

し、その改善効果はBPによる改善効果と比較して低かった(unpublished)。このことは破骨細胞が活性化した骨吸収亢進状態に伴う疼痛が、TRPV1を介したメカニズム以外によっても発生していることを示唆している。今後、骨組織における神経線維や感覚受容器の機能や疼痛発症メカニズムに関するさらなる研究が必要である。

おわりに

骨組織における神経分布とその機能を解明することは、骨組織における種々の病態の把握やその治療方法の確立につながる。近年、この分野における基礎的・臨床的研究が盛んに行われており、今後、骨組織における疼痛発症のメカニズムがさらに解明されることが期待される。

文 献

- 1) Bonica JJ: Management of pain Lea & Febiger, Philadelphia. 1953.
- 2) 小畑浩一, 野口光一: 痛みのメカニズム, 運動器の痛み 診療ハンドブック(山下敏彦 編). 南江堂, 東京. p2-17, 2007.
- 3) 花岡一雄, 橘 直矢: 侵害受容器. わかりやすい神経系の話. “痛みの伝導系”を探る. 日本アクセル・シュプリンガー, 東京. p7-12, 1985.
- 4) 熊澤孝朗: 痛みの発生と調節機構. 脊椎脊髄 **4**: 271-279, 1991.
- 5) 熊澤孝朗: 関節からの痛覚伝導系. 関節外科 **16**: 890-900, 1997.
- 6) Meslinger K: Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings ('free nerve endings') in different tissues. (Kumazawa T, et al ed), Progress in brain research, vol. 113, The polymodal receptor: A gateway to pathological pain. Elsevier, Amsterdam. p273-298, 1996.
- 7) 山下敏彦: 骨・関節の疼痛メカニズム. クリニカ **34**: 7-12, 2007.
- 8) McLain RF, Weinstein JN: Orthopaedic surgery (Wall PD and Melzack R ed) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh. p1095-1112, 1994.
- 9) Mach DB, Rogers SD, Sabino MCE, et al: Origins of skeletal pain: pain and sympathetic innervation of the mouse femur. Neurosci **113**: 165-166, 2002.
- 10) Bjurholm A, Kreicberg A, Brodin E, et al: Substance P and CGRP immunoreactive nerves in bone. Peptides **9**: 165-171, 1988.
- 11) Hohmann EL, Elde RP, Rysavy JA, et al: Innervation of periosteum and bone by sympathetic vasoactive intestinal peptide-containing nerve fibers. Science **232**: 868-871, 1986.
- 12) Asmus SE, Parsons S, Landis SC: Developmental changes in transmitter properties of sympathetic neurons that innervate the periosteum. J Neurosci **20**: 1495-1504, 2000.
- 13) Rubens RD: Clinical aspect of bone metastasis. (Body JJ ed) Tumor Bone Disease and Osteoporosis in Cancer Patients. Marcel Dekker, New York. p85-96, 2000.
- 14) Iba K, Wada T, Takada J, Yamashita T: Multiple insufficiency fractures with severe osteoporosis. J Orthop Sci **8**: 717-720, 2003.
- 15) Iba K, Takada J, Wada K, Yamashita T: Five-year follow-up of Japanese patients with Paget's disease of bone after treatment with a dose of oral alendronate: a case series. JMCR **4**: 166-171, 2010.
- 16) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature **389**: 816-824, 1997.
- 17) 平賀 徹, 米田俊之: 骨痛のメカニズム, 癌と骨病変(松本俊夫, 福永仁夫, 米田俊之編), メディカルビュー社, 東京. p39-48, 2004.

骨吸収マーカー過剰低下を呈した骨粗鬆症患者の追跡調査 —ビスフォスフォネート継続投与が骨代謝回転重度抑制を引き起こすか？—

射場 浩介¹⁾, 高田 潤一²⁾, 佐々木浩一¹⁾, 阿部 恭久¹⁾,
千葉 弘規¹⁾, 箕輪 剛¹⁾, 山下 敏彦¹⁾

1) 札幌医科大学医学部整形外科

2) 北郷整形外科医院

要 旨

ビスフォスフォネートの長期使用後にI型コラーゲン架橋Nテロペプチド (NTX) の過剰低下を呈した20例の骨粗鬆症患者が, severe suppression of bone turnover (SSBT) の病態を呈するか否かについて検討を行った。20例中13例がNTX過剰低下にかかわらずビスフォスフォネートの使用を継続した (継続群)。4例がラロキシフェンへの変更を行い (変更群), 3例が骨吸収抑制剤の使用を中止した (中止群)。その後36ヶ月間の経過観察において, 腰椎骨密度, NTX値, 血清アルカリフォスファターゼ値は3群間で有意差を認めなかった。また, 20例中19例 (95%) でNTX値が基準値内に改善した。ビスフォスフォネート長期使用後にNTX値が過剰低下を認めた症例の治療法については, 薬剤の使用継続の可否を含めて今後さらなる検討が必要である。

英文要旨

We investigated whether 20 osteoporosis patients with over-reduction of urinary cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTX) after long-term bisphosphonate treatment developed severe suppression of bone turnover (SSBT). Thirteen of the 20 cases continued to take bisphosphonate regardless of over-reduction of NTX (continuation group). Four cases changed the medicine from bisphosphonate to raloxifen (change group). Three cases stopped the antiresorptive drug (stop group). In duration

of 36 months after that, we measured the values of bone mineral density of lumbar (BMD), NTX, and serum alkaline phosphatase (ALP). There was no significant difference of BMD, NTX, and ALP values among the three groups, and in 19 of 20 cases (95%) NTX values returned to the reference range. Thus, we think that the osteoporosis patients with over-reduction of NTX after the long-term treatment of bisphosphonate could not develop SSBT even in the continuation of the treatment.

緒 言

ビスフォスフォネートは有用な骨吸収抑制剤として, 骨粗鬆症治療に広く用いられている。特に, アレンドロネートやリセドロネートは亢進した骨代謝回転を抑制し, 骨密度 (BMD) 増加作用や骨脆弱性骨折の予防効果を持つ有効な薬剤として多くのエビデンスがある^{1-3, 5, 12, 13)}。一方, 長期のビスフォスフォネート使用が重度の骨代謝回転抑制状態 (severe suppression of bone turnover, SSBT) を起こす危険性について報告を認める^{7, 10)}。これまでに著者らはビスフォスフォネート長期使用患者の12.6%が骨吸収マーカーの過剰低下を呈したことを報告した⁸⁾。しかし, これらの症例が実際にSSBTの病態を呈するか否かは不明である。今回は, ビスフォスフォネートの長期使用にて骨吸収マーカーの過剰低下を呈した症例が, その後の治療経過中にSSBTの状態を呈するか否かについて検討したので報告する。

A follow-up survey of primary osteoporosis patients with over-reduction of bone resorption marker –Does a continuous treatment with bisphosphonates cause severe suppression of bone turnover?–

Kousuke IBA¹⁾, Junichi TAKADA²⁾, Koichi SASAKI¹⁾, Yasuhiro ABE¹⁾, Hironori CHIBA¹⁾, Takeshi MINOWA¹⁾, Toshihiko YAMASHITA¹⁾

¹⁾Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾Kitago Orthopaedic Clinic

方 法

対象は原発性骨粗鬆症の診断にて当科で加療中の外来患者239例中20例とした。対象患者の条件として①アレンドロネート (ALN; 5 mg/dayまたは35mg/week) あるいはリセドロネート (RIS; 2.5mg/dayまたは17.5mg/week) を2年間以上内服していること, ②尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチド (NTX) が健常閉経前女性の基準値 (9.3-54.3nmolBCE/mmol・Cr)⁹⁾の下限値未満であること (採尿時間を午前9:00から11:00とした。), ③骨代謝に影響を及ぼす合併症がないこと, ④骨粗鬆症治療薬の使用開始前6ヵ月以内に骨折がないことの4項目を満たしたものとした。平均年齢は74歳 (40-87歳) であり, 全例女性であった。また, 対象20症例は原発性骨粗鬆症患者239例と比較して, 既往歴を含めた患者背景に差を認めなかった。

はじめに患者に対して, 「NTX値が基準値下限9.3 nmolBCE/mmol・Cr未満であること」, 「ビスフォスフォネートの長期使用継続により骨代謝過剰抑制状態を呈した症例報告があること」^{7,10)}, 一方, 「ビスフォスフォネート使用中止により骨折発症の危険性が増大すること」^{1-3,5,12,13)}を説明した。次に, 患者はビスホスネートの継続 (継続群), ラロキシフェンへの薬剤変更 (変更群), 骨吸収抑制剤の中止 (中止群) のいずれかの治療法を選択した。その後の平均観察期間はそれぞれ, 1.9年 (1-3年), 2.6年 (1-3年), 2.5年 (1-3年) であった。

経過観察開始時, 開始後6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月における腰椎骨密度 (BMD) (QDR 4500; Hologic, Waltham, MA), NTX値, 血中アルカリフォスファターゼ (ALP) 値を測定した。また, 骨代謝マーカーの過剰抑制を認めること, 易骨折性を呈すること, 骨折後に遷延治癒を認めることの3項目を満たす病態をSSBT¹⁰⁾として, その臨床所見の有無について検討した。有意差検定にはKruskal-Wallis検定を用いてp値が0.05未満を有意差ありとした。

結 果

NTX値が過剰低下を呈した患者20例中13例がALN内服例であり, 7例がRIS内服例であった。過剰低下を呈した後の患者による治療法選択は, 継続群が13例, 変更群が4例, 中止群が3例であった。経過観察開始時, 開始後6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月のBMD平均値は継続群でそれぞれ, 0.65±0.09 (平均

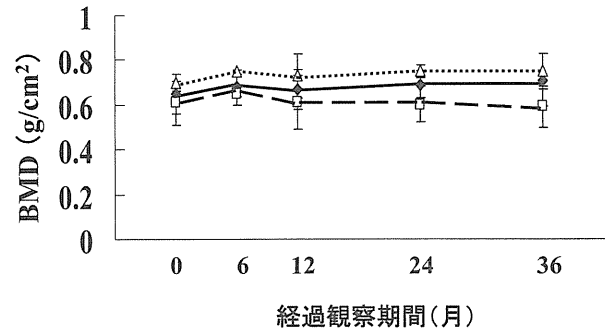


図1 平均BMDの変化

平均BMD値ビスフォスフォネートを継続 (継続群, —◆—), ラロキシフェンへの薬剤変更 (変更群, --□--), 骨吸収抑制剤の中止 (中止群, ---△---) の3群間で有意差を認めなかった。

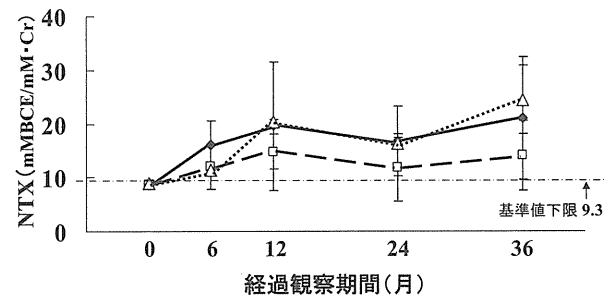


図2 平均NTX値の変化

平均NTX値はビスフォスフォネートの継続 (継続群 —◆—), ラロキシフェンへの薬剤変更 (変更群, --□--), 骨吸収抑制剤の中止 (中止群, ---△---) の3群すべてにおいて, 経過観察開始後6ヵ月で健常閉経前女性の基準値内 (9.3-54.3nmolBCE/mmol・Cr) に改善した。また, 3群間でNTX値に有意差を認めなかった。

値±SD), 0.68±0.08, 0.67±0.09, 0.69±0.06, 0.71±0.12g/cm²であった。変更群ではそれぞれ, 0.61±0.10, 0.65±0.01, 0.61±0.12, 0.60±0.08, 0.59±0.09g/cm²であり, 中止群ではそれぞれ, 0.70±0.04, 0.75±0.01, 0.73±0.1, 0.75±0.03, 0.75±0.08g/cm²であった (図1)。いずれの測定時においてもBMDは3群間で有意な差を認めなかった。また, NTX平均値は経過観察開始時, 開始後6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月, 36ヵ月において, 継続群で8.7±0.9, 16.0±4.6, 19.6±11.9, 16.8±6.5, 21.0±11.5nmolBCE/mmol・Crであった。変更群ではそれぞれ, 8.8±0.4, 12.0±4.2, 14.8±3.2, 11.8±6.2, 14.0±6.5nmolBCE/mmol・Crであり, 中止群ではそれぞれ, 8.9±0.2, 11.3±0, 20.3±0.4, 16.4±1.1, 24.4±6.1nmolBCE/mmol・Crであった (図2)。いずれの測定時においてもNTX値は3群間で有意な差を認めなかった。さらに20症例のNTX値は変更群の1例を除いた19例 (95%) が経過観察中に基準値 (9.3-54.3nmolBCE/mmol・Cr) 内に改善した。経過

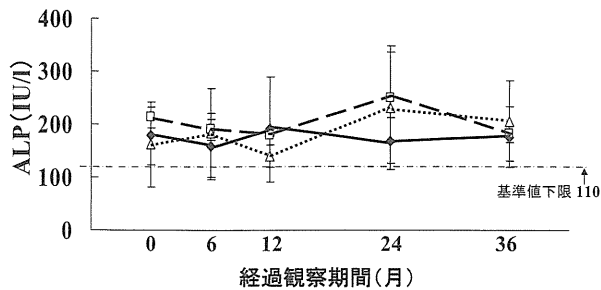


図3 平均ALP値の変化

平均ALP値はビスフォスフォネートの継続（継続群，—◆—），ラロキシフェンへの薬剤変更（変更群，--□--），骨吸収抑制剤の中止（中止群，---△---）の3群で有意差を認めなかった。また，経過観察中すべての群でALP値は基準値内（110-370IU/l）であった。

観察開始時，開始後6ヵ月，12ヵ月，24ヵ月，36ヵ月のALP平均値は継続群で178.4 ± 54.9，157.6 ± 62.6，190.0 ± 98.8，168 ± 43.1，175.0 ± 56.7 IU/lであった。変更群ではそれぞれ，213.3 ± 20.3，190.0 ± 19.8，178.0 ± 0.71，249.7 ± 84.4，181.0 ± 16.5 IU/lであり，中止群ではそれぞれ，161.7 ± 79.8，184.0 ± 83.4，140.0 ± 21.2，230.0 ± 116，205 ± 75.7 IU/lであった（図3）。いずれの測定時においてもALP値は3群間で有意な差を認めなかった。全経過観察中で継続群の1例を除き，20例中19例（95%）が基準値内（110-370IU/l）の値を呈していた。経過観察中に易骨折性や骨癒合遷延化などのSSBTを疑う臨床所見を呈した症例を認めなかった。

考 察

アレンドロネートやリセドロネートは骨密度増加作用や骨吸収抑制作用，骨脆弱性骨折予防効果をもつ有用な骨粗鬆症治療薬である^{1,3,5,12,13}。一方，最近ではOdvinaら¹⁰やImaiら⁷が，アレンドロネート長期使用後に易骨折性を認めた症例が重度の骨代謝回転抑制状態（SSBT）を呈したことを報告した。また，Ott¹¹はビスフォスフォネート長期使用による骨形成の長期抑制が，易骨折性と骨組織における微小損傷の蓄積を誘発する可能性があることを指摘している。これまでに著者らもビスフォスフォネートを2年以上使用した87例中11例12.6%にNTXの過剰低下を認めたことを報告した⁸。しかし，これらの症例がSSBTとなる可能性については不明であった。今回の検討では，NTX値の過剰低下を呈した20例中19例（95%）において，NTX値は基準値内に改善した。またビスフォスフォネート継続群，ラロキシフェンへの変更群，中止群の間でBMD，NTX値，ALP値に有意差を認めなかつ

た。さらに，経過観察中に易骨折性や骨折遷延治療などのSSBT症状を呈した症例はなかった。以上の結果より，NTX過剰低下状態はSSBTの前病変とは異なると考えられた。

NTXは，破骨細胞により吸収された骨基質内コラーゲン架橋の代謝産物である⁴。そのため，骨吸収活性の指標であるが，破骨細胞活性の直接的指標ではない。今回の検討でもNTX過剰低下を呈した症例でビスフォスフォネートを継続した13症例全例が基準値内への改善を認めた。このことよりNTXの過剰低下が多く症例において一過性的変化であり，破骨細胞活性低下をあらわしていない可能性がある。骨代謝過剰抑制の判定においては，骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ⁴などの破骨細胞活性の測定可能なマーカーを用いた病態評価⁶が必要と考える。

本研究の問題点として，症例数が少ないこと，NTX過剰低下後の経過観察期間が短いことがあげられる。ビスフォスフォネート長期使用後にNTX値が過剰低下を認めた症例の治療法については，薬剤の使用継続の可否を含めて今後さらなる検討が必要である。

結 語

ビスフォスフォネート長期使用にてNTXが基準値未満に過剰低下した原発性骨粗鬆症患者20例について，その後のBMD，NTX，ALPの変化，易骨折性の有無を検討した。20例中19例（95%）のNTXが基準値内に改善した。ビスフォスフォネート継続群，ラロキシフェンへの変更群，中止群の3群間でBMD，NTX，ALPの変化に有意差を認めなかった。易骨折性を呈した症例はなかった。NTXの過剰低下状態は，骨代謝過剰抑制の前病変とは異なると考えられた。

本研究の一部は札幌医科大学教育研究高度化支援事業からの援助による。

Key words ; bisphosphonate (ビスフォスフォネート)，bone turnover (骨代謝回転)，NTX (尿中I型コラーゲン架橋Nテロペプチド)，骨代謝回転重度抑制 (severe suppression of bone turnover)

文 献

1. Black, D.M., Thompson, D.E., Bauer, D.C., et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis : the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J. Clin. Endocrinol. Metab.,

- 85 : 4118-4124, 2000.
2. Bone, H.G., Hosking, D., Devogelaer, J.P., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 350 : 1189-1199, 2004.
 3. Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280 : 2077-2082, 1998.
 4. Hanson, D.A., Weis, M.A.E., Bollen, A.M., et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption : Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J. Bone Miner. Res.* 7 : 1251-1258, 1992.
 5. Harris, S.T., Watts, N.B., Genant, H.K., 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.
 6. Henriksen, K., Tanko, L.B., Qvist, P., et al. Assessment of osteoclast number and function : Application in the development of new and improved treatment modalities for bone diseases. *Osteoporos. Int.* 18 : 681-685, 2007.
 7. Imai, K., Yamamoto, S., Anamizu, Y, et al. Pelvic insufficiency fracture associated with severe suppression of bone turnover by alendronate therapy. *J. Bone. Miner. Metab.* 25 : 333-336, 2007.
 8. Iba, K., Takada, J., Hatakeyama, N., et al. Changes in urinary NTX levels in patients with primary osteoporosis undergoing long-term bisphosphonate treatment. *J. Orthop. Sci.* 13 : 438-441, 2008.
 9. Nishizawa, Y., Nakamura, T., Ohta, H., et al. Guideline for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J. Bone Miner. Metab.* 23 : 97-104, 2005.
 10. Odvina, C.V., Zerwekh, J.E., Rao, D.S., et al. Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol. Meta.* 90 : 1294-1301, 2005.
 11. Ott, S.M. Long-term safety of bisphosphonates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 : 1897-1899, 2005.
 12. Reginster, J., Minne, H.W., Sorensen, O.H., et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos. Int.* 11 : 83-91, 2000.
 13. Takada, J., Iba, K., Imoto, K., et al. Changes in bone resorption markers among Japanese patients with postmenopausal osteoporosis treated with alendronate and risedronate. *J. Bone. Miner. Res.* 25 : 142-146, 2007.

プロテオミクス

佐々木浩一*、** 射場浩介*

SASAKI Kouichi, IBA Kousuke

(*札幌医科大学整形外科, **札幌医科大学分子機能解析部門)



プロテオミクスとは？

生物の細胞・組織・個体レベルにおいて、ある時点で発現した蛋白質全体をプロテオーム(proteome)とよび、1995年にWilkinsら¹⁾²⁾により提唱された。プロテオームは、遺伝子DNAの集合であるゲノム(genome)、RNAの集合であるトランスクリプトーム(transcriptome)に対応する造語である。

生体内の蛋白質は、遺伝情報にもとづいて転写、翻訳され、リン酸化・糖鎖などの付加、切断の修飾を受けてから機能する。機能しているプロテオームを網羅的、系統的に解析する技術および概念のことをプロテオミクス(proteomics)とよぶ。

2001年にヒトゲノムの全塩基配列が発表され³⁾⁴⁾、ヒトゲノムが構成するすべての蛋白質の設計図が明らかとなった。一方、翻訳後修飾により得られる蛋白質はゲノムよりはるかに多いと考えられており、ヒトゲノムの遺伝子配列が解明されても蛋白質やその機能を解明できたということではない。

関連語

プロテオーム
網羅的解析
質量分析装置
遺伝子データベース

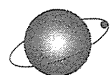


プロテオミクスの実際

はじめに試料の前処理をおこなう。その後、試料に含まれるプロテオームを、質量分析装置(MS: mass spectrometry)と遺伝子データベースを用いて網羅的に解析・同定する(図①)。試料は細胞や組織に限らず、血液・尿・涙・関節液・脳脊髄液・乳汁などの遺伝子をもたないものも対象となる。

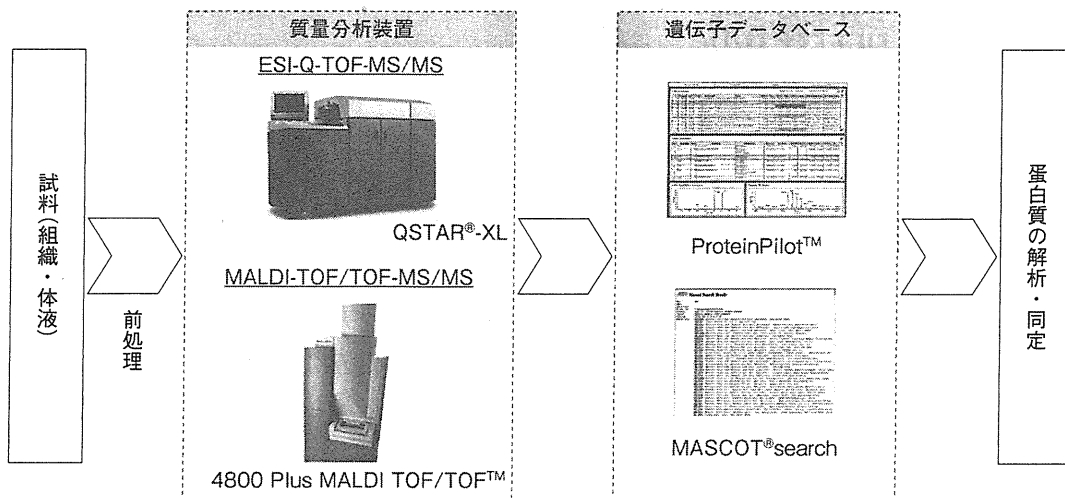
試料の前処理には液体クロマトグラフィーや電気泳動法などがあり、対象となる試料や解析の目的に応じて処理法が異なる。これらの前処理による分画技術を確認することがプロテオミクスに重要となる。

蛋白質やペプチドはそれぞれ固有の質量をもっている。質量分析法とは質量分析装置を用いて蛋白質・ペプチドの濃度を 10^{-15} molレベルまで精密に計測して種類を同定する手法である。質量分析装置では試料(蛋白質・ペプチド)をイオン化したのち、それらの精密質量を測定する。測定された試料の蛋白質・ペプチドの精密質量と遺伝子データベースにあるアミノ酸配列情報から試料中の蛋白質・ペプチドの同定をおこなう。質量分析装置には、試料の種類や分析の目的に応じて多くの機種があり、ここ数年で感度・精度が飛躍的に向上した。



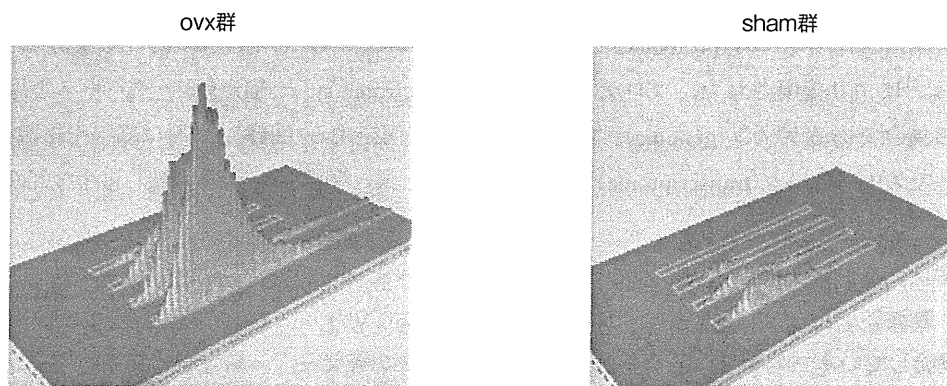
プロテオミクスを用いた研究

プロテオミクスはさまざまな領域の研究に用いられはじめている。最近では、癌の早期診断や治療効果判定の



図① プロテオミクスの流れ

試料の前処理をおこなったのち、質量分析装置と遺伝子データベースを用いて、試料中の蛋白質を網羅的に解析し同定する。



図② Ovx群で高い濃度をもつペプチド

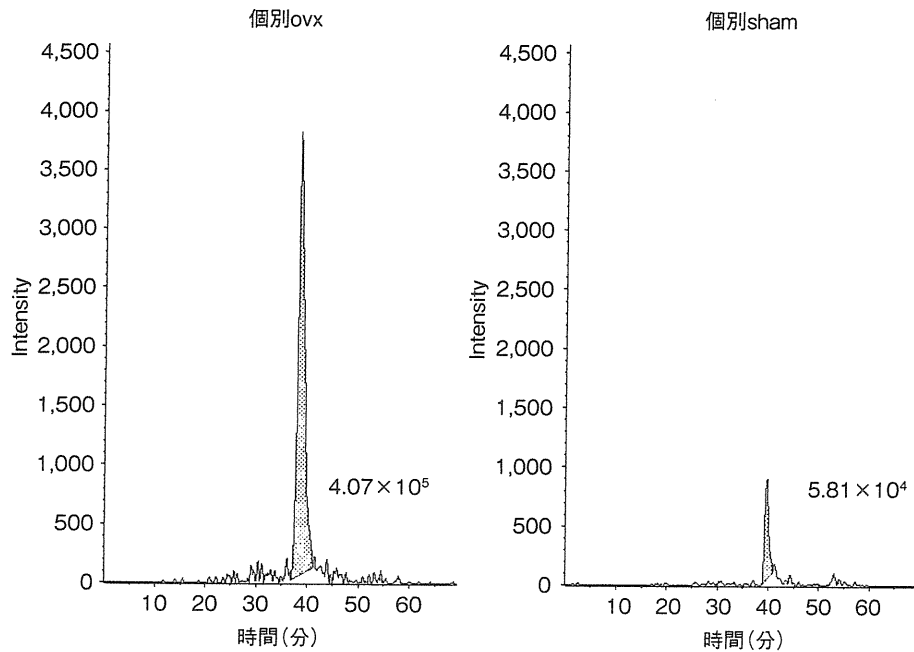
両群の血漿中に共通に存在し同一の質量電荷比をもったペプチドを、測定感度が高い質量分析装置を用いて探索し、比較解析をおこなった。Ovx群で高い濃度をもつペプチドの三次元表示をおこなった。

ための感度特異度の高い診断マーカーを発見した報告がある⁵⁾。一方、プロテオミクスを用いた骨代謝疾患に関する研究は少ない⁶⁾。今回は筆者らがおこなっている血漿プロテオミクスを用いた新規骨代謝マーカーの検討について紹介する。

方法：20週C57BL/6雌マウスを用いて卵巣摘除術(ovx群)と偽手術(sham群)をおこなった。術後4週で骨密度測定および採血をおこなった。Ovx群とsham群マウスより採取した血漿から高濃度蛋白質(albumin, IgG, transferrin)を除去した後、一次元電気泳動でペプチドの分離・抽出をおこなった。質量分析装置(ESI-Q-TOF-MS)を用いてsham群の2倍以上のピーク体積を有する

ovx群のペプチドを選択し、蛋白質を同定した。同定蛋白質に対して別機種の質量分析装置(Multiple Reaction Monitoring: MRM)を用いて再現性と真正性を検討した。

結果：Ovx群すべてのマウスが骨粗鬆症であることを確認した。Q-TOF-MSで同定したペプチドはovx群およびsham群血漿でともに平均約13,000個であった。Ovx群血漿ペプチドにおいてsham群の2倍以上のピーク体積を有するペプチドは1,108個であった(図②)。これらから重複のない231種類の蛋白質を同定した。さらに、MRMを用いた解析で再現性のある蛋白質21種類を同定した。同定した蛋白質のなかには既知の骨代謝関連蛋白質や脂質代謝関連蛋白質以外に機能が不明な新しい蛋白質も含



図③ 候補マーカの検証

個別マウス血漿に対し、MRMモードが搭載された質量分析装置を用いて、候補マーカを検証するため比較定量をおこなった。Ovxはshamにくらべ、濃度が約7倍高いことが確認された。

まれていた。これらの新しい蛋白質のなかで、ovx群血漿においてとくに高値を呈した蛋白質が数個存在した(図③)。これらは骨粗鬆症に関連した新しい蛋白質の可能性があり、さらに解析を進めていくことは興味深い。

まとめ

プロテオミクスの概要について、筆者らの研究結果を交えて述べた。プロテオミクスの研究ははまだ歴史が浅く、今後も技術や方法の改良を要する。しかし、これらを克服することでプロテオミクスがさらに発展し、新たな診断マーカや治療標的分子の同定がなされることが期待される。

【謝辞】

執筆にあたりご指導いただきました札幌医科大学整形外科の山下敏彦教授、分子機能解析部門の小海康夫教授に深謝いたします。



文献

- 1) Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A *et al* : Progress with gene-product mapping of the Mollicutes : *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* **16** : 1090-1094, 1995
- 2) Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA *et al* : Progress with proteome projects : why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol Genet Eng Rev* **13** : 19-50, 1994
- 3) Lander ES, Linton LM, Birren B *et al* : Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409** : 860-921, 2001
- 4) Venter JC, Adams MD, Myers EW *et al* : The sequence of the human genome. *Science* **291** : 1304-1351, 2001
- 5) Hori T, Naishiro Y, Sohma H *et al* : CCL8 is a potential molecular candidate for the diagnosis of graft-versus-host disease. *Blood* **111** : 4403-4412, 2008
- 6) Bhattacharyya S, Siegel ER, Achenbach SJ *et al* : Serum biomarker profile associated with high bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **23** : 1106-1117, 2008

CASE REPORT

Open Access

Five-year follow-up of Japanese patients with Paget's disease of the bone after treatment with low-dose oral alendronate: a case series

Kousuke Iba*¹, Junichi Takada², Takuro Wada¹ and Toshihiko Yamashita¹

Abstract

Introduction: Paget's disease of the bone is characterized by focal abnormalities of increased bone turnover affecting one or more sites throughout the skeleton. Although this disease is rare in Japan, it is common in western and southern Europe, and among British migrants in Australia and New Zealand. Bisphosphonates have been widely used for the treatment of Paget's disease of the bone and are considered to be the treatment of choice. However, there have been few reports on the long-term follow-up examination of patients after their treatment with bisphosphonates.

Case presentation: We report the treatment with a low dose of oral alendronate (5 mg per day) which was effective in reducing bone turnover and pain over the five-year follow-up period in two Japanese patients, a 66-year-old man and a 68-year-old woman, with Paget's disease of the bone. Furthermore, in one patient, no clinical symptoms, such as bone pain or increases in serum total alkaline phosphatase and urinary N-terminal telopeptide of type I collagen as markers of bone turnover, were observed over the patient's five-year follow-up period.

Conclusions: To the best of our knowledge, this is the first report of a long-term follow-up of patients with Paget's disease of the bone after a six-month treatment with low-dose oral alendronate (5 mg per day).

Introduction

Paget's disease of the bone (PDB) is characterized by focal abnormalities of increased bone turnover affecting one or more sites throughout the skeleton [1]. Although this disease is rare in Japan [2,3], it is common in western and southern Europe, and among British migrants in Australia and New Zealand [4,5]. The rapid rate of bone turnover in PDB leads to structural abnormalities, reduced mechanical strength, and increased risk of pathological fractures among patients [1].

The main indication for the medical treatment of PDB is bone pain that is thought to be due to increased metabolic activity. Pagetic bone pain responds well to bisphosphonates that inhibit osteoclastic bone resorption [1,3,5,6]. Bisphosphonates have been widely used for PDB and are now considered to be the treatment of choice

[1,6-8]. In contrast, only a few long-term studies over a period of more than five years have been performed to follow up patients with PDB after their treatment with bisphosphonates in Japan [7].

We previously reported that the administration of low-dose oral alendronate (5 mg per day) for six months was effective in reducing bone pain and bone turnover in two Japanese patients with PDB, although the follow-up period was only one year after the conclusion of alendronate treatment [9]. In this case report, we report the five-year follow-up of these patients. In both cases, treatment with low-dose oral alendronate was effective in reducing bone turnover and pain over the five-year follow-up period. Furthermore, in one patient, no clinical symptoms, such as bone pain or increases in serum total alkaline phosphatase (T-ALP) and urinary N-terminal telopeptide of type I collagen (uNTX) as markers of bone turnover, were observed over the five-year follow-up period. During this period, our patient also did not require any additional treatment. To the best of our

* Correspondence: iba@sapmed.ac.jp

¹ Department of Orthopedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan
Full list of author information is available at the end of the article

knowledge, this is the first report of a long-term follow-up of patients with PDB after a six-month treatment with low-dose oral alendronate (5 mg per day).

Case presentation

Case 1

A 66-year-old Japanese man presented with low back pain (visual analogue scale (VAS) = 5.2). There was no notable disease in his past medical records. Our patient's weight, height and body mass index (BMI) were 67.5 kg, 164.0 cm, and 25.1, respectively. Our patient was diagnosed with PDB based on typical features such as radiographic osteolytic and sclerotic changes in the pelvic bone (Figure 1), bone scintigraphy showing hot spots in the affected bones, and markedly increased levels of T-ALP (1344 IU/L; normal range 110-370 IU/L) and uNTX (213 nmol bone collagen/mmol-creatinine [nMBCE/mM-Cr]; normal range 9.3 to 54.3). In addition, an open biopsy was performed to confirm the diagnosis. He was treated with oral alendronate at 5 mg per day, which led to the disappearance of his low back pain (VAS = 0) and the normalization of his T-ALP and uNTX levels within six months [9]. Since he was discontinued on his alendronate treatment, he has not complained of bone pain and his T-ALP and uNTX have remained at normal levels for the entire five-year follow-up, thus requiring no additional treatment (Figure 2).

Case 2

A 68-year-old Japanese woman complained of low back pain and excessive warmth over her bones (VAS = 6.6). Nothing notable showed up in her past medical records. Her body weight, height and BMI were 56.1 kg, 155.2 cm and 23.3, respectively. Radiography showed typical Pag-

etic changes (Figure 3). A bone scintigraphy showed hot spots in her pelvic bone, and her T-ALP (593 IU/L) and uNTX (234.6 nMBCE/mM-Cr) levels were elevated as in the first patient. An open biopsy was performed to confirm diagnosis. After the oral administration of alendronate at 5 mg per day, her low back pain and excessive warmth over the bones disappeared (VAS = 0), and her T-ALP and uNTX levels returned to the normal range within six months [9]. After the six-month course of treatment, the normal levels of T-ALP and uNTX, as well as bone pain relief were maintained for one and a half years without any further treatment.

In contrast to our patient in Case 1, however, her T-ALP and uNTX levels again increased beyond the normal range, accompanied with mild bone pain at two years after the discontinuation of treatment. We resumed treatment with low-dose alendronate for six months. Her T-ALP and uNTX levels rapidly decreased and her bone pain improved within a few months, and this remission in T-ALP level, uNTX level and bone pain was maintained for more than one year. A year after the second course of treatment, her T-ALP again rose slightly, but the administration of low-dose alendronate was again successful in rapidly improving her T-ALP level (Figure 4).

Discussion

Among bisphosphonates, orally administered etidronate, tiludronate, alendronate, and risedronate, as well as intravenous pamidronate and zoledronic acid have been widely used for the treatment of PDB [1,6]. Alendronate and risedronate are particularly potent oral anti-resorptive drugs for the treatment of PDB, with effects that are comparable with those of intravenous pamidronate and zoledronic acid [1,6,8,10]. The most widely recommended protocols for the treatment of PDB with oral bisphosphonates is 40 mg/day of alendronate for six months and 30 mg/day of risedronate for two months [1,6].

About six years ago, we started treatment for two patients with PDB using low-dose oral alendronate (5 mg per day, orally) due to the following factors: (a) only etidronate was available for the treatment of PDB in Japan at that time, although risedronate has recently been approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare for the treatment of PDB (17.5 mg per day, orally) in July 2008; (b) a comparative study had indicated that alendronate was more effective than etidronate for the treatment of PDB [11], and (c) alendronate seemed to be more suitable for the treatment of Japanese patients since the dose of alendronate used for the treatment of osteoporosis in Japanese patients (5 mg per day) was half of that used for the treatment of osteoporosis in Caucasians (10 mg per day). Thereafter, we reported that the therapeutic efficacy of this treatment was equivalent to that of a high

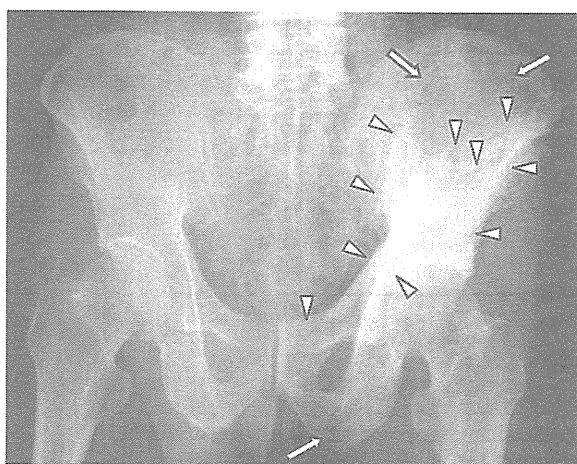
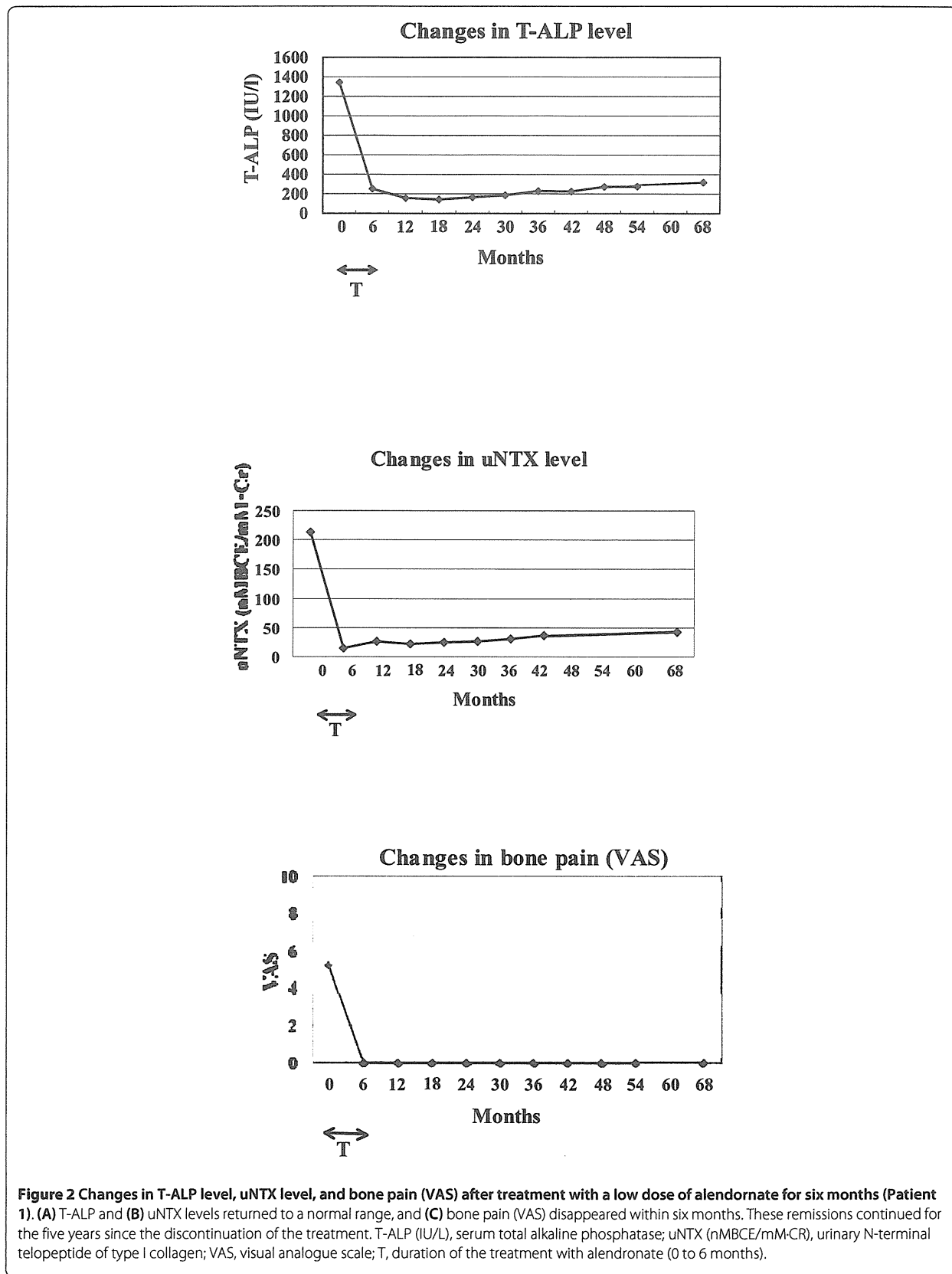


Figure 1 Radiography of patient 1 showed pagetic changes as osteolytic (white arrow) and sclerotic (white arrow head) changes in the left acetabulum, half of the ilium, and the pubic bone.



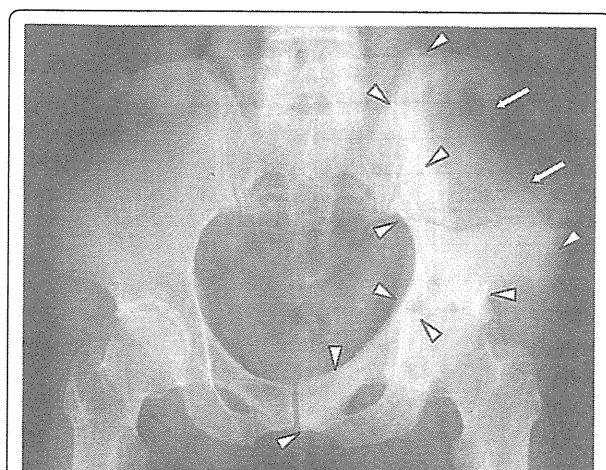


Figure 3 Radiography of patient 2 showed pagetic changes as osteolytic (white arrow) and sclerotic (white arrowhead) changes in the left acetabulum, half of the ilium, and the pubic bone.

dosage of alendronate for one year after the cessation of treatment [9]. Furthermore, in this study, we have shown that the administration of low-dose alendronate for six months has afforded an effective treatment for PDB throughout the five-year follow-up.

Recently, several studies have indicated the possibility that long-term or high-dose bisphosphonate therapy could cause severe side effects, including osteonecrosis of the jaws [12,13], or lead to severe suppression of bone turnover (SSBT) [14]. For this reason, the administration of low-dose alendronate might be an option for the medical management of patients with PDB, although it remains unknown whether most Japanese and Caucasian patients would respond well to this treatment.

A diagnosis of PDB can usually be confirmed from the presence of clinical symptoms such as pain in the involved bone, typical plain radiological features of osteosclerosis alternating with areas of osteolysis, a radionuclide bone scan indicating markedly increased tracer uptake in the affected bone, and the elevation of serum level of alkaline phosphatase [1-3]. Although both of our patients had the typical features described above, open biopsies were also performed. As PDB is uncommon in Japanese compared to among Caucasians, bone biopsy was recommended to differentiate PDB from secondary tumors such as metastases from prostate cancer or breast cancer, and other sclerosing bone dysplasia [2,3].

To monitor disease activity and the effects of treatment, we measured T-ALP and uNTX levels of our patients every three to six months and assessed their bone pain as described in previous studies [1,3,11,15]. In both of our patients, T-ALP and uNTX reached a normal level and the bone pain and excessive warmth over the bones dis-

appeared within six months from the start of alendronate treatment [9]. Interestingly, the progress of our patients during the five-year follow-up after the discontinuation of treatment differed. In one patient (Case 1), his T-ALP level remained within the normal range and no bone pain was reported throughout the five-year follow-up, thus requiring no additional treatment. In contrast, our second patient (Case 2) was re-treated twice (Figure 2) for her increased T-ALP level. However, the additional treatment with low-dose alendronate rapidly normalized her T-ALP level within a few months and she was able to maintain this level for more than one year without requiring medication. Thus, each patient with PDB responded well to the bisphosphonate therapy for at least one year since the treatment was discontinued. These results indicate that the appropriate length of bisphosphonate treatment for PDB, as well as the length of follow-up, remains unclear.

The recommended regimens of oral bisphosphonate therapies for PDB in various parts of the world are based on high-dose administration for two to six months [1,3,6]. In our reports based on a five-year follow-up, low-dose alendronate afforded an effective therapy for two Japanese patients with PDB. In Case 2, we had to resume her treatment twice to maintain normal levels of T-ALP and uNTX, and the relief of bone pain. These results suggested that the effects of low-dose oral alendronate might have some limitations for the treatment of PDB.

Guidelines for the diagnosis and management of PDB has recently been reported in Japan [3], which indicate that risedronate (17.5 mg per day orally) has been available to treat Japanese patients with PDB since July 2008. It might be better to treat patients like Case 2 with a high dose of oral risedronate (17.5 mg per day) for eight weeks in accordance with the guidelines for the management of PDB in Japan [3].

Conclusions

In this report, we have shown that the administration of low-dose alendronate (5 mg per day) for six months has afforded an effective treatment for PDB over the five-year follow-up in two Japanese patients with Paget's disease of the bone. To the best of our knowledge, this is the first report of a long-term follow-up of patients with PDB after a six-month treatment with low-dose oral alendronate.

Consent

Written informed consent was obtained from our patients for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

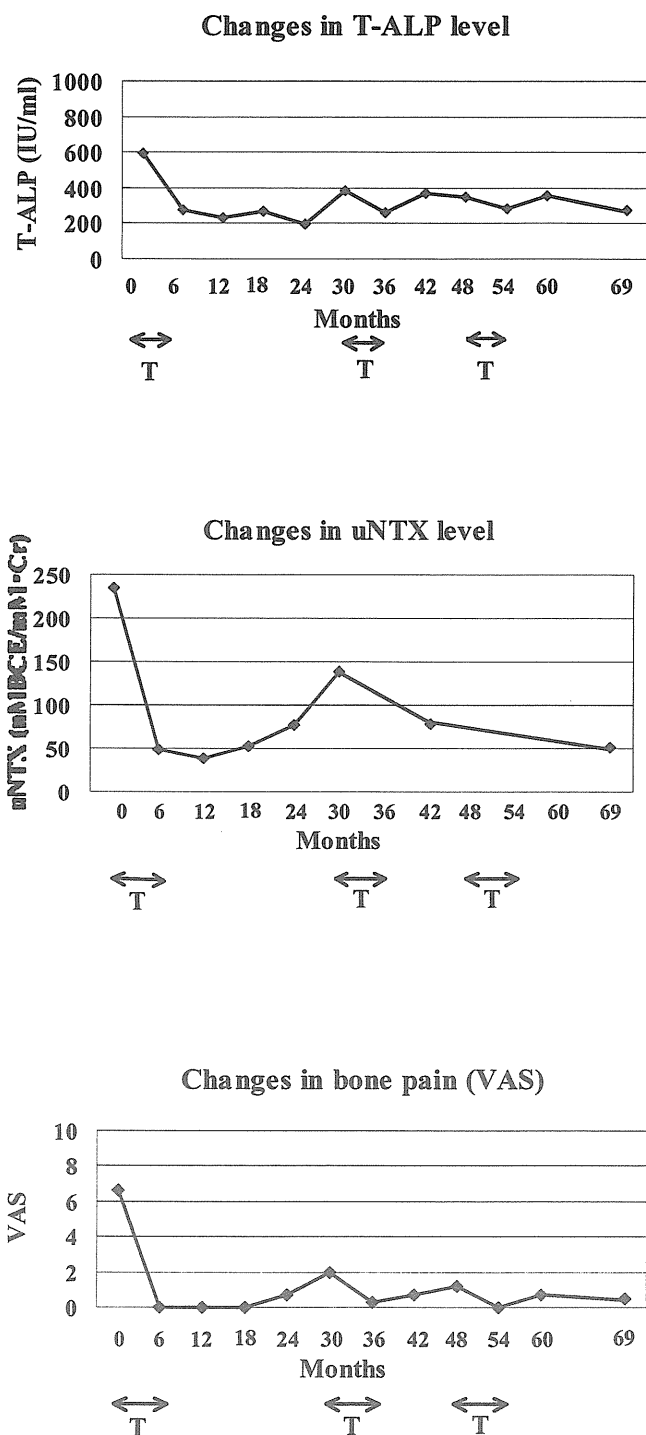


Figure 4 Changes in T-ALP level, uNTX level, and bone pain (VAS) after the treatment with low-dose alendronate for six months (Patient 2). (A) T-ALP and (B) uNTX levels returned to normal range and, (C) bone pain (VAS) disappeared within six months. These remissions continued throughout the 1.5 to 2 years since the discontinuation of the treatment, although T-ALP and uNTX levels were slightly elevated above the normal range and was accompanied with mild bone pain. A resumption of alendronate treatment rapidly decreased the levels of (A) T-ALP and (B) uNTX, and (C) improved bone pain. T-ALP (IU/l), serum total alkaline phosphatase; uNTX (nMBCE/mM-CR), urinary N-terminal telopeptide of type I collagen; VAS, visual analogue scale; T, duration of the treatment with alendronate (0 to 6, 30 to 36, and 48 to 54 months.)

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

KI and JT treated our patients with Paget's disease of the bone by using low-dose oral alendronate (5 mg per day) and observed them over the five-year follow-up period. KI, JT, TW and TY analyzed and interpreted our patient data and the treatment. KI was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author Details

¹Department of Orthopedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543, Japan and ²Kitago Orthopedic Clinic, Kitago, Shiroishiku, Sapporo, 003-0833, Japan

Received: 19 December 2008 Accepted: 31 May 2010

Published: 31 May 2010

References

1. Ralston SH, Langston AL, Reid IR: **Pathogenesis and management of Paget's disease of bone.** *Lancet* 2008, **372**:155-163.
2. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, Yabe H, Abe S, Terada M, Yoh K, Fukunaga M, Cooper C, Morii H, Yoshikawa H: **Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan.** *J Bone Miner Metab* 2006, **24**:186-190.
3. Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, Yoshimura N, Yoh K, Ohno I, Yabe H, Abe S, Fukunaga M, Terada M, Zamma M, Ralston SH, Morii H, Yoshikawa H: **Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan.** *J Bone Miner Metab* 2006, **24**:359-367.
4. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ: **European distribution of Paget's disease of bone.** *Br Med J* 1982, **285**:1005-1008.
5. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, van Staa TP: **Update on the epidemiology of Paget's disease of bone.** *J Bone Miner Res* 2006, **21**(Suppl 2):3-8.
6. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ: **Medical management of Paget's disease of bone: indication for treatment and review of current therapies.** *J Bone Miner Res* 2006, **21**(Suppl 2):94-98.
7. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR: **Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate.** *J Bone Miner Res* 2007, **22**:142-148.
8. Ried I, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, Murphy WA Jr, Yeap S, Dufresne S, Lombardi A, Musliner TA, Thompson DE, Yates AJ: **Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial.** *Am J Med* 1996, **101**:341-348.
9. Takada J, Iba K, Yamashita T: **Low dose of oral alendronate decreases bone turnover in Japanese patients with Paget's disease of bone.** *J Bone Miner Metab* 2005, **23**:333-336.
10. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ: **A prospective, multicenter, randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone.** *Am J Med* 1999, **106**:513-520.
11. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi M: **Comparative study of alendronate vs etidronate for the treatment of Paget's disease of bone.** *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81**:961-967.
12. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR: **Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.** *Ann Intern Med* 2006, **144**:753-761.
13. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A: **Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia.** *J Oral Maxillofac Surg* 2007, **65**:415-423.
14. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC: **Severe suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**:1294-1301.
15. Shankar S, Hosking DJ: **Biochemical assessment of Paget's disease of bone.** *J Bone Miner Res* 2006, **21**(Suppl 2):22-27.

doi: 10.1186/1752-1947-4-166

Cite this article as: Iba et al., Five-year follow-up of Japanese patients with Paget's disease of the bone after treatment with low-dose oral alendronate: a case series *Journal of Medical Case Reports* 2010, **4**:166

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



1. 骨粗鬆症（大腿骨近位部骨折，脊椎骨折）

萩野 浩*
はぎの 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，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

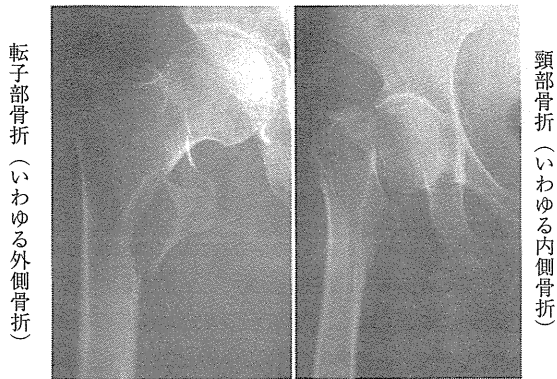


図1 大腿骨近位部骨折

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

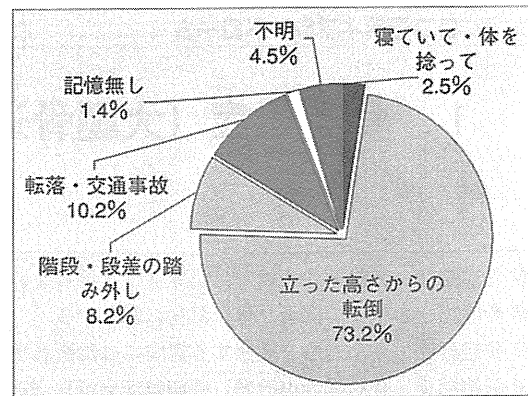


図2 大腿骨近位部骨折の受傷原因 (Committee for Osteoporosis Treatment of the Japanese Orthopaedic Association: Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop 9 1-5, 2004 より引用)

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

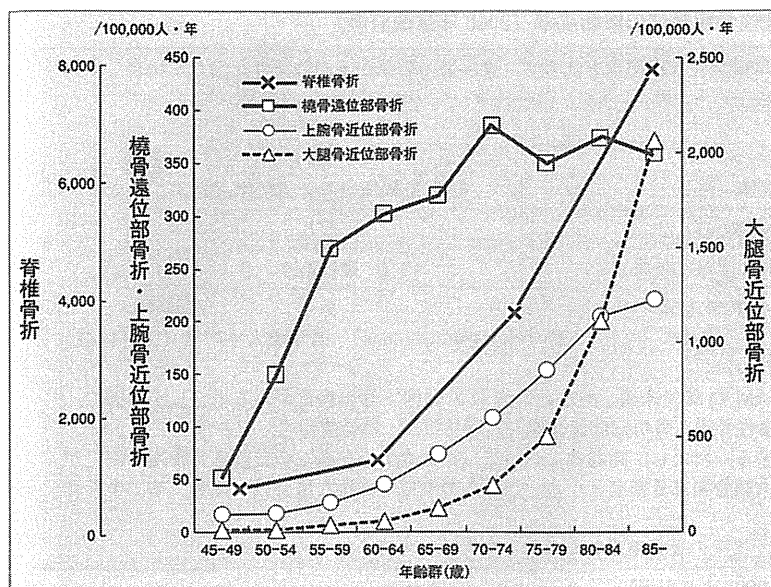


図3 骨折の年齢階級別発生率(女性)

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い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いて、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思わ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

国名:

名前/ID:

危険因子に関して ①

入力項目:

1.年齢(40-90歳)あるいは誕生日
年齢: 年 月 日

2.性別 男性 女性

3.体重(kg)

4.身長(cm)

5.骨折歴 なし あり

6.両親の大腿骨近位部骨折歴 なし あり

7.現在の喫煙 なし あり

8.糖質コルチコイド なし あり

9.関節リウマチ なし あり

10.続発性骨粗鬆症 なし あり

11.アルコール摂取(1日3単位以上) なし あり

12.大腿骨頸部BMD (g/cm²)
DXAを選びなさい

Weight Conversion:
pound:

Height Conversion:
inch:

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

<p>I 脆弱性既存骨折がない場合</p> <p>1) 腰椎, 大腿骨, 橈骨, または中手骨 BMD が YAM 70%未満.</p> <p>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*.</p> <p>II 脆弱性既存骨折がある場合(男女とも50歳以上)</p> <p>* 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.</p> <p>(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)</p>

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、下着の大転子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