

骨粗鬆症治療

JOURNAL OF OSTEOPOROTIC MEDICINE

特集

『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版』
を踏まえた今後の骨粗鬆症治療

12

vol.10 no.4
2011

連載

- ◎目で見えるBone Biology
- ◎EBM講座
- ◎画像診断教室
- ◎最新用語解説
- ◎骨粗鬆症Q&A
- ◎BONE Journal Club



連載「画像診断教室」より



先端医学社

骨粗鬆症治療開始をどのように判断するか

細井孝之*

骨粗鬆症の薬物療法における目的は骨粗鬆症性骨折の予防であり、骨折によるADLやQOLの低下を防ぐことである。このため、薬物療法は骨密度の低下以外の骨折リスクについても考慮して開始する。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版』では、骨粗鬆症の診断基準に合致する場合に加えて、骨量減少の場合でも特定の危険因子が備わっている場合には薬物療法を開始することが勧められた。2011年版ガイドラインの策定にあたり、既存脆弱性骨折の意義の見直しや骨量減少者における骨折リスク上昇因子についてFRAX®の利用方法も含めて検討が加えられた。

Key words 骨粗鬆症, 薬物治療, 骨折リスク, 骨量減少, 脆弱性骨折

はじめに

骨粗鬆症の定義は、1990年代の「低骨量と骨組織の微小構造の破綻によって特徴づけられる疾患」¹⁾から、「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」²⁾へと変遷した。この背景には、新規骨折の発症には骨密度とは独立した要因が確認されてきたことや、骨吸収阻害剤によって骨折リスクが低下する場合には、骨量増加の寄与度が比較的少なかったことなどがあげられる。一方、骨強度決定因子として骨量が占める役割が大きなものであることには変わりなく、骨量測定値は骨粗鬆症の診断において必要不可欠の臨床的パラメータである。

疫学的調査を含めた臨床研究によって得られたエビデンスをもとに、骨密度とは独立した骨粗鬆症による骨折

の危険因子が抽出され³⁾、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版』(以下、ガイドライン2006年版)⁴⁾における薬物療法開始基準にも反映された。

『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版』(以下、ガイドライン2011年版)⁵⁾の作成にあたり、さらに既存脆弱性骨折の意義の見直しや骨量減少者における骨折リスク上昇因子についてFRAX®の利用方法も含めて検討が加えられた。

薬物治療の対象を どのように考えるか

骨粗鬆症薬物治療の目的は骨折発生を予防し、QOLの維持・向上を目指す点にある。骨粗鬆症の治療薬はこの目的に沿って開発されてきた。これらの治療薬を有効に活用するためには治療対象者を適切に選定することが

*Hosoi Takayuki/国立長寿医療研究センター臨床研究推進部

表① 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年改訂版)

I. 脆弱性骨折あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨塩量値	脊椎X線像での骨粗鬆症化
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70~80%	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)

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。

(折茂隆ら, 2001⁶⁾より引用)

必要である。すなわち、骨折予防効果を有する薬剤を利用して骨折リスクを低減すべき集団をいかに特定するか、ということである。骨粗鬆症の診断基準⁶⁾をこのような薬物治療対象者の選定に用いることは当然考えられることであるが、骨脆弱性を規定する要因として、骨量の低下に加えてそれ以外の因子も考慮すべきであるということ踏まえ、ガイドライン2006年版⁴⁾では、診断基準とは別個に薬物治療開始基準が設けられた。

繰り返しになるが、骨粗鬆症と診断された患者には薬物治療が検討されるべきである。このことは、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としかえらることもできよう。また、薬物治療の成果としては、患者の骨折リスクを、少なくとも一般住民の骨折リスク程度にまで低下させることが求められる。

診断基準との関連

わが国で用いられている診断基準は、1996年の日本骨代謝学会診断基準をもとに作成された「原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年改訂版)」である(表①)⁶⁾。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査をもとにおこなわれたROC解析によって求められたものであり、骨粗鬆症性骨折、とくに椎体骨折のリスクが高まる骨量の閾値を示している。その値が若年成人平均値(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-2.5SD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。ここでいう脆弱性骨

表② 既存脆弱性骨折と新規骨折リスクとの関連

脆弱性骨折	新規骨折の相対リスク
全ての骨折	全ての骨折 閉経周期・閉経後女性 2.0(Klotzbuecher 2000) 全年齢女性・男性 2.2(Klotzbuecher 2000)
椎体骨折	椎体骨折(腰椎骨密度調整後) 男性 4.4 女性 2.95(Fujiwara 2003) 椎体骨折(年齢と大腿骨頸部骨密度で調整後) 男性 4.5 女性 3.2(Fujiwara 2003) 大腿骨近位部骨折(年齢と腰椎骨密度で調整後) 女性 5.16(Fujiwara 2003) 大腿骨近位部骨折(年齢と大腿骨頸部骨密度で調整後) 女性 2.91(Fujiwara 2003)

一般にYAM10%の差は新規骨折の相対リスク3~4倍に相当する

折とは、「低骨量」を呈するため軽微な外力で発症した骨折のことであり、あくまでも骨粗鬆症性の骨折をさしている。現在、後述するように、既存骨折を有することは独立した骨折リスクとして捉えられており、このことを診断基準にすでに取り込んでいたことは臨床的卓見であったともいえる。骨量が骨量減少のレベルであったとしても脆弱性骨折をすでに有していることは、骨粗鬆症レベルの骨量である場合と同等かそれ以上の骨折リスクをもつことであり、薬物治療の対象と考えられる。

脆弱性骨折の意義

脆弱性骨折を有する場合には、そのことによる骨折リスクの上乗せによって骨量減少のレベルでも骨粗鬆症と診断され、薬物治療の対象として考えられることは前項で述べた通りである。ガイドライン2011年版ではこの点についての見直しがおこなわれた。

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²³⁾。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補正をしたうえでも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(表②)。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歳以降の男性において、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

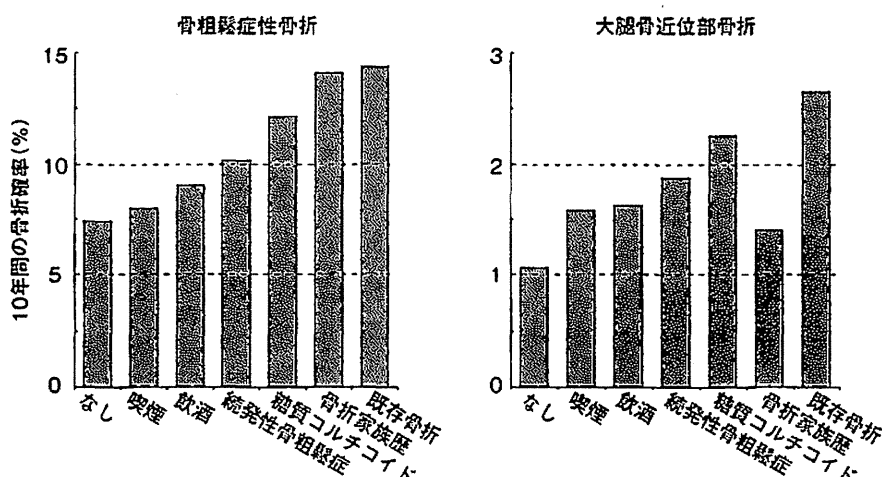


図1 危険因子別の10年間骨折確率
日本人65歳女性, BMI 23.4 kg/m²
(Fujiwara S et al, 2008⁷⁾より引用)

薬物治療を検討することがガイドライン2011年版では提案された。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%未満である時に薬物治療を検討することになった。なお、大腿骨近位部骨折と椎体骨折以外の骨折として掲げた骨折(5部位)に大腿骨近位部骨折を加えたものは、主要な非脊椎骨折として「non vertebral fracture six : non-vert 6」とよばれている。

脆弱性骨折以外の危険因子について

ガイドライン2006年版の作成にあたり、既存骨折以外の臨床的危険因子について検討された。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)。

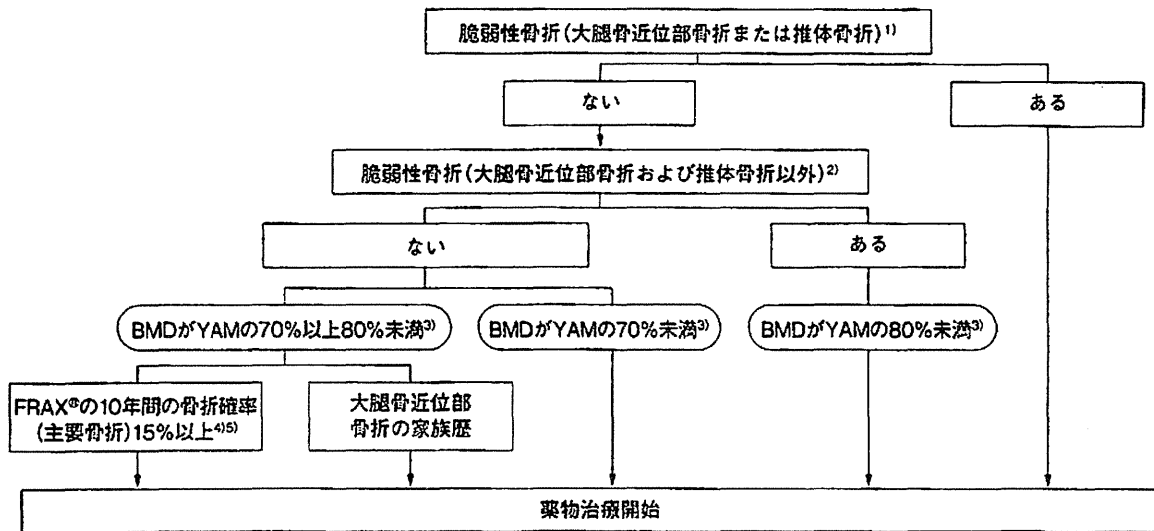
しかしながら、過度の飲酒や現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを1.5倍以上上昇させるものの、日本人に多い骨折である脊椎椎体骨圧迫骨折のリスク上昇はわ

ずかである一方、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(図1)⁷⁾。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、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、過度の飲酒や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をFRAX[®]を用いておこなうことが提案された。

FRAX[®]については他稿で詳述されているが、算出される骨折リスクの利用方法は、国や地域の特性を踏まえて決定されるべきであり、わが国においても検討が重ねられ、2009年および2010年に開催された日本骨粗鬆症学会で討議された。

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FRAX[®]を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。

まず、複数の医療機関において、ガイドライン2006年版に従って薬物治療を受けている骨粗鬆症患者の主要骨粗鬆症性骨折リスクを求めたところ、約15%であった。そこで、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%を採用することを提案



図② 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

- 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，現行の診断基準にもと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®の項目のうち関節リウマチ，糖質コルチコイド，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，これらの項目はすべて「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2011年版，2011⁵⁾より引用)

する。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もと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，関節リウマチ，糖質ステロイド，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，これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される。

以上の検討結果と，下記のFRAX®に関する検討結果をあわせた薬物治療開始の目安をフローチャートに示す(図②)。

おわりに

既存骨折の存在は重要な危険因子であるが，積極的に把握することを心掛けなければ見落としてしまうものである。身長の低下や円背・亀背といった身体所見やX線写真による胸椎・腰椎の椎体骨折の所見という身近な点が骨粗鬆症診療の重要な入り口になる。一方，これらの所見を見逃すことは，さらなる骨粗鬆症性骨折の予防を目指した薬物治療を開始する貴重な機会を逸することにもなる。骨粗鬆症性骨折リスクの把握とその活用について，さらなる啓発が必要である。



文献

- 1) Consensus development conference : diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94 : 646-650, 1993
- 2) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy : Osteoporosis prevention,

- diagnosis, and therapy. *JAMA* 285 : 785-795, 2001
- 3) Kanis JA : Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359 : 1929-1936, 2002
 - 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版, 東京, 2006
 - 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版, 東京, 2011
 - 6) 折茂隆ほか : 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
 - 7) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H *et al* : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int* 19 :429-435, 2008

INFORMATION FOR CONTRIBUTORS AND SUBSCRIBERS

Mebio

Graphic
Medical
Magazine

メヒオ
2012
May
Vol.29/No.5

5

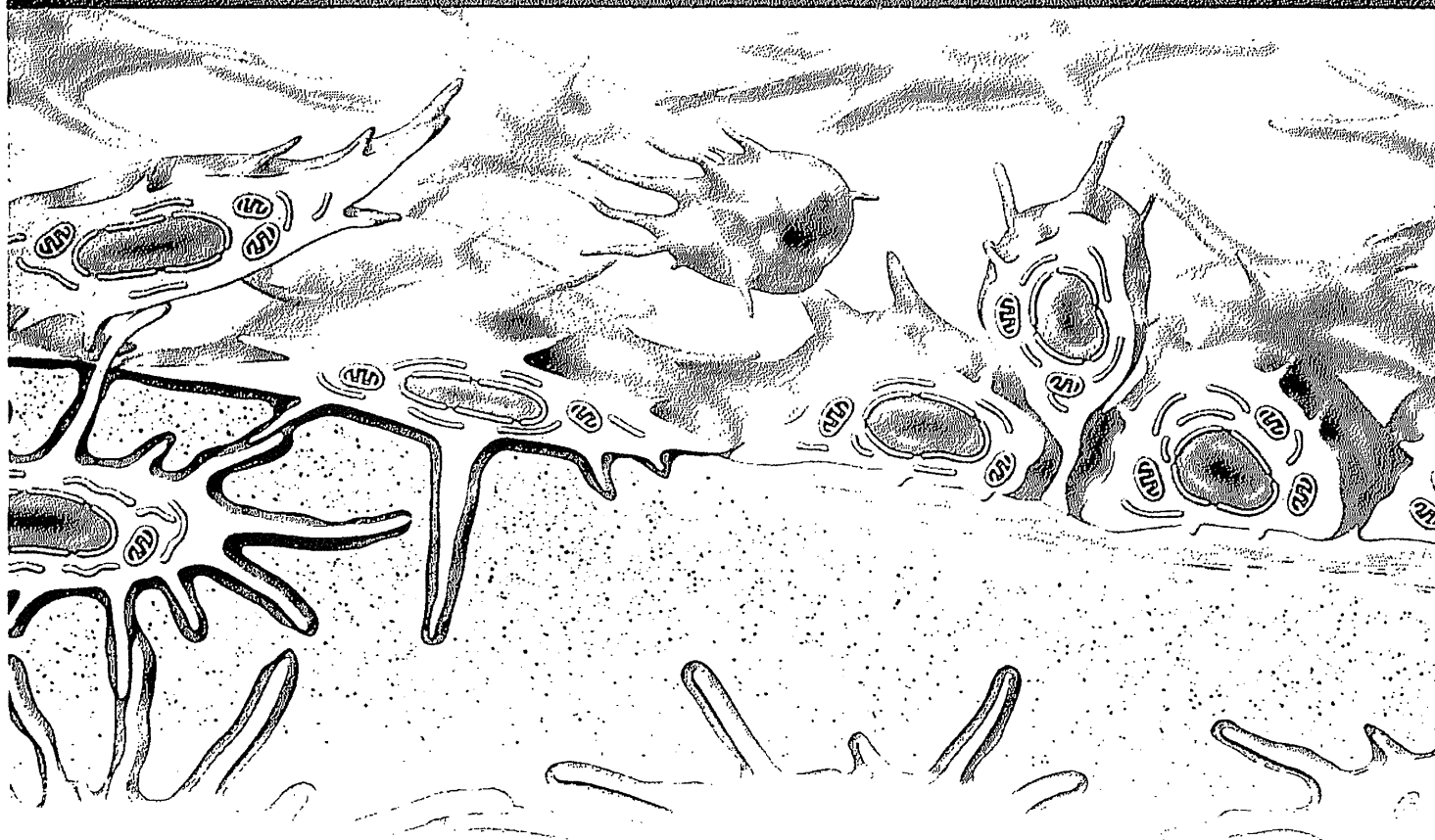
特集：**変わる骨粗鬆症治療** —内科医が知っておきたい 最新トピックから基本的知識まで—

企画：松本俊夫

<連載>

- Dr.Kの家庭血圧管理術! 血圧が下がらない本当の理由
- 医療と法

<http://www.medicalview.co.jp>



MEDICAL VIEW

骨粗鬆症の予防と 治療ガイドライン 2011年版

細井孝之 (国立長寿医療研究センター臨床研究推進部長)

Prologue

- ◎2011年版ガイドラインにおける改訂内容のうち、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の新たな局面を開く可能性がある事項である。
- ◎2011年版ガイドラインでは、閉経後女性および50歳以降の男性において、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提案された。大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性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。
- ◎既存骨折をもたない骨量減少者については、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、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合、それらおよび他の危険因子との重なり合いを踏まえた総合的な評価はFRAX®を用いて行うことが提案された。

◎ガイドライン改訂の経緯

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)のガイドライン」(ライフサイエンス出版)が最初のものである。このころは、まだEBMにもとづく診療ガイドラインは数少なく、「ガイドラインのガイドライン」が整備されつつあった時期であった。なお、1998年版の作成母体となったのは折茂 肇先生が研究代表者を務められた、厚生労働省の班研究であった。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図られた。2006年版では、各薬剤に関するまとめはもとより、非薬物療法、すなわち食事療法や運動療法についてもエビデンステーブルが整備され、それらにもとづく推奨グレードの提示もなされた。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、財団法人骨粗鬆症財団の3者から

- 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。
- ③DXAの新しい応用法 (HASやVFA) を紹介する。
- ④X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。
- ⑥FRAX[®]の活用方法を盛り込む。
- ⑦診断手順 (原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新規に保険適応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。

表1 主な改訂のポイント

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ことも特記されるべきことである。

このように骨粗鬆症のガイドラインは4年ごとの改訂がなされ、2006年版の発行後もさまざまな意見が蓄積し、2009年から改訂の準備作業が開始された。その後も新しい薬剤の実用化、原発性骨粗鬆症の診断基準や骨代謝マーカーの利活用に関するガイドラインの改訂作業が進行しているという日進月歩の状況下における作業となった。

今回の改訂作業も、上記3団体からの代表からなる、学際的な委員会が立ち上げられ、折茂 隆委員長、中村利孝副委員長のもと、作業が進められた。今回、筆者は作成委員としての立場に立ち、事務局長としても作成作業に参画させていただいた。

今回の改訂版²⁾においては、2006年版ガイドライン発表以来蓄積されてきたエビデンスの蓄積を反映すべく、①骨質に関する研究成果の紹介、②FRAX[®]の活用を含めた薬物治療開始基準の見直し、③生活習慣病と骨折リスクに関する情報提供、④新規に保険適応を受けた薬剤と骨代謝

マーカーの記載、などが行われることになった。これらの内容については、2009年と2010年の日本骨粗鬆症学会総会シンポジウムで討議され、パブリックオピニオンを得ながら作業が進められた。委員会による執筆者と査読者の選定、複数回にわたるreviseを経て最終稿が決定された。そして、2011年11月20日に開催された日本骨粗鬆症学会総会シンポジウムでガイドライン改訂の経緯と概要について改めて報告され、最終的なパブリックオピニオン取得の機会となった。このシンポジウムでは①用語の整理と統一、②薬剤に関する記載の標準化、③薬剤の推奨テーブル作成、④骨粗鬆症薬物治療開始基準、などに重点をおいて内容が確認された。

🐦 主な改訂のポイント

今回の改訂作業では、表1に示した12項目について検討された。

これらのなかでも、⑤の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の新たな局面を開く可能性がある事項である。脆弱性骨折が存在することの意義を骨折リスク評価

の点から捉え直し、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。この点に関する検討作業において原発性骨粗鬆症診断基準委員会との連携をもって議論が進められた意義も大きく、近い将来の改訂版診断基準との整合性がとられることも期待されている。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[®]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ている点も今回の改訂版における特徴である。

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、今後も新しい薬剤の実用化は進み、次のガイドライン改訂時にはさらなる拡充が予想される。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。薬剤の「総合評価」は行わないこと、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したこと、などさまざまな工夫が凝らされている。

● 薬物治療開始基準の 考えかたと改訂のポイント

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、このような患者を選別するための1つの方法によって定められた骨粗鬆症の診断基準があてはまる患者については、薬物治療の対象として考えることができる。一方、骨脆弱性を規定する要因として、骨量の低下に加えてそれ以外の因子も考慮すべきであるということを踏まえ、骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン2006年

版では診断基準とは別個に薬物治療開始基準が設けられた。この背景にある考えかたは、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というものである。

わが国の骨粗鬆症診断基準

わ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行われたROC解析によって求めたものであり、骨粗鬆症性骨折、特に椎体骨折のリスクが高まる骨量の閾値を示している。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-2.5SD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。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有している」軽微な外力で発症した骨折であり、あくまでも骨粗鬆症性の骨折を指している。

脆弱性骨折を有する場合の薬物治療開始基準

脆弱性骨折を有する場合はそのことによる骨折リスクの上乗せによって骨量減少のレベルでも骨粗鬆症と診断され、薬物治療の対象として考えられることは前項で述べたとおりである。2011年版のガイドラインではこの点についての見直しが行われた。

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補正をしたうえでも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歳以降の男性において、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。

その他の骨折危険因子

既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について、2006年版の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、過度の飲酒や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、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、既存骨折を持たない骨量減少者については、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、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合、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はFRAX®を用いて行うことが提案された。

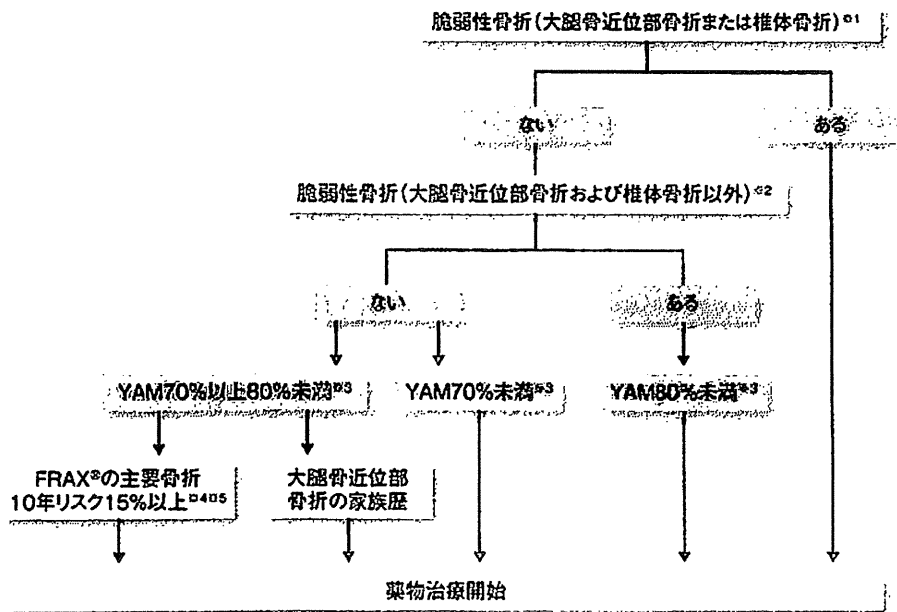
FRAX®を薬物治療開始の目安として利用する

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FRAX®を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歳台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®の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、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、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される(図1)。

おわりに

原発性骨粗鬆症の罹患率が上昇してくる閉経後女性や50歳以上の男性は、いわゆる生活習慣病の罹患率が高まる年代でもある。生活習慣病自体による骨折リスクの上昇が近年注目されており、とくに糖尿病や慢性腎臓病による骨折リスクの上昇については臨床的な知見が蓄積されてきた。日本骨粗鬆症学会では、現時点の情報を「生活習慣病関連骨折リスクに関する診療ガイド」としてとりまとめた³⁾。ガイドライン2011年版でも、生活習慣病における骨脆弱性の亢進と骨折リスクの上昇について情報が提供された。



- ①：脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折または椎体骨折)とは、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：脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外)とは、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®の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、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、これらの項目はすべて「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のガイドライン2006年版では、脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は骨粗鬆症診断基準とは別に定めるとしている。すなわち、「YAM70%以上80%未満の閉経後女性および50歳以上の男性」、いわゆる骨量減少症の範疇であっても、以下のような骨折危険因子がある場合は、薬物治療を開始するとしている。

骨折危険因子(以下のいずれか1つを有する場合、骨折のリスクを約2倍に上昇させる)

- ①過度のアルコール摂取(1日2単位以上)：2単位のアルコールは、日本酒換算で約2合。アルコールの1単位は、約20gの純アルコールを含む酒類の量。
- ②現在の喫煙
- ③大腿骨頭部骨折の家族歴

図1 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

このほかにも表1に示したようにさまざまな改訂がなされているが、誌面の限りもあり、触れることができない。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

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(編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006.
- 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. 東京: ライフサイエンス出版; 2011.
- 3) 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). 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド. 東京: ライフサイエンス出版; 2011.

CLINICAL CALCIUM

6

特集

「骨粗鬆症の予防と治療 ガイドライン2011」 をめぐって

2012
Vol.22 No.6

[特集ゲスト編集]

折茂 肇

公益財団法人骨粗鬆症財団 理事長

連載

- ・ Calcium Pros and Cons 〈18〉 (最終回)
SSBT (severely suppressed bone turnover) は
非定型大腿骨骨折に関与するか？
- ・ 注目の海外文献 (2)

大内尉義

東京大学大学院医学系研究科
加齢医学講座教授

三木隆己

大阪市立大学大学院
医学研究科老年内科学教授

松本俊夫

徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部
生体情報内科学教授

Ⓢ 医薬ジャーナル社

FRAX[®] のわが国での活用

細井 孝之*

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」において、薬物治療開始基準の一部にFRAX[®] (WHO Fracture Risk Assessment Tool) が取り入れられた。すなわち、脆弱性骨折の存在や骨密度測定値によって骨粗鬆症とは判定されない骨量減少の状態でも、骨折リスクが高まっている場合を逃さないために、主要骨粗鬆症確率（10年間）が15%を超えている場合には、薬物治療が開始されることが提案された。ただし、その運用にあたっては、75歳以上では用いないことや50歳代を中心とする世代においては注意を払うことも明記された。また、あくまでも骨量の評価をした上で適用するものであり、スクリーニングの手段としてFRAX[®]を用いるのではないことにも留意すべきである。

Aim of the Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis (2011 edition).

Clinical application of FRAX[®] in Japan.

Department of Clinical Research and Development, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan.

Takayuki Hosoi

FRAX[®] is a fracture risk assessment tool developed by WHO working groups. Ten-year risks for major osteoporotic fractures or hip fracture can be calculated with FRAX[®]. It has been discussed how to utilize FRAX[®] in the clinical settings in Japan. It was necessary to recognize the performance and limitation of this tool. In the Japanese guideline for prevention and treatment of osteoporosis 2011, a threshold of 10-year risk for major osteoporotic risk was proposed for the patients with osteopenia. It is emphasized that this is the proposal to use FRAX[®] in addition to the result of bone mineral density measurement and is not the proposal to use FRAX[®] as a screening tool. The way to utilize FRAX[®] as a screening tool should be investigated further.

はじめに
骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインの改訂作業

において、WHOの骨折リスク評価ツールである
FRAX[®] (WHO Fracture Risk Assessment Tool)

*国立長寿医療研究センター臨床研究推進部・部長（ほそい・たかゆき）

をどのようにわが国で活用するかに関する検討は主要な課題の一つであった。骨粗鬆症財団や日本骨粗鬆症学会等における調査研究の結果も踏まえた検討結果は、日本骨粗鬆症学会の学術集でも活発な議論の対象となった。ここでは、FRAX[®]のわが国における活用について、その経緯も踏まえて述べていきたい。

骨折リスク評価の意義

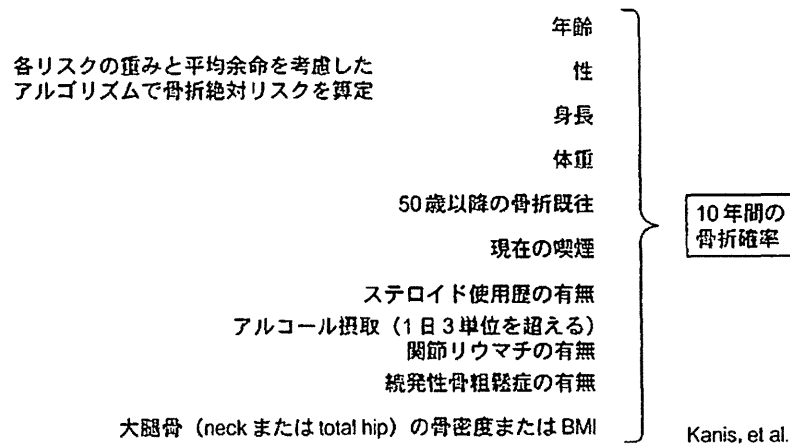
骨粗鬆症は、骨量の低下が骨微細構造の劣化を介して骨脆弱性をもたらされた状態と定義とされていたが、骨強度の規定因子として「骨の質」も重要な役割を果たしていることが明らかにされ、疾患概念の変容にもつながった。現時点では骨粗鬆症とは、骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進

し、骨折危険率の増大した疾患と定義されている¹⁾。骨粗鬆症の合併症である骨折の発症を予防することは、骨粗鬆症の予防と治療における最大の目標である。一方、骨折が発症しなければ何の症状ももたらさない。このため合併症としての骨折発症のリスクを具体的に把握し、その軽減を図ることの重要性を、患者のみならず、医療者の側も共有することが必要である。

FRAX[®]は、脆弱性骨折発症の確率を算出する計算方法の一つであり、わが国においてもその活用方法について検討されてきた。

FRAX[®]の特徴と課題

Kanis によって率いられた WHO の国際共同研究グループは、総数 6 万人にも及ぶ大規模な前向



The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool.

www.shef.ac.uk/FRAX

図1 FRAX[®]; WHOのFracture Risk Assessment Tool

このプログラムに掲載されている、脆弱性骨折の発症にかかわるさまざまな危険因子のうち独立して寄与する12の因子について入力すると、今後10年間にわたり大腿骨近位部ならびに4つの主要骨粗鬆症性骨折(脊椎、上腕骨、前腕骨、大腿骨頸部)の絶対骨折発生確率(%)が得られる。

BMI: body mass index

(文献3より)

FRAX[®]: WHO Fracture Risk Assessment Tool (WHO 骨折リスク評価ツール)

きコホートをを用いて、脆弱性骨折の10年間に
 ける確率を算出するアルゴリズムを作成した²⁾。
 この国際共同研究グループには、わが国を代表す
 る大規模コホートをもつ藤原が参加し、全体の成
 果に寄与したのみならず、日本人についてのプロ
 グラムを得ることにつながった³⁾。「fracture risk
 assessment tool」に由来するFRAX®と呼ばれ
 る、このプログラムに掲載されている脆弱性骨折
 の発症にかかわるさまざまな危険因子のうち独立
 して寄与する12の因子について入力すると、今
 後10年間にける大腿骨近位部ならびに4つの
 主要骨粗鬆症性骨折(脊椎、上腕骨、前腕骨、大
 腿骨頸部)の絶対骨折発生確率(%)が得られる
 (図1)。

このプログラムはウェブ上で公開されている⁴⁾
 (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) (図2)。
 このホームページ上で、日本人用のFRAX®を選

択して用いることができる。計算される2つの確
 率は、hip fracture (=大腿骨近位部骨折)の10
 年骨折確率とmajor osteoporotic fracture (=主
 要骨粗鬆症性骨折)の10年骨折確率である。こ
 こでの主要骨粗鬆症性骨折は、臨床椎体骨折(疼
 痛を主体とする臨床症状を伴うもの)、前腕骨遠
 位端骨折、上腕骨近位部骨折、大腿骨近位部骨折
 の4つのみをさす。つまり、形態学的椎体骨折は
 骨折確率の対象外である。

このツールで骨量測定値を入力する場合は、大
 腿骨頸部の骨量のみが入力可能である。さらに、
 その測定値は、米国国立衛生研究所のデータベ
 ス値(NHANES)に変換したものであることが原
 則的として必要であった。2009年になり、骨量
 の入力方式については改善がなされ、主要な機種
 を選択したのちに、測定値を入力すると自動的に
 NHANES換算が行われるようになった。一方、

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: 日本	名位ID: <input type="text"/>	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: <input type="text"/> * 誕生日: <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	10. 脆弱性骨粗鬆症 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
2. 性別 <input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	11. アルコール摂取(1日3単位以上) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
3. 体重(kg) <input type="text"/>	12. 大腿骨頸部BMD(g/cm ³) <input type="text"/> [DXAを選びなさい] <input type="text"/>	<input type="button" value="取り消し"/> <input type="button" value="計算する"/>
4. 身長(cm) <input type="text"/>		
5. 骨折歴 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
6. 既往の大腿骨近位部骨折 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
7. 現在の喫煙 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
8. 経口コルチコイド <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
9. 降卵リワマチ <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		

図2 FRAX®計算ツール

日本人用のFRAX®を選択して用いることができる。

(FRAX®ホームページより)

NHANES: 米国国立衛生研究所のデータベース値

骨量測定をしない場合、または施設に骨量測定装置がないためなどで測定ができない場合には、骨量測定値の部分の部分を空欄にしておくことによって、患者の body mass index (BMI) と年齢から算定される骨量測定値をアルゴリズム内でいわば「代用」して、骨折発生率が算定される。

FRAX®を用いる場合の留意点

FRAX® は骨折リスク評価を確率で求める画期的なものであるが、ここでは留意すべき点について考えてみたい。

まず、FRAX® のホームページにはいくつかの注意事項が述べられている。すなわち、骨折歴については、その頻度や重症度が反映されていないこと、喫煙・アルコール・糖質ステロイドについてはその用量の多寡が問われていないこと、関節リウマチについてはその重症度や治療内容が反映されていないこと、などである。

また、先にも述べたように FRAX® が示す「主要骨粗鬆症性骨折」は脊椎、前腕骨、上腕骨、大腿骨近位部骨折であり、すべての骨粗鬆症性骨折を含んでいないことも留意する必要がある。また、椎体骨折は「臨床骨折」であり、X線写真上での形態変化で診断される形態骨折 (morphometrical fracture) ではない点もあわせて考えると、このツールによって算定される主要骨粗鬆症性骨折のリスクは、実際よりも低くなる傾向にあると言える。

また、FRAX® の危険因子として含まれていない重要な骨折危険因子が存在することも指摘されており、ビタミンD不足、転倒、身体活動度、骨代謝マーカー、骨粗鬆症の治療歴、骨代謝に影響を与える薬剤なども挙げられている⁵⁾。

欧米各国においては、この「10-year fracture risk」を用いた骨粗鬆症診療ガイドラインが策定

されつつある。米国骨粗鬆症財団 (NOF) のガイドラインでは、大腿骨頸部骨折については3%、4主要骨粗鬆症性骨折については20%を薬物治療開始の目安にしている⁶⁾。ここでは、FRAX® の計算に続発性骨粗鬆症 (の一部) の有無も含まれている。実際、NOF の指針のように、osteopenia で主要骨折リスク20%を上回るケースは、関節リウマチや糖質ステロイド使用などの場合などに限られてくることが画面上のシミュレーションで確かめられる。

FRAX® の入力における続発性骨粗鬆症については、骨量の減少を介して骨強度を低下させる疾患のみがリストアップされている (表)。このことは、大腿骨近位部の骨密度を入力した場合には、「続発性骨粗鬆症」の項目自体が「inactivate」されることにも反映されている。一方、続発性骨粗鬆症にはステロイド骨粗鬆症のように「骨質」の劣化を介して骨強度を低下させる疾患もあると考えられる。また、ステロイド骨粗鬆症 (FRAX® においては、糖質ステロイド骨粗鬆症) と関節リウマチは、続発性骨粗鬆症のリストとは別個にそれぞれが独立したチェック項目になっている。

表 FRAX®における続発性骨粗鬆症の記載

FRAX®の入力における続発性骨粗鬆症については、骨量の減少を介して骨強度を低下させる疾患のみがリストアップされている。

続発性骨粗鬆症

患者に、骨粗鬆症と強い関係がある疾患があれば、「はい」を入力してください。この疾患には、1型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病)、成人での骨形成不全症、長期にわたり未治療であった甲状腺機能亢進症、性機能低下症あるいは早発閉経 (45歳未満)、慢性的な栄養失調あるいは吸収不良およびないしは慢性肝疾患が入ります。

(FRAX® ホームページより)

BMI : body mass index, NOF : 米国骨粗鬆症財団

薬物治療開始基準の考え方と診断基準

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治療の対象とすべきであり、このような患者を選別するための一つの方法によって定められた骨粗鬆症の診断基準が当てはまる患者については、薬物治療の対象として考えることができる。一方、骨脆弱性を規定する要因として、骨量の低下に加えてそれ以外の因子も考慮すべきであるということ踏まえ、「骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン2006年版」では、診断基準とは別個に薬物治療開始基準が設けられた⁷⁾。この背景にある考え方は、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というものである。

わ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⁸⁾。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査をもとに行われたROC解析によって求められたものであり、骨粗鬆症性骨折、特に椎体骨折のリスクが高まる骨量の閾値を示している。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-2.5SD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。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有している」軽微な外力で発症した骨折であり、あくまでも骨粗鬆症性の骨折をさしている。

1. 脆弱性骨折による骨折リスクの上昇

脆弱性骨折を有する場合は、そのことによる骨折リスクの上乗せによって骨量減少のレベルでも骨粗鬆症と診断され、薬物治療の対象として考えられることは前項で述べたとおりである。2011

年版のガイドライン⁹⁾では、この点についての見直しが行われた。

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補正をした上でも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歳以降の男性において、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、骨量減少(osteopenia)レベルの骨量、すなわちYAMの80%未満である場合に薬物治療が勧められることになった。

2. 脆弱性骨折以外による骨折リスクの上昇とFRAX®

既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について、2006年版の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、薬物治療を検討すること

YAM: young adult mean (若年成人平均値)

が提唱された(男女とも50歳以上)。

しかしながら、過度の飲酒や現在の喫煙は、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、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、既存骨折を持たない骨量

減少者については、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、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合には、それらおよび他の危険因子との重なり合いを踏まえた総合的な評価はFRAX[®]を用いて行うことが提案された。

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

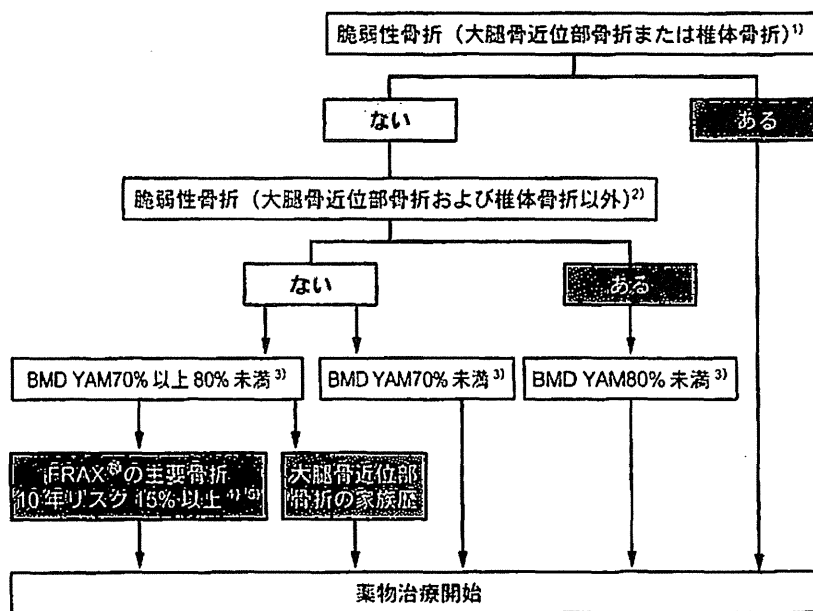


図3 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」では、薬物治療の開始基準についてフローチャートが掲げられている。

- ¹¹ 脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折または椎体骨折)とは、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。
- ²² 脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外)とは、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。
- ³³ 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。
- ⁴⁴ 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。
- ⁵⁵ 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[®]の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、続発性骨粗鬆症に当てはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される。
FRAX[®]: WHO Fracture Risk Assessment Tool, YAM: young adult mean
(文献9より)