

表3 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

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、骨評価の結果が上記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

YAM: 若年成人平均値(20~44歳)

(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), 日骨代謝誌 18: 76, 2001より引用)

dualenergy X-ray absorptiometry (DXA) による測定は、この部分に圧迫骨折や変形性変化がすでに存在する場合は参考値にとどめるか、むしろ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による測定値を使用すべきである。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は、測定部位の骨折によるデータの変動はない。

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(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」と診断する(表3)。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。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有していて」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。現在、後でも述べるように、既存骨折を有することは独立した骨折のリスクとしてとらえられており、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。

なお、現在の診断基準は骨粗鬆症のうち「原発性」に対するものであり、さらに年齢層ごとに設定されたものではない。年齢が高まるにつれて同

一の骨量を有していても骨折発生率が高くなることが知られている。骨折予防を目的とする骨粗鬆症の治療方針決定においては、上記の診断基準に加えて、ほかの骨折危険因子を考慮することが勧められている。

2. 骨代謝マーカーの活用

骨では骨吸収と骨形成の両方が常に進行している。このことによって古い骨が新しい骨のおきかわり、そ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伴っ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、特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ホスファターゼ(TRACP)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ホスファターゼ(BAP)、オステオカルシンなどがある。さらに最近、低カルボキシル化オステオカルシン undercarboxylated osteocalcin (ucOC) や酒石酸耐性酸ホ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

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。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。最近では骨代謝亢進状態が骨粗鬆症性骨折の独立した危険因子であることが注目されており、「骨質」の指標としての骨代謝マーカー活用が期待される。

3. 薬物治療の開始基準

骨粗鬆症薬物治療の目的は骨折発生を予防し、QOLの維持・向上を目指すところにある。先に述べた骨粗鬆症の診断基準に合致する場合は薬物治療対象者として考えるべきである。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り、骨粗鬆症レベルの骨量ではない場合でも、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ろう。

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ることは先に述べた通りであり、薬物治療の対象として考えられるが、2011年版のガイドラインでは脆弱性骨折がすでに存在することによる骨折リスクの上昇について見直しが行われた。その結果、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。これはこれらの骨折を有することが骨量測定値とは独立して、4~5倍にも達する骨折リスクの上昇をもたらすためである。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はそれらおよびほか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[®]を用いて行うことが提案された。

FRAX[®]はWHOによって行われた国際的な疫学調査をもとにして作成された、前向き10年間の骨折確率を算出するプログラムであり、URL上で利用することができる。算出される骨折確率(%/10年)は主要骨粗鬆症性骨折(臨床椎体骨折、大腿骨近位部骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折の合計)の確率と大腿骨近位部骨折の確率である。算出される骨折リスクの利用方法は、国や地域の特徴を踏まえて決定されるべきであり、わが国においても日本骨粗鬆症学会を中心に検討が重ねられた。

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%を採用することを提案する。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

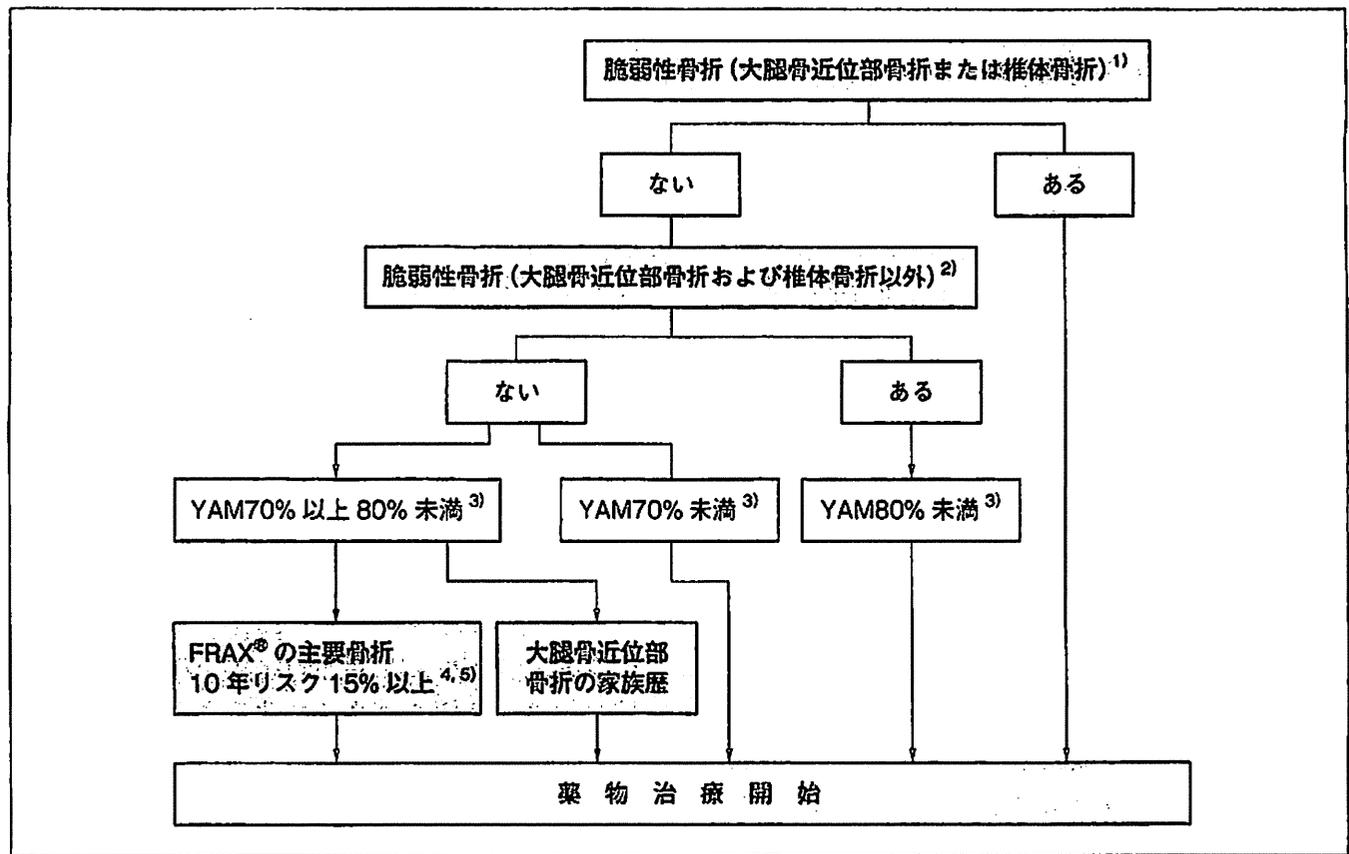


図2 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

- 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指す。
- 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指す。
- 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) この薬物療法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ガイドライン2011年版より改変引用)

用される。

以上の検討結果と次に示すFRAX®に関する検討結果を合わせた薬物療法開始の目安をフローチャートに示す(図2)。

4. 薬物療法開始後の注意

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、骨吸収抑制薬による効果も検出できないことが多い。骨吸収抑制薬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(例1年ごと)に撮影して検討する必要がある。

骨粗鬆症

科

国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長

細井孝之

骨粗鬆症の予防と治療の意義

高齢者人口が増加の一途をたどる現在、加齢とともに頻度が増加する疾患の予防と治療の重要性は増している。骨粗鬆症はそのような疾患として代表的なものの一つである。骨粗鬆症は骨強度が低下する全身性の疾患であり、つまずいて転ぶ、尻もちをつくなどといった軽微な外力でも骨折をおこしやすくする疾患である。さらに、明らかなきっかけはなく、気が付かないうちに発生する骨折として脊椎の圧迫骨折（椎体骨折）もある。骨強度が低下する疾患は多数存在するが、わが国における骨粗鬆症患者の数は一二〇〇万人とも一三〇〇万人ともいわれている。骨粗鬆症によって引き起こされる骨折は、介護度の上昇やいわゆる寝たきりの原因になりうるのみならず、生命予後をも悪

化させる可能性を秘めている。

骨の構造とライフサイクル

骨粗鬆症はなぜ閉経後女性に多いか

骨は物理的な構築物であるのみならず、カルシウム代謝に関わる重要な器官としても機能している。さらに骨に内包される骨髓は造血の場でもある。これらの機能を果たすために骨は強固な組織でありつつも動的な組織であることが求められる。これらの点から、骨において常に骨吸収（古い骨が壊されること）と骨形成（新しい骨が作られること）の両方が進行していることは極めて合目的ともいえる。また、物質としての骨の成り立ちには「鉄筋コンクリート」にもなぞらえられる。つまり、鉄筋に相当するものがコラーゲンというたんぱく質であり、コンクリートに相当するものがカルシウムである。

骨は「カルシウムの塊」というイメージがあるが、容積としては、「鉄筋」と「コンクリート」の割合はほぼ一対一であるといわれている。さらに「鉄筋」は三本のコラーゲン分子が寄り集まってできており、鉄筋同士が互いに分子間結合している。

ヒトの成長期には骨形成が骨吸収を上回り、骨のサイズとともに骨密度も上昇する。この上昇は二〇歳ごろまで続きその後は閉経前までの期間は安定する。女性が一五〇前後に到達する閉経の後は骨密度の急激な減少が進む。これは閉経に伴う女性ホルモンの急激な減少によって骨吸収が亢進し、骨形成を上回るためである。一方男性にはこのように大きな骨密度の変化がないため、加齢に伴う骨密度の減少は女性に比べて緩徐であり、骨粗鬆症の罹病率ならびに骨粗鬆症性骨折の発生率も低い。

骨粗鬆症による骨折とは

骨粗鬆症は全身的な骨代謝疾患ではあるが、それによって引き起こされる代表的な骨折は脊椎の圧迫骨折（椎体骨折）、前腕骨遠位端骨折（手首の骨折）、上腕骨

近位端骨折（腕の付け根の骨折）、大腿骨近位部骨折（太ももの付け根の骨折）である。

椎体骨折は最も頻度が高いものであり、七〇歳台の女性ではほぼ三人に一人が一つ以上の椎体に骨折を認める。椎体骨折には、X線写真上の変形を認めるものの疼痛を伴わない「形態学的骨折」と疼痛を伴う「臨床骨折」の二群に分けることができる。前者の頻度は後者の約三倍といわれている。形態学的骨折であっても骨の脆弱性を背景に発症しているため、同性、同年齢であってもそれを有している者はない者に比べてその後の骨折発生リスクが高い。このため、この骨折を含めた初発骨折の予防が重要である。

大腿骨近位部骨折の頻度は七〇歳以降急速に増加する。二〇〇七年までの二〇年間にわたって五年ごとに行われた全国調査によると、この一五年間をみてもその発生数は約二倍に増加しており二〇〇七年度には男女合わせて約一五万例に達した。その発生状況については大きな男女差があり、女性の頻度は男性の約三倍である。

骨粗鬆症の診断

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の委員会が定めた「原発性骨粗鬆症の診断基準二〇〇〇年版」である。このタイトルが示すように、この診断基準は原発性骨粗鬆症に関するものであり、続発性骨粗鬆症や骨粗鬆症以外に低骨量を来す疾患には適用されない。このため、これらに関する鑑別診断と除外診断がまず必要である。

続発性骨粗鬆症の原因は多岐にわたるが、大きく分けて疾患に関連するものと、薬剤に関連するものと二つ考えることができる。前者としては、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、性腺機能不全、クッシング症候群などの内分泌疾患、関節リウマチ、糖尿病（I型、II型とも）、慢性腎疾患（CKD）、胃切除後吸収や不良症候群などが代表的なものである。薬剤としてはステロイド薬（この場合は糖質グルココルチコイド）が最も重要であるといえるが、その他にも、乳がんや前立腺がんを用いられる性ホルモン低下療法治療薬も続発性骨粗鬆症の原因になりうる。また、続発性骨粗鬆症の他にも低

骨量をきたしうる疾患として骨軟化症、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、脊椎血管腫、化膿性脊椎炎などの疾患がある。これらは頻度が高い疾患ではないが、骨粗鬆症の診療をする上で念頭においておくべきものである。これらの疾患や状態がある場合には、厳密には原発性骨粗鬆症の診断基準を当てはめることはできないが、骨脆弱性の目安としては活用すべきであろう。

さて、原発性骨粗鬆症の診断基準にあてはまる骨量は、既存脆弱性骨折がない場合は若年成人平均値（二〇〜四四歳の平均値。Young adult meanを略してYAMという）の七〇%未満で骨粗鬆症と診断する。また、YAM八〇%未満でも脆弱性骨折（軽微な外力で起こった骨折）がある場合は骨粗鬆症と診断する。YAM七〇%以上八〇%未満は骨量減少（Osteopenia）と判定され、八〇%以上の骨量は正常と判定される。骨量の測定部位としてはDXA（dual energy X-ray absorptiometry）による腰椎または大腿骨近位部が勧められるが、この測定装置がない場合や、測定装置があっても当該部位に変形等の

測定値に影響を与えうる状態がある場合は、前腕骨のDXA、第二中手骨のMD法による測定値も用いることができる。MD法はわが国で開発されたものであり、DIP法とCXD法があり、X線フィルム上の画像の濃さを測定するものであったが最近フィルムを使わずに測定できるDIPも実用化された。なお、皮質骨と海綿骨の割合等によって、部位ごとに測定値の特徴があることは知っておく必要がある。

また、踵骨を超音波を用いて測定するQUS (quantitative ultrasound sonography) はわが国において汎用され、機種間の測定値に互換性を持たせる作業も進められたが、測定値に対して骨粗鬆症の診断基準を当てはめることはできず、少なくとも現時点ではスクリーニングに用いるものと位置付けざるを得ない。

骨量測定に加えて、あるいはそれ以上に重要なことは脆弱性骨折を既に起こしているか否かの判定である。このためには主要な骨粗鬆症性骨折について医療面接で情報を得るとともに、胸椎と腰椎の前後と左右二枚ずつのX線写真を用いて

椎体骨折が存在するか否かについて確認することが欠かせない。

以上のように骨粗鬆症の診断は鑑別診断と除外診断の上で骨の評価を行うことよってなっていたっている。

骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症治療の目的は骨粗鬆症による骨折を防ぐことである。このためには、骨強度を増加させるとともに、転倒・転落の予防も欠かせない。また、薬剤による治療を行う場合でも、栄養や運動といった生活習慣の改善も継続することが必要であり、これらは「基礎治療」とも言える。

さて、骨粗鬆症の治療薬は大きく骨吸収抑制薬、骨形成促進薬、栄養学的な薬剤、に分けて考えることができる。骨吸収抑制薬としては、ビスホスホネートやSERM (選択的エストロゲン受容体作動薬、selective estrogen receptor modulator) がある。特に前者のうちいくつかについては骨折予防効果に関するエビデンス (科学的根拠) が豊富であり、第一線の薬剤と言える。ただし、口腔内の衛生状態が悪い場合や歯周疾患が併存する場合、

口腔内の外科的処置といった危険因子が背景にある場合には顎骨壊死のリスクが高まる可能性がある。最近骨形成促進薬としてテリパラチドが実用化された。これは副甲状腺ホルモン (八四のアミノ酸からなる) の活性部分 (一一三四) のみからなる蛋白質であり、毎日自分で注射するものと週に一回医療機関で注射してもらうものがある。どちらも二年間のみという使用期限があるが、「重症」の骨粗鬆症治療には朗報となった。

栄養学的な薬剤には活性型ビタミンD 3 (アルファカルシドール、ロカルトロール、エルデカルシトール)、ビタミンK 2 (メナテトレノン) があり、単独または骨吸収抑制薬との併用で利用される。おわりに

紙面の関係で骨粗鬆症の全てを網羅することはできなかつた。最近「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン二〇一一年版」が刊行された (筆者が作成委員会の事務局長)。最新のエビデンスがまとめられているので参照していただければ幸いである。

骨粗鬆症の 予防と治療ガイドライン

2011
年版

国立長寿医療研究センター臨床研究推進部 部長 細井 孝之

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年に発表された「骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン」¹⁾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図られた²⁾。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年版の発行後さまざま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³⁾の発行に至った。

主な改訂のポイント

今回の改訂作業では、以下の12項目について検討された(順不動)。

- 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(hip structural analysis)やVFA(vertebral fracture assessment)]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[®]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、顎骨壊死(BRONJ)、大腿骨転子下・骨幹部非定型骨折についても触れる。
- 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(骨代謝マーカー検討委員会との連携)。
- ⑫ 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会との連携。

これらの中でも⑤の骨折リスク評価と薬物治療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。ここで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。また、骨折リスク評価という点では、骨粗鬆症性骨折の10年以内発生確率を計算する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、今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、日常診療の中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

骨脆弱性が充進し、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ポリシーが確認された。

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年度改訂版)」⁴⁾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。

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「骨量減少」（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）。



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。Osteoporos Jpn 6(2)：205-253, 1998
- 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2006年版。東京、ライフサイエンス出版、2006
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団）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
- 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）。日骨代謝誌 18(3)：76-82, 2001

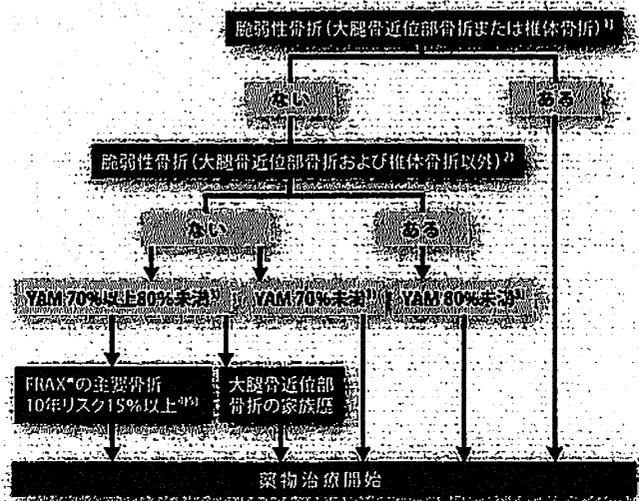


図 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

- 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指す。
- 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指す。
- 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。
- 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。

（文献3）より引用

骨折リスク評価ツール「FRAX®」の日本人への応用

取材協力 ■ 細井 孝之 (独立行政法人国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長)

骨粗鬆症は骨折リスクが増大した状態であり、骨密度低下以外にも多様な骨折危険因子が存在する。脆弱性骨折発症を予防するためには、個人の骨折リスクを総合的に評価することが必要になる。そのためのツールとして注目されているのが「FRAX®」である。FRAX®は臨床的な危険因子を評価して、10年間の個人の骨折確率を算出するアルゴリズムだ。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版』(日本骨粗鬆症学会/日本骨代謝学会/骨粗鬆症財団)では、骨量減少の場合に「FRAX®の主要骨粗鬆症骨折確率15%以上」が薬物治療開始基準として新たに加えられた。FRAX®の日本導入に向けての調査研究を行ってきた細井孝之氏に、FRAX®活用のポイントについて伺った。



2006年版ガイドラインで示された骨折予防に力点を置いた薬物治療開始基準

骨粗鬆症は「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」と定義されており、合併症としての脆弱性骨折の発症を予防することが骨粗鬆症治療の最大の目標である。そのためには個人の骨折発症のリスクを評価することが不可欠になる。

従来、骨粗鬆症の治療は骨密度を中心とした基準で行われてきたが、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」では、診断基準とは別に薬物療法の開始基準が定められ、骨量減少レベル(YAM70%以上80%未満)でも飲煙や喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴といった骨量や既存骨折とは独立した骨折危険因子を有する場合、薬物療法の開始を検討することが推奨された。このように脆弱性骨折の予防に力点を置いた薬物治療開始基準がガイドラインで示されたことは画期的だった。しかし、各危険因子の骨折発症に対する寄与率は一定ではなく、さらにこれらを総合した場合でも個人間での骨折リスクは一定ではないため、治療開始にあたっては医師の臨床的判断に委ねられている。

骨密度と危険因子によって骨折リスクを確率で算出するFRAX®

John A.Kanis率いるWHOの国際共同研究グループは、日本の広島コホートを含み世界10か国総数6万人に及ぶ大規模な前向きコホート研究により、脆弱性骨折の絶対骨折リスクを算出するアルゴリズムを開発した。それがFRAX®(Fracture Risk Assessment Tool)であり、骨密度あるいは骨密度とは独立した危険因子によって10年間の個人の骨折確率を算出するプログラムだ。Web上で世界中に公開されており、日本人用のプログラムを選択することができる【図1】。

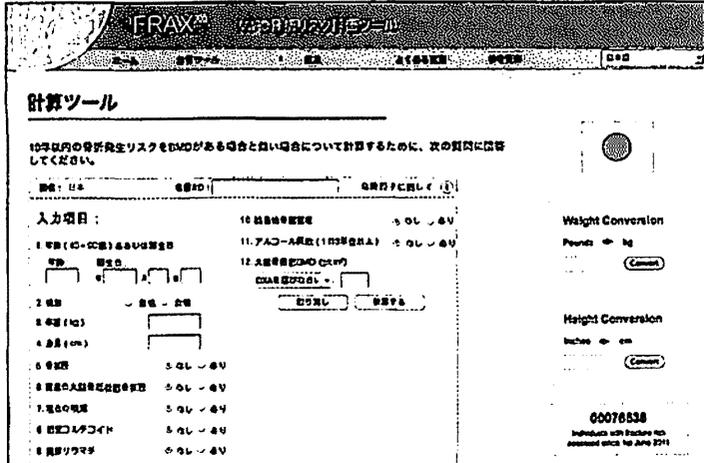
FRAX®で使われている危険因子は、世界のコホート研究のメタアナリシスから得られたもので、①年齢、②性別、③体重、④身長、⑤骨折歴、⑥両親の大腿骨近位部骨折歴、⑦現在の喫煙、⑧糖質コルチコイド、⑨関節リウマチ、⑩続発性骨粗鬆症、⑪アルコール摂取、⑫大腿骨頸部の骨密度(BMD)の12個である。それぞれ数値や有無等を入力すると、2種類の骨折発生確率(%)が算出される。一つは大腿骨近位部骨折の10年間骨折リスク、もう一つは主要な骨粗鬆症性骨折(前腕骨遠位部骨折、大腿骨近位部骨折、上腕骨近位部骨折、臨床脊椎骨折の4種類)の10年間骨折リスクだ。

FRAX®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。その測定値は米国国立衛生研究所のデータベース値(NHANES)に変換することが必要だったが、2009年以降は主要な骨量測定機器を選択して測定を入力すると自動的にNHANES換算が行われるようになった。また、大腿骨頸部の骨密度が不明の場合はBMI(Body Mass Index)で代用される。

細井氏は「FRAX®の画期的な点は、個人の10年間骨折リスクを確率として算出することです。ただし、治療介入のカットオフ値はそれぞれの国の医療経済や医療状況を考慮して決めるよう各国に委ねられています」と述べる。

一方、FRAX®で用いる骨折危険因子には、転倒や身体活動度、骨代謝回転マーカー、ビタミンD不足、骨粗鬆症の治療歴、骨

図1 FRAX®のホームページ画面 (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)¹⁾



代謝に影響を与える薬剤など重要とされる因子は含まれていない。

また、日本ではFRAX®を原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準に取り入れたが、FRAX®には続発性骨粗鬆症、さらに糖質コルチコイド、関節リウマチも骨折危険因子に含まれていることに注意が必要だ。

さらに、FRAX®を用いる際の注意事項として細井氏は次の点を挙げる。「FRAX®が示す骨折発生率はすべての骨粗鬆症性骨折を含んでいるわけではありません。また、主要4骨折のうち脊椎の圧迫骨折は臨床骨折であり形態骨折ではないことも考慮すると、FRAX®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があると考えておくべきでしょう」

薬物治療開始基準におけるFRAX®のカットオフ値は骨量減少で15%

欧米各国では、FRAX®の10年間骨折リスクを用いた骨粗鬆症診療ガイドラインが策定されてきた。米国骨粗鬆症財団(National Osteoporosis Foundation: NOF)のガイドラインでは、骨量減少(Tスコアで-1.0~-2.5SD)で大腿骨頸部骨折については3%、主要骨粗鬆症性骨折については20%をカットオフ値としている。「米国では介入によって予後がどう違うかを検討し、特に医療経済的側面を重視して治療介入閾値が設定されたようです」と細井氏。

一方、ヨーロッパESCEO(European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis)では、年代別にカットオフ値が定められている。また、英国ではFRAX®の評価値が高い場合に骨密度測定を行うこととしている。

日本においてもガイドライン改訂作業と並行してFRAX®導入の

検討が始まった。細井氏は平成19年度骨粗鬆症財団助成研究「生活習慣の改善と骨粗鬆症の予防に関する調査研究」の中でFRAX®のカットオフ値などの検討を行った。

方法は、複数の医療機関において2006年版ガイドラインに従って薬物療法を受けている骨粗鬆症患者のFRAX®値(主要骨粗鬆症性骨折)を調べた。その結果、薬物療法開始の判断が下された集団におけるFRAX®値は16%前後、薬物療法開始の判断が下されなかった集団では6~7%と3倍近くの差が認められた。

そこで、ガイドライン改訂版では2006年版の薬物治療開始基準に付加する形でFRAX®の内容が取り入れられ、骨量減少の場合に、FRAX®の骨折確率15%以上が治療開始基準として採用されたのである【図2】。

なお、このカットオフ値は主要骨粗鬆症性骨折についてである。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についてのみカットオフ値を定めることとした。

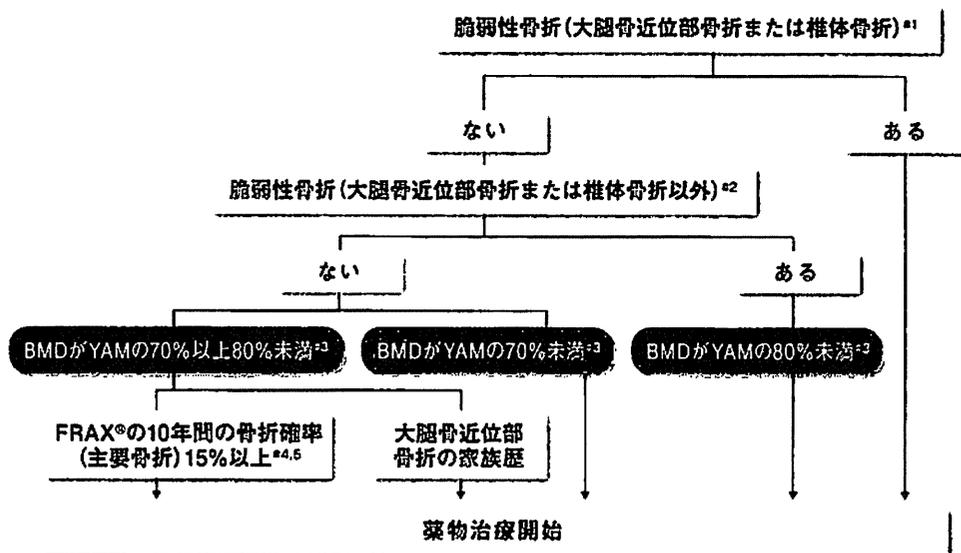
また、この基準はすべての世代を対象にしているわけではない。細井氏は次のように言う。

「75歳以上の女性では90%がFRAX®の骨折確率15%になるため、この基準は75歳未満を対象としています。一方、50歳代を中心とする若年層ではFRAX®値は低く算出されますし、10年間骨折リスクの評価では短すぎますので、若年層の場合は現行の骨粗鬆症診断基準に重きを置くなどの考慮が必要でしょう。個人的には、本来はヨーロッパのように年齢ごとのカットオフ値が必要なのではないかと考えています」

続けて細井氏は「骨量減少のある人でさらなるリスクを考える際にFRAX®を使います。骨量減少とFRAX®は同等の位置づけではないことを念頭に置く必要があります」と強調する。

FRAX®15%のカットオフ値が治療介入の入り口になるわけではない。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」においてFRAX®を薬物治療開始基準として利用する場合、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のが基本である。

図2 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準²⁾



#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、骨髄骨折、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。

【文献】

- 1) シェフィールド大学・WHO代謝性骨疾患共同研究所: FRAX®WHO骨折リスク評価ツール
<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=jp>
 2012年3月参照
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団)(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: 55

特集

骨粗鬆症診療に関する新しい展開

骨粗鬆症治療における薬物治療介入のポイント(2011年改訂版ガイドラインの考え方)*

細井孝之**

Key Words : osteoporosis, fragility fracture, intervention, drug therapy, FRAX®

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1998年)に始まる。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にも重点を置き、「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¹⁾。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年版の発行以来、さまざまな知見が蓄積し2009年から改訂の準備作業が開始された。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、折茂肇委員長、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加

えて、新たに設けられた事務局長の立場としても参画した。

今回の改訂版²⁾では、骨質に関する研究成果の紹介、FRAX®の活用を含めた薬物治療開始基準の見直し、生活習慣病と骨折リスクに関する情報提供、新規に保険適用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も得られた。委員会による執筆者と査読者の選定、複数回にわたるreviseの過程が踏まれた。さらに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あらためて報告され、これが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用語の整理と統一、薬剤に関する記載の標準化、薬剤の推奨テーブル作成、骨粗鬆症薬物治療開始基準、などに重点を置いて内容が確認された。

薬物治療の背景となる考え方

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」³⁾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」⁴⁾へと変遷した。この背景には新規骨折の発症要因として骨密度

* Medical intervention of osteoporosis proposed by the guideline 2011.

** Takayuki HOSOI, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立長寿医療研究センター臨床研究推進部(〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35) ; Department of Clinical Research and Development, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, JAPAN

とは独立したもの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、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よう。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なくてはならない臨床的パラメーターである。

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基に、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⁹⁾、「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)¹⁾」における薬物療法開始基準にも反映された。

2011年版²⁾の作成にあたって、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。

診断基準と薬物治療開始基準との関連

骨粗鬆症薬物治療の目的は骨折発生を予防し、QOLの維持・向上を目指すことである。骨粗鬆症治療薬による治療対象者の選定はすなわち、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を踏まえ、骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン2006年版¹⁾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。

骨粗鬆症の診断が下った患者については薬物治療が検討されるべきであるということは、診断基準による判定で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言い換えることもできよう。

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基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

表1 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年改訂版)

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

	骨塩量値	脊椎 X 線像での骨粗鬆症化
I. 脆弱性骨折あり		
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)

を基に行われたROC解析によってもとめたものであり、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にはほぼ一致する。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、「低骨量を有していて」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。現在、後でも述べるように、既存骨折を有することは独立した骨折のリスクとしてとらえられており、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持つことにより、薬物治療の対象と考えられる。

脆弱性骨折の意義

前項でも述べたように、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。この脆弱性骨折の意義について、2011年版のガイドライン作成過程で見直しが行われた。

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^{7,8)}。一方、椎体骨折がすでに存在する場

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
すべての骨折	すべての骨折 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)

参考：一般的にYAM10%の差は新規骨折の相対リスク 3~4 倍に相当する。

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⁹⁾(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が提案された。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」と呼ばれている。

脆弱性骨折以外の危険因子について

2006年のガイドライン作成にあたって、既存骨折以外の臨床的危険因子についても検討された。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)であっても薬物治療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(図1)¹⁰⁾。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[®]を用いて行うことが提案された。

FRAX[®]については他章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。

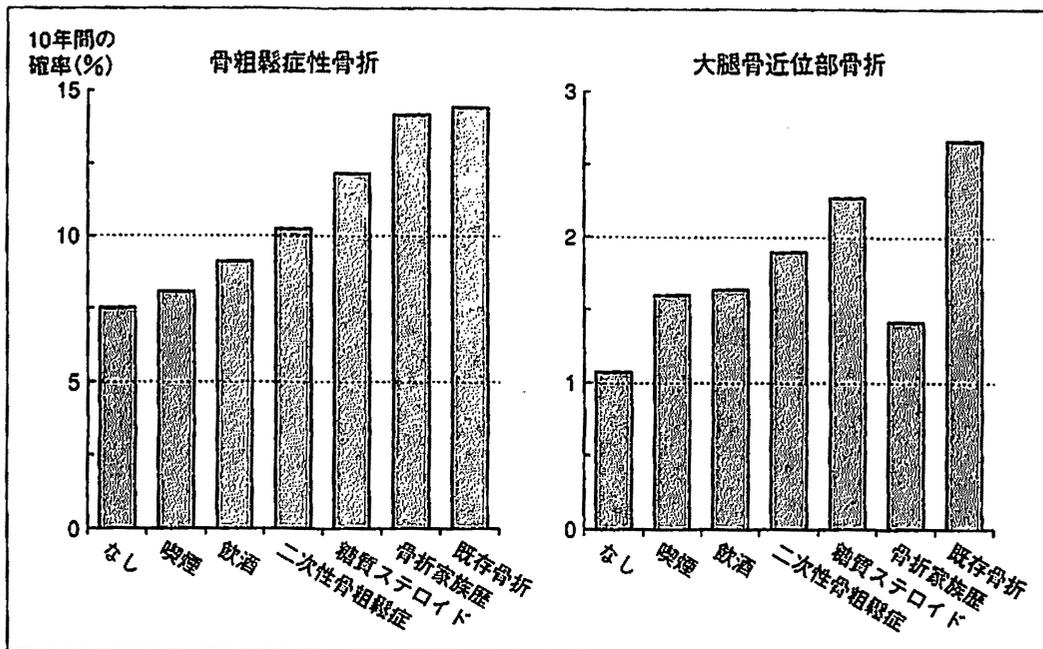


図1 危険因子別の10年間骨折確率
日本人65歳女性, BMI23.4kg/m² (文献⁴⁾より引用)

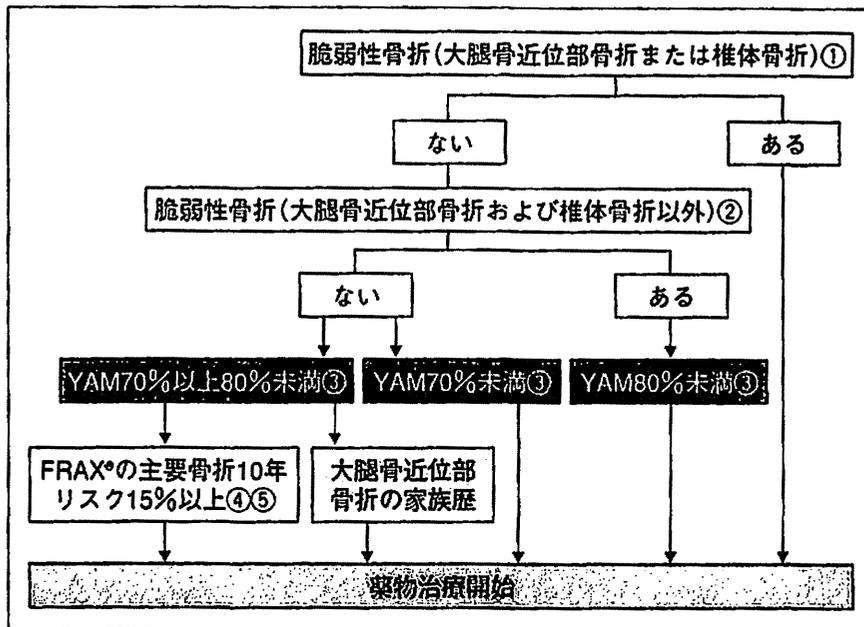


図2 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準
①脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折または椎体骨折)とは、女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた大腿骨近位部骨折または椎体骨折を指す、②脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外)とは、女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折または肋骨骨折を指す、③測定部位によってはTスコア表記の併記が検討されている、④75歳未満で適用する。また、50歳代を中心とする世代においてはより低いカットオフ値を用いた場合でも現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバー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。(文献²⁾より引用)

まず、複数の医療機関において、2006年版ガイドライン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。

以上の検討結果とFRAX®に関する検討結果を合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がけていなければ見落とし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こと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) 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) Consensus Development Conference V, 1993 Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis [editorial]. *Am J Med* 1994; 90: 646.
- 4) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy [editorial]. *JAMA* 2001; 285: 785.
- 5) Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929.
- 6) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 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* 2001; 18: 76.
- 7) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721.
- 8) Kanis JA, Johnell D, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893.
- 9) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1547.
- 10) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporosis Int* 2008; 19: 429.

* * *

骨折リスク評価の実際とFRAX[®]

細井孝之

国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部 部長

骨折危険因子を把握し、骨折リスク評価を行うことは、骨粗鬆症の予防と診断のみならず、薬物治療開始の目安としても重要なことである。WHOが開発したFRAX[®]は多様な骨折危険因子を統合的に利用するための計算プログラムであり、10年間の主要骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折の確率を算出するものである。ガイドライン2011年版では、薬物治療開始基準のなかにも取り入れられたが、その特徴と課題を把握したうえで活用することが望まれる。

はじめに

骨粗鬆症(原発性骨粗鬆症)は加齢に伴う骨量の低下と骨質の劣化によって骨強度が低下した状態であり¹⁾、骨粗鬆による骨折、とくに四肢の骨折発症には転倒・転落も重要な因子である(図1)。これらのことから、骨粗鬆症性骨折の危険因子の全体像を考えると、大きく、①骨強度そのものに関する因子と、②転倒・転落に関する因子に分けることができる。骨折危険因子を把握し、骨折リスク評価を行うことは骨粗鬆症の予防と診断のみならず、薬物治療開始の目安としても重要なことである。

骨折リスク評価からみた骨粗鬆症の診断基準

日本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年度改訂版)」である²⁾。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、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-2.5 SDにはほぼ一致する。また、この診断基準では、「脆弱性骨折」を有する場合には閾値をYAMの80%に上げるように規定されている。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有していて」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。

このように、診断基準にのっとった診断は、横断的ならびに縦断的に、それぞれ椎体骨折を有している者と有さない者や前向きにみて椎体骨折を発症する者と発症しない者を、感度ならびに特異度なるべく高い状態で区別する作業であり、まさに骨折リスクを評価する作業でもある。

薬物治療開始基準における骨折リスク評価

骨脆弱性に関する骨折リスク評価の結果が必要とされる臨床の場面としては、骨粗鬆症の薬物治療を開始する

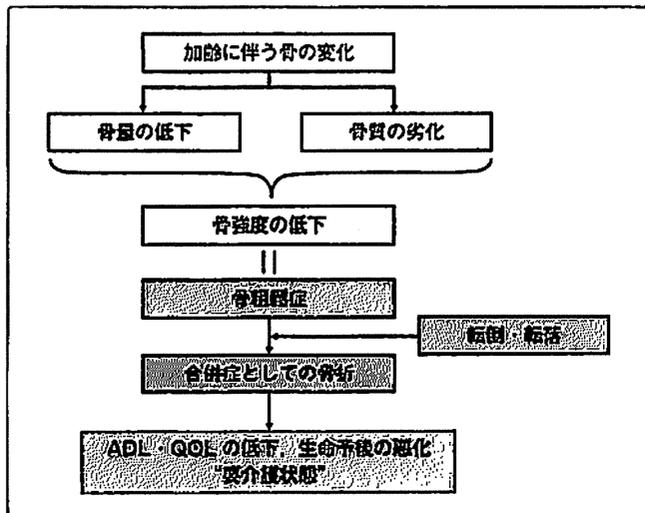


図2 骨粗鬆症の予防と治療
ADL：日常生活動作、QOL：生活の質

か否かを判断する場面が想定される。薬物治療の対象とすべき脆弱性骨折のリスクを判断するひとつの目安は、前述のように骨粗鬆症の診断基準であろう。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ると、骨量以外のリスク増加要因について勘案する必要も出てくる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」³⁾では、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、骨粗鬆症の薬物治療を受けるべきである、という考えのもとに検討が重ねられた。また、ガイドライン2011年版の作成過程でも同じ考え方のもとでさらに議論が深められた。

脆弱性骨折の部位を問わない場合、脆弱性骨折を有する場合の新規脆弱性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ても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。また、脆弱性骨折が大腿骨近位部の場合でも同様にリスクの上昇が認められる。

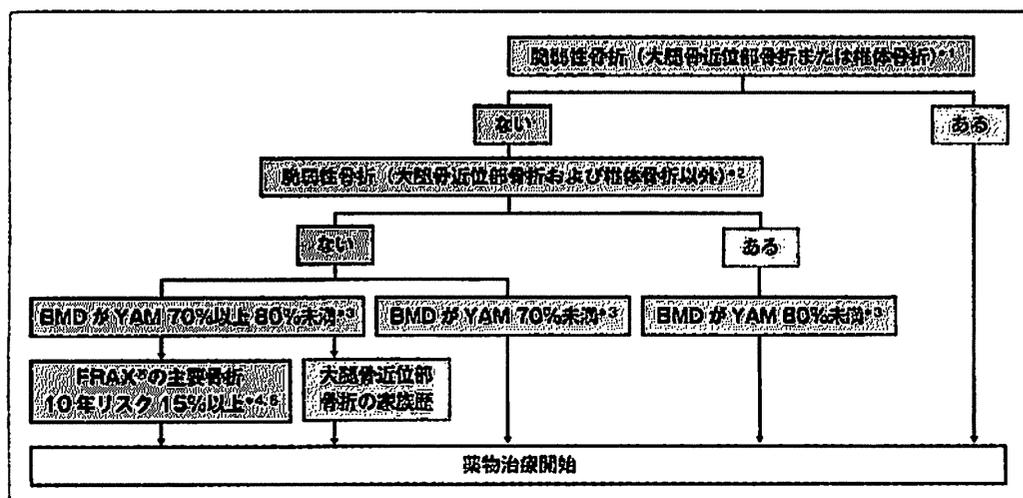
これらのことから、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」⁴⁾では、閉経後女性および50歳以降の男性において、いずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には、骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが提案された。一方、大腿骨

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、骨折の有無のみで判断するのではなく、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（図2）。

ガイドライン2006年版の作成にあたって、既存骨折以外の臨床的危険因子について検討がなされた。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つの危険因子が把握され、これらのうち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が提唱された（男女とも50歳以上）。しかし、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。その一方で、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、ガイドライン2011年版では、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をFRAX[®]を用いて行うことが提案された。

FRAX[®]の概要

骨量の低さは骨折の危険因子であり、そのことが診断基準にも反映されているが、骨量以外の骨折危険因子で骨量とは独立したものが疫学によって抽出されている。それぞれの危険因子は骨量とは独立した因子として骨折発症に寄与するが、それぞれの寄与度は危険因子によって



【図2】 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準案

- *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指す。
- *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指す。
- *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。
- *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、これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。
- BMD: 骨密度, YAM: 若年成人平均値

異なっている。また、個人によって危険因子をどのよう
に合わせ持っているかについては多様性がある。

これらのことを背景に、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
規模な前向きコホートをを用いて、脆弱性骨折の絶対骨折
リスクを算出する計算プログラムを作成した (計算式は非
公開)⁵⁾。この国際共同研究グループには、日本を代表す
る大規模コホートを持つ藤原が参加し、全体に寄与した
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。「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。

このプログラムはwebで利用することができ⁶⁾ [The
World Health Organization Fracture Risk Assess-
ment Tool. (www.shef.ac.uk/FRAX)] (【図3】)、携帯
端末用のソフトウェアも市販されている。このホームページ
上で、日本人用のFRAX^{®7)}を選択して用いることができ
る。12の因子 (【図4】) についてweb画面上で入力してい
くと、2種類の絶対骨折発生率を得ることができる。その

うちのひとつが、hip fracture (= 大腿骨近位部骨折) の
10年骨折リスクであり、もうひとつがmajor osteoporotic
fracture (= 主要骨粗鬆症性骨折) の10年骨折リスクで
ある。ここでの主要骨粗鬆症性骨折は、脊椎の臨床骨折
(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
を指すことは、このツールを用いる際に注意すべき点のひ
とつである。

このツールで骨量測定値を入力する場合は、大腿骨頭
部の骨量のみが入力可能である。さらに、その測定値は
アメリカ国立衛生研究所のデータベース値 (NHANES) に
変換したものであることが原則的に必要であった。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、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
などの理由から測定ができない場合には、骨量測定値の
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。

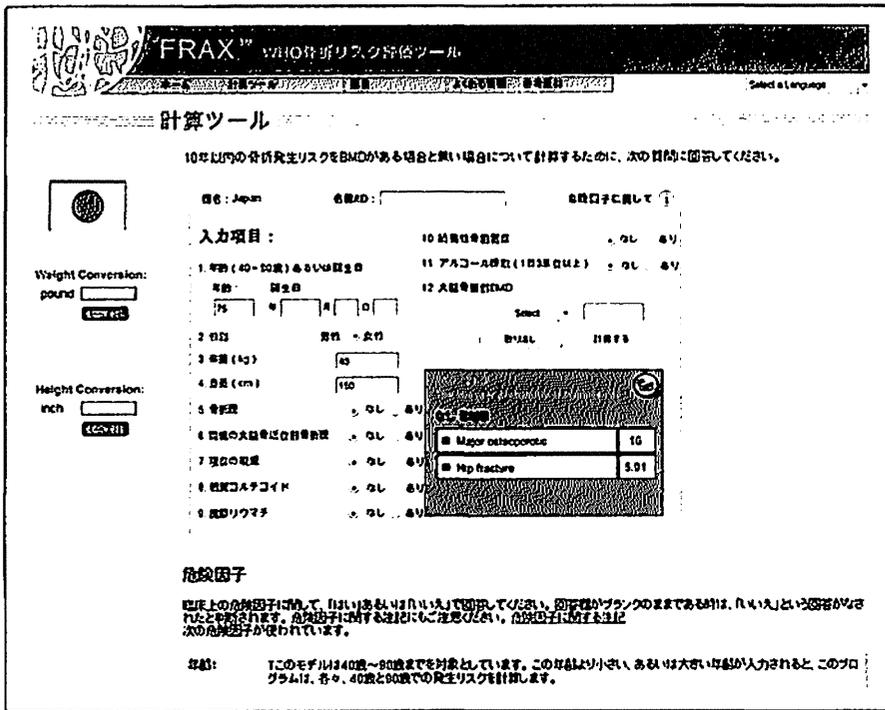


図3 FRAX®のホームページ画面(入力例)

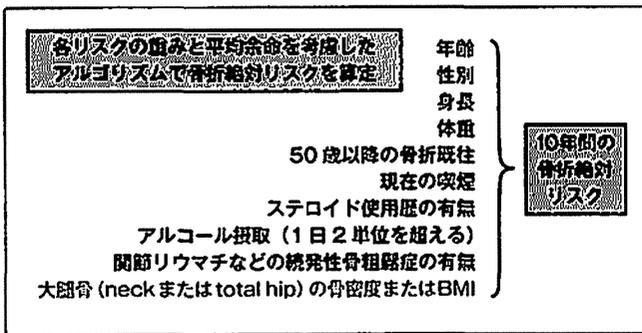


図4 WHOのFracture Assessment Tool (FRAX™) (文献^{5, 6)}より引用)

The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool.

FRAX®を用いる際の留意点

FRAX®は10年間に骨粗鬆症性骨折が発生する確率を算出するという画期的なものであり、骨折リスク評価の新しい方法として先駆的なものであるが、それを用いる際にいくつか留意すべき点がある。

FRAX®のホームページでもいくつかの注意事項が述べられている(表1)。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、脊椎の圧迫骨折は「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(morphometric fracture)ではない点も合わせて考えると、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いえよう。

続発性骨粗鬆症に含まれる疾患は限られていること(図5)と、関節リウマチと糖質ステロイドは独立した項目になっていることも留意点である。

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⁸⁾。

表1 危険因子に関する注記(文献⁹⁾より引用)

骨折歴(既存骨折)	椎体骨折の病歴に関しては注意点があります。X線撮影だけで検知される骨折(形態計測で分かる脊椎骨折)は骨折歴にカウントします。頻発する椎体骨折は、とくに高い危険因子ですが、骨折発生リスクは少なめに算出されるかもしれません。多発性骨折の場合も骨折発生リスクは少なめに算出されています。
薬物 アルコール 糖質コルチコイド	これらの危険因子は、その量に依存します。すなわち、摂取量が多ければ多いほどリスクが増えますが、これは計算上考慮されずに平均的な摂取量をもとに計算されます。摂取量の多寡に関しては、臨床的な判断が必要です。
関節リウマチ(RA)	RAは骨折の危険因子です。しかし、変形性関節症があったとしても、それは予防可能です。このために、患者が「関節炎」と訴えても、臨床的あるいは検査データがない限りは、RAと確定することはできません。
骨密度(BMD)	測定部位は大腸骨頸部であり、DXA(二重X線吸収法)法を用います。Tスコアは、20~29歳の女性に対するNHANESの基準値に基づくものを使用します。同じ絶対値が男性でも使用されています。本モデルでは大腸骨頸部のBMDを基準に作成されていますが、女性ではトータルヒップのデータを用いても同等の骨折の予測が可能であると考えられています。

FRAX®における「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、性腺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胆汁性肝疾患が入ります。

表2 FRAX®における「続発性骨粗鬆症」(文献⁹⁾より引用改変)

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(National Osteoporosis Foundation: 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⁹⁾。NOFのガイドラインにおいて注意すべき点は、骨量測定値による薬物療法決定の事項には鑑別診断が付記されているのに対して、FRAX®を用いる場合には、鑑別診断の事項がはずされている点である。つまり、FRAX®は続発性骨粗鬆症(の一部)も骨折危険因子のなかに含めていることが反映されている。画面上でシミュレーションしてみると、NOFの指針のように骨質減少で主要骨折リスク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に限られることが確認される。

薬物治療開始基準におけるFRAX®の位置づけ

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姿勢は、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、日本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カバーするのみであるといった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。

おわりに

骨折リスクの評価とそのもとになる骨折危険因子は、診断基準や薬物治療開始基準の考え方や具体的な評価項目の基盤となっている。骨脆弱性にかかわる骨代謝マーカーも骨折リスク評価の面から評価されている。一方、これらのリスク群と骨外の因子、すなわち転倒・転落のリスクは系統的に統合されているとはいえない。総合的に捉えるべき点と独立して捉えるべき点を明らかにしながら、臨床現場で活用されやすい整理がなされるべきであろう。