

## A 骨粗鬆症の評価と指針

# 1 『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版』の概要と改訂のポイント

日本骨粗鬆症学会 細井孝之

### わが国におけるガイドライン作成経緯と改訂の背景

わが国における骨粗鬆症診療関連のガイドラインは、1998年に発行された『骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン』(ライフサイエンス出版)が最初のものである。1998年版とその改訂版である2002年版は治療、特に薬物療法に関するエビデンスをまとめることに重点が置かれていたが、2006年版の作成にあたっては、骨粗鬆症予防の重要性を鑑み、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン』とタイトルを改めるとともに、さらなる内容の充実がはかられた<sup>1)</sup>。また、作成にあたっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団の三者からなるアドホック委員会としての骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会の体制が確立された。2006年版の発行後、様々な知見が蓄積したことを背景に2009年から改訂の準備作業が開始され、2011年版<sup>2)</sup>の発行に至った。

### おもな改訂のポイント

今回の改訂作業では、表1の12項目について検討された(順不同)。

これらのなかでも、特に骨折リスク評価と薬物治療の開始基準の見直しは、骨粗鬆症診療に新しい流れをもたらす可能性がある事項である。今回は脆弱性骨折が存在することの意義を

骨折リスク評価の点から捉えなおし、骨折の発生抑制とそれによるADL・QOLの維持と向上という薬物治療の目的を達成するための治療対象が規定された。また、骨折リスク評価という点では、骨粗鬆症性骨折の10年確率を計算する、WHOが開発したツールであるFRAX<sup>®</sup>の活用方法について言及され、その特徴と活用方法とともに限界点や注意点も述べられた。

掲載する薬剤については、2011年9月30日までに薬価収載されたものに限定することになったが、その後も新しい薬剤の実用化は進んでいる。薬剤の効果に関する評価については骨密度上昇効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果、大腿骨近位部骨折予防効果の4点について推奨グレードが与えられた。なお、薬剤の“総合評価”は行わないこととした。

また、原則的に各項目見開き2ページの構成として、日常診療のなかでも必要な情報を簡便に見やすくするよう工夫された。

### 薬物治療開始基準の考え方と改訂のポイント

骨脆弱性が亢進し、骨粗鬆症性骨折のリスクが高まっている患者を薬物療法の対象とすべきであり、骨粗鬆症の診断基準があてはまる患者については薬物治療の対象とすることに加えて、骨粗鬆症と診断されていない場合でも、骨粗鬆症患者と同じレベルの骨折リスクを有するならば、骨粗鬆症薬物治療を受けるべきである

表1 おもな改訂のポイント

- ①骨脆弱性における骨質の関与と骨質劣化のメカニズムについてまとめる
- ②骨粗鬆症が生活機能や QOL、生命予後に及ぼす影響を明示する
- ③ DXA の新しい応用法 (HSA や VFA) を紹介する
- ④ X 線写真のデジタル化、フィルムレスについても言及する
- ⑤骨折リスク評価と薬物治療開始基準を見直す
- ⑥ FRAX<sup>®</sup>(骨折リスク評価ツール)の活用方法を盛り込む
- ⑦診断手順(続発性骨粗鬆症の鑑別診断を含む)を整理する
- ⑧生活習慣病関連骨粗鬆症への対応を記載する
- ⑨ビスホスホネート薬については総論の項を新設し、BRONJ、転子下・骨幹部についても触れる
- ⑩新規薬剤を追加する
- ⑪新規に保険適用を受けた骨代謝マーカーを記載する(骨代謝マーカー委員会との連携)
- ⑫原発性骨粗鬆症診断基準委員会との連携

DXA : dual-energy X-ray absorption, HSA : hip structure analysis, VFA : vertebral fracture assessment  
 BRONJ(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, ビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死)

この点が原則として確認された。

我が国で用いられている診断基準は“原発性骨粗鬆症”の診断基準 2000 年改訂版である。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査をもとに、椎体骨折をエンドポイントとして行われた ROC 解析によって求められた。その値が若年成人女性平均値(young adult mean : YAM)の70%であり、腰椎については国際的な基準値である、Tスコアでの -2.5 SD にほぼ一致する。また、この診断基準では“脆弱性骨折”を有する場合には YAM の 80% で診断するように規定されている。

脆弱性骨折の部位を問わない場合、それらを有する場合の新規骨折の相対リスクは 2 倍程度である。一方、椎体骨折がすでに存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは骨量測定値による修正をしたうえで 3~4 倍程度、大腿骨近位部骨折の相対リスクは 3~5 倍程度となり、骨折部位を問わない場合に比べてリスクの上昇が大きい。脆弱性骨折が大腿骨近位部骨折の場合でも同様なリスクの上昇が認められる。

これらのことから、閉経後女性および 50 歳以上の男性において、いずれも 50 歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には、骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが 2011 年版ガイドラインでは提案された。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折(前腕骨遠位端骨折、上腕

骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折または肋骨骨折)があった場合には、そのことのみでの判断ではなく、骨量が YAM の 80% 未満であるときに薬物治療を検討することになった。

既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について、2006 年版ガイドライン作成時に詳しく検討された。その結果、低骨量や既存骨折とは独立した骨折危険因子として、①過度の飲酒(2 単位以上を目安として)、②現在の喫煙、③大腿骨近位部骨折の家族歴(両親のいずれかに既往がある場合)、の 3 つの危険因子のいずれかを有する場合は、骨量測定値が“骨減少”(YAM の 70% 以上 80% 未満)であっても薬物療法を検討することが提唱された(男女とも 50 歳以上)。

しかしながら、①過度の飲酒や②現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを 1.5 倍以上上昇させるものの、日本人に多い骨折である脊椎椎体圧迫骨折のリスク上昇はわずかである一方で、③大腿骨近位部骨折の家族歴はいずれの骨折についても大きなリスク上昇をもたらすことが再確認された。これらのことから、既存骨折をもたない骨量減少者については、③大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討することとし、①過度の飲酒や②現在の喫煙について検討する場合は、それらおよび他の危険因子との重なりあいを踏まえた総合的な評価である FRAX<sup>®</sup> を用いて行うことが提案された。

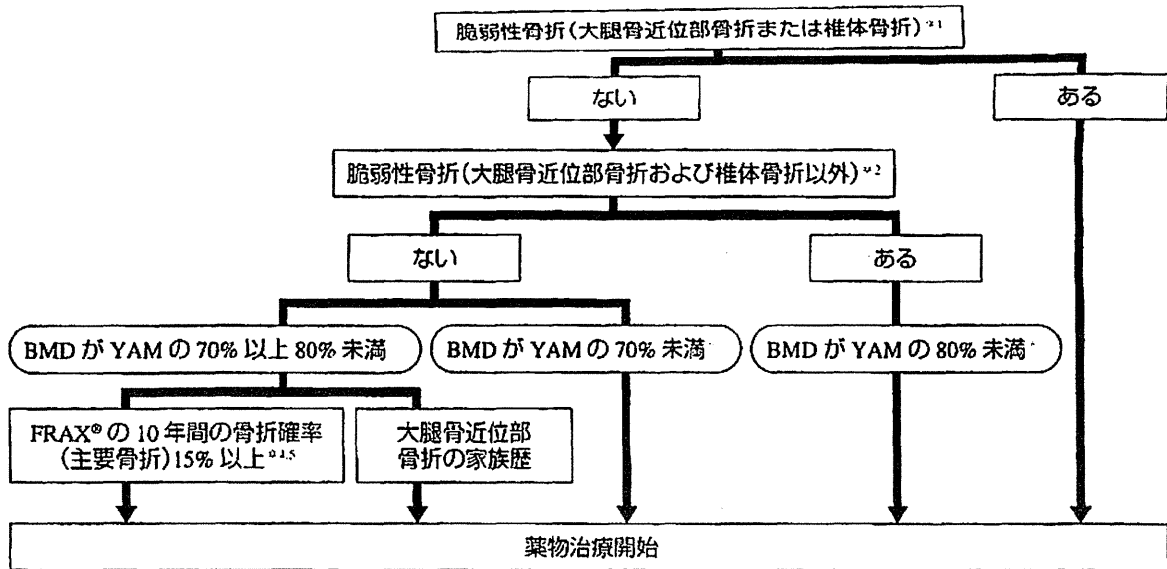


図1 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- \*1: 女性では閉経以降, 男性では50歳以降に軽微な外力で生じた, 大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。
  - \*2: 女性では閉経以降, 男性では50歳以降に軽微な外力で生じた, 前腕骨遠位端骨折, 上腕骨近位部骨折, 骨盤骨折, 下腿骨折または肋骨骨折をさす。
  - \*3: 測定部位によってはTスコア表記の併記が検討されている。
  - \*4: 75歳未満で適用する。また, 50歳代を中心とする世代においては, より低いカットオフ値を用いた場合でも, 現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
  - \*5: この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため, FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド, 関節リウマチ, 続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち, これらの項目がすべて“なし”である症例に限って適用される。
- (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2011年版, ライフサイエンス出版, 2011, p.55. より引用)

FRAX®を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場は, あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとして用いるというものである。また, FRAX®では2種類の10年以内の骨折確率が得られるが, わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し, この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになった。検討の結果, 骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することが提案された。一方, 75歳以上においては, ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから, カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案された。また, 50歳代を中心とする世代においては, より低いカットオフ値を用いた場合でも, 現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないな

どの限界も明らかになっている。

なお, この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため, FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド, 関節リウマチ, 続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち, これらの項目がすべて“なし”である症例に限って適用される(図1)<sup>2)</sup>。

#### □—おわりに

本ガイドラインが日常の骨粗鬆症診療に活用されることを望むとともに, いまだ不足しているわが国発のエビデンスが次のガイドライン掲載を目標に蓄積されることを期待する。

#### 文 献

- 1) 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.
- 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2011年版, ライフサイエンス出版, 2011.

# 骨・運動器疾患



- 加齢に伴う骨運動器系の変化と、それに伴って増加する疾患の理解を深める。
- 高齢者の骨折について理解する。
- 骨粗鬆症の診断と治療について理解する。
- 変形性関節症の病態を理解したうえで、罹患関節ごとの治療法について考える。
- 高齢者の関節リウマチの症状と治療法を理解する。



## A 骨・運動器領域の老化と疾患

骨、関節そして筋肉からなる運動器系の老化は高齢者の活動性を低下させるさまざまな疾患の発症母体となる。

加齢に伴う骨量減少は骨粗鬆症を引き起こし、関節の変性は変形性関節症の原因となる。筋肉の減少 (sarcopenia) は、疾患概念としては確立していないものの、高齢者の活動性を低下させるとともに転倒リスクの一端を構成する加齢に伴う重要な変化である。転倒は骨折発症の大きな危険因子であり、骨粗鬆症の診療における最大の目的である骨折予防において転倒対策は欠かせない。また、変形性関節症による疼痛は運動量の低下を介して筋肉の廃用性萎縮を促進し、転倒リスクを増大させる。

このように、骨、関節、筋肉の老化はそれぞれが他の老化を促進しうるものであり、それぞれを基盤とする疾患は容易に悪循環を形成しうる。転倒・骨折は、いわゆる寝たきりの原因として上位を占め、その原因疾患として骨粗鬆症が注目されているが、骨のみの問題としてよりも運動器全体、さらには認知能力や神経系の老化を包含する複合

的要素からなる病態の総合的アウトカムとしてとらえるべきであろう。



## B 老化に伴う骨折

高齢者に多く発症する老化に伴う骨折としては椎体骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、大腿骨近位部骨折などがある。骨折は高齢者の日常生活活動 (ADL) や生活の質 (QOL) を低下させる疾患であり、寝たきりの原因として重要な位置を占める。骨折発症後の生命予後が有意に悪化することも示されており、Cauley らによるメタ解析によると、大腿骨頸部骨折後の死亡率は 6.7 倍に、椎体骨折後の死亡率は 8.6 倍になるとされている<sup>1)</sup>。高齢者の骨折は単なる一臓器としての障害であるのみならず、全身的な老化の影響を表す重要なサインでもある。

高所からの転落や交通事故など、明らかに大きな外力による骨折以外に、高齢者では軽微な外力による骨折の頻度が増加する。このような軽度の外力による骨折 (low impact fracture) の背景には、骨の脆弱性亢進があり、脆弱性骨折とも呼ばれる。脆弱性骨折の原因として最も多いものが骨粗鬆症である。女性においては原発性骨粗鬆症の

割合が圧倒的に多いが、男性では続発性骨粗鬆症が鑑別診断の対象としてより重要である。

骨脆弱性が亢進した状態で骨折がまだ生じていない状態では自覚がないが、その段階で骨折予防を目的とした診療が開始されることが望ましい。骨折予防を目的とする骨粗鬆症の予防と治療のエビデンスについては、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版」<sup>2)</sup>にまとめられている。

先に述べたように、骨粗鬆症の予防と治療の目的は骨折の予防であるが、現時点では、骨折が生じたことによって、なんらかの症状が出て初めて骨粗鬆症の診断と治療が開始されることのほうが多いであろう。骨折が発症してからの適切な治療とケアも重要であることはいうまでもない。

高齢者における骨折発症要因として、骨以外の要因では転倒・転落が重要なものである〔表5 (= 153 ページ) 参照〕。

## 骨粗鬆症

骨粗鬆症治療における最大の目的は、骨の脆弱性亢進に基づく骨折の予防である。骨粗鬆症の治療は、食事療法、運動療法、ならびに薬物療法からなる。

近年、薬物の選択範囲が広がった反面、それらのより効果的な使い分けを行うことが臨床的な課題となっている。合併症としての骨折予防、特に高齢者における骨折の予防については、転倒の予防を念頭においた運動指導や、環境の整備も重要なものである。

## 1 定義

骨粗鬆症とは、「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」と定義される。骨粗鬆症の合併症として骨折を位置づけ、その予防策として骨量の維持ならびに増加をはかることが骨粗鬆症治療の目的となる。

▶表 1 骨粗鬆症の分類

原発性 骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症
	男性骨粗鬆症
	特発性骨粗鬆症 (妊娠後骨粗鬆症など)
続発性 骨粗鬆症	内分泌性 副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、性腺機能不全、Cushing (クッシング) 症候群
	栄養性 吸収不良症候群、胃切除後、神経性食欲不振症、ビタミン A または D 過剰、ビタミン C 欠乏症
	薬物 ステロイド薬、性ホルモン低下療法治療薬、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)、その他 (フルファリン、メトトレキサート、ヘパリンなど)
	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、Marfan (マルファン) 症候群
	その他 関節リウマチ、糖尿病、慢性腎臓病 (CKD)、肝疾患、アルコール依存症

その一方で、骨折予防のためには骨量の面のみならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持、増進や転倒防止を念頭においた環境の整備も、特に高齢者においては重要である。

## 2 分類

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 (二次性) 骨粗鬆症とに分けられる。一般に原発性骨粗鬆症には、稀な疾患である特発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り、特に閉経後骨粗鬆症である (▶表 1)。

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、ステロイド剤の服用をはじめとして多数のものが知られている。続発性骨粗鬆症の治療においては、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治療を考える。

## 3 病態

### ④ 閉経後骨粗鬆症

骨密度、骨量は思春期から 20 歳くらいまでに最大値に達し、40 歳くらいまではその値が保たれ、その後、減少する。閉経は卵巣機能の廃絶による女性ホルモン、特にエストロゲン分泌の欠落に基づくものである。閉経はすべての女性に訪れることであるが、その影響の程度には個人差が存在する。

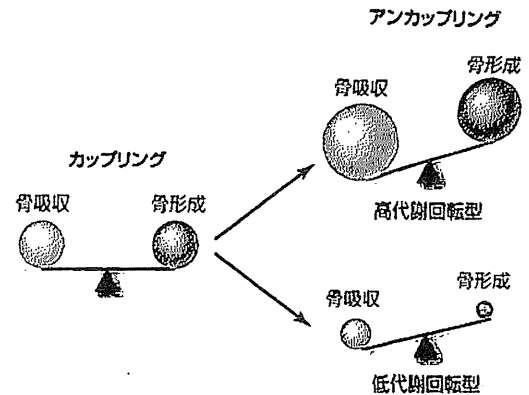
閉経によりさまざまな変化が身体にもたらされ、いくつかの症状や疾病の頻度が高まる。早期のものとしては顔面紅潮などがあげられ、骨粗鬆症や動脈硬化などは、遅れて発生するものの代表である。

女性においては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量減少が進むと考えられている（▶図 1）。閉経後の骨量減少が生理的な範囲を越え、病的なレベルに達した場合に閉経後骨粗鬆症と診断される。この場合、もともとの骨量が低く、それに閉経後の骨量減少が加わった場合や、若年期の骨量が正常範囲内にあったにもかかわらず、病的に速い閉経後骨量減少（いわゆる fast loser；年間 3%以上骨量が減少するもの）が病態の主体である場合も考えられる。

### ⑤ 加齢に伴う骨粗鬆症の増加

一方、一般的には閉経による内分泌代謝的な変化が一通り落ち着いたと考えられる 60～65 歳以降の女性でも、ゆるやかな骨量減少は進行している。また男性においても、40 歳以降は骨量減少がゆっくり進む。70 歳以降には骨粗鬆症とそれに基づく骨折の発症が男性においても臨床的課題となり、大腿骨頸部骨折の発症率も女性の数分の 1 程度にまで達する。

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（低代謝回転型）の状態では骨量減少が進むと考えられてい



▶図 1 骨吸収と骨形成の均衡の破れた状態（アンカップリング）を示す模式図

る（▶図 1）。ただし、高代謝回転型の検査所見が得られることもあるので注意を要する。

また、高齢者のカルシウム代謝の特徴として、カルシウム摂取量や腸管からの吸収低下、ならびに体内ビタミン D<sub>3</sub> 量の低下などが、二次性の副甲状腺機能亢進症とそれによる骨量減少をもたらすことが考えられ、加齢に伴う骨量減少の 1 つの機序として考えられる。

## 4 診断

骨粗鬆症は患者、あるいはその疑いがもたれる受診者が、整形外科、内科、老年科、産婦人科といった異なる診療科を訪れる点が特徴的な疾患である。このような状況のなかで、疾患に対する概念や診断基準がまちまちであってはならない。

### ⑥ 骨粗鬆症の診断基準

わが国においては、厚生労働省長寿科学研究「骨粗鬆症の予防と治療に関する研究班」（折茂 亜班長）が、退行期骨粗鬆症の診断に際し、骨量の減少と臨床症状の 2 つを重視し、診断基準を提唱してきた。これをたたき台として、日本骨代謝学会の専門委員により検討がなされ、現在、診断基準には 2000 年度改訂版が用いられている（▶表 2）。

▶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 <sup>(注1)</sup> あり
Ⅱ 脆弱性骨折なし

	骨密度値 <sup>(注2)</sup>	脊椎X線像での骨粗鬆化 <sup>(注3)</sup>
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：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判断される場合には、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。

脊椎X線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度Ⅰ度
あり	骨萎縮度Ⅱ度以上

この診断基準で採用されている骨量評価は、

①胸腰椎のX線撮影

②二重X線吸収測定法(⇔NOTE-1)による腰椎での値

の2つの方法を基本としている。腰椎のDXA測定が困難な場合には、前腕骨遠位端あるいは踵骨のX線吸収度計による測定値に対する基準値があげられている。

腰椎のX線写真では、椎体骨の側面像で椎体の変形(椎体骨折)の有無と骨粗鬆化の有無を判定し、以下のように評価する。

- 腰椎の椎体骨折が認められる場合：腰椎X線写真上での骨粗鬆化の疑いがある、またはDXAでの腰椎(L<sub>2-4</sub>)骨密度が若年女性の平均値を20%以上下回ることで判定する。
- 腰椎の椎体骨折が認められない場合：腰椎X線写

真上で骨粗鬆化があるか、DXAでの腰椎(L<sub>2-4</sub>)骨密度が若年女性平均値を30%以上下回ることで診断する。

骨粗鬆症の診断プロセスにおいて胸腰椎のX線撮影を行うことは、椎体骨折や骨粗鬆化の判定のみならず、自覚・他覚症状の鑑別診断や腰椎骨密度測定に影響しうる変形などの有無を確かめることにも非常に有用であり、診断上必須と考えるべきである。

ただし、骨萎縮度の判定には読影者間のばらつきも存在しうることや、撮影条件によっては判定に苦慮する場合もあり、骨塩定量との有機的な連携のうえで活用していくことが必要である。

### ④骨代謝マーカー

血液と尿の検査は鑑別診断にも用いられるが、近年、骨代謝状態を把握するための骨代謝マーカー測定も行われる。骨では常に骨形成と骨吸収が進行しているが、その結果生じる物質の量を測定することによって、骨代謝回転の状態を推測する。骨形成マーカーとして臨床応用されているものは血清骨特異性アルカリホスファターゼである。骨吸収マーカーとしては、骨に特異的なコラーゲンであるI型コラーゲン架橋部分の分解産物の測定が行われる。それらは、尿中デオキシピリジノリン(deoxypyridinoline; DPD)、尿または血清中のI型コラーゲンN-テロペプチド(type I collagen N-telopeptide; NTX)である。このほかに

### NOTE

①二重X線吸収測定法

- dual energy X-ray absorptiometry (DXA) の日本
- 語訳である。X線はそのエネルギーによって、骨、脂肪、筋肉における吸収特性が異なる。これを利用して2種類のエネルギーのX線を体に透過させ、その際の吸収の度合いを解析し、骨の部分のミネラル量(主としてカルシウム)を推計するものである。1回の検査に要するX線線量は少なく、精度も高いことから、現時点で骨量測定)のスタンダード法ともいえる。

も酒石酸耐性酸フォスファターゼ (TRACP-5b) も骨吸収のマーカーとして用いられている。骨形成マーカーの高値は骨形成の亢進を、骨吸収マーカーの高値は骨吸収の亢進を示唆するが、骨代謝が亢進している状態、つまり高代謝回転の状態においては、両者ともに高値であることが多く、両者を合わせて骨代謝回転マーカー (bone turnover marker) と称せられる。骨代謝マーカーの利用については日本骨粗鬆症学会のワーキンググループによってガイドラインがまとめられている。骨代謝マーカーが高値であることは、単に骨代謝の亢進を示すのみならず、それ自体が骨折リスクの高まりを示す独立した臨床的指標であることが最近示されている。

### ㊦ 診断の留意点

この診断基準は原発性骨粗鬆症に対するものであり、続発性骨粗鬆症をきたす疾患をもっている場合や、骨粗鬆症以外の骨量減少をきたす疾患を有している際には適用してはならない。骨量の測定のみで骨粗鬆症が診断されてはならず、病歴の詳しい聴取が必要であることはもちろん、血算、血清ならびに尿中カルシウム/リンの測定、肝・腎機能の把握、その他、必要な情報を得ながら診断を進めていく。

### ㊧ 治療

骨粗鬆症の予防と治療における基本は、危険因子 (▶表 3) の除去であり、他の生活習慣病と同様に食事と運動に関する留意、つまり非薬物療法が必要なことである。

近年、骨粗鬆症の予防や早期発見を目的とした骨粗鬆症検診も普及しつつあり、日常生活のなかに潜む危険因子に関する啓発活動は進んでいる。また、わが国における大腿骨頸部骨折の危険因子の究明もなされてきた。さらに遺伝的素因に関する検討も進行しており、環境因子との関連においても解析が期待されている。

▶表 3 骨粗鬆症の危険因子

除去しえない危険因子	加齢、性 (女性)、人種 (白人 > 黄色人種・黒人)、遺伝因子、遅い初潮、早期閉経
除去しうる危険因子	カルシウム不足、ビタミン D 不足、ビタミン K 不足、運動不足、日照不足、喫煙、過度の飲酒、多量のコーヒー

### ㊨ 薬物療法

骨粗鬆症の診断が下され、その合併症である骨折が発症する可能性が生じる 50 歳代後半以降には、骨量の維持/増加を介して骨折予防を目指す薬物療法を考慮すべきことが多い。薬物療法を開始するにあたっては、骨の評価と鑑別診断という診断のプロセスが確実に踏まれていることが必要である。

骨粗鬆症の薬物治療は、脆弱性骨折としての椎体骨折または大腿骨近位部骨折を有する場合は骨密度の測定結果にかかわらず開始することがすすめられ、それ以外の脆弱性骨折 (前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折) の場合は骨密度が YAM の 80% 未満である場合に薬物治療がすすめられる。脆弱性骨折がない場合には、骨密度が YAM の 70% 未満で薬物治療をすすめるが、70~80% 未満の場合には、大腿骨近位部骨折の家族歴 (両親いずれかに既往あり) か FRAX<sup>®</sup> の主要骨粗鬆症性骨折の 10 年確率が 15% 以上のときに薬物治療をすすめる。

### ㊩ 薬物の選択

薬物の選択にあたっては、理論的には骨吸収が亢進しているタイプには骨吸収抑制薬を、骨形成が低下している場合には骨形成促進薬を使用することが望まれる。

現在わが国で用いることができる薬物とその主な効果を表 4 にまとめた。わが国においては多くの薬物が使用可能であり、それぞれの特徴を生かした使用が望まれる。原則的には単剤を使用し、効果があり有害事象がないかぎり、できるだけ長く使用する。骨粗鬆症治療のガイドラインは 1998



▶表 4 骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧

分類	薬物名	骨密度増加	椎体骨折防止	非椎体骨折防止	大腿骨近位部骨折防止
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン*1	A	A	A	A
	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミン D <sub>3</sub> 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミン K <sub>2</sub> 薬	メナテレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロロン酸	A	A	C	C
	ラロキシフェン	A	A	B	C
SERM	バゼドキシフェン	A	A	B	C
	エルカトニン	B	B	C	C
カルシトニン薬*2	サケカルシトニン	B	B	C	C
	テリパラチド (遺伝子組み換え)	A	A	A	C
その他	イブリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

グレード A：行うよう強くすすめられる。グレード B：行うようすすめられる。グレード C：行うようすすめるだけの根拠が明確でない。

\*1：骨粗鬆症は保険適用外、\*2：疼痛に関して鎮痛作用を有し、疼痛を改善する（グレード A）

〔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 2011 年版。p.126、ライフサイエンス出版、2011 年より〕

年にまとめられ、その後改訂が繰り返され、最新版は 2011 年版である。

### (1) 活性型ビタミン D<sub>3</sub>

わが国で最も汎用されている骨粗鬆症治療薬は活性型ビタミン D<sub>3</sub> である。本薬物の骨折予防効果は、小規模な研究ながら早期から報告されている。活性型ビタミン D<sub>3</sub> 薬による骨量増加効果はわずかであるか、骨量が維持される程度であるが、有意な骨折予防効果が得られるとされている。アルファカルシドール、ロカルトロールに加えて近年エルデカルシドールが実用化された。

ビタミン K<sub>2</sub> 薬についても骨量増加をあまり伴わない骨折予防効果が観察されており、現在大規

模な前向き研究で骨折予防効果に関する検証が進められている。なお、ビタミン K<sub>2</sub> 薬は血液凝固抑制薬であるワルファリン服用患者には絶対禁忌である。

### (2) ビスホスホネート

ビスホスホネート薬のうち第一世代とも呼ばれているエチドロン酸二ナトリウムについても椎体骨折予防効果が示されているが、窒素含有型のビスホスホネート薬ではそれを上回る効果が得られている。

窒素含有型ビスホスホネート薬の 1 つであるアレンドロン酸ナトリウム水和物は、すでに 1 つ以上の椎体骨折を有する対象については骨折リスク

を約半分に、椎体骨折を 2 つ以上有するさらなる高リスク群においては 84% ものリスクを軽減し、大腿骨骨折についても 54% のリスク軽減が報告されている。同様の効果は、もう 1 つの窒素含有型のビスホスホネート薬であるリセドロン酸ナトリウム水和物においても認められている。上記 2 種は週に 1 回服用するものが普及しているが、さらにわが国で開発されたミノドロロン酸には 4 週間に 1 回服用する製剤があり、アレンドロン酸については 4 週間に 1 回点滴静注製剤も利用可能になっている。

リセドロン酸は、平均 74 歳の骨粗鬆症女性患者を対象とした 3 年間のプラセボを対照としたランダム化前向き研究において、大腿骨頭部骨折の累積発生率を 40% 低下させている。一方、低骨量以外の“非骨性リスクファクター”をもつ平均年齢 83 歳の高齢女性を対象とした場合には、大腿骨頭部骨折の累積発生率に対して有意な効果をもたらさなかった。その理由はいくつか考察されているが、後期高齢者においては、ADL の低下、骨折歴などの危険因子が薬物療法では凌駕しがたいものであることも示唆されている。

### (3) 性ホルモン

ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT) は、閉経後骨粗鬆症の原因を治療するものともいえるが、その評価は最近大きく変容した。

閉経後骨粗鬆症における女性ホルモン補充療法はさまざまな更年期障害に対しても有効であり、エストロゲンの使用によって骨量減少を予防し、あるいは骨量を増加させ、大腿骨頭部骨折や前腕骨遠位端の骨折リスクを有意に抑えたという報告が多かった。これらのことにより、閉経後骨粗鬆症治療の“golden standard”とも考えられていた。

また、骨折予防をエンドポイントとした大規模なランダム化比較試験 (randomized control study; RCT) によってホルモン補充療法が見直されるようになった。特に米国国立衛生研究所 (NIH) によって企画され、1991 年に開始され 15 年間の前向き

研究であった WHI (Women's Health Initiative) 研究の影響が大きい。この研究は、閉経後女性における各疾患の発症予防対策を総合的に評価するものであり、骨折以外に虚血性心疾患、Alzheimer (アルツハイマー) 病などもエンドポイントに含まれている。この試験における骨折予防効果は有意なものであり、大腿骨頭部骨折、椎体骨折ともに 34% の減少、相対危険度 0.66 が得られた。

しかしながら、2002 年 5 月のデータならびに安全性諮問委員会において、エストロゲンとプロゲステロンを併用するホルモン補充療法はリスク (浸潤乳癌のリスク) がベネフィット (骨折抑制効果や結腸癌や直腸癌のリスク減少) を上回ると判断され、この部分の臨床試験は中止された。

現在では、閉経後骨粗鬆症の治療薬としてホルモン補充療法は“golden standard”ではなくなったといわざるをえないものの、閉経後早期の更年期障害を伴った患者においては、適応を十分考慮したうえで活用すべき治療法であろう。

### (4) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

SERM はエストロゲン受容体に対する作用を介して骨吸収抑制に働く (⇨ NOTE-2)。代表的な SERM であるラロキシフェン塩酸塩は、骨や心血管系のエストロゲン受容体に対しては agonistic (作用促進的) に、子宮や乳腺においては antagonistic (抑制的) に作用する。

ラロキシフェンによる骨量増加効果や骨代謝マーカーの低下については再現性が高く、骨折予防効果については、大規模 RCT である MORE (multiple outcomes of raloxifene evaluation) study によって明らかにされた。この試験によると、既存骨折のない閉経後女性において、新規脊椎骨折の発症を 68%、既存骨折があった群においても 66% 減少させた。

また、NNT (number needed to treat to prevent one vertebral fracture) (⇨ NOTE-3) という指標からみると、ラロキシフェンの効果はアレンドロン酸ナトリウム水和物に近く、食後の服用が

可能であることから服薬コンプライアンスの高さが期待される。同様の薬物にバゼドキシフェンがある。

(5) テリパラチド

テリパラチドは副甲状腺ホルモンの構造の一部を用いてつくられたものであり、骨形成を促進させる効果をもつ。現在は骨折リスクが高い骨粗鬆症患者について用いることができる。毎日1回自己注射するものと週に1回医療機関で注射するものがある。ただし前者は24か月、後者は18か月のみ使用可能である。

(6) その他

植物由来のフラボノイドであるイプリフラボンについては、骨折予防効果に関して否定的な報告が相次ぎ、今後の使用範囲は狭まってこよう。

蛋白質同化ホルモンには骨粗鬆症に適応をもつものがいくつかあるが、他の治療が無効な重症例以外には応用される場合は少なく、骨粗鬆症治療における臨床データの集積は少ない。

**NOTE**

④ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; SERM)

主要な女性ホルモンであるエストロゲンは、子宮、乳腺、神経、血管、骨、免疫系細胞など、さまざまな臓器に対して作用する。その作用は核内の受容体にエストロゲンが結合することによって惹起される。閉経後骨粗鬆症の治療においてエストロゲンが有用であることは認められていたものの、子宮癌や乳癌のリスクを増大させることが欠点である。子宮や乳腺のエストロゲン受容体に対しては抑制的に、骨のエストロゲン受容体に対しては作用促進的に作用する薬物が探索され、ラロキシフェン塩酸塩を皮切りにしてSERMが骨粗鬆症領域で実用化され始めた。

④ NNT

NNT (number needed to treat) とは、臨床試験において有効例一例を得るために治療することが必要な症例数を示す。骨粗鬆症の治療におけるNNTは、1例の骨予防例を得るために治療することが必要な症例数であり、その数字が小さいほど治療効果が大いことを意味する。

▶表5 転倒を反復する要因

内因	心血管系	1. 不整脈 2. 起立性(姿勢)低血圧 3. 心不全 4. 脳循環障害(内頸動脈狭窄、椎骨脳底動脈不全など) 5. その他(頸動脈洞不全)
	神経系	1. パーキンソニズム 2. 脊髄後索障害 3. 末梢性ニューロパシー 4. てんかん 5. 小脳障害 6. その他(不随意運動など)
	下肢運動系	1. 関節痛(関節リウマチ、変形性関節症など) 2. ミオパシー 3. 骨折、脱臼 4. その他
	感覚受容器	1. 白内障 2. 屈折異常、眼鏡不適 3. 緑内障 4. その他
外因	薬物	1. 鎮静薬、安定薬 2. 睡眠薬 3. その他(低血糖薬、パーキンソニズムを生じやすい薬物など)
	心因性(転倒不安、うつ状態など)	
外因		1. 照明不良 2. 生活環境変化 3. カーペット、床などの凸凹 4. 路上(室内)障害物 5. その他

[江藤文夫：歩行障害と転倒。医学と薬学, 19:37-42, 1988より改変]

また、骨粗鬆症の症状の1つとして腰背痛があるが、さまざまな疾患によって生じるため鑑別診断が必要である。骨粗鬆症による腰背痛の治療には、安静や湿布による局所療法ほかに、カルシトニン製剤による治療(筋注)が有用である。

④ 骨折の治療と予防

骨粗鬆症の合併症として最も重要なものは骨折であるが、脊椎の椎体骨折は安静ならびに疼痛のコントロール(カルシトニン、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)、湿布、コルセットなど)といった保存的治療が主体となる。前腕骨、大腿骨頭部の骨折

が発生した際には整形外科医に治療を委ねることはもちろんである。

骨粗鬆症に対する治療効果を骨量で評価する場合には、最も精密に測定ができると考えられる腰椎の DXA 法をもってしても 6 か月あるいはそれ以上の期間を要する。6 か月から 1 年くらいのところで、それまでの治療を見直し、継続、追加、または変更をすることが望ましい。

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・増進や転倒防止を念頭においた環境の整備も、特に高齢者においては重要な課題である。

繰り返す転倒の危険因子を表 5 にあげた。これらの把握と排除が重要である。

## 1 変形性関節症 (OA)

### 1 加齢による関節の変化と変形性関節症の病態

骨において骨吸収と骨形成が常時進行しているように、関節においては軟骨細胞によるコラーゲンやプロテオグリカンの合成と分解が繰り返されている。生理的な状態ではこれらの間のバランスが保たれ、恒常性が維持されている。

加齢に伴う変化として、基質内コラーゲン線維の増加、プロテオグリカンの相対的増加などが認められ、これらに加えて積年の荷重による負担が高齢者における変形性関節症 (osteoarthritis; OA) の増加をもたらしている。

変形性関節症は関節疾患のなかでも最も頻度が高いものであり、その病態は関節軟骨の変性を基盤に形成される。変性した軟骨基質がさらに関節運動で摩擦する。また、変性によって軟骨の弾性が低下し、関節軟骨に加わった負荷が軟骨下の骨に伝達されやすくなり、その刺激が骨の増殖を促し、関節の変形を引き起こすことになる。関節の

変形によって関節の運動制限と疼痛は増強され、さらには関節の拘縮をきたすことになる。

以上が変形性関節症に共通する病態であるが、それらによる臨床症状や対処の方法は発症する部位によって異なる。以下に、高齢者に頻発する変形性関節症について、部位別に概説する。

## 2 変形性脊椎症

### 1 病態

変形性脊椎症において変性する関節軟骨は、椎間板と椎間関節の軟骨である。椎間板は髄核と線維輪からなり、青年期においてはそれらの 80～90% が水分であるが、壮年期以降減少し、高齢者では 70% 前後になるといわれている。このため、椎間板の弾力性が減弱し、変形をきたしやすくなる。

椎間関節は滑膜関節の 1 つである。他の滑膜関節と同様な加齢に伴う変化が椎間関節にも生じ、変形が進行する。これらの変化によって脊椎の機能障害や不安定化が引き起こされ、さまざまな臨床像を呈することになる。これらの変化が年余にわたって慢性的に継続することによって、70 歳以降には椎間関節関節包の線維化、椎間板の高度狭小化、骨棘形成の進行という変化としてとらえられる。

### 2 症状

主要な症状は疼痛であり、進行した場合に脊椎の可動性が制限される。通常は神経症状を伴わないが、稀に神経根や脊髄、さらに稀には椎骨動脈の圧迫によって神経症状をきたすこともある。骨 X 線写真では、椎間板の狭小化や“真空現象”が認められる (⇨ NOTE-4)。

### 3 治療

治療の第一は、まず椎間板と関節軟骨になるべく負担をかけないことであり、中腰での作業を避ける必要がある。また、腰椎の前彎を減少させる姿勢をとるような指導、固めのベッドをすすめる

なども有用であることが多い。

急性期の疼痛に対しては安静、鎮痛薬の処方、局部注射、硬膜外ブロックを用いる。理学療法としては牽引療法や電気療法などが用いられる。コルセットによる外固定は脊椎の不安定性に対して有効である。ただし、コルセットの長期間装着は体幹の筋力低下をきたす危険性があるため、症状の寛解に合わせて徐々に外すことをすすめる。

症状寛解期の腰痛体操としては腹筋を強化するものを中心に指導する。

### ③ 変形性膝関節症

#### ㊦ 病態

変形性膝関節症は変形性関節症の代表的なものであり、整形外科における外来患者全体のなかでも最も多いものであろう。増悪因子として、加齢、肥満、その他のものがあげられるが、根本的原因は不明である。

なお、外傷や代謝性疾患に続発する二次性変形性膝関節症も一部に存在する。

#### ㊦ 症状

主要症状は膝の運動痛であり、一般に可動域制限が生じる。また、進行すると伸展制限が増悪する。日本人では内反変形が多く、この場合、膝内側に疼痛が限局する。また、立位において、いわゆる O 脚変形が認められる。

#### ㊦ 診断

単純 X 線写真では、立位正面像（特に軽度屈曲位）において関節裂隙の狭小化が認められる。そ

#### NOTE

##### ㊦ 真空現象

- ㊦ 真空現象 (vacuum phenomenon) とは、椎間板が
- ㊦ 弾性減弱のために圧迫力による塑性変性をきたし、伸展位で陰圧になった椎間板断裂部に、主に窒素を含むガス
- ㊦ が集積する像が見えることである。

の程度は関節軟骨の摩耗程度を示す。また、膝関節伸展位での立位正面像を撮影することにより、大腿骨頭中心と足関節中心とを結ぶ下肢機能軸偏位の評価が可能であり、特に整形外科的治療に有用であるとされている。

#### ㊦ 治療

治療は、日常生活指導、装具療法、薬物療法、手術療法からなる。

##### (1) 日常生活指導

日常生活の指導としては、関節面に負担をかけることを目標として、体重の減量、杖の使用、筋力強化（特に大腿四頭筋）をすすめる。肥満がある場合の減量は非常に有効であるので、ぜひ励まして実行させたい。

##### (2) 装具療法

装具としては足底板が用いられる。内側型の関節症には楔状の外側補高を付けたものを、外側型の関節症には内側補高の足底板を用いる。

##### (3) 薬物療法

疼痛に対して NSAIDs の内服療法が行われ、症状の消長に合わせて増減または休薬、そして再開される。ステロイド剤の関節内注入は疼痛増悪期に行われるが、副作用を勘案し、使用量は最小限にとどめる。高分子ヒアルロン酸は関節軟骨の再生を促す作用を有するとされている。

##### (4) 手術療法

手術療法の主な適応は、膝の内反変形が著明であるが ADL は保たれている活動的な患者である。その場合、高位脛骨骨切り術による変形矯正が行われる。人工関節置換術は変形が高度で膝の内外両側の関節面に変性が及んだ症例や、活動性の低い高齢症例において考慮する。

### ④ 変形性股関節症

#### ㊦ 病態

変形性股関節症の 70~80% は二次性のものであるとされている。すなわち、原疾患に続発するも

の多い。原疾患としては白蓋形成不全が最も多い。股関節関節面にかかる力学的負荷は大きく、関節面がわずかに減少していても関節軟骨にかかる負担は増大する。

## ㊦ 症状

初期症状は歩行時や荷重時の疼痛であり、より末梢や体幹への放散痛もしばしば認められる。進行すると逃避性の跛行や安静時痛も生じてくる。股関節の可動域は減少し、日常生活での支障が増大していく。

診断には単純 X 線検査が有効であり、両股関節単純正面像での center-edge angle (CE 角) が白蓋側方被覆度を判定するのに有効である。この数値が  $15^{\circ}$  以下の場合、変形が進行するとされている。

## ㊦ 治療

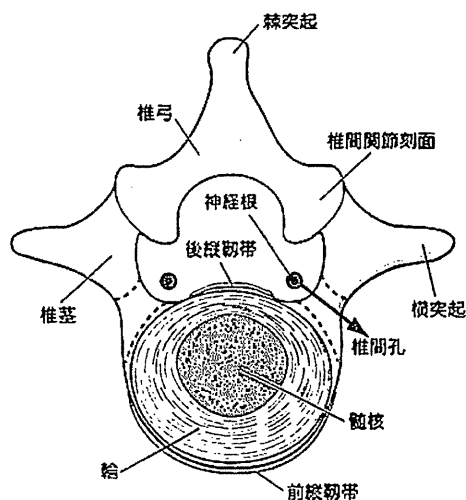
治療においては他の部位における変形性関節症と同様、免荷が重要であり、体重減量や重い物を持たないことは保存療法での基本である。疼痛に対して NSAIDs の内服や外用が行われる。手術療法は骨切り術による変形の矯正と人工股関節置換術によるものに分けられる。近年後者が普及しており、よい成績が収められている。

ただし、高齢者においては、術後の血栓による臓器障害の可能性や人工関節周囲の骨吸収の可能性なども考慮したうえで、慎重に適応を決定する必要がある。

## ㊦ 後縦靭帯骨化症(OPLL)

### 1 病因と病態

後縦靭帯は脊椎椎体後面を連結する靭帯であるが(▶図 2)、後縦靭帯骨化症(ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL)において、現時点では原因不明の機序によって、この靭帯が



▶図 2 脊椎の構造と後縦靭帯

骨化する。また、欧米人に比べてアジア人に多く発症するという特徴をもつ。日本を含めた東南アジアでは、50 歳代の男性を中心に人口の約 2%に発症するが、欧米では稀な疾患である。その重症度はさまざまであるが、骨化が高度に進行した場合、脊髓圧迫による脊髓症をもたらしうる疾患であり、難病に指定されている。

本症は頸椎に好発し、胸椎以下での発症頻度は低い。このため、多くの臨床症状は一般の頸椎症と同様である。骨化した靭帯による脊柱管の狭窄が 60%を超えると、ほとんどの場合、脊髓症を発症する。また、通常の頸椎症に比べて、より軽微な外傷をきっかけに重篤な脊髓症を発現する危険が高く、注意が必要である。

### 2 診断

本症の診断は X 線画像による骨化の証明と臨床症状によってなされる。骨化が軽度の場合は、臨床症状との因果関係は慎重に検討すべきであり、鑑別診断を怠ってはならない。また、単純 X 線写真で骨化の有無を判定することが困難であるときは断層撮影を行う。

骨化のパターンによって、連続型、分節型、混合型、その他に分類される。

CT 撮影では骨化の水平方向の広がり、MRI では骨化と脊髄との関係がよくとらえられる。

## ③ 治療

軽症例に対しては、頸椎の安静を保持する目的で頸椎牽引や頸椎カラー装着による治療を行う。ブロック療法は疼痛が激しい場合に行われる。手術療法は、これらの保存的治療を行っても症状の改善が認められず、疼痛や脊髄麻痺によって日常生活に対する支障が生じた際に考慮する。

## ① 関節リウマチ (RA)

### ① 病態と症状

自己免疫疾患のなかで関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は最も高頻度に発症するものである。RA は一般的に女性に多く、発症年齢のピークは 40 歳代にあるが、発症年齢層は幼児から高齢者まで広い範囲に及ぶ。

高齢者における RA を考えるとき、若年発症で長い経過をたどってきた症例と高齢期に初めて発症した症例の両方が存在することを念頭におく必要がある。近年の研究により、高齢発症 RA の臨床的特徴がとらえられつつあり、若年発症のものに比べて予後が良好であることも示唆されている。

RA の臨床像は診断基準 (▷表 6) に明らかにされているが、本症に対する長期の薬物療法が二次的にもたらす影響が臨床像に重なってくることも忘れてはならない。また、関節周囲の骨量低下のみならず、全身的な骨量減少が原疾患ならびに治療薬 (特に免疫抑制剤やステロイド剤) によって引き起こされる可能性もあり、骨折予防を念頭においた二次性骨粗鬆症に対する注意が必要である。

▷表 6 関節リウマチ診断基準  
(アメリカリウマチ学会, 1987)

関節リウマチを診断するには、基準として以下の 4 項目以上が存在しなければならない。

- |   |   |
|---|---|
| 1 | 1 時間以上の朝のこわばりが、少なくとも 6 週間以上あること                         |
| 2 | 3 か所以上の関節腫脹が、少なくとも 6 週間以上あること                           |
| 3 | 手関節、中手手節間 (MP) 関節、または近位指節間 (PIP) 関節の腫脹が少なくとも 6 週間以上あること |
| 4 | 対称性関節腫脹   |
| 5 | 関節リウマチに定型的な、骨びらんあるいは明確な骨脱灰像を含む手の X 線所見                  |
| 6 | リウマトイド結節  |
| 7 | 正常人の 5% 以下が陽性となる方法での血清リウマトイド因子                          |

## ② 治療

RA に対する治療は、薬物療法と運動機能の維持や改善のための運動療法、リハビリテーションである。薬物療法に用いられる薬物は、NSAIDs、抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs)、免疫抑制剤、ステロイド剤に大別される。

一般的には診断が確実であって、疾患の活動性があるならば、なるべく早期に NSAIDs と DMARDs を使用する。これらの薬物は臨床症状の程度と経過を注意深く観察しながら選択され、用量が決定されなければならない。

しかしながら、高齢者においては、薬物の副作用発現の頻度が若年者に比べて高いことや、すでに諸種の治療を受けつつ長い経過をたどっている症例も多く存在することを考慮する必要がある。個々の症例における諸臓器の予備能、RA 以外の併発症とその治療、薬物相互作用を避けることなどを十分に勘案し、慎重な処方望まれる。

先にも述べたように、高齢者 RA 患者においては骨粗鬆症の予防と治療に注意を払う必要がある。もともと骨粗鬆症は高齢者において高頻度で発症するうえに、RA の病態とその治療薬がそれぞれ

骨量低下をまねく要因となる。特にステロイド剤を使用する際には治療早期から骨粗鬆症治療薬を併用し、骨量減少、さらには骨折の予防を目指すべきである。経過中の定期的な骨量測定と脊椎 X 線撮影による骨の評価が必要である。



## 理学・作業療法との 関連事項

骨粗鬆症による骨折が生じた場合、急性期における理学・作業療法は、疼痛緩和に重きをおいたものである。疼痛がコントロールされてからは、骨折再発予防を念頭においた転倒予防の指導が必要である。

変形性関節症の治療においては、疼痛管理、関節可動域の維持・拡大に向けて理学・作業療法が果たす役割は大きい。関節リウマチによる関節変形が強い場合には手術療法の適応となる。各診療科が連携した診療が必要であり、理学・作業療法においても病期や状態に適合した対応が必要である。

### ★療法士の視点から

本章で述べられていることは、理学・作業療法士にとって専門的なところであるので、逆にそのことに安心してしまい、復習や新たな知識の習得

に力が注がれていない危険性もある。この点は厳に意識しておくべきで、常に研鑽する姿勢が求められる。

また、骨・運動器については、理学・作業療法士が健康教育などの場面で、一般市民に知識を提供することが多いが、時に誤った情報を提供していたり、内容は正しくとも難解に過ぎて、結果的に効果が得られていない場面に出会うこともある。

このようなことを防ぐには、たとえば、理学・作業療法士どうして互いの知識を確認し合ったり、一般市民を想定して知識の伝え方が適当であるかなどのチェックを行うことが効果的である。

#### ◎引用文献

- 1) Cauley, J.A., et al.: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 11:556-561, 2000.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編): 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. ライフサイエンス出版, 2011.

#### ◎参考文献

- 1) 折茂 肇ほか: 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, 18:76-82, 2001.
- 2) 骨粗鬆症の治療 (薬物療法) 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. *Osteopor. Jpn.*, 10(4):635-709, 2002.
- 3) 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 (2002 年度版). *Osteopor. Jpn.*, 10:251-261, 2002.



- 高齢者の骨折を引き起こす要因をまとめ、予防策を考える。
- 骨粗鬆症の診断と治療をまとめる。
- 変形性関節症の病態と部位ごとの特徴を理解する。
- OPLL (後縦靭帯骨化症) の特徴をまとめる。
- 関節リウマチの治療と理学療法・作業療法の方法を検討する。



血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症/  
骨量減少発症リスクに及ぼす影響

安藤 富士子      今井 具子      加藤 友紀  
大塚 礼      松井 康素      竹村 真里枝  
                 下方 浩史



日本未病システム学会



## 血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症／骨量減少発症リスクに及ぼす影響

安藤 富士子<sup>1,2)</sup> 今井 具子<sup>2,3)</sup> 加藤 友紀<sup>2)</sup> 大塚 礼<sup>2)</sup> 松井 康素<sup>4)</sup>  
竹村 真里枝<sup>4)</sup> 下方 浩史<sup>2)</sup>

### 1. 緒言

骨粗鬆症は超高齢社会を迎えた我が国の国民病の一つであり、有病者数は1200万人と言われる。また一旦発症すると骨密度の改善は難しいことから、栄養・運動による一次予防が重要と考えられる。骨粗鬆症の予防因子として栄養分野では従来からビタミンD<sup>1)</sup>やカルシウム<sup>2,3)</sup>に関する研究が多いが、近年、野菜や果物摂取<sup>3,4)</sup>にも骨吸収抑制作用があることが報告されている。野菜や果物には抗酸化物質であるカロテノイドやビタミンCが大量に含まれており、これらの栄養素と骨粗鬆症に関する報告<sup>5,6)</sup>もあるが、結論は一定していない。

本研究では野菜や果物から摂取されるカロテノイドの安定した指標として血清カロテノイド濃度を用い、地域在住中高年者の骨密度や骨粗鬆症とカロテノイドとの関連について縦断的に検討するとともに、カロテノイドとビタミンC摂取の相互作用が骨密度・骨粗鬆症に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### 2. 方法

対象は「国立長寿医療研究センター・老化に関する縦断疫学研究 (NLS-LSA)」<sup>7)</sup>の第5次調査(2006.7～2008.7)参加者2,419人の中で血清カロテノイド測定が行われ、第6次調査(2008.7～2010.7)にも参加した2,088

人((男性1,058人, 女性1,030人, 平均年齢60.1 ± 12.3歳, 継続参加率(86.3%))である。

なお、NLS-LSAは愛知県大府市および知多郡東浦町に在住の中高年者から年齢・性を層化した無作為抽出で選ばれた者で文書による同意(インフォームド・コンセント)の得られた約2,400人を対象とした、老化と老年病に関する長期縦断疫学研究である。NLS-LSAの研究は国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認を受け、すべての対象者から文書による同意を得て行われている。

血清カロテノイドは第5次調査時の凍結保存血清を用い、ルテイン、リコピン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ゼアキサンチンを京都微生物研究所に委託し、高速液クロマトグラフィーで測定した。ビタミンC摂取量は、第5次調査時に3日間の食事秤量記録調査<sup>8)</sup>を行い、ビタミンCの一日平均摂取量を求めた。骨密度は第5次調査・第6次調査において、DXA (Dual-energy X-ray Absorption, Hologic社製QDR-4500)を用い、第2-4腰椎・右大腿骨頸部骨密度を測定し、日本骨代謝学会の診断基準<sup>9)</sup>に準拠して、YAM(若年成人平均)の70%未満である者をそれぞれ腰椎および大腿骨頸部で判定した「骨粗鬆症」、80%未満である者を「骨量減少」(骨粗鬆症を含む)とした。

血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症、骨量減少に及ぼす影響について、第5次調査時点で腰椎、大腿骨頸

1) 愛知淑徳大学健康医療科学部 2) 国立長寿医療研究センター予防開発部 3) 同志社女子大学生生活科学部  
4) 国立長寿医療研究センター病院整形外科

部それぞれにおいて骨粗鬆症、骨量減少のなかった者を対象とし、2年後の第6次調査でYAMの70%未満(=新規骨粗鬆症者)、およびYAMの80%未満(=新規骨密度低下者+新規骨粗鬆症者)となるリスクについて、第5次調査時点の6種の血清カロテノイド値3分位で対象を3群に分け、最も濃度の低い第1分位に対する第2、第3分位のオッズ比を性別に年齢、BMI、季節および男性では喫煙、女性では閉経を調整した一般化推定方程式(Generalized Estimating Equation)で求めた。同様な解析方法を用いてビタミンCと各カロテノイドの交互作用についても検討した。統計解析にはSAS9.1.3を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

### 3. 結果

第5次調査時に腰椎で骨量減少のなかった男性859人、女性643人の中で、2年後骨量減少を示した者は、それぞれ12人(1.4%)、40人(6.2%)であった。同様に腰椎での新規骨粗鬆症者は男性、女性それぞれ982人中11人(1.1%)、824人中24人(2.9%)であった。大腿骨頭部に関しては、新規骨量減少者は男女それぞれ657人中36人(5.5%)、534人中67人(12.5%)であり、骨粗鬆症者は919人中19人(2.1%)、788人中44人(5.6%)であった。

第5次調査時点の6種の血清カロテノイド値3分位で対象を3群に分け、最も濃度の低い第1分位に対する第2、第3分位骨粗鬆症/骨量減少発症のオッズ比を性別に年齢、BMI、季節および男性では喫煙、女性では閉経を調整した一般化推定方程式で求めたところ、男性では有意な結果は得られなかったが、女性では腰椎骨量減少に対して $\alpha$ -カロテンが有意で、第1分位に対する第2分位のOdds比は0.54(95%信頼区間0.24-0.124,  $p=0.0752$ )、第1分位に対する第3分位のOdds比は0.44(0.19-0.99,  $p=0.068$ )でOdds比の傾向性検定の結果も有意であった( $p=0.0481$ )。また女性の大腿骨頭部骨粗鬆症に対しては $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンが有意であった。 $\alpha$ -カロテンでは第1分位に対する第2分位、第3分位のOdds比はそれぞれ0.49(0.2244-1.0749,  $p=0.1497$ )、0.31(0.13-0.73,  $p=0.0068$ )でOdds比の傾向性検定の結果も有意であった( $p \text{ trend}=0.0053$ )。同様に $\beta$ -カロテンでは第1分位に対する第2分位、第3分位のOdds比は0.99(0.47-2.10,  $p=0.9771$ )、0.35(0.14-0.85,  $p=0.0200$ )で、Odds比の傾向性検定の結果も有意であった( $p \text{ trend}=0.0172$ ) (図1)。

2年後の新規骨粗鬆症/骨量減少の発生に対するビタミンC摂取量3分位、各血清カロテノイド値3分位の交互作用を性別に、年齢、BMI、季節、および男性では喫煙、女性では閉経を調整した一般化推定方程式で検討

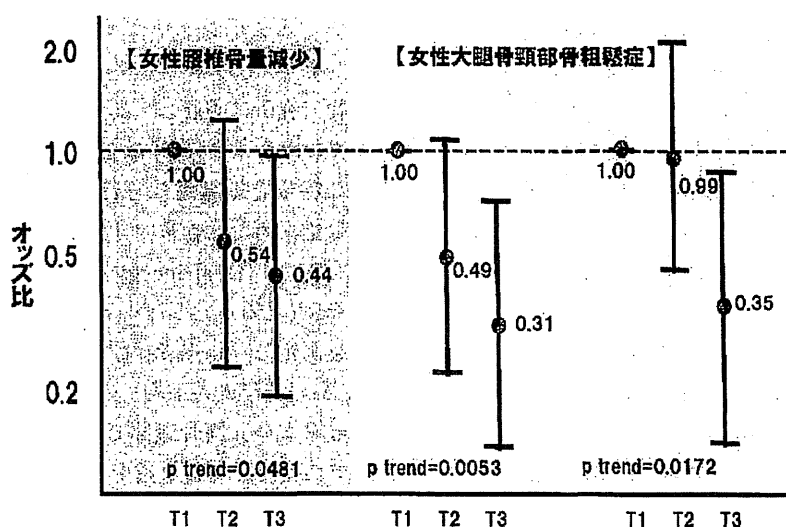


図1 血清カロテノイドの2年後の骨粗鬆症・骨量減少リスクへの影響  
年齢、BMI、季節、閉経を調整した一般化線形モデルによる。T1、T2、T3は  
血清カロテノイド3分位による対象者の群分けを示す。

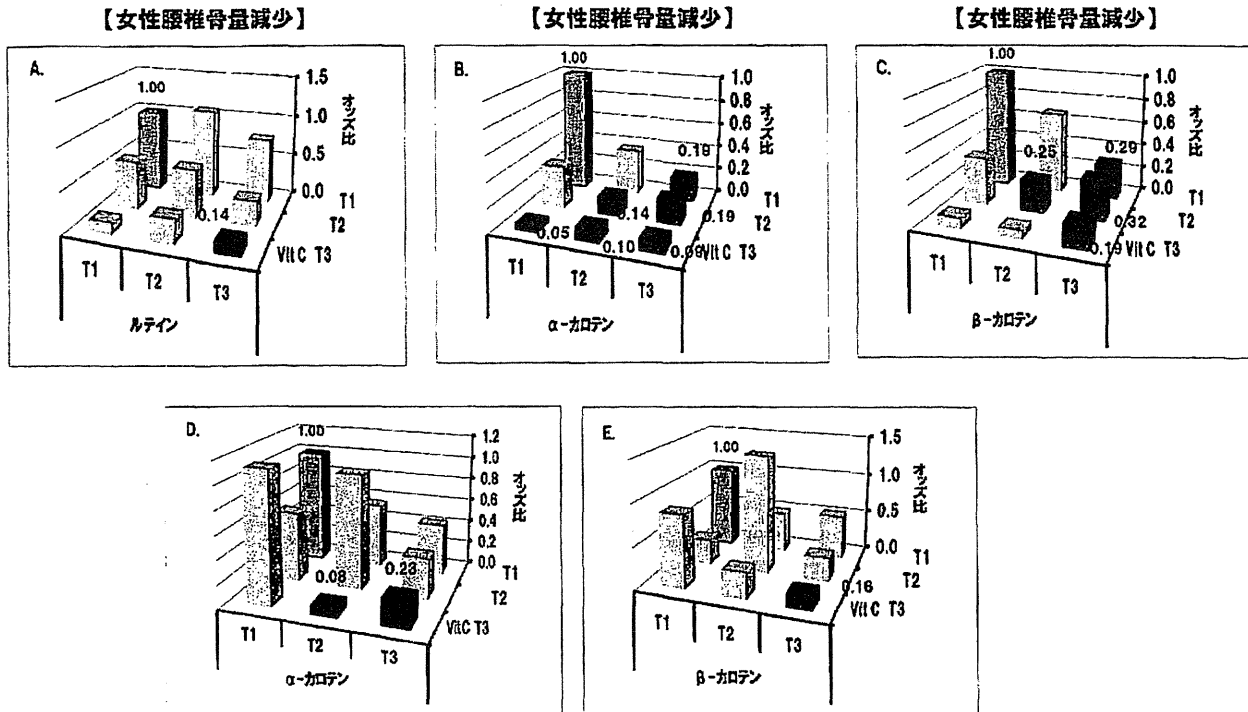


図2 血清カロテノイドとビタミンC摂取量の2年後の骨粗鬆症・骨量減少リスクへの影響  
 年齢, BMI, 季節, 閉経を調整した一般化線形モデルによる. T1, T2, T3は血清カロテノイド, ビタミンC摂取量3分位による対象者の群分けを示す. 図中灰色の棒クラブはレファレンス(基準値), 濃い灰色はレファレンスに比してオッズ比が有意に低かった群を示す.

したが、統計的に交互作用が有意なモデルはなかった。  
 しかし、ビタミンC摂取量第1分位、血清カロテノイド値第1分位を基準として各分位のOdds比を求めたところ、女性の腰椎骨量減少に対して、ルテイン第3分位・ビタミンC第3分位のOdds比は0.140 (95%信頼区間 0.026-0.753,  $p=0.0221$ )と有意に低かった。同様に女性の腰椎骨量減少に対して $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンが、また女性の大腿骨骨粗鬆症に対しても $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンが、ビタミンC3分位との掛け合わせにおいて、有意な相加効果を示した(図2)。

#### 4. 考察および結語

血清カロテノイドが2年後の骨密度に及ぼす影響について検討した結果、女性では血清 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン値が高い群では、2年後の骨粗鬆症/骨量減少発生リスクが低いことが示された。またカロテノイドとともにビタミンCを摂取することがカロテノイドの抗骨粗

鬆症作用を増強することが示唆された。心臓血管疾患<sup>10)</sup>や動脈硬化<sup>11,12,13)</sup>と骨粗鬆症との間には有意な関連が報告されており、加齢・喫煙・糖尿病などによる慢性的な過酸化状態が共通の背景要因と考えられている。本研究においてカロテノイドやビタミンCは中高年者の骨密度低下に予防的に働く可能性があると考えられた。(この研究の一部は果樹試験研究推進協議会の委託研究費によって行われた。)

\*文献

- 1) Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B. et al. : Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 293 (18) : 2257-2264, 2005.
- 2) Varenna, M., Binelli, L., Casari, S. et al. : Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. 86 (3) : 639-644, 2007.
- 3) Macdonald, H.M., New, S.A., Golden, M.H. et al. : Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: