

改訂5版

骨粗鬆症診療 ハンドブック

中村 利孝 編著
松本 俊夫

④ 医薬ジャーナル社

VI 骨粗鬆症の治療

2. 骨粗鬆症の治療薬

6) その他(カルシトニン, ビタミンK, イプリフラボン)

カルシトニン

1. 骨粗鬆症の病態とカルシトニン

カルシトニンは甲状腺のC細胞から分泌される蛋白質性のホルモンであり、その受容体を有する破骨細胞に働き、骨吸収を強力に抑制する。一方、カルシトニンノックアウトマウスの骨量は対照マウスの骨量よりも増加していることが報告されている¹⁾。このことは、内因性カルシトニンの骨代謝における役割は、単に骨吸収を抑制することによる骨量の調節のみではないことを示唆する。また、カルシウム負荷実験において、反応性にカルシトニンが分泌されることや²⁾、甲状腺摘出後の無甲状腺者におけるカルシウム負荷による血清カルシウムの正常化が健常人よりも遅延すること³⁾などから、哺乳類におけるカルシトニンの主要な役割は体内環境を高カルシウム状態にさらさないことにあると考えられている。カルシウム負荷時のカルシトニン分泌は加齢に伴って減少することや、男性に比して女性の分泌能が低いことも示されており²⁾、カルシトニンは加齢に伴う骨代謝の変化や骨代謝における性差を決定する因子の1つとして、重要な役割を果たしているといえよう。

カルシウム調節に対するカルシトニンの作用は、あくまでも内因性カルシトニンによるいわば生理的濃度の範囲内での作用であり、健常人の内因性カルシトニンの血清濃度は0.22～0.5 pg/mL

とされている^{4,5)}。

わが国で用いられるカルシトニン薬の1つであるエルカトニンを20単位筋肉内注射すると、血中濃度のピークは約30分後に得られ、30 pg/mL程度に上昇した⁶⁾。この濃度は生理的濃度を大きく上回っており、薬理的な濃度に達しているといえよう。この領域のカルシトニン濃度を、エルカトニンまたはサケカルシトニンとして*in vitro*の破骨細胞培養系に加えると、骨吸収はほとんど抑制される⁴⁾。近年、わが国における骨折予防試験⁷⁾では、20単位/日に対して「対照」として用いられた2.5単位/日によって得られる血中濃度でも、破骨細胞の骨吸収は約半分になると推定されている。

骨粗鬆症の診療において、カルシトニンは疼痛管理に有用であり、生活の質(QOL: quality of life)向上に寄与している。カルシトニンの疼痛抑制作用のメカニズムは未だ解明されていないが、セロトニン神経系を介して疼痛抑制機能を発揮していることが作用機序の1つとして提示されている⁸⁾。

2. 骨粗鬆症治療におけるカルシトニン薬の位置づけと 実地診療における活用

骨粗鬆症治療の最終目標は骨折の予防であり、骨粗鬆症治療薬には骨折予防のエビデンスが求められている。骨量の増加は骨折予防効果に対してサロゲートエンドポイントとして捉えられ、わが国においても骨量増加効果についてはいくつかの報告がある^{9,10)}が、骨折予防に関するデータは少ない。

骨折と骨密度の両方をエンドポイントとしたわが国における前向き研究報告がある⁷⁾。この研究は、エルカトニン20単位に対して対照として低用量のエルカトニン(2.5単位)を用いた二重盲検試験である。それぞれ週に一度筋肉内注射され、期間は3年間であった。この試験では両群とも二重エネルギーX線吸収測定法(DXA: dual-energy X-ray absorptiometry)で測定された腰椎骨密度は上昇傾向にあり(図)、対象が高齢者であることを考えると、骨量に対する効果は両群で認められたと考えられるかもしれない。また、骨折抑制効果については両群間に有意な差を証明す

VI 骨粗鬆症の治療

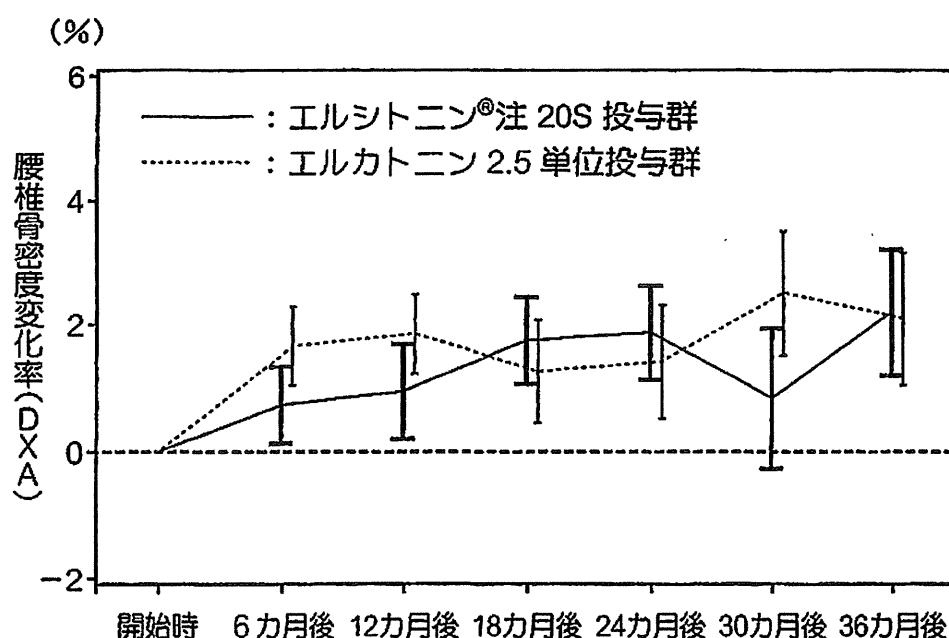


図 カルシトニン薬による腰椎骨密度の変化

2用量のカルシトニン薬が比較されたが、変化率に有意差は認められなかった。

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギー X線吸収測定法)

(文献7より引用改変)

ることはできず、結論が得られなかった。このため、わが国においてカルシトニン薬を、骨折抑制を目的として用いていくためにはさらなる検証が必要となった。

一方、この試験で「対照」として用いられた 2.5 単位のエルカトニンが、カルシトニンとして生理的濃度以上の作用を骨吸収系に及ぼしていた可能性があることは前項で述べたとおりである。また、変形性脊椎症などによるバイアスがかかる可能性も否定はできない高齢者の集団ではあるが、腰椎骨密度の増加が両群で認められたことは、今後もし本試験に関する再検討をする場合には、2.5 単位ではなく、完全なプラセボを用いなければならないことを示唆する。

海外では経鼻カルシトニン薬を用いた臨床データが蓄積されている。そのうちの代表的なものが、PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study) である¹¹⁾。この試験は胸腰椎圧

2. 骨粗鬆症の治療薬 6) その他(カルシトニン, ビタミンK, イプリフラボン)

迫骨折を有する女性の骨粗鬆症患者 1,255 名を, プラセボ, サケカルシトニン (sCT) 100 単位, 200 単位, 400 単位 (それぞれ経鼻投与) の 4 群に無作為に割り当てた多施設二重盲検試験である。試験期間は 5 年間と長期であり, DXA による腰椎ならびに大腿骨近位部の骨密度測定, レントゲン写真による椎体骨折の評価がなされた。その結果, 200 単位群において, 椎体骨折のリスクが 33% 減少した (相対リスク [RR: relative risk] 0.67, 95% 信頼区間 [CI: confidence interval] 0.47 ~ 0.97)。一方, 100 単位群, 400 単位群では椎体骨折発症の有意な抑制は認められなかった。また, すべての治療群で腰椎骨密度の増加が認められ, 骨吸収マーカーは 200 単位群と 400 単位群において低下した。

本試験は経鼻カルシトニン薬の有用性と安全性を示したものであるが, 椎体骨折予防効果において用量依存性が認められなかった点や, 大腿骨近位部骨折に関するデータが得られなかった点など今後の課題を残している。なお, PROOF 試験で有用であった

表 わが国で認可されている
骨粗鬆症治療薬

カルシウム薬
カルシトリオール
アルファカルシドール
エルデカルシトール
ビタミンK薬
カルシトニン薬
女性ホルモン薬
ビスホスホネート薬
SERM
副甲状腺ホルモン薬
イプリフラボン
蛋白同化ホルモン

わが国においては, 10 種類以上の薬剤が骨粗鬆症に対する適用を得ている。

SERM: selective estrogen receptor modulator (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)

VI 骨粗鬆症の治療

用量である1日あたり200単位のカルシトニン薬によって得られる血中濃度は、わが国で用いられる20単位製剤の筋肉内注射で得られる血中濃度と同様であることが示唆されている¹²⁾。

わが国においては、10種類以上の薬剤が骨粗鬆症に対する適用を得ている(表)。このうち、骨折予防効果が提示されている薬剤を軸に個々の症例に適した薬剤を選択すべきである。

わが国で用いられているカルシトニン薬については、骨折予防効果について今後のさらなる検証が必要とされていることは先に述べたとおりである。しかしながら、本薬剤の鎮痛効果、特にその即効性は他の薬剤にないものであり、骨粗鬆症の臨床における有用性は十分に有している。疼痛コントロールは患者のQOLを向上させるものであり、骨粗鬆症治療における重要なエンドポイントとして認識されている。SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) というQOLの尺度を用いた研究で、カルシトニン薬によるQOL向上が示されている¹³⁾。

多くの骨粗鬆症患者のなかには、薬物療法の適応があるにもかかわらず、内服薬がどうしても服用できない場合がある。そのようなときには、カルシトニン薬の長期的な利用も考慮されるべきであろう。

② ビタミンK

1. 骨代謝におけるビタミンKの役割

ビタミンKはその名のKがドイツ語の“Koagulation”に由来するように、正常な血液凝固に必要なビタミンとして発見された。生理的に重要なビタミンKは、主に植物に由来するビタミンK₁ (phylloquinone) と微生物などに由来するビタミンK₂ (menaquinone) に分けられるが、骨粗鬆症の治療薬として応用されているものは後者に含まれるMK4である。

このビタミンと骨代謝との関連を示す報告は、動物実験における骨折治癒促進作用に関するものが最初である¹⁴⁾。1980年前後には骨基質中にビタミンK依存性蛋白が見出され、骨代謝とビタミンKとが生化学のレベルでつながり、研究に発展がみられた。そのビタミンK依存性蛋白の1つとして代表的なものであるオステ

2. 骨粗鬆症の治療薬 6) その他(カルシトニン, ビタミンK, イプリフラボン)

オカルシンのうち、グラ化が進んでいないもの (undercarboxylated gla) が多いほど、骨粗鬆症に基づくとと思われる骨折の頻度が高いことが示されている^{15,16)}。また、わが国においても、脊椎圧迫骨折を有する高齢女性において血中ビタミンK濃度が対照よりも低いことが報告されており¹⁷⁾、骨代謝におけるビタミンKの重要性には疑う余地はないといえよう。

2. 骨粗鬆症治療薬としてのビタミンK₂(メナテトレノン)

本製剤開発時の二重盲験試験においては、ビタミンK₂(MK4)の単独投与で、骨量増加作用がもたらされることがマイクロデンシトメトリー(MD: microdensitometry)法で確認された^{18,19)}。また、治療前後の骨代謝マーカーの測定により、骨形成促進作用が発揮されていることが示唆された。一方、*in vitro*の研究成果から予測される骨吸収抑制作用に対する臨床データからの裏づけは乏しい。MD法を用いた骨量に対する影響は、Satoらによって行われた脳卒中による片麻痺患者についての無作為オープンラベル試験でも確認されている²⁰⁾。

Shirakiらは、ビタミンK₂薬が閉経後骨粗鬆症患者の腰椎骨密度を維持・増加させ、脊椎圧迫骨折の発症頻度を低下させることを報告した²¹⁾。骨量増加効果が軽微なのにもかかわらず骨折予防効果を発揮する点は、活性型ビタミンD₃薬とも共通する臨床的特徴である²²⁾。また、脊椎圧迫骨折の発症抑制をエンドポイントとした大規模前向き市販後研究(OF [Osteoporosis Fracture] study)が行われ、複数の椎体骨折をもつ患者での有用性が示された²³⁾。

ビタミンK₂はいくつかの続発性骨粗鬆症についても試験規模は大きくないものの、その効果が検討されている。Yonemuraらは、メナテトレノンがプレドニゾロンを服用している慢性腎不全患者における骨量減少を抑制することを示した²⁴⁾。またShiomiらは、肝硬変患者における骨量減少抑制効果を報告した²⁵⁾。

骨量増加を介さない骨折予防効果が期待され、疫学的データもビタミンK₂による骨折予防効果を支持するものの、骨折やQOLをエンドポイントとした前向き研究がさらに望まれる。

Ⅵ 骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症に伴う骨量の減少と疼痛に対して保険適用を得ているビタミン K₂(MK4)(商品名グラケー[®], 15 mg/ カプセルのソフトカプセル) は1日3回, 食後に服用することが勧められている。空腹時の服用は吸収率が極めて低い。副作用として腹部不快感などがあげられるが, 軽度のものであることが多い。ワルファリン服用患者には禁忌である。

③ イプリフラボン

1. イプリフラボンとは

イプリフラボンは, 植物性エストロゲンのうちイソフラボンに属する物質である。その発見の端緒は, 飼料用植物を多量に摂取した家畜にエストロゲン作用が観察されたことである。1970年前後に行われたイソフラボン誘導体の合成や薬理学的研究のなかで, 骨代謝に対する作用を有するものとしてイプリフラボンが開発された。わが国では1980年に導入され, 骨量減少抑制効果を示した1986年の多施設二重盲検比較試験結果²⁶⁾を受け, 1988年に骨粗鬆症治療薬として承認され現在に至っている。

イプリフラボンは, 体内では速やかに他の代謝産物に変換される。その構造にはステロイド骨格は含まれておらず, エストロゲン受容体への結合は想定されていない。一方, 固有の受容体に結合するという報告がある²⁷⁾。

本薬剤は骨粗鬆症治療薬として保険適用を受けているものの, 近年, 骨折予防効果については否定的なエビデンスが相次いで提示されており, 実際の診療現場でも用いることが少なくなっている薬剤であるといわざるをえない。

2. イプリフラボンの骨代謝における作用

骨粗鬆症のモデル動物である卵巣摘除ラットにイプリフラボンとエストロゲンを併用する実験では, 血中カルシトニン値がエストロゲンの用量に依存して増加することが観察されており, イプリフラボンの骨吸収抑制作用の一部はカルシトニン分泌の刺激を介することが想定された²⁸⁾。そのほかに, 低カルシウム食, 低ビタミンD食, 不動, ステロイド負荷などのモデル動物における骨

2. 骨粗鬆症の治療薬 6) その他(カルシトニン, ビタミンK, イプリフラボン)

量減少に対する有効性も示されてきたが、最近の研究はない。

In vitro の研究にも最近のものはないが、骨吸収抑制と骨形成促進の両方を示唆する研究成果は数多く報告されている。すなわち、本薬剤による破骨細胞の形成抑制や骨吸収抑制²⁹⁾が示され、さらには破骨細胞上の受容体も検討された³⁰⁾。臨床的にも、本薬剤による骨代謝回転マーカーの抑制は観察されている³¹⁾。骨芽細胞を用いた骨形成系に関する研究では、イプリフラボンと主要な代謝産物によるコラーゲン合成やアルカリホスファターゼ活性の刺激作用、骨様の結節形成の促進作用が報告されている³¹⁾。

3. イプリフラボンの骨粗鬆症における治療効果

骨粗鬆症治療の目標は脆弱性骨折の予防であり、治療薬の評価もこの点を第一のエンドポイントとしている。骨量の増加も重要なサロゲートエンドポイントであるが、最終的には骨折予防効果によって治療薬の評価は決定される。

イプリフラボンの骨量増加効果についての報告は多くのものがある。わが国における多施設二重盲検試験²⁶⁾では、慈恵医大式骨萎縮度分類でI度以上かつ慢性腰背部痛または圧迫骨折を有する退行期骨粗鬆症患者が対象とされ、骨量の評価にはMD法による中手骨骨密度が用いられた。この検討で骨密度の減少が抑制されること、疼痛改善効果も認められた。脊椎骨密度の減少に対する抑制効果はAgnusdeiらによって報告された³²⁾。

骨折予防効果を示す報告もあるが、小規模な研究がほとんどである。近年、比較的規模の大きな前向き研究では、骨折予防効果について否定的な結果が得られた³³⁾。すなわちAlexandersenらは、45～75歳の閉経後女性474名をイプリフラボン群234名とプラセボ群240名の2群に分け、4年間の前向き研究を行った。その結果、腰椎骨密度、骨代謝マーカー、新規骨折発症数のいずれにおいても有意な差は認めなかった。

現時点でこの研究結果を覆すものではなく、骨折予防効果についてはエビデンスが得られていないといわざるをえない。わが国においても大規模な市販後研究は行われておらず、今後も新たなエビデンスが得られる可能性は低い。

4. 骨粗鬆症診療におけるイプリフラボン

以上に述べたように、本薬剤は骨粗鬆症治療において first line にある薬剤ではないことは事実であろう。

副作用については、消化器系のものがあげられているものの、一般的には軽微なものとされている。消化性潰瘍を有する場合やその既往をもつ場合には注意を払うべきであろう。また、エストロゲン製剤やテオフィリン薬の血中濃度を上昇させるという報告やワルファリンの作用を増強させるとの報告もあり、これらを使用している患者については慎重に使用する必要がある。

(細井孝之)

【文 献】

- 1) Hoff AO, et al: Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest* 110 : 1849-1857, 2002.
- 2) Deftos LJ, et al: Influence of age and sex on plasma calcitonin concentration in human beings. *New Engl J Med* 302 : 1351-1353, 1980.
- 3) Woodhouse NJ, Bames ND : in *Calcitonin* (ed. Taylor S), Heinemann, London, p361-363, 1968.
- 4) Suzuki H : Calcitonin levels in normal individuals with new highly sensitive chemilluminescence enzyme immunoassay. *J Clin Lab Anal* 12 : 218-222, 1998.
- 5) 山内広世ほか: 骨粗鬆症に対するカルシトニンの投与量について. *Osteoporosis Japan* 6 : 139-144, 1998.
- 6) Takeyama M, et al : Enzyme immunoassay of elcatonin in human plasma. *Biol Pharm Bull* 18 : 900-902, 1995.
- 7) 旭化成ホームページ: 「エルシトニン注 20S」の市販後調査について. <http://www.asahi-kasei.co.jp/asahi/jp/news/2003/m3030606.html>
- 8) Furue H, et al : Sensory processing and functional reorganization of sensory transmission under pathological condition in the spinal dorsal horn. *Neurosci Res* 48 : 361-368, 2004.
- 9) Orimo H, et al : Effect of elcatonin on involutional osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 14 : 73-78, 1996.
- 10) Fujita T, et al : A three-year comparative trial in osteoporosis treatment : effect of combined alfacalcidol and elcatonin. *J Bone Miner Metab* 15 : 223-226, 1997.
- 11) Chesnut CH III, et al : A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis :

2. 骨粗鬆症の治療薬 6) その他(カルシトニン, ビタミンK, イブリフラボン)

- the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 109 : 267-276, 2000.
- 12) Yamauchi H, et al : Calcitonin for the treatment of osteoporosis : dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab* 21 : 198-204, 2003.
 - 13) Yoh K, et al : Health related quality of life (HRQOL) in Japanese osteoporotic patients and its improvement by Elcatonin treatment. *J Bone Miner Metab* 23 : 167-173, 2005.
 - 14) Buuckaert JH, Said AH : Fracture healing by vitamin K. *Nature* 19 : 849, 1960.
 - 15) Szulc P, et al : Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 91 : 1769-1774, 1993.
 - 16) Vergnaud P, et al : Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 719-724, 1997.
 - 17) 金木正夫ほか: 退行期骨粗鬆症におけるビタミンK濃度の検討. *日本老年医学会雑誌* 32 : 195-199, 1995.
 - 18) 折茂 肇ほか: 骨粗鬆症に対する Ea-0167 (menatetrenone) の臨床評価; アルファカルシドールを対照とした臨床第Ⅲ相多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 20 : 45-100, 1992.
 - 19) Orimo H, Shiraki M, Tomita, et al : Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 16 : 106-112, 1998.
 - 20) Sato Y, Honda Y, Kuno H, et al : Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone* 29 : 291-296, 1998.
 - 21) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al : Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15 : 515-521, 2000.
 - 22) Sato Y, et al : Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. *Bone* 31 : 114-118, 2002.
 - 23) Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al : Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study) : a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 27 (1) : 66-75, 2009.
 - 24) Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, et al : Protective effect of vitamin K₂ and D₃ on prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine. *Am J Kidney Dis* 43 : 53-60, 2004.

VI 骨粗鬆症の治療

- 25) Shiomi S, et al : Vitamin K₂ (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 97 : 978-981, 2002.
- 26) 藤田拓男ほか:骨粗鬆症に対する TC-80 (Ipriflavone) 錠の有用性. 多施設二重盲検比較対照試験. *医学のあゆみ* 138 : 113, 1986.
- 27) Miyauchi A, et al : Novel ipriflavone receptors coupled to calcium influx regulate osteoclast differentiation and function. *Endocrinology* 137 : 3533, 1996.
- 28) Yamazakai I, et al : Calcitonin secreting property of ipriflavone in the presence of estrogen. *Life Sci* 38 : 1535-1541, 1986.
- 29) Notoya K, et al : Inhibitory effect of ipriflavone on osteoclast-mediated bone resorption and new osteoclast formation in long-term cultures of mouse unfractionated bone cells. *Calcif Tissue Int* 53 : 206-209, 1993.
- 30) Maugeri D, et al : Ipriflavone-treatment of senile osteoporosis : result of a multicenter, double-blind clinical trial of 2 years. *Arch Gerontol Geriatr* 19 : 253-265, 1994.
- 31) Notoya K, et al : Effect of ipriflavone on expression of markers characteristics of the osteoblast phenotype in rat bone marrow stromal cell culture. *J Bone Miner Res* 9 : 395, 1994.
- 32) Agnusdei D, et al : A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 61 : 142-147, 1997.
- 33) Alexandersen P, et al : Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis : A randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 1482-1488, 2000.

食品シリーズ

高齢者用食品の開発と展望

Prospects and Development of the Food
for The Elderly

監修：大越ひろ，渡邊 昌，白澤卓二

Supervisor : Hiro Ogoshi, Shaw Watanabe, Takuji Shirasawa

HIGH TECHNOLOGY
INFORMATION

シーエムシー出版

4 骨粗鬆症

細井孝之*

4.1 骨粗鬆症の概念と分類

骨粗鬆症とは、骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進し、骨折危険率の増大した疾患である¹⁾。近年、骨強度の規定因子として骨量に加えて、それ以外の因子、すなわち「骨質」も重要な役割を果たしていることが明らかにされているが、骨量の測定とその評価は骨粗鬆症の診断や治療方針の決定において重要であることには変わりはない。骨強度は約7割が骨量によって、残りの約3割が骨質によって規定されていると考えられている¹⁾ (図1)。

骨脆弱性が亢進している状態が骨粗鬆症の状態であり、軽微な外力で発生する骨折、すなわち脆弱性骨折はその合併症である。ここでいう軽微な外力とは、立った状態からの転倒またはそれ以下の外力のことをさすのが一般的である。骨粗鬆症による骨折としては、椎体骨折(脊椎の圧迫骨折)、大腿骨近位部骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、下腿骨折、肋骨骨折、骨盤骨折などが含まれる(表1)。

骨脆弱性の指標として、骨量の低下や脆弱性骨折の既往をはじめとする骨折のリスクファクターを評価することが、その後の骨折の起こりやすさの目安となる。骨折のリスクファクターを減ずることが骨粗鬆症の予防と治療における具体的な目標となる。一方、骨折予防のためには骨のみ

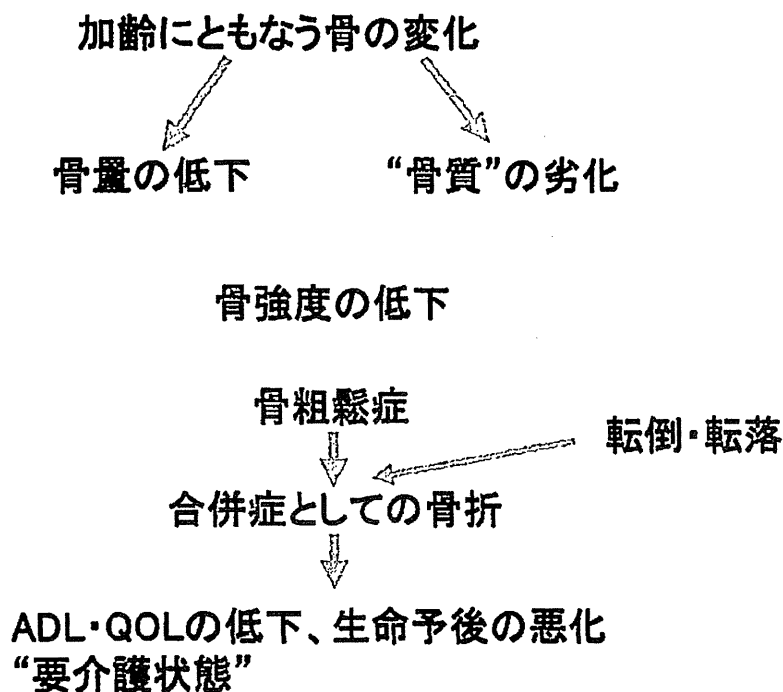


図1 骨粗鬆症とそれによる骨折

* Takayuki Hosoi (株)国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部 部長

表1 骨粗鬆症性骨折

骨粗鬆症性骨折	形態学的椎体骨折 (X線写真による判定) 臨床椎体骨折 (=疼痛を伴う脊椎圧迫骨折) 大腿骨近位部骨折 前腕骨遠位部骨折 上腕骨近位部骨折 肋骨骨折 骨盤骨折 脛骨骨折 鎖骨骨折 その他
---------	--

ならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持・増進による転倒予防が欠かせない。さらに転倒予防を念頭においた環境の整備も高齢者における骨折予防で考慮されるべきことである。さらに骨粗鬆症による骨折が発症した場合、骨折の治療はもちろん、その後の再骨折予防や日常生活のケアも重要な課題となる。

骨粗鬆症は単一の疾患ではなく、まず原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分けられる。一般に原発性骨粗鬆症には、まれな疾患である若年性骨粗鬆症も含まれるが、圧倒的に多いものは成長期以降のものである。以前はこれらを退行期骨粗鬆症 (involutional osteoporosis) と分類し、さらに閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類していた。しかしながら、原発性骨粗鬆症の病態を年齢層によって明確に区別することは困難でもあり、閉経を機に罹患率が明らかに上昇する閉経後骨粗鬆症と、加齢と共に徐々に頻度が上昇する男性の骨粗鬆症とに分類される (表2)。

続発性骨粗鬆症をきたす原因としては、各種内分泌疾患、胃切除、ステロイド製剤 (ここでは副腎皮質ホルモン製剤をさす) の服用をはじめとして、多数のものが知られている²⁾ (表3)。続発性骨粗鬆症の治療では原疾患のコントロールが優先され、次いで個々の病態に基づいた骨粗鬆症の治療を考えることが原則である。しかしながら、ステロイド製剤を長期に服用する場合を考えると、ステロイド製剤内服中から薬物療法を開始すべきことも多いことが事実である。また、生活習慣病による骨折リスクの上昇が注目されており、日本骨粗鬆症学会によって最近の知見がまとめられている³⁾。とくに糖尿病 (2型を含む) や慢性腎臓病に関する研究成果が蓄積されており、これらも続発性骨粗鬆症の原因疾患としてとらえていく方向にある。

4.2 骨粗鬆症の病態

骨格は運動機能の基盤や内臓の保護といった構造体として機能するのみならず、カルシウム・リン代謝などの代謝調節臓器としても重要な役割を果たしている。また、骨の中に存在する骨髄は血液を産生し続けており、骨は造血の場を与えている臓器であるともいえる。これらの機能を果たすために骨吸収と骨形成の両方が絶え間なく進行している。

骨量は成長期に増加し、思春期から20歳くらいまでに最大値 (骨量頂値, peak bone mass) に達する。その後40歳台までは最大値が保たれ、その後減少する。つまり、高齢者における個

第1章 高齢者の身体的特徴の変化

表2 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症 閉経後骨粗鬆症 特発性骨粗鬆症(若年性を含む) 男性骨粗鬆症(続発性骨粗鬆症の原因がない場合)
続発性骨粗鬆症

表3 続発性骨粗鬆症の原因

内分泌性 性腺機能不全 甲状腺機能亢進症 クッシング症候群 栄養性 壊血病 蛋白質欠乏 ビタミンAまたはD過剰 薬物 副腎皮質ホルモン メトトレキサート ヘパリン 不動性 全身性(臥床安静, 対麻痺, 宇宙飛行) 局所性(骨折後など) 先天性 骨形成不全症 マルファン症候群など その他 関節リウマチ 糖尿病 肝疾患など

人の骨量は、成長期に得た骨量頂値と、それ以降の骨量減少によって決定される。閉経は卵巣機能の廃絶によるものであり、女性ホルモンの欠落が、さまざまな変化を身体にもたらす。早期のものとしては顔面紅潮などがあげられ、骨粗鬆症や動脈硬化などが遅れて発生するものの代表である。閉経後の数年間に最も骨量減少速度が亢進する。この時期は骨吸収と骨形成の両者が亢進し、いわゆる高回転型の骨代謝状態で骨形成と骨吸収のアンカップリングが生じ、骨量減少が進むと考えられている。

一方、閉経による内分泌代謝的な変化がひととおり落ち着いたと考えられる閉経後10年経過以降の女性でも骨量減少は徐々に進行する。男性でも40歳以降は骨量減少がゆっくり進み、70歳以降には骨粗鬆症の合併症としての骨折罹患率が女性の数分の1程度にまで達すると考えられる。高齢者の骨代謝状態は一般には骨形成、骨吸収ともに低下しており、いわゆる低骨代謝回転でのアンカップリング状態で骨量減少が進むと考えられていたが、高齢者においても骨代謝回転マーカーが高い症例もある。加齢とともに、カルシウムの摂取量や腸管からの吸収が低下し、ビタミンD₃不足状態もまたしやすいことから、二次性の副甲状腺機能亢進症に類似した病態もたらされ、加齢に伴う男女共通の骨量減少の機序の1つとして考えられる。このようなカルシウム代謝異常は高齢者における骨量減少を説明する1つの機序としてあげることができようが、あくまでも病態を形成する複合要素の1つとして捉えるべきである。

4.3 骨粗鬆症の診断

わが国における骨粗鬆症の診断は、骨量の評価と鑑別診断の2つの柱からなる²⁾。骨量の評価

は骨塩定量装置または X 線写真で行うことが可能であるが、前者の結果が優先される。また、先に述べたように脆弱性骨折の有無を確かめることは重要なことであり、問診（医療面接）によって情報を得ることに加えて、X 線写真による脊椎圧迫骨折の診断が必要である。高齢者では若年者に比して脊椎の圧迫骨折をすでに有している可能性が高いのみならず、変形性脊椎症や脊椎迂り症など、ほかの疾患を併発していることが多いためである。これらの疾患による臨床症状の鑑別診断にも X 線写真が欠かせない。さらに脊椎の状態を正確に把握することは正確な骨量測定にも必要である。つまり、最も標準的な測定である腰椎の AP 方向での dualenergy X-ray absorptiometry (DXA) による測定は、この部分に椎体骨折や変形性変化がすでに存在する場合は測定すべきではない。このような場合は大腿骨近位部の DXA による測定値を採用する。国際的には、標準的測定部位としては大腿骨近位部が採用されている。前腕部の DXA、第 2 中手骨の改良型 microdensitometry (MD) 法 (CXD や DIP 法) による末梢骨の測定値についても診断基準をもちいることができる。現在わが国で用いられている診断基準は、日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準 2000 年版である²⁾ (表 2)。骨量測定値の判定においては、若年者 (20 歳から 44 歳) の平均値を基準として、脆弱性骨折がない場合は 70% 未満で、脆弱性骨折がある場合は 80% 未満で骨粗鬆症 (osteoporosis) と診断する。なお、脆弱性骨折がない場合は、80% 未満 70% 以上を「骨量減少」(osteopenia) と診断する。

骨折予防を目的とする骨粗鬆症の治療方針決定する場合は、上記の診断基準にくわえて、他の骨折危険因子を考慮することが勧められている。わが国における骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011 年版)⁴⁾ では骨量減少でも、両親いずれかの大腿骨近位部骨折の既往を持つ場合や、FRAX^{®5)} による主要骨粗鬆症骨折確率 (10 年間) が 15% 以上の場合は薬物療法を行うことを検討するように提案されている。これらの根本にある考えかたは、骨粗鬆症レベルまで骨量が低下していなくても、それと同等かそれ以上の骨折リスクを持っている場合には薬物治療の恩恵を被るべきである。

4.4 骨粗鬆症関連の血液・尿検査について

骨では骨吸収 (骨が溶かされる) と骨形成 (骨が作られる) の両方が常に進行し、古い骨が新しい骨とおきかわる。この過程は骨リモデリングと呼ばれている。骨のリモデリングにもなつてさまざまな代謝産物が産生され、それらは血中に放出され、尿中に排出されるものもある。これらを測定することによって骨代謝、とくに骨リモデリングの様子を反映するものが骨代謝マーカーである。骨吸収系のマーカーとしては I 型コラーゲンの分解産物である、デオキシピリジノリン、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)、I 型コラーゲン架橋 C-ペプチド (CTX)、破骨細胞が産生する物質である酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP-5b) などが代表的なものである。骨形成系のマーカーとしてはコラーゲンが生成される際に産生される I 型プロコラーゲン架橋 N-プロペプチド (PINP)、I 型プロコラーゲン架橋 C-プロペプチド (PICP)、骨芽細胞が産生する骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)、オステオカルシンなどがある。さら

第1章 高齢者の身体的特徴の変化

に最近、低カルボキシ化オステオカルシン（undercarboxylated osteocalcin, ucOC）や酒石酸耐性酸ファスファターゼが実用化された。これらのうちすべてが骨粗鬆症診療に対して保健適用を得ているわけではなく、保険適用を受けているものについても測定に関する制限はあるものの、骨代謝マーカーを活用した骨粗鬆症診療に期待がもたれている。

骨代謝回転を反映する骨代謝マーカーの基準値や、臨床の場での利用方法については、わが国でも検討され、「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（2012年度版）」としてまとめられている⁶⁾。このガイドラインでは、各マーカーの基準値や、骨量減少ならびに骨折発生を指標としたカットオフ値がかかげられている。

4.5 骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症の治療は骨折予防を目的とし、骨脆弱性の改善を目標とする。しかしながら、骨折予防のためには骨自体の強度のみならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持・増進とともに、転倒防止を念頭においた環境の整備が重要なポイントである。

わが国においては1998年に骨粗鬆症の薬物療法に関するガイドラインが初めて発行された。2002年、2006年の改訂に引き続いて「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」³⁾が発行された。ガイドラインでは、骨折発生抑制を目的とする薬物療法開始の目安が定められ、エビデンスレベルの整備、そして各薬剤に関する推奨レベルが提示されている。現時点では、骨折発生抑制効果についてのエビデンスが豊富なビスホスホネート製剤や、SERM（選択的エストロゲン受容体作働薬）といった骨吸収抑制薬が骨粗鬆症の薬物療法において中心的な役割を占めつつあるが、「骨折リスクが高い」場合には、骨形成促進作用を有する副甲状腺ホルモン製剤（1-34PTH）がわが国においても使用できるようになった。原則的には単剤を使用し、効果があり、有害事象がない限りできるだけ長く使用するが、臨床像を勘案した併用療法も工夫されている。

ビスホスホネート製剤については、毎日一回服用するタイプに引き続き実用化された、週に一回服用するタイプがよく用いられているが、さらに最近では4週に一回の服用タイプ、さらには4週に一度静脈注射するものも実用化された。

ビタミンD₃薬については、従来のアルファカルシドールとカルシトリオールに加えて、エルデカルシフォルールも実用化されている。これらの薬品による骨量増加作用はビスホスホネート製剤やSERMに比較すると弱いですが、椎体骨折の発生を有意に抑制するとの報告がある。さらにおそらく筋肉に作用して、転倒抑制効果を発揮する可能性も示唆されており、高齢者の転倒・骨折抑制における役割が期待されている。ビタミンD不足は高齢者において潜在していることが疑われ、今後のさらなる検討が必要である。また、ビタミンK₂製剤についても骨折発生抑制効果が報告されているが、より高齢者での有用性が示唆されている。ワルファリン服用中の患者には絶対禁忌である。

骨粗鬆症治療における最大の目的は脆弱性骨折の予防であるが、高齢者の骨粗鬆症診療においては、すでに骨折を発生していることも多く、骨折に対する処置が必要とされることも多い。椎

体骨折による疼痛に対しては安静や湿布による局所療法のほかに、カルシトニン製剤（筋注）が用いられる。

骨粗鬆症に対する治療効果を骨量で把握するためには、DXAによる腰椎（変形がない場合）または大腿骨頸部の測定が必要である。前腕骨や中手骨の測定では、骨吸収抑制剤による効果も検出できないことが多い。骨吸収抑制剤による治療効果は骨代謝マーカーによっても把握できる。骨粗鬆症性骨折の発生状況を問診で確認するとともに、脊椎の圧迫骨折については胸腰椎のX線写真を定期的（6カ月～1年）に撮影して検討する必要がある。

4.6 高齢者における転倒・転落予防の重要性

骨粗鬆症によって発症の頻度が上昇する骨折は椎体骨折、前腕骨遠位端骨折、大腿骨近位部骨折、上腕骨近位端骨折である。これらのうち、脊椎椎体圧迫骨折以外はその発症にほとんどの場合転倒・転落がかかわっている。高齢者の転倒はさまざまな内的ならびに外的要因によって引き起こされる。外的要因には転倒しやすい生活環境も含めて考えるべきであり、高齢者人口が増加する近年、住居の内外ともに転倒予防に留意した環境づくりが必要である。高齢者は高血圧、不眠その他、多くの併発症を有している場合が多い。これらに対する薬剤の処方が行われている場合には正しい処方のもとより、正しく服用されることが転倒予防の観点からも必要である。さらに転倒が大腿骨頸部骨折に結びつかないように、大転子部を硬質ポリウレタンなどで覆う「ヒッププロテクター」が開発され、保険適用を受けてはいないものの、骨折リスクが高い要介護状態の高齢者での使用が検討されるべきであろう。

文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285, 785-795 (2001)
- 2) 折茂肇ほか, 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年改訂版). 日本骨代謝学会雑誌, 18, 76-82 (2001)
- 3) 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 (東京)
- 4) 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)
- 5) Fujiwara S, *et al.*, Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM), Osteoporosis Int DOI 10.1007/s00198-007-0544-4 (2008)
- 6) 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症の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 (2012年版)

新しい

New
osteoporosis treatment

骨粗鬆症治療

Geriatrics

Orthopaedics

Obstetrics
and
Gynecology

(編集)

大内尉義

東京大学大学院医学系研究科加齢医学 教授

武谷雄二

労働者健康福祉機構 理事長・東京大学 名誉教授


中村耕三

国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局 局長・東京大学 名誉教授

(編集協力)

小川純人

東京大学大学院医学系研究科加齢医学

 診断と治療社