報告がある<sup>1)</sup>。
- 骨密度だけでは骨折リスクの高い患者を見逃してしまう。

### 骨折リスクが高い人を対象に治療する

- 骨折リスクが高い患者における骨折予防が大切である。
- 骨折リスクが高い患者とは，骨折リスク因子を数多くもつ人である。
- 骨粗鬆症の患者を見つけるというよりも，骨折リスクの高い患者を見つけるつもりで診療する。

### 評価すべき骨折リスク因子(③)

- 低骨密度を除く骨折リスク因子は，原則として骨密度を介さずに骨折リスク

### ③ 骨折のリスク因子

1. 年齢
2. 性別
3. 低骨密度
4. 低 body mass index
5. 既存骨折（とくに大腿骨近位部，手関節，椎体骨折）
6. 両親の大腿骨近位部骨折
7. ステロイド使用（3か月以上）
8. 現在の喫煙
9. 過度のアルコール摂取（1日2～3単位以上）
10. 続発性骨粗鬆症  
関節リウマチ，性腺機能低下症，炎症性腸疾患，長期臥床，  
臓器移植，1型糖尿病，甲状腺疾患，慢性閉塞性肺疾患など
11. 骨代謝マーカー高値

に影響を与える因子である。

- 相対リスクの大きさから判断すると，年齢，既存骨折，低骨密度，ステロイド使用，両親の大腿骨近位部骨折の5つの因子が重要である。
- 骨密度が同じでも，高齢になるほど骨折リスクは増加する。
- 骨密度がYAMの70%のとき，FRAX<sup>®</sup>（fracture risk assessment tool）による10年以内の骨粗鬆症性骨折の発生率は50歳で5%，70歳で13%，80歳では20%になる。
- 椎体骨折，大腿骨近位部骨折ともに骨折リスクは女性が高い。
- 骨密度が1標準偏差低いと，骨折リスクは1.5～2.5倍になる。
- BMI（body mass index）20以下のやせた高齢者は，BMI 25以上の高齢者と比べて，大腿骨近位部骨折のリスクは1.4倍になる。
- 部位にかかわらず既存骨折があると骨折リスクは2倍，既存骨折として椎体骨折があると椎体再骨折のリスクは4倍になる。
- 喫煙する高齢者は骨折リスクが1.3～1.8倍になる。
- 1日2単位以上のアルコールを摂取する高齢者は，骨折リスクが1.2～1.7倍になる。
- ステロイドの服用歴がある高齢者は，骨折リスクが1.7～4.4倍になる。

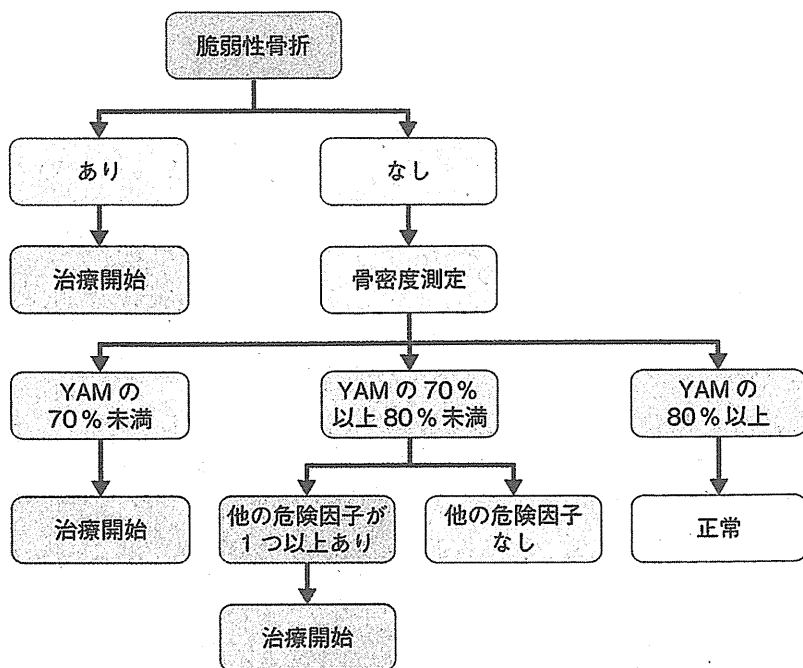
▶ FRAX<sup>®</sup>については，  
p.200 参照。

### Column 椎体骨折を見逃さない

▶ p.49, p.68 参照。

骨粗鬆症性骨折のうち最も頻度が高いのは椎体骨折である。椎体骨折は無症状のことがあり，これを形態骨折とよんでいる。形態骨折は患者本人が自覚していないことが多く，問診だけでは見逃してしまう可能性がある。既存骨折がある場合には再骨折をきたしやすく，治療方針も変わることから，できるだけ胸・腰椎のX線撮影を行い椎体骨折の有無を確認したい。若いときと比較して4 cm以上の身長低下や亀背などがあるときには，X線撮影は必須である。





④ 薬物治療の開始基準

他の危険因子として、過度のアルコール摂取（1日2単位以上）、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴がある。

- ステロイドの服用量が1日7.5 mg 以上の場合には、椎体骨折と大腿骨近位部骨折の骨折リスクはそれぞれ5倍、2倍になる。
- 両親のいずれかに大腿骨近位部骨折の既往のある高齢者は、骨折リスクが2.3倍になる。
- 骨吸収マーカが高い高齢者は、骨折リスクが1.9~2.2倍になる。

骨折リスクを考慮した薬物治療の開始基準

- 骨折を生じる前に薬物介入する必要があるため、薬物治療の開始基準は骨粗鬆症の診断基準とは異なる。
- わが国の薬物治療の開始基準は、骨折リスクを考慮し④のように定められている。
- 骨折リスク因子をどのように薬物治療の開始基準に活用するかは国ごとに異なるが、既存骨折があれば薬物介入するという方針はおおむね共通している★1。
- ③の骨折リスク因子のうち、骨代謝マーカーを除く10の因子がFRAX®による骨折危険性の算出に組み込まれている（他項を参照）。
- 一般に低リスク患者に薬物介入するのは overtreatment、高リスク患者に薬物介入しないのは undertreatment と考えられるが、個々の患者でさまざまな因子を考慮に入れながら治療方針を決めることが肝要である。

⑤ 転倒のリスク因子

1. 年齢
2. 性別
3. 転倒の既往
4. 歩行能力低下
5. バランス機能低下
6. 視力低下
7. 聴力障害
8. 睡眠障害（夜間頻尿を含む）
9. 認知機能低下
10. 服用薬剤の有無
11. ビタミンD不足（血中25(OH)D低下）
12. 環境因子（障害物など）

★1

アメリカやヨーロッパの骨粗鬆症診療ガイドラインは下記ウェブサイト参照可能である。

● National Osteoporosis Foundation (<http://www.nof.org>)

● European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (<http://www.esceo.org>)

⑥ 主な薬剤の推奨度

	総合評価	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ミノドロロン酸水和物	—	—	—	—
ラロキシフェン塩酸塩	A	A	A	B
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤	B	B	B	B
ビタミンK <sub>2</sub> 製剤	B	B	B	B
エチドロネート	B	A	B	B
カルシトニン製剤	B	B	B	C
カルシウム製剤	C	C	C	C

推奨の強さは、A：強く勧められる、B：勧められる、C：勧めるだけの根拠が明確でない、D：勧められないに分類される。ミノドロロン酸水和物は骨密度増強と椎体骨折予防効果をもつが、認可されてまもないため推奨度の評価はない。

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版、ライフサイエンス出版；2006<sup>2)</sup>より作成)

評価すべき転倒リスク因子 (⑤)

- 骨粗鬆症性骨折の多くは転倒によって生じるため、転倒のリスク評価も必要である。
- 大腿骨近位部骨折の約7割は立位からの転倒によって生じる。
- 転倒リスク因子は加齢に伴う生理機能の低下に関与するものが多く、定量化が困難である。
- 転倒の既往と睡眠障害、睡眠薬の服用は、転倒の予知にとくに重要である。
- 加齢によりバランス能力および移動歩行能力に低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態を運動器不安定症という。
- 転倒リスクを簡便に定量化する方法として開眼片脚起立時間があり、運動器不安定症の診断基準に含まれている。
- 開眼片脚起立時間が15秒未満では転倒のリスクが増大する。

治療の具体的方針

- 治療の基本は、食事・運動指導と薬物治療である。
- 骨粗鬆症の治療には、カルシウムとビタミンDが充足されていることが前提である。
- 高齢者では1日800mg以上のカルシウム摂取が推奨されている<sup>2)</sup>。
- 閉経後女性のほぼ1/3がビタミンD不足の状態にある<sup>3)</sup>。
- ビタミンDの補充は虚弱高齢者の転倒予防に有効である。
- 骨折・転倒リスク因子の改善に努める。
- 薬物治療により骨強度を改善し、適切な運動療法を併用して活動性の維持・改善を図る。

## Column リスク因子の軽減

骨折や転倒のリスク因子には修正可能なものと、修正不可能なものがある。修正可能な骨折・転倒のリスク因子として喫煙、アルコール摂取、ステロイド使用、低体重、服用薬剤、ビタミンD不足、筋力・バランス機能の低下、環境因子がある。治療では修正可能なリスク因子をできるだけ是正することが大切である。

- 薬物の選択は、椎体骨折、非椎体骨折に対する効果を評価し、エビデンスのある薬剤を選択することが基本である。
- 疼痛を有する場合にはカルシトニン製剤が有効である。
- 既存骨折を有する例ではエビデンスのあるビスホスホネート製剤あるいはラロキシフェン塩酸塩を使用する (⑥)。
- 80歳以上におけるビスホスホネート製剤の骨折予防効果は実証されていない。
- 運動器不安定症を有する患者では、運動療法やヒッププロテクターなどの転倒予防対策が必要である。

▶ 薬剤のエビデンスについては、p.153 参照。

(大湾一郎)

---

### 引用文献

- 1) Siris ES, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1108-12.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版. 東京：ライフサイエンス出版；2006.
- 3) Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls : A meta-analysis. JAMA 2004 ; 291 : 1999-2006.

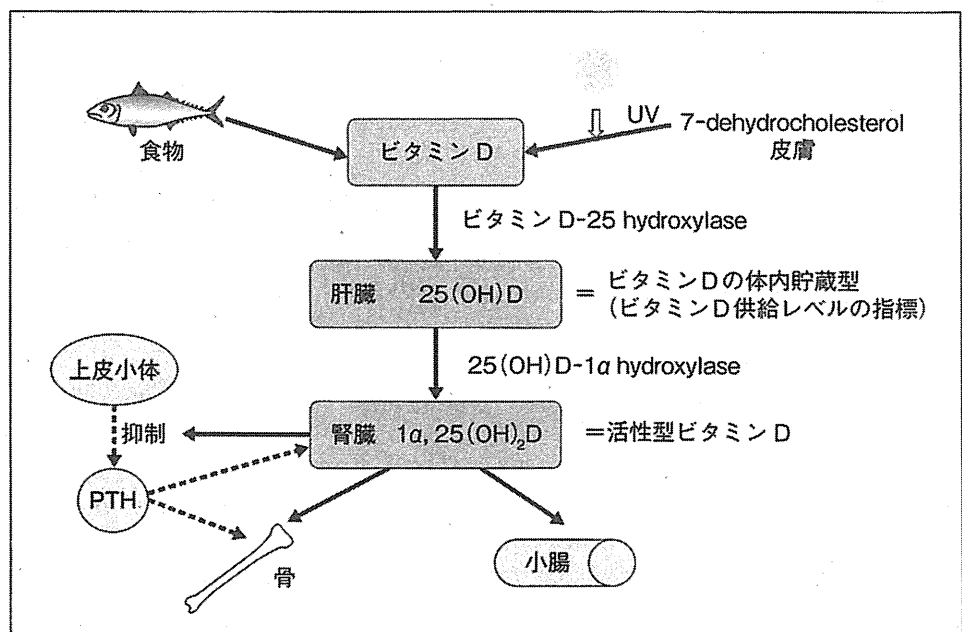
# 血液中ビタミンDレベル

## ビタミンDの代謝

- 自然界に分布するビタミンDは天然型 (native) ビタミンDとよばれる。生体内では魚類 (D<sub>3</sub>)、きのこ類 (D<sub>2</sub>) などに多く含まれる食事由来のものと、皮膚で7-dehydrocholesterolが日光の紫外線的作用によりビタミンD<sub>3</sub>に合成されるものがある。これらは肝臓で25位が水酸化され、25(OH)Dとなり血漿中を循環している。この形は比較的安定しており、ビタミンD供給レベルの指標とされる (①)。
- 25(OH)Dは腎臓で1位が水酸化されて1α,25(OH)<sub>2</sub>Dとなり、これが活性型 (active) ビタミンDとして体内で生理作用をもつ。
- 活性型ビタミンDすなわち1α,25(OH)<sub>2</sub>Dは骨、腸管、上皮小体 (副甲状腺〈parathyroid〉)、腎臓に影響する。その主な生理作用は、①小腸におけるカルシウム、リンの吸収促進、②上皮小体ホルモン (parathyroid hormone : PTH) の合成・分泌抑制、③尿細管におけるカルシウム再吸収促進、④骨での骨吸収と骨形成により、カルシウムおよび骨代謝の恒常性を維持している。しかし、ビタミンDが骨強度に及ぼす作用の詳細は未解明の部分も残されている\*1。

★1

近年、骨密度のみならず骨質への作用として斎藤ら<sup>1)</sup>は、骨コラーゲンの架橋組成比の異常に対するビタミンD不足の可能性を示唆している。骨コラーゲン架橋には、ホモシステイン、ビタミンB<sub>6</sub>などほかにも種々の因子が関与する。



① ビタミンD代謝