

independent readers (orthopedist, TN and radiologist, MF) simultaneously reviewed films from T4 to L4 in chronological sequence and graded vertebral fracture based on a semi-quantitative method [20]. Before the start of the study, these two observers held meetings to make adjustments between their own criteria for grading vertebral fractures. When the diagnosis of pre-existing fractures made by the reviewers differed from those made by the practitioners, the reviewers' diagnosis was adopted preferentially. If inconsistencies arose between the readers in diagnosing pre-existing and incident vertebral fractures, the two readers negotiated between themselves to reach a consensus. Incident bone fractures other than those of the vertebrae were comprehended from the chart, and the occurrence of fractures was confirmed based on X-ray films or a record of the operation.

Clinical data

BMD at the lumbar vertebrae, hip (proximal femur), distal radius (dual energy X-ray absorptiometry) or left-sided second metacarpal bone (microdensitometry) was measured at baseline and at 6-month intervals for 2 years at each institute. The data of BMD obtained from the different machines and from different bone sites were calculated as the percentage change in each time point from the baseline value. The statistical difference in change of BMD between the group that received combined treatment and the group that was administered only ALN was compared based on each set of data for BMD for the different bone sites. Body height was measured at baseline, 12 and 24 months. Bone turnover markers (urinary type I collagen cross-linked N-telopeptide or urinary excretion of deoxypyridinoline) were measured at baseline and again 6 months after initiating treatment. QOL was assessed by using self-administered questionnaires (JOQOL and EQ-5D) at baseline and at 6, 12 and 24 months after initiating treatment [21]. Serum samples were sent to the central laboratory (SRL Co., Japan), and 25-hydroxyl vitamin D concentrations were measured. Other routine biochemical examinations were carried out at baseline and at 2 years after initiating treatment in order to estimate biochemical adverse events. All adverse events were reported to JCRSU, coded by MedDRA, and categorized as either "known" or "unknown." If an unknown adverse effect occurred, it was reported to the investigator and ethical committee.

Ethics and registration

Ethical issues regarding protocol were reviewed by the ethical committee for JOINT under the Declaration of Helsinki (Dr. Rikushi Morita, Chairman). If it turned out

that a patient was at a disadvantage under observation, the ethical committee was given permission to stop the protocol. This study was registered at UMIN-CTR (University Hospital Medical Information Network—Clinical Trial Registry) with the number C000000001.

Statistical analysis

Analysis of the intent to treat principle was applied to the statistical analysis. Efficacy analysis uses a full analysis set (FAS), and all of the enrolled patients are applied to the analysis except for patients without efficacy data, patients who do not correspond to inclusion criteria and patients who do not receive treatment. The PPS (protocol per set) group is defined as consisting of patients without any serious protocol violation.

Recruitment of the practitioner

The explanatory meeting of the protocol and registration was held in all of Japan. The executive members of the A-TOP research group were responsible for the presentation of the protocol and for the recruitment of study institutions and practitioners. The A-TOP committee created the WEB site on the Internet so that the registration of the study could be executed directly. I'cros Co., Ltd., was also involved as a collaborator in calling practitioners.

Results and discussion

Several principles had to be considered for acceptance of concurrent treatment: firstly, the concurrent treatment should be clinically and statistically significantly more effective than the basic treatment; secondly, the concurrent treatment should be of the same level of safety as single treatment; thirdly, the concurrent treatment should be cost-effective. Although these principles should be evaluated before adopting concurrent treatment, the authors have applied concurrent treatment to osteoporosis widely, without any background evidence. Among these principles, the authors have decided to evaluate the first two issues, effectiveness and safety, in the present study. Since this type of evaluation is absolutely required by a clinician, a researcher-initiative study was considered as being the most suitable type of evaluation. This was the reason why the authors decided to use a researcher-initiative clinical trial in determining the effectiveness of concurrent treatment for osteoporosis. The JOINT-02 protocol was the first randomized, controlled trial conducted nationwide for osteoporosis in Japan initiated by researchers, and its scale was also the largest ever. It was therefore necessary for various organizations to collaborate together, and there

have been no previous reports on how to manage the PROBE trial in Japan. This is why we wanted to report the design of JOINT-02. In this paper, we have presented the organization of the A-TOP research group and execution of the JOINT 02 protocol. This is because we believe that this report should help a researcher who is willing to build a new nationwide investigation that is constructed by an organization of clinical research work.

Since the primary aim of JOINT-02 was to determine whether concurrent treatment using ALN and alfacalcidol is superior to treatment using ALN alone in terms of fracture prevention, true (“hard”) endpoints such as vertebral fractures or long bone fractures were selected as the primary endpoint. The diagnosis of whether vertebral fractures were present or not on the X-ray films was made by two independent reviewers who did not have any information about the patient; when the judgment of fractures was split between the two reviewers, the reviewers negotiated with each other. Identifying vertebral fractures is more difficult than identifying long bone fractures due to some cases of new vertebral fractures not showing clinical symptoms and the shape of the vertebral body making it difficult at times to recognize whether there is a fracture. Therefore, to avoid misdiagnosis, diagnosis of pre-existing and incident vertebral fractures was made by two different observers. In cases where there was a discrepancy in the diagnosis of vertebral fractures between the reviewers and the practitioner, which occurred with regard to pre-existing fractures, the reviewers’ judgment was given priority over that of the practitioner.

Surrogate (“soft”) endpoints such as change in BMD or bone turnover markers were considered to be inadequate as primary endpoints in making conclusive statements regarding the efficacy of concurrent treatment. In this type of study, the soft endpoint (BMD or biomarkers) will connect dropout bias less effectively than the case-selected hard endpoint, because such markers are not able to be made blind to the clinicians. Furthermore, previous studies indicate that changes in BMD or bone markers do not predict future fractures [22–24].

In recent literature, it has been reported that poor adherence of bisphosphonates leads to a decline in the beneficial effects of this drug on bone [25–28]. It is expected that in contrast to prior developmental trials, this current study may have a higher dropout rate, since in a researcher-initiative study, the registered practitioner is not forced to maintain adherence very strictly. As a result, adherence in the present study may resemble the actual circumstances of adherence to bisphosphonate treatment by a general practitioner. It will be interesting to determine whether adherence in this study modifies fracture prevention by alendronate.

Although a careful plan for this study has been set up, the results will be applied to osteoporosis patients with the same background as the present study population, but not adapted to the entire osteoporosis population. Despite this limitation, we believe that the results will give us very important information regarding the concurrent treatment of osteoporosis.

Acknowledgments The authors express thanks to the chairman (Dr. Rikushi Morita) and the members of the ethics committee: Ms. Mamiko Matsumura, Dr. Tetsuro Inoue, Dr. Isao Yoshimura, Dr. Mitsuyoshi Nakajima, Tooru Ebihara, R.Ph., Mr. Shinya Hattori and Mr. Kousaku Uchida. This JOINT study was sponsored by the Public Health Research Foundation. The authors would like to thank those who participated as clinical investigators in JOINT-02. The authors also thank the Japan Arteriosclerosis Prevention Fund, Teijin Pharma Limited, Asahi Kasei Corporation, Takeda Pharmaceutical Company Limited, GE Healthcare Japan, Toyo Medic Co., Ltd., Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., and Daiinippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., for their generous donations.

References

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785–795
2. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J (2000) Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 15:1384–1392
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) 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
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ (1998) 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
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD (1999) 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
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637–645
7. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, Kaneda K, Minaguchi H, Inoue T, Morii H, Tomita A, Yamamoto K, Nagata Y, Nakashima M, Orimo H (1999) A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. The

- Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Research Group. *Osteoporos Int* 10:183–192
8. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H (2002) The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* 63:606–620
 9. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H (2004) Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 22:462–468
 10. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine; what it is and what it isn't. *Br Med J* 312:71–72
 11. Japanese Osteoporosis Guideline 2006, Chief editor: Hajime Orimo, Life science Publish corp (article in Japanese)
 12. Ministry of Health, Labour and Welfare. <http://www.imcj.go.jp/rinri/main/02.htm> (article in Japanese)
 13. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB (2004) International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 292:1363–1364
 14. Shiraki M, Ohta H, Hosoi T, Kuroda T, Orimo H (2003) A-TOP study plane (3), survey of bisphosphonate. *Osteoporosis Jpn* 11:665–669 (article in Japanese)
 15. Fujita T, Orimo H, Inoue T, Kaneda K, Sakurai M, Morita R, Morii H, Yamamoto K, Takaoka K (1993) Double-blind multicenter comparative study with alfacalcidol of etidronate disodium (EHDP) in involuntional osteoporosis. *Clin Eval* 21:261–302
 16. Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H (2004) Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 22:104–110
 17. Shiraki M, Kuroda T, Nakamura T, Fukunaga M, Hosoi T, Orimo H, Makino K, Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group (2006) The sample size required for intervention studies on fracture prevention can be decreased by using a bone resorption marker in the inclusion criteria: prospective study of a subset of the Nagano Cohort, on behalf of the Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. *J Bone Miner Metab* 24:219–225
 18. Frediani B (1998) Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis two year of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 15:235–244
 19. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C (2002) Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:570–578
 20. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR (1996) Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 11:984–996
 21. JOQOL Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee: Japanese Society for Bone and Mineral Research (2001) Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 19:331–337
 22. Delmas PD, Seeman E (2004) Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 34:599–604
 23. Earstell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garner P, Delmas PD (2003) Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 18:1051–1056
 24. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A (2004) Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res* 19:323–329
 25. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E (2003) Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 14:965–968
 26. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP (2008) Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:1569–1575
 27. Kamatari M, Koto S, Ozawa N, Urao C, Suzuki Y, Akasaka E, Yanagimoto K, Sakota K (2007) Factors affecting long-term compliance of osteoporotic patients with bisphosphonate treatment and QOL assessment in actual practice: alendronate and risedronate. *J Bone Miner Metab* 25:302–309
 28. Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY (2009) Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 10:2303–2315

骨の代謝マーカー

Bone turnover markers in the assessment and diagnosis for bone and joint diseases



遠藤 直人

Naoto ENDO

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野(医学部整形外科学教室)

◎骨代謝マーカーは骨粗鬆症の診断、病態の判別とそれに基づく治療方針の立案、治療効果の評価に有用である。また、骨の動態や骨折リスクの評価、治療薬物の選択などを判断する上でも有用な指標であり、さらに新規骨折リスクを評価できる。骨粗鬆症以外にも応用が進んでおり、ますますの発展と応用が期待される。今後、運動器の障害の病態、評価の指標として有用であり、診療の場で活用されるものと思われる。



骨粗鬆症、骨の動態、リモデリング、薬剤選択

骨代謝マーカーの意義

骨代謝マーカーは骨粗鬆症の診断、病態の判別とそれに基づく治療方針の立案、治療効果の評価に有用である¹⁾。

骨は常に骨吸収と骨形成が行われており、そのバランスで骨(量)が規定される。健常状態では両者の平衡が保たれており、骨量は一定に維持されている。骨吸収、骨形成に伴い骨代謝産物、関連物質が血液中、尿中に出現することから、これを“骨の代謝マーカー”として検出・評価するものである。したがって、骨の代謝マーカー値は骨の吸収、形成の程度(度合い)を反映する指標として評価できる。たとえば骨吸収が亢進した状態では古い骨の破壊が進んでおり、骨の破壊・吸収を示す代謝マーカー値は高値を示し、一方、骨吸収が低下した状態では吸収を示す代謝マーカーは低値を示す。同様に骨形成の盛んな状態では骨形成のマーカー値は高値を示す¹⁾。

骨組織を採取し、骨組織を評価する骨形態計測法は有用で骨の動態を評価できるが、実際の臨床の場では患者からその都度骨組織を採取して評価することは現実的ではなく、難しいことが多い。したがって実際の臨床では骨の代謝マーカー値を測定・評価することで代用している。しかし、骨

代謝マーカー値は採取した血液・尿の検査結果であり、骨組織そのものをみているものではなく、代謝回転を正確に示しているとは限らないことを理解しておくことが大切である。

骨の代謝マーカー

骨の代謝マーカーには骨吸収マーカーと骨形成マーカーがある。『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』でそれぞれのマーカーの基準値、カットオフ値が

サイド
メモ

骨の代謝動態

骨は常に吸収と形成を繰り返して骨を維持している。これをリモデリングとよぶ。骨はまさに生きており、動的な営みをしているのである。もちろん成長期には骨形成が盛んであり、結果として骨はそのサイズ、量を増すのである。高齢者では加齢、ホルモンバランスなどの影響により骨は減少する。この病態として骨吸収が骨形成を上まわるため、結果として骨量が減少するのである。したがって骨粗鬆症は、「骨の動的平衡の失われているリモデリングの異常である」といえる。このように骨吸収、骨形成という骨の動態を評価することは、骨疾患の診断、病態理解に欠かせない。

表 1 骨代謝マーカーの用語と略語 (文献¹⁾より引用)

骨形成マーカー	略語	コメント
オステオカルシン	OC	
低カルボキシル化オステオカルシンまたは 非カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	
アルカリフォスファターゼ	ALP	
骨型アルカリフォスファターゼ	BAP	
I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	PINP	Iはワンと呼ぶ
I型プロコラーゲン-C-プロペプチド	PICP	Iはワンと呼ぶ
骨吸収マーカー	略語	コメント
ヒドロキシプロリン	Hyp	yおよびpは小文字とする
ピリジノリン	PYD	
デオキシピリジノリン	DPD	
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	Xは大文字とする
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	Xは大文字とする
I型コラーゲン-C-テロペプチド	ICTP	Iはワンと呼ぶ
酸フォスファターゼ	ACP	
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ	TRACP	Cは大文字とする

示されている¹⁾。

骨吸収マーカーとしては、血液中 NTX, CTX, TRAP5b, 尿中 NTX, CTX, DPD がある。NTX, CTX は I 型コラーゲン架橋テロペプチドである N-テロペプチド NTX, C-テロペプチド CTX であり、TRAP5b は酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画、DPD はコラーゲンのヒドロキシピリジニウム架橋であるデオキシピリジノリンである。

骨形成マーカーには BAP 骨型アルカリホスファターゼ(血清中)、PINP(I 型プロコラーゲン架橋 N-プロペプチド)、PICP(I 型プロコラーゲン架橋 C-プロペプチド)、OC(オステオカルシン)、BGP 骨グラ蛋白)があり、骨芽細胞機能、骨形成を示す指標として用いられている。

現在、骨粗鬆症診療においては骨形成マーカーに比べ骨吸収マーカーが有用で、多用されている。一般に尿中代謝マーカーはクレアチン補正して用いている。尿採取時間、筋肉量、腎機能に影響を受けるが、血清よりも採取しやすく、変動率(骨吸収抑制薬剤などによるマーカー値の低下)も大きく、評価指標としてわかりやすい¹⁻⁵⁾。

骨粗鬆症診療における 骨代謝マーカーの活用

骨粗鬆症患者において、その患者個別の骨吸収・骨形成状態を数値(血液あるいは尿からの代謝マーカー値)として、定量的な指標として示すこ

とができる。比較的少ない侵襲で採取・測定でき、健康保険の適応がある。

基準値を認識し、基準値を上回る高値では骨粗鬆症やそれ以外の骨関連疾患を鑑別する指標として評価できる。すなわち、代謝マーカー値の基準値は健康閉経前女性(30~44 歳、あるいは 40~44 歳)をもとに平均±1.96 標準偏差(SD)である。それ以上の高値では骨腫瘍、転移、骨代謝異常・カルシウム異常状態などの病態を考え、精査することが望ましい。

骨粗鬆症症例において、骨吸収マーカー値で基準値の+1.0 SD 以上では骨量低下のリスクが高く、+1.96 SD 以上では将来に骨折を起こすリスクが高い。

代謝マーカーの活用点を以下にまとめる。

① 骨吸収マーカーは骨量の評価指標として有用な情報となりうる。すなわち、骨吸収マーカー値は骨量、骨密度と負の相関を示すことが知られている。

② 将来の骨量減少を予測する指標となる。骨吸収マーカー値が高い患者は、その後の経過で骨量減少の割合が大きい。これらの骨吸収マーカー値の高い患者は骨量の fast loser といえる。

③ 骨吸収マーカーの高値は骨折リスクが高いことを示すことから、骨折高リスク者を選別する指標となりうる。骨密度とは別に骨吸収マーカー値を評価することから骨の質を評価する指標とし

ての意義があるものといえる。

④ 薬剤選択の指標として活用できる。骨吸収マーカー高値は骨吸収亢進状態であることを意味し、脊椎圧迫骨折、大腿骨頸部・転子部骨折のリスクが高い。したがって、このような骨吸収亢進症例に対しては骨吸収抑制剤を選択し、新規骨折発生の予防・低減をめざすことは理にかなっている。このように薬剤選択に際し、骨吸収抑制剤を選択する根拠となりうるものである。

⑤ 骨形成促進剤(PTH 間欠投与)が 2010 年 10 月以降、日本でも使われていることから、骨形成低下例に骨形成促進剤を選択する際の指標として骨形成マーカーを活用できるものと期待される。

⑥ 薬剤治療の効果判定に活用できる。骨吸収抑制剤を投与後、吸収マーカー値が薬剤服用前に比べて有意に低下すれば、薬剤の効果があったと判断できる。最小有意変化(minimum significant change: MSC, 早朝の日差変動の 2 倍)を目安に判断する。この変化は治療開始後、数週間から 3 カ月程度の短期間で変化することから、BMD(骨密度)、骨折、QOL(quality of life)などの指標に比べて迅速で敏感な指標といえる。

⑦ コンプライアンス、アドヒアランスの向上に活用できる。このような骨代謝マーカー値の推移を実際に患者に示すことができる。数値として呈示できるため、説明側、説明を受ける側ともに理解・納得しやすい。さらに、変化を比較的短期間に認識できるため、骨密度値の変化などの指標に比べて病態、治療効果について判断しやすいことから、治療のコンプライアンスを維持・高めることに活用できる。骨粗鬆症の薬剤の継続率はかならずしも高くないことから、この代謝マーカー測定は治療の継続へのモチベーション維持にも有用なツールとなりうる。

現在、日常診療において骨吸収マーカー、骨形成マーカーを測定できることから、臨床の場では症例ごとに画像所見に加えて、血液・尿の骨代謝マーカー値を評価して病態解明、薬剤選択と治療を行うことが可能である。適正な使用のためには、骨粗鬆症の治療のガイドライン(改訂版作成中、2011 年発行予定)、および骨代謝マーカーのガイ

ドライン(2004 年度版)に基づくことが大切であろう^{1,2)}。

骨代謝マーカーの測定、解釈における留意点、制約

運動や筋肉量により変動するクレアチニン、新鮮骨折と骨折からの期間、食事内容、性周期が骨代謝マーカー値に影響する可能性がある。

日内変動があることから、骨代謝マーカー検査の血液・尿の採取時刻、時間帯を一定にする必要がある。尿は通常、早朝第一あるいは第二尿とし、クレアチニン補正值を用いる。

骨吸収マーカー(DPD, NTX)は食事の影響を受けることから、食事内容を確認する。

“新規骨折の有無と骨折から血液・尿検査までの時間(期間)”に注意する。NTX 値は新規骨折後 3~6 カ月間、高値を示す。したがって骨代謝マーカーによる検査後、評価するにあたり、検体採取が新規骨折から 3 カ月以内にあるか確認する。

一方、保険上の制約がある。治療開始時と開始後 3~6 カ月時に測定し、変化の度合いから治療効果の指標として活用できるものの、検査回数、時期について保険診療上の制約がある。逸脱しないように十分考慮する^{1,2)}。

骨粗鬆症の薬剤治療において骨代謝マーカーが有意な変化を示さない要因

上記の検体採取時間、測定値に影響を与える因子以外に、つぎのような要因が考えられる

服薬が行われていない、あるいは適切に行われていない可能性が考えられる。また、新規に骨折発生、続発性骨粗鬆症をきたす他の疾患の合併などが考えられる。要因について分析した上で、適切に判断し、必要な追加検査で確認することが必要である。

骨吸収マーカー高値の場合で骨粗鬆症以外の疾患・病態としては、閉経早期、内分泌疾患(上皮小体機能亢進症、甲状腺機能亢進症、Cushing 症候群)、腎疾患(腎不全、尿細管障害)、悪性腫瘍(骨への転移、多発性骨髄腫などの骨病変を呈するもの)、長期臥床、新規骨折などがある。注意しなければならないことは、いずれも骨吸収が亢進して

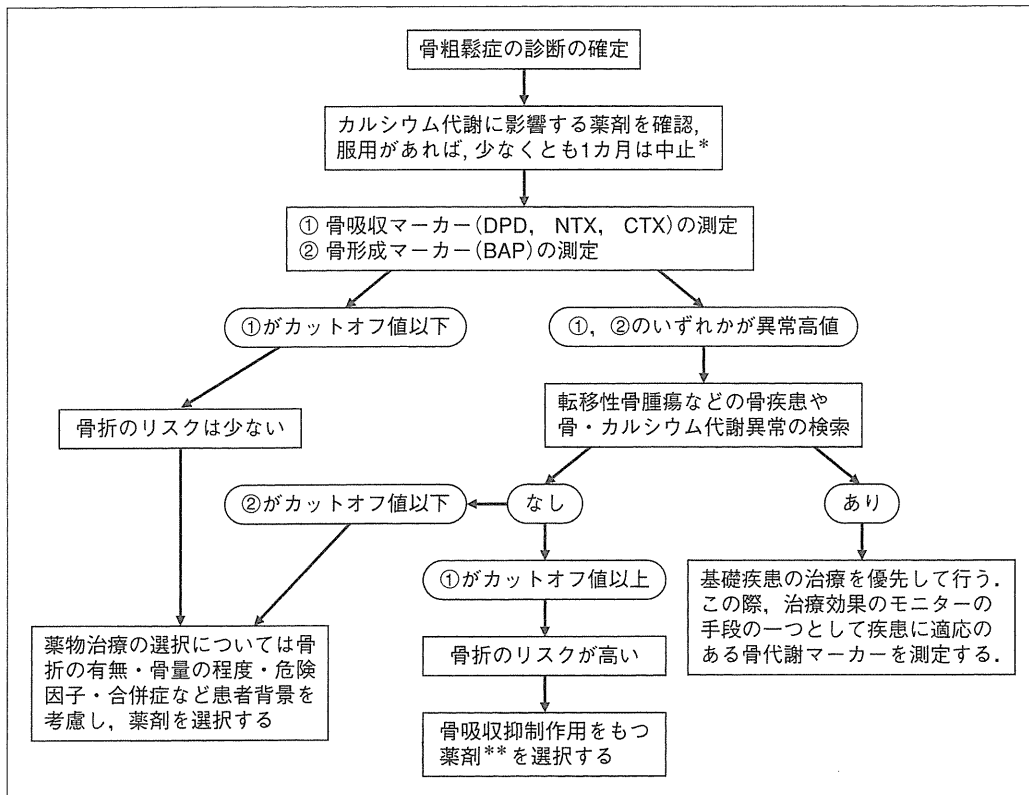


図 1 骨粗鬆症の診断および治療薬剤の選択時における骨代謝マーカーの測定 (文献¹⁾より引用)

* : ビスホスフォネートでは6カ月以上の中止期間が必要。

** : ビスホスフォネート, SERM(ラロシキフェン), エストロゲン, カルシトニン, イプリフラボンが骨吸収抑制作用をもつことが知られている。

いることを反映しているが、測定値そのものから、それぞれの疾患の診断・鑑別診断ができるものではないことである。

関節リウマチと代謝マーカー

関節リウマチでは性別(女性では月経による影響)、合併する骨粗鬆症、腎障害、活動性の低下・臥床、治療薬(ステロイドなど)などが代謝マーカー値に影響を与えると思われる。したがって関節リウマチ一律の結果はなく、症例ごとに骨代謝マーカー値を指標に評価をすることが大切である⁶⁾。

ステロイド性骨粗鬆症における骨代謝マーカー

年齢、基礎疾患、薬剤の種類などが影響することから、骨代謝マーカー測定値は症例ごとに異なる。たとえば、比較的若年で大量のステロイドを

服用した早期では骨吸収が高まり、腸管からのカルシウム吸収などの低下による二次的上皮小体機能亢進症などを呈し、骨代謝吸収マーカー値が高値を示すと考えられる。一方、長期ステロイド服用例では骨形成、骨吸収いずれも抑制されており、骨代謝形成、吸収マーカー値ともに低値を示すと予測される。加えて、骨代謝に影響を与える他の疾患の合併、腎機能などにより代謝マーカー値は一律の結果を示すものではないと思われる。症例ごとに総合的に評価することが大切であろう⁷⁻¹⁰⁾。

骨粗鬆症診療以外の活用

悪性腫瘍の骨転移例では治療効果、治療経過の観察と評価に有用な情報となる。しかし、新規骨折、骨を操作する手術後には変動する可能性があり、その評価に注意を要する。NTX, CTX, DPDなどの骨吸収マーカーは骨折後2~8週に上昇、そ

の後 3~6 カ月間かけて徐々に骨折前のレベルまでに下がると報告されている^{1,11-13)}。

その他：骨の代謝マーカー類似の指標

血液中 ucOC (undercarboxylated osteocalcin) はビタミン K の指標であり、骨におけるビタミン K の活性不足の指標となり、ビタミン K 不足は骨折発生と関係する。血液中 25OHD はビタミン D の充足を評価する指標として知られており、大腿骨頸部骨折患者では 25OHD 低値と報告されている。いずれも骨粗鬆症、骨粗鬆症を基盤とする骨折との関連が報告されていることから骨粗鬆症の代謝マーカーのひとつの指標としてみなすこともできる。

おわりに

骨粗鬆症は骨折により自立を喪失し、介護・支援を要し、寝たきりに至ることもありうる疾患である。日本では高齢化率は 2011 年、25% に迫っており、今後も高齢化が進むと予測されており高齢者の寝たきりや要介護への対策とその予防が急務である。

骨代謝マーカーは、骨粗鬆症診療において骨の動態や骨折リスクの評価、治療薬物の選択などを判断するうえで有用な指標である。臨床応用も進み、骨形成、骨吸収それぞれを評価でき、さらなる進展が期待される。実際の臨床においては骨粗鬆症患者への薬剤の適応と選択指標として多用されているが、今後、骨粗鬆症以外にも応用が進むと期待される。運動器の障害の病態・評価を適切

に行う上で活用されることが望まれる。

文献

- 1) 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** : 191-238, 2004.
- 2) 骨粗鬆症財団骨粗鬆症の治療(薬物治療)に関するガイドライン作成ワーキンググループ：骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン 2002 年度改訂版. *Osteoporosis Japan*, **10** : 637-709, 2002.
- 3) WHO Scientific Group : WHO report technical report 921 : Prevention and management of osteoporosis. WHO, Geneva, 2003.
- 4) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌, **8** : 76-82, 2001.
- 5) 遠藤直人・他：運動器疾患の病態と治療. 新潟市医師会報, **384** : 2-6, 2003.
- 6) 桃原茂樹：関節リウマチにおける骨代謝マーカーの意義. リウマチ科, **33** : 141-147, 2005.
- 7) Nawata, H. et al. : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). *J. Bone Miner. Metab.*, **23** : 105-109, 2005.
- 8) 遠藤直人：骨代謝マーカー測定法の進歩. リウマチ科, **33** : 113-117, 2005.
- 9) 三木隆巳, 嶋田裕之：尿中骨吸収マーカーとその臨床応用. リウマチ科, **33** : 118-124, 2005.
- 10) 市村正一, 宮本 隆：骨粗鬆症における骨代謝マーカーの臨床応用. リウマチ科, **33** : 154-160, 2005.
- 11) 高橋俊二：転移性骨腫瘍治療における骨代謝マーカーの意義. リウマチ科, **33** : 161-169, 2005.
- 12) 斉藤政克, 浜西千秋：骨折手術後の骨代謝マーカーの変動. リウマチ科, **33** : 170-176, 2005.
- 13) Recker, R. et al. : Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J. Bone Miner. Res.*, **19** : 1628-1633, 2003.

* * *

運動器不安定症の要因である骨粗鬆症の現状と今後の対応*

遠藤直人

1. ロコモティブシンドローム、
運動器不安定症と骨粗鬆症

ロコモティブシンドロームとは運動器の障害によって、介護・介助が必要な状態になったり、そうなるリスクが高くなっていたりする状態である。すなわち運動器疾患を発症している状態からその危険のある状態を含んでいる。骨についてみると骨量の低下により、骨粗鬆症を来し、歩行障害、すなわち要支援、要介護にいたるものである。

運動器不安定症とは、「ロコモティブシンドローム」のうちの一部が含まれる疾患名であり、「高齢化によりバランス機能および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態」と定義される。具体的には、11の運動器疾患の既往もしくは罹患に加えて、規定の運動機能評価によって機能低下に該当するものである。骨粗鬆症は運動機能低下を来す11疾患の1つである¹⁾。

したがって骨粗鬆症はロコモティブシンドローム、運動器不安定症において重要な位置を占めている。

2. 超高齢社会における骨粗鬆症の位置づけ

平成21(2009)年の日本人の平均寿命は男性では79.59歳(世界第5位)、女性では86.44歳(世界第1位)である。また高齢化率(65歳以上の高齢者人口が総人口に占める割合)は2010年で22.5%である。この

ような超高齢社会において高齢者の健康維持は重要な問題である。高齢になると腰痛、手足の痛み、動きの不自由さなど運動器疾患を基盤とする障害が増える。運動器障害のある患者への治療、ケアは医療面、介護の面で大きな労力を要するものでもあり、家族、地域にとっても人的、経済的にも大きな負担となる例も多い。また高齢者自身も寝たきりに至るのではないかと大きな不安を持つとともに、生涯自立した生活を切に望んでいる。

したがって骨粗鬆症は高齢者に多くみられ、骨折を来し、ADL(activity of daily living)を低下させ、歩行障害を来し、要介護、寝たきりに至る病態であることの認識を高めることが医療者、一般社会において必要である。さらに骨粗鬆症は超高齢社会において自立を障害し、要介護、寝たきりの主要な要因の1つとして位置づけられることからその対策は急務である¹⁾。

3. 骨粗鬆症の定義、疫学

骨粗鬆症は、2000年のNIH(National Institute of Health)コンセンサス会議で「骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでにもっている人に起こる骨格の疾患」と定義され、骨が脆弱化して骨折を来しやすくなる病態である。現在、わが国の骨粗鬆症患者は1,000万人と推定されている^{2),3)}。

4. 骨粗鬆症による骨折

骨粗鬆症による骨折で最も高頻度に発症するのが脊椎椎体圧迫骨折である。椎体後弯の変形を来し、重症の場合、脊髄神経が圧迫されて痛みやしびれ、さらには歩行障害を来す。椎体骨折では骨折治療後も変形、多くは後弯変形が残る。椎体圧迫骨折は身体的障害をもたらすばかりでなく生命予後も悪化させる³⁾⁻⁸⁾。

脊椎椎体骨折のうち、痛みを伴う骨折(臨床骨折)は

Key words: Osteoporosis, 25(OH), ADL, QOL, Mortality

*Current status of osteoporosis

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科分野. Naoto Endo: Division of Orthopedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

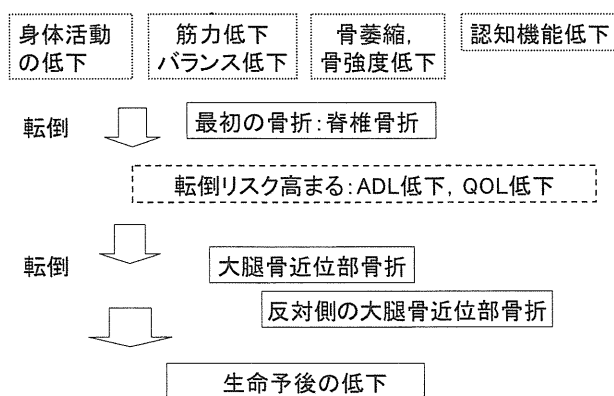


図1 骨粗鬆症の転帰. ADL, QOL の低下, 生命予後不良に至る.

表1 新潟県における大腿骨近位部骨折の経年的推移

	1985	1987	1989	1994	1999	2004
骨折数	677	773	996	1468	1697	2421
平均年齢(歳)						
男性	67.5	70.4	71.4	74.4	75.5	77.8
女性	76.2	76.9	77.7	80.9	80.5	83.3
発生率 (100,000 人人口 / 年)	27.3	31.2	40.1	59.1	68.2	98.8
高齢化率(%)	12.9	13.7	14.2	17.3	20.7	23.2

[文献 9, 10 より改変引用]

全体の 1/3 に過ぎず, あとの 2/3 は無症状(形態骨折)といわれている⁹⁾.

脊椎椎体骨折に次いで多い骨折は大腿骨近位部骨折である. わが国における年間発症数は 16 万と推計されている. 歩行障害を来し, 生命予後も不良である. 受傷 1 年後で 10% が死亡, 25% は寝たきりになるとの報告もある^{9), 10)}.

新潟県(総人口 250 万人)における大腿骨近位部(以前のいわゆる頸部)骨折患者の疫学調査によると, 1985 年 1 年間の発生数は 677(人口 10 万人発生率 27.3), 受傷時平均年齢は男性 67.5 歳, 女性 76.2 歳で高齢化率は 12.9% であった. 2004 年には骨折数は 2,421 と 1985 年に比して 3.6 倍に増え(人口 10 万人あたりの発生率は 98.8. これは 1,000 人にあたり 1 骨折に相当), 受傷時平均年齢は男性 77.8 歳, 女性 83.3 歳であった. 高齢化率は 23.2% であった. 大腿骨近位部骨折患者は受傷者の高齢化が進んでおり, 骨折総数も年々増加しており, 第一線の病院ではその対応に追わ

れている実情である^{9), 10)}.

大腿骨近位部骨折, 椎体圧迫骨折の他に, 橈骨遠位端骨折や上腕骨近位端骨折がある.

新潟県佐渡市は 2004 年当時, 総人口 70,011 人, 高齢化率は 34.0% であった. 佐渡市地域を対象に同一地域で同一期間(2004 年 1 年間)に発生した骨折を調査した. 発生数は椎体圧迫骨折 163, 大腿骨近位部骨折 85, 上腕骨近位端骨折 26, 橈骨遠位端骨折 76 で, 人口 10 万人あたりの発生率はそれぞれ 232.8, 121.4, 37.1, 108.6 で合計 499.9 であった. これは人口 200 人に 1 骨折に相当する¹¹⁾. また大腿骨近位部骨折患者の 8 割に椎体圧迫骨折の既往が認められたことから, 脊椎骨折は大腿骨近位部骨折のリスクとなっていると考えられる¹¹⁾.

5. 骨粗鬆症の骨折危険因子

既存骨折は主要な骨折リスク因子である. 新規椎体骨折の発生リスクは非既往例に比べて既往例で 4 倍,

他の骨折の既往例でも2倍に高まる³⁾。

最近注目されているのが血中ビタミンDレベルである^{12),13)}。岡野らによれば日本人の半数が血中25(OH)D 20 ng/ml以下のビタミンD不足である¹³⁾。われわれの佐渡市での調査によれば大腿骨近位部骨折患者の血中25(OH)D値とアルブミン値は非骨折群と比較して有意に低く、intact PTHは有意に高かった¹²⁾。転倒リスク、認知機能障害はそれぞれ骨折と関連する。またビタミンDは認知機能、転倒、筋力とも関連することが報告されている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。

このことから血中ビタミンD低値(ビタミンD不足)は骨粗鬆症性大腿骨近位部、脊椎骨折のリスクと考えられる。

6. 骨粗鬆症の転帰と治療目標

骨粗鬆症では骨が脆弱であり、転倒により骨折する。その結果、痛みと後弯変形などの姿勢・体型の変化を生じ、日常生活が障害される。さらにその後、再度の転倒・骨折への不安も加わる⁵⁾。

骨粗鬆症治療の目標としては、骨折予防に加えて、疼痛の軽減やADL・QOL(quality of life)の維持改善が重要な目標となる³⁾⁻⁶⁾。

7. 骨粗鬆症の薬物療法

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」では、骨粗鬆症治療の基本的な考え方を「骨折危険性を抑制し、QOLの維持改善を図る」こととしている³⁾。

また佐渡市で骨粗鬆症治療薬の服用について調査してみると、脊椎あるいは大腿骨近位部骨折時に骨粗鬆症治療薬剤を服用していた人は骨折者のわずか4%程度であった¹¹⁾。

このことから骨粗鬆症の薬剤治療にあたり、治療目標に沿って、薬剤治療が必要な人へ適切な薬物治療を開始・継続することが必要であろう。

8. 骨折ハイリスク例への対応

寝たきりや不動・低活動者のみならず、認知症や脳血管障害者、施設入居者、肝・腎・消化器障害や栄養障害を合併する患者は、いずれも骨折ハイリスク者であり、早期にスクリーニングして治療介入する必要がある³⁾。

ま と め

1) 骨粗鬆症, 骨粗鬆症を基盤とする脊椎・大腿骨近

位部骨折の現状, 特に高齢者において多数発生しており, ADL障害のみならず, 生命予後の不良であることの認識を持つことは重要である。

- 2) 骨折リスクの評価が必要である。既存骨折, さらには最近注目されているビタミンD不足に注目する必要がある。
- 3) 骨折ハイリスク者のスクリーニングと早期介入が, その後の骨折予防につながるものと思われる。
- 4) 大腿骨近位部骨折の予防は特に重要である。大腿骨近位部骨折の多くで脊椎骨折の既往を有していることから, 脊椎骨折時点で次なる骨折である大腿骨近位部骨折を予防する対策を講ずることが大切であろう。
- 5) 大腿骨近位部骨折患者のうち受傷時点で骨粗鬆症治療薬を服用している人はきわめて少ない状況である。骨折ハイリスク者に対する適切な治療介入が必要であり, さらに骨折後も治療を継続することが必要であろう。現在の医療, 介護システムでは継続した治療とケアを行うことは難しいとは思われるが, 地域において病院, 診療所の整形外科医師が密に連携して対応していくことが必要であろう。
- 6) 骨粗鬆症, 骨折の予防と管理において整形外科医の役割と責務は重く, 大きい。

文 献

- 1) 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2010. 文光堂:東京;2010.
- 2) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌2001; 18: 76-82.
- 3) 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. ライフサイエンス出版:東京;2006.
- 4) 高橋栄明, 岩谷力, 揖場和子他. 骨粗鬆症患者QOL評価質問票. 日本骨代謝学会雑誌2001; 8: 85-101.
- 5) 佐久間真由美, 遠藤直人. 骨粗鬆症患者QOL評価質問表(日本骨代謝学会2000年度版)の検討. Osteoporosis Japan 2003; 11: 859-66.
- 6) Kumamoto K, Nakamura T, Suzuki T, et al. Validation of the Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire. J Bone Miner Metab 2010; 28: 1-7.
- 7) Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009; 301: 513-21.

- 8) Lau E, Ong K, Kurtz S, et al. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 1479-86.
- 9) Morita Y, Endo N, Iga T, et al. The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 311-8.
- 10) 遠藤栄之助, 遠藤直人, 佐久間真由美. 2004年新潟県大腿骨頸部骨折全県調査結果. 第23回日本骨代謝学会抄録集. 2005. p.202.
- 11) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 373-8.
- 12) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1608-14.
- 13) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智他. 高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporosis Japan* 2004; 12: 77-9.
- 14) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
- 15) Kudo Y, Imamura T, Sato A, et al. Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: walking with visuocognitive impairment may cause a fall. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 139-46.
- 16) Miller JW. Vitamin D and cognitive function in older adults. *Neurology* 2010; 74: 13-5.

VII. 骨粗鬆症の予防法

運動療法・栄養指導

遠藤直人

Exercise training and nutritional management

Naoto Endo

Division of Orthopedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

In Japan, aged population has been increasing and aging related problems, in particular, bone and joint diseases are causing impaired ADL and QOL. Osteoporosis, one disease of locomotive syndrome, is important issue in the elderly population.

Nutritional management and exercise training are fundamental treatment for prevention of osteoporosis. Serum 25(OH)D is important and useful index to evaluate fracture risk.

Key words: osteoporosis, ADL, QOL, serum 25(OH)D, fracture risk

はじめに

—ロコモ、骨粗鬆症と生活習慣病—

ロコモティブシンドローム(ロコモ)とは運動器の機能不全による要介護状態、要介護リスクが高まった状態で、骨粗鬆症患者はロコモの主要な疾患である(日本整形外科学会など3学会, 2007年)。高齢者社会の現在、骨粗鬆症とそれを基盤とした骨折への対策は急務である^{1,2)}。

骨粗鬆症の定義は2000年のNIHコンセンサス会議によれば、‘骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでに持っている人に起こる骨格の疾患’である^{2,3)}。

‘骨粗鬆症は生活習慣病’の定義に当てはまるものである。日本において骨粗鬆症患者数は1,100万人以上と推定されている common disease であり、骨粗鬆症の成因として不適切な食事・

栄養、運動不足、過度の飲酒など生活習慣(ライフスタイル)と密接に関連している因子も多い。また生活習慣病の存在そのものがその患者の骨折リスクを高めていること、さらに骨粗鬆症と生活習慣病が危険因子を共有し、相互に関連することも明らかになっている。

大腿骨近位部骨折リスクは1, 2型糖尿病ではメタ解析でそれぞれ6.3-6.9倍, 1.4-1.7倍であり、脳卒中ではスウェーデン双生児コホート解析で5倍、虚血性心疾患では双生児コホート解析で2.3倍高まると報告されている。このように生活習慣病により骨折リスクが高まる。その要因として骨質劣化による骨強度低下があると思われる。

腎障害(chronic kidney disease: CKD)では骨折リスクが高まる。続発性上皮小体(副甲状腺)機能亢進症、無形成骨、ビタミンD欠乏、低カ

ルシウム血・高リン血症，栄養障害，転倒リスク亢進，酸化ストレス増大などの要因が関与している。そのほかに閉塞性肺疾患，睡眠障害，肝障害においても骨障害をきたし，骨粗鬆症に至る⁴⁾。

1. 骨粗鬆症の治療と予防の基本的指針

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版²⁾では骨粗鬆症の予防と治療の目標を‘骨格の健康を保ち，身体の健全な形態と運動性を維持し，骨折を予防すること’としている。骨粗鬆症は生活習慣病と密接に関連しており，骨粗鬆症は生活習慣病を増悪し，逆に生活習慣病は骨粗鬆症を増悪することが明らかで，相互に関連している。骨粗鬆症患者を診断し，治療を進めるうえでまず，患者の骨折危険因子を評価し，それとともに，生活習慣病の有無，そのコントロール状態を評価することが必要である。そのうえで患者を総合的，包括的に診療・評価し，それに基づいて患者一人ひとり別に治療・予防法を策定，ADL，QOLの維持・向上を目指すことが大切である^{2,4-8)}。

2. 骨粗鬆症治療と予防の基本

栄養(食事)と運動療法が基本である。

骨折をきたしていない例に対しては骨折リスクを評価し，(除ける要因については)その要因を除き，栄養指導と運動療法を開始し，継続する。骨折がない例では症状がないことから骨粗鬆症への関心が高くないことも多い。患者には病態をよく理解していただき，骨折予防のための予防を適切に行うことが大切である。

骨折を既きたしている人に対しても栄養指導は基本的に重要である。新鮮骨折症例では骨折治療とともに骨折危険因子への対策，および骨折治癒に応じて適度な運動を継続することに努める。また脊椎椎体骨折では治癒した後も脊椎椎体高は回復せず，後彎変形をきたし，脊柱後彎となる。この脊柱後彎変形は筋力の更なる低下，背筋・腹筋のバランス破綻をきたすことから，骨折予防のためにはバランス改善，筋力維持運動を開始，継続することが有効である。

大腿骨近位部(頸部)骨折では，高齢で多くの内科的疾患を有している例や，認知症の高度例，筋力，バランス機能が低下している例も多い。これら基礎疾患を考慮しつつ，歩行能力，バランス機能，易転倒性の改善を目指した運動訓練を行うことが必要である。高齢者においても運動効果は期待できる^{2,8,9)}。

3. 運動療法

骨粗鬆症の予防において運動は，筋力を維持，増強し，バランス能力を高め，結果として骨折を予防する。運動による適度な負荷が骨格に加わり，骨量減少を低減し，更には骨量維持・増加効果も期待される。

活発な日常生活，歩行運動習慣は大腿骨頸部骨折を防止し，背筋筋力を高める運動は脊椎椎体骨折防止効果があるとされている。運動習慣は健康長寿延伸のうえで必要である。骨萎縮が高度な人では多くは活動も低下しており，筋肉量も少なく，筋力も低下し，バランスも不良である。このような人には筋力を維持し，バランス能力を高めるような適切な運動療法を行うよう指導することが望ましい。

高齢者ではロコトレ1，2としての開眼片足立ちとスクワットが基本として勧められる^{1,10)}。

a. 開眼片足立ち運動(通称 ダイナミックフラミンゴ運動)(図1)

開眼状態，片足で立つことである。片足立ちが可能な時間を測定することはバランス機能を評価する指標としても有用であり，一定の時間，片足で立つことはバランス改善，筋力トレーニングとしても有用で，室内で行える手軽な運動プログラムである。1分間の片足立ちで荷重した大腿骨頭に加わる負荷量は53分間の両側歩行で得られる負荷量に相当すると推測され，左右1分間ずつの，1日3回片足立ち訓練は大腿骨頸部の骨密度を増強し，転倒防止効果があると報告している(阪本ら，中村)^{1,10)}。

b. スクワット(図2)

下肢筋力(大腿四頭筋，大臀筋，ハムストリング)の筋力増強に有用な運動である。正しい方法で行うことが大切である。1回の動作には

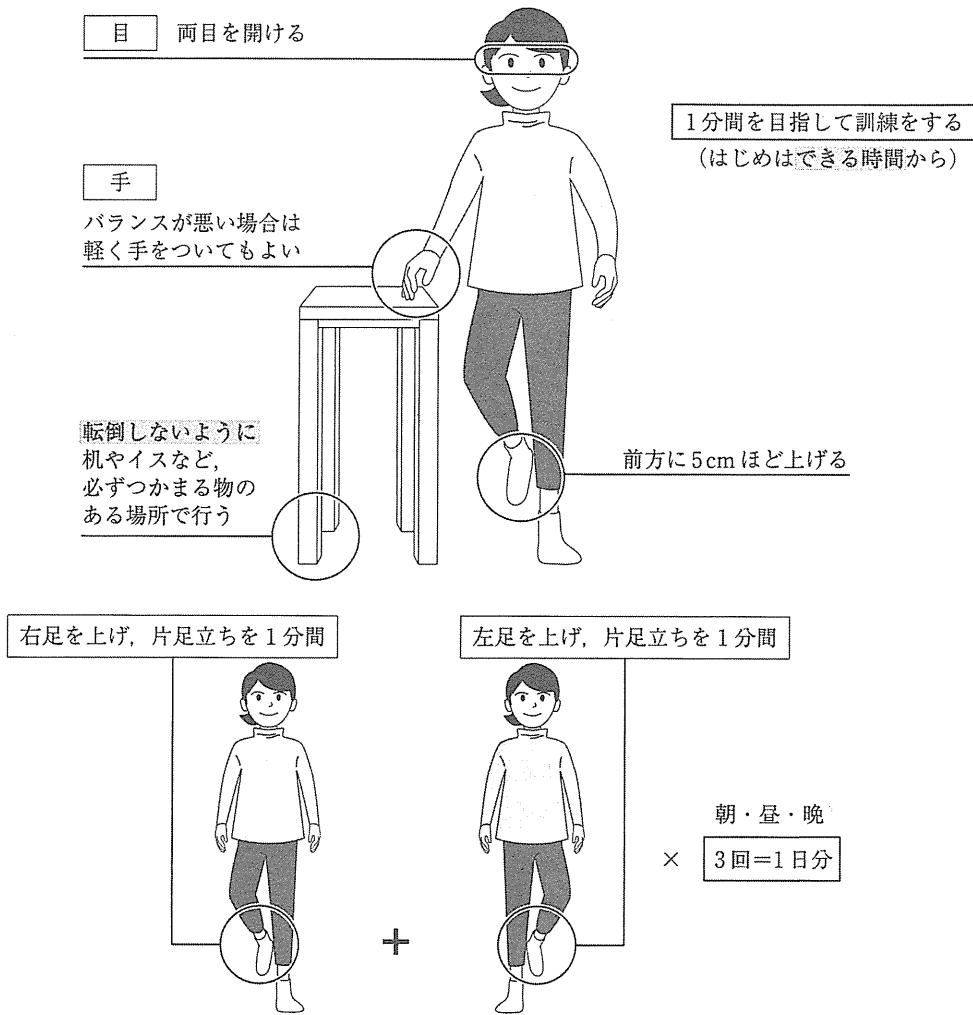


図1 開眼片足立ち運動(ダイナミックフラミンゴ運動)

ゆっくりと時間をかけて行う。高齢者にとっては予想以上に難しい動きであることも多く、各人のレベルに合わせて行うことが注意点である。スクワットに限らず、実際の臨床の間では骨粗鬆症患者の体力、レベルに合わせた‘運動の種類、強度、継続時間、頻度’指導を行う。自力で独歩できないレベルの人での机に手をつけて行う、また立位を保てないレベルの人では椅子に腰かけ、机に手をおいて腰を浮かせる程度にとどめる動作でも、運動として有用であると思われる¹⁾。

c. 太極拳

太極拳も転倒防止に効果的と報告されている。緩徐な動きであり、ノーインパクト運動であり、

スクワット、片足立ちの両要素を含んでいる運動である¹⁾。

4. 栄 養

過度なダイエット、偏食などに起因する栄養不良、また施設入居者、夜間の勤務などで日光曝露が少ない場合に骨への影響があり、骨粗鬆症をきたすこともある。

栄養面ではカルシウム、ビタミンD、ビタミンKなど骨の健康に必要な栄養素を十分に摂取することが基本である。高齢者では吸収効率も高くないので摂取に配慮することが大切で、さらに血液中アルブミン値が低い患者には、タンパク質の摂取も必要であろう。

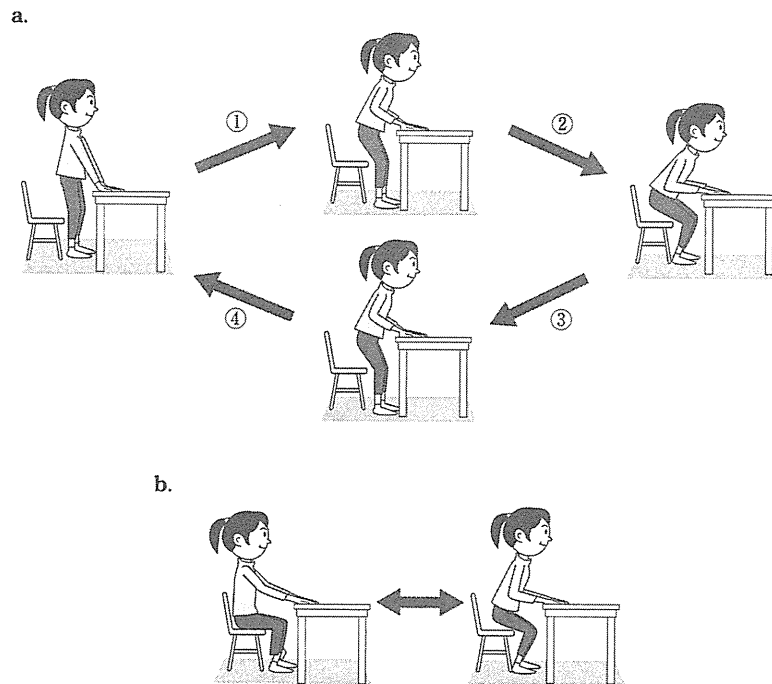


図2 スクワット

- a. 机に手をついてのスクワット。
 b. スクワットができないときは椅子に腰かけ、机に手をつけて、腰を動かす動作を繰り返す。無理をしないこと。

カルシウムについては1日 800 mg 以上(2005年厚生労働省：日本人の食事摂取基準および骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版²⁾より)、高齢者などで食事からの摂取が不十分な例では、1,000 mg が勧められる。なお上限量は 2,300 mg/日とされている。

カルシウムの位置づけは骨折予防、骨量増加目的ではなく、むしろ補充としての意味が大きい。カルシウム、ビタミンDが充足していることはビスフォスフォネートの効果を最大限に引き出せると報告されている。その意味でもカルシウムは補充のための基本的栄養療法として位置づけられる。

ビタミンDは 400-800 IU (10-20 μg)、ビタミンKは 250-300 μg が摂取目標量である(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版)^{2,10)}。

摂取方法については、原則的には食事からである。患者の食事内容調査、‘カルシウム自己チェック表’などを用いてカルシウム摂取量を把握することできめ細かい指導ができる。カル

シウム、ビタミンDが多く含まれる食品は牛乳・乳製品、魚、大豆、しいたけなどで、スキムミルクの活用も勧められる。脂質異常症患者では低脂肪牛乳などが望ましいであろう。

ビタミンKについては納豆などの豆類からの摂取が有用である。しかし、ワルファリン投与中の患者ではビタミンK食品の摂取には注意を要する。

ビタミンB群もホモシステイン代謝、コラーゲン代謝との関連も報告されており、推奨すべき栄養素であろう。

一方、リンの過剰摂取(過度のインスタント食品摂取)はカルシウム吸収を妨げるため、骨の健康の観点からは注意すべきであり、また過度のアルコール摂取(3単位以上)は骨粗鬆症の危険因子として挙げられていることもあり、望ましくない。

5. ビタミンD不足は重要な危険因子

骨粗鬆症に起因する主な骨折としては、大腿

骨近位部骨折, 椎体圧迫骨折のほかに, 橈骨遠位端骨折や上腕骨近位端骨折があるが, なかでも大腿骨近位部(以前の呼称では大腿骨頸部)骨折患者では血液中ビタミンD(25(OH)D)が不足していることが報告されている。ビタミンD不足は変形性関節症, 脳血管障害, 認知機能障害, 筋力・転倒しやすさと関連しているとの報告がある。血液中ビタミンD(25(OH)D)は骨折リスクの指標として有用であり, 骨折高リスク者に対してビタミンDは大きな治療効果があると期待される。栄養の観点からもビタミンは重要な要素といえる¹¹⁻¹⁵⁾。

おわりに

骨粗鬆症の予防において栄養と運動は基本的に重要である。その目標は骨強度を高め・維持することにより骨折を予防することである。

若者も骨粗鬆症をきたす例がある。また生活習慣の乱れ, 不十分な食生活などによる骨障害‘将来の骨粗鬆症の予備軍’ともいえる若者もいる。骨粗鬆症の究極の予防は‘小児成長期に骨を丈夫に大きく育てること’であることを念頭に置いて, 生活習慣, 食と運動習慣に目を向けることが必要であろう。

■ 文 献

- 1) 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, 文光堂, 2010.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 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.
- 3) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). 日骨代謝会誌 18: 76-82, 2001.
- 4) 杉本利嗣: 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド(日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会編), ライフサイエンス出版, 2011.
- 5) 高橋栄明ほか: 骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表. 日骨代謝会誌 8: 85-101, 2001.
- 6) Kumamoto E, et al: Validation of the Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire. J Bone Miner Metab 28: 1-7, 2010.
- 7) 遠藤直人, 佐久間真由美: 骨粗鬆症における治療評価法—骨密度, 骨代謝および QOL 評価—. PTM: 最新の疾患別治療マニュアル 8: 5, 2005.
- 8) 佐久間真由美, 遠藤直人: 骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表(日本骨代謝学会 2000 年度版) の検討. Osteoporosis Japan 11: 859-866, 2003.
- 9) 佐久間真由美, 遠藤直人: 骨粗鬆症患者の QOL をどう評価し, 向上させるか. Medical Practice 21(10): 1710-1713, 2004.
- 10) 中村耕三(総編集), 遠藤直人(専門編集): 整形外科臨床パサージュ 4 骨粗鬆症のトータルマネージメント, 中山書店, 2010.
- 11) 遠藤栄之助ほか: 2004 年新潟県大腿骨頸部骨折全県調査結果. 第 23 回日本骨代謝学会抄録集, p202, 2005.
- 12) Morita Y, et al: The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 20(5): 311-318, 2002.
- 13) Sakuma M, et al: Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporos Int 17: 1608-1614, 2006.
- 14) 岡野登志夫ほか: 高齢者を中心とした日本人女性のビタミン D 栄養状態と骨代謝関連指標について. Osteoporosis Japan 12: 77-79, 2004.
- 15) Bischoff-Ferrari HA, et al: Effect of vitamin D on falls: a meta analysis. JAMA 291: 1999-2006, 2004.

骨粗鬆症とロコモティブシンドローム

新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能再生医学講座 整形外科学分野

遠藤 直人

Osteoporosis and Locomotive Syndrome

Naoto ENDO

Division of Orthopedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Locomotive organs play an important role in preserving the ability to perform activities of daily living. Loss or dysfunction of locomotive organs due to osteoporosis or other bone- or joint-related disease can result in decreased independence and bedridden status. Osteoporosis, in particular, is a major problem in older people because of bone fragility and results in pain and/or impaired walking ability after hip fracture and kyphosis after vertebral fractures. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures are low bone mineral density, prevalent fractures, excessive alcohol intake, and smoking. Furthermore, our study demonstrated that vitamin D deficiency (low 25-hydroxyvitamin D level) is associated with hip and vertebral fractures in Niigata, Nagoya, Tottori, and Kumamoto. Serum vitamin D level appears to be an index of fracture risk. Risk factors including vitamin D level should take into consideration in the aged population.

運動器の位置づけ

運動器は骨、関節、脊椎・脊髄、筋肉、靭帯、腱、末梢神経を総称したものである。運動器の果たす役割は、手をのばす、足を動かすなどでみられるように四肢・脊柱を動かす器官であり、複数の骨、関節が協同して移動・歩行などの日常生活の基本的な動作（随意運動）を司っている。したがって運動器疾患により、運動機能が

低下すると、基本的な日常生活動作ができなくなり、結果として自立性の低下、要介護・寝たきりにいたる。超高齢社会の日本において、要介護者・寝たきり者の対応とそのケアには人的、経済的コストを要するものであり、その意味では社会レベル、個人レベルにおいて大きな負担ともなっている。

寝たきりでない、質の高い生活を送りたいとの思いは皆の共通の願いでもあり、まさに健康

Keywords: locomotive organs, osteoporosis, vitamin D deficiency, fracture risk
(受付: 2010.5.12 受理: 2010.8.30)

寿命延伸とつながる事である。さらに社会の負担軽減を目指す上でも運動器の健康維持、運動器疾患対策が緊急な課題である¹⁾。

ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症

近年、提唱されている「ロコモティブシンドローム」の概念は運動器の重要性を認識し、一般の方および医療関係者に周知する上でわかりやすいものである。

骨粗鬆症、変形性関節症、脊柱管狭窄症が主要な要因である。中でも骨粗鬆症は日本において1,100万人以上の方が罹患していると推測されている。日本の高齢者数の増加、高齢化率の益々の上昇が予測される状況下で骨粗鬆症への対策は必須で急務である⁷⁾。

骨粗鬆症と関連骨折

骨粗鬆症は「骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでに持っている人に起こる骨格の疾患」(2000年、NIHコンセンサス会議)と定義されており、骨が脆弱化し、軽微な外力で骨折をきたすものである。特に骨粗鬆症では骨折を起こす事が問題である¹⁷⁾。

骨粗鬆症は脊椎骨折、大腿骨近位部(いわゆる頸部)骨折、上腕骨頸部骨折、橈骨遠位端骨折などをきたすが、なかでも脊椎骨折が最多で大腿骨近位部骨折がつづいている。

骨折はなぜ生じるか：骨折危険因子

大腿骨近位部骨折は高齢者に多く、特に70歳以降、年齢と共に急増していることが報告されている。したがって「加齢」は大きな骨折リスクの一つである^{4, 16, 19)}。

Fracture Risk Assessment tool (以下FRAX) (WHO)⁹⁾ で採用している骨折危険因子は「年齢、性、大腿骨頸部骨密度(骨密度がない例ではBody Mass Index: BMI)、既存骨折、両親の大腿骨近位部骨折歴、喫煙、飲酒、ステロイド使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症」であり、また骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン、2006年版¹³⁾において治療開始基準に用いられている骨折危険因子は「低骨密度、既存

骨折、年齢」「過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴」である。WHO technical report 921によれば、血清ucOC高値(ビタミンK不足)は、大腿骨頸部骨折リスクであると報告している。

これらはいずれも大規模な疫学調査結果にもとづくものであり、高齢者において骨折高リスク者を識別する上で有用で重要な指標である。また治療開始の指標としても考慮されている^{5, 6, 8, 13)}。

血液中25OH-D低値は骨折リスク因子である

ビタミンDは骨石灰化に関係する因子であり、古くから欠乏状態ではクル病・骨軟化症(ビタミンD欠乏性)をきたす事が知られている。さらに近年、活性型ビタミンDが大腿骨頸部骨折の発生を抑制すると報告されている。また高齢者においてビタミンDが不足している方が多いとの報告があり、これらのことから高齢者、特に骨粗鬆症患者においてビタミンD不足と骨折と関連があることを示唆する¹⁸⁾。

大腿骨頸部の骨構造をみると、加齢により骨量は低下している。骨皮質は菲薄化しており、海綿骨骨梁も粗となっている。この構造変化をもたらした病態としては骨吸収と骨形成のバランスが崩れた結果、少なくとも骨吸収の亢進が関係していると推測される¹¹⁾。

新潟県佐渡市における骨折疫学調査結果では大腿骨近位(論文14、表1では大腿骨頸部と称している)骨折群の血中25(OH)D値は非骨折群に比較して有意に低く、intact PTHは有意に高いことが報告された(表1)。「血液中PTHの持続する高値」は破骨細胞に作用し、骨吸収を亢進する。これらの事から高齢者ではビタミンD不足がPTH上昇を招き、さらに骨減少(骨粗鬆症)をきたすと考えられる。その結果、大腿骨頸部において骨皮質菲薄、海綿骨梁の細小化などをきたす一要因となっているものと思われる。またビタミンD不足者全員がPTH高値を示すものでもないことから、PTH以外

表1 大腿骨頸部骨折, 非骨折者の血清ビタミン, PTHレベル (女性のみ, age matched)

	非骨折者	大腿骨頸部骨折者	
症例数	28	30	
年齢 (歳)	77.5± 4.8	79.9± 5.4	
25(OH)D (ng/ml)	22.0± 6.0	16.6± 6.3	$p < 0.01$
Intact PTH (pg/ml)	35.8±22.8	45.8±20.4	$p < 0.05$

Sakuma, M., Osteoporosis Int 2006, 17: 1608-1614より引用, 一部改変

にも多くの因子が複雑に関連していると推測される²⁰⁾。

ビタミンDと種々の病態・疾患との関連

ビタミンDと転倒, バランス, 筋肉量・筋力, 認知機能, 腫瘍, 心血管障害との関連を示唆する報告もみられる。高齢者においてビタミンDはさまざまな機序を介して骨・関節機能, 骨脆弱性と骨折に関連している可能性を示唆すると思われる^{2, 3, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 21)}。

骨粗鬆症の予防と治療における薬剤選択

脆弱性骨折予防のための薬物開始基準, 各薬剤の特徴とエビデンスが骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版で示されている。ビタミンDは有用な薬剤として評価されている。また2009年日本骨粗鬆症学会の折にA-TOP研究報告のなかで, ビスホスホネート治療に際し, ビタミンDの併用が重症骨粗鬆症例において効果的と報告された。

ま と め

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2006年版によれば, 骨粗鬆症の治療と予防の目的は骨折を予防し, 骨折危険性を低減し, 生活の質(QOL)の維持・向上を図ることである。

ロコモティブシンドロームのうち, 骨粗鬆症は寝たきりにつながる重篤な病態であり, その対策は急務である。骨粗鬆症を含めたロコモの認識を高めるとともに, 骨・関節疾患を担当する整形外科医はもとより, 社会をあげた取り組

みを進めることが重要である。

文 献

- 1) Bliuc, D., Nguyen, N.D., Milch, V.E., et al.: Mortality risk associated with low trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA, 301: 513-521, 2009.
- 2) Chaganiti, R.K., Parimi, N., Dam, T.L., et al.: Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of hip in elderly men. Arthritis & Rheumatism, 62: 511-514, 2010.
- 3) Colston, K.W.: Vitamin D and breast cancer risk. Best Prac. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 22: 587-599, 2008.
- 4) 遠藤栄之助, 遠藤直人, 佐久間真由美: 2004年新潟県大腿骨頸部骨折全県調査結果. 第23回日本骨代謝学会抄録集, 202, 2005.
- 5) 遠藤直人: 骨粗鬆症による骨折の危険因子の予防. 第51回骨粗鬆症財団教育ゼミナール講演記録2009: 9-17 (Osteoporosis Japan 2009; 17:).
- 6) 遠藤直人, 宗園聡 細井孝之: プライマリケア医が診る骨粗鬆症. 日本医事新報, 4450: 38-50, 2009.
- 7) 遠藤直人: 運動器不安定症の要因である骨粗鬆症の現状とその予防. CLINICIAN, 568: 2-5, 2008.
- 8) 遠藤直人: 高齢者の薬物療法の問題点. 骨粗鬆症を含めた整形外科領域疾患 臨床薬理, 39: 13-17, 2008.
- 9) FRAXホームページ
<http://www.shef.ac.uk/FRAX>
- 10) Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B.W., et al.: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. Arch. Intern. Med., 168: 1174-1180, 2008.
- 11) Ito, M., Wakao, N., Hida, T., et al.: Analysis of hip geometry by clinical CT for the assessment of hip fracture risk in elderly Japanese women. Bone, 46: 453-457.
- 12) Kudo, Y., Endo, N., et al.: Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: walking with visuo-cognitive impairment may cause a fall. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 27: 139-146, 2009.
- 13) 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, 東京.
- 14) Miller, J.W.: Vitamin D and cognitive function in older adults. Neurology, 74: 13-15, 2010.
- 15) Milligan, G.B., Licata, A.L.: Taking vitamin D with the largest men improves absorption and