

ド(ここでは副腎皮質ホルモン製剤を指す)の服用をはじめとして多数のものが知られている。これらの原因を有する場合には積極的に骨に関する評価を進めるべきである。

骨粗鬆症性骨折のうち四肢の骨折は、ほとんどが転倒・転落を契機にして発症するものである。このため、転倒・転落のリスクを有する高齢者は骨粗鬆症診療の重要なターゲットとなる。

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行われている。実施率は決して高くないものの、検診結果で「要精検」の判定を受けた場合は、医療機関における骨粗鬆症診断のプロセスを受ける機会として活用すべきである。

骨折という合併症が発症しない限り自・他覚症状をもたらさない骨粗鬆症であるが、診断のプロセスに入るきっかけには以上のように様々なものがある。

■ 我が国における骨粗鬆症の診療に関するガイドラインの現況

我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年版の作成に当たっては骨粗鬆症予防の重要性に鑑み、「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、それらに基づく推奨グレードの提示もなされた¹⁾。また作成に当たっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財

団の3者からなる体制が確立された。

2006年版に続くさらなる改訂作業は2009年頃から開始された。新しい薬剤の実用化が続き、原発性骨粗鬆症の診断基準や骨代謝マーカーの利用指針に関するガイドラインの改訂作業も進行しているという状況下における作業であった。

最新の2011年版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を反映すべく、骨質に関する研究成果の紹介、FRAX[®](後述)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、新規に保険適用となっ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。

■ 原発性骨粗鬆症の診断基準

我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。骨量の評価は骨塩定量装置による定量を原則とする。脊椎のX線写真上で「骨粗鬆化」を判定することも診断基準に記載されているが、客観性に乏しい。また、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湾曲症など、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dual-energy 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、第二中手骨の改良型microdensitometry (MD) 法 (CXD 法やDIP 法) による末梢骨の測定も我が国では汎用されている。

現在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年度改訂版)」³⁾である。骨量測定値の判定においては、若年者(20~44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。

この診断基準は、横断的調査と縦断的調査を基に行われた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。ここで言う脆弱性骨折とは、「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。後述するように、現在、既存骨折を有することは独立した骨折の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言える。

■ 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に置き換わり、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様々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-テロペプチド(CTX)、破骨細胞が産生する物質である酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(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。さらに最近、低カルボキシル化オステオカルシン(undercarboxylated osteocalcin: ucOC)やTRACP-5bが実用化された。

これらすべてが骨粗鬆症診療に対して保険適用を得ているわけではなく、また保険適用を得ているものについても測定に関する制限がある。しかし、骨代謝マーカーを活用した骨粗鬆症診療に期待が持たれている。

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我が国でも検討され、「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年版)」⁴⁾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掲げられている。最近、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の活用が期待される。

■ 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。前記し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、骨粗鬆症の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ことが勧められる。

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前記した通りであり、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、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、骨量が若年成人平均（YAM, 20～44歳）の80%未満である時に薬物治療を検討することになった。

既存脆弱性骨折を有さ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基にして作成された、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（椎体骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折）と大腿骨近位部骨折である。算出される骨折リスクの利用方法は国や地域の特性を踏まえて決定されるべきであり、我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、我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、カットオフ値の適用は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。

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1）。

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、糖質コルチコイド、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ことになる。これらの患者については原発性骨粗鬆症の診断基準や薬物治療開始基準を参照しつつ、

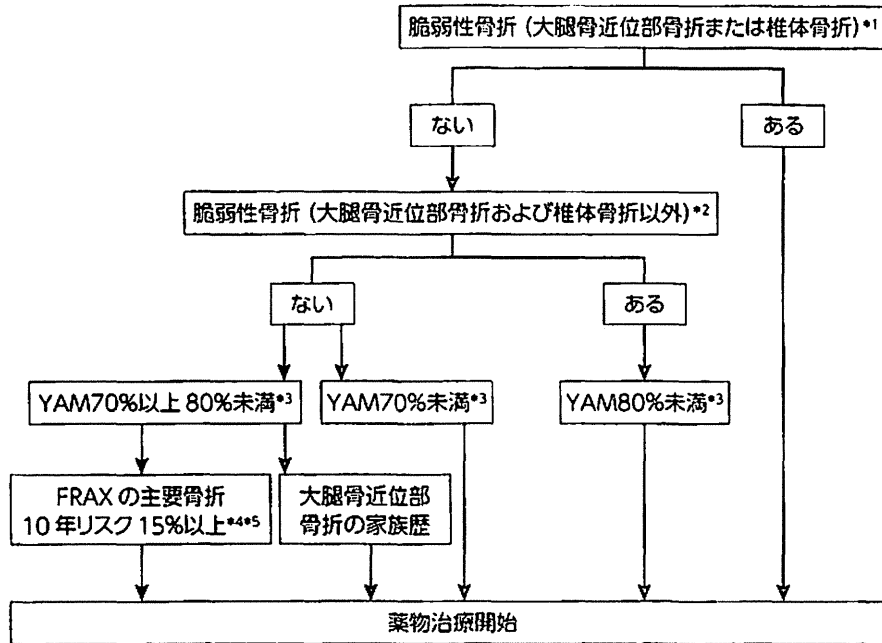


図1 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- *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、糖質コルチコイド、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、これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。

YAM: 若年成人平均値 (20~44歳)

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版より引用改変)

個々の病態を勘案した個別の対処が求められるのが実情である。

■ おわりに

日常診療の中に、骨粗鬆症の診断と治療のきっかけになることが様々な形で潜んでいる。これらを的確に捉えることが高齢者の骨折予防、ひいては介護予防に結びつくと考えられる。

◎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, ライフサイエンス出版, 東京, 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, ライフサイエンス出版, 東京, 2011.
- 3) 折茂 肇, 他: 日骨代謝会誌 18: 76, 2001.
- 4) 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会 編: Osteoporos Jpn 20: 33, 2012.

骨粗鬆症の治療

—新たな薬物治療開始基準

細井孝之

骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインの

改訂について

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」(Osteoporosis Japan、1998年)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、とく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、さらなる

内容の充実がはかられた¹⁾。また、このときから日本骨粗鬆症学会、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」が運営された。2006年版の改訂作業は2009年から開始され、2011年版²⁾の発行に至った。

今回の改訂作業では、骨粗鬆症領域における2006年版以降の様々な進展が盛り込まれたが、それらは以下の12項目にまとめられる(順不同)。

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（生活の質）、生命予後に及ぼす影響を明示する
- ③DXA（二重エネルギーX線吸収法）の新しい応用法を紹介する
- 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（統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、薬剤の特徴や副作用について解説する
- 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

薬物治療開始基準の考え方と改訂のポイント

ガイドラインにおける薬物治療開始基準を考える上での基本的なポリシーは、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は薬物療法の対象とすべきであるということである。これに従えば、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べきであり、さらには骨粗鬆症と診断されない場合でも、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ことになる。

現行の診断基準は「原発性骨粗鬆症の診断基準2000年改訂版」である。この診断基準によると、脆弱性骨折がない場合は、骨密度測定値が若年成人女性平均値（young adult mean: YAM）の70%未満のときに骨粗鬆症の診断が下る。また、この診断基準では「脆弱性骨折」を有する場合の骨折リスク上昇を加味し、その場合はYAMの80%未満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、それらに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密度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くら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。

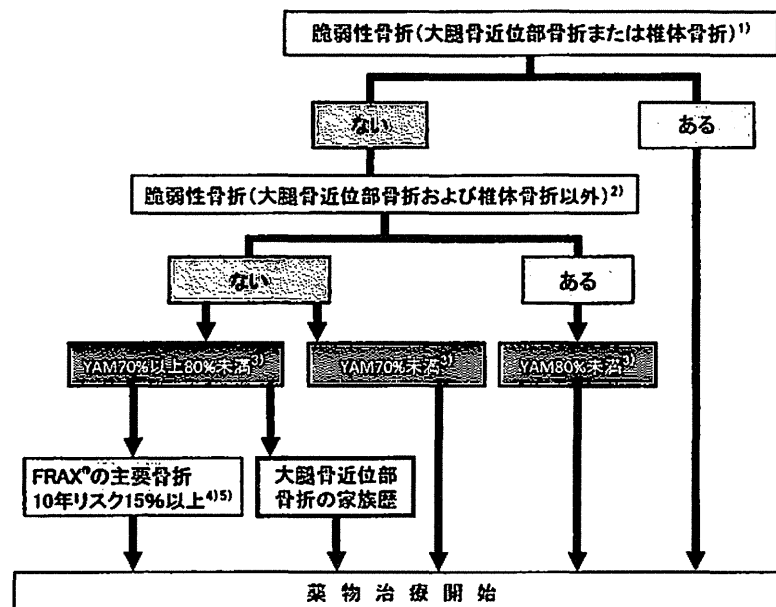
これらのことから、閉経後女性および50歳以降の男性においていずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には、骨密度測定の結果を問わず薬物治療を検討することが2011年版ガイドラインでは提案された。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折（前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折）があった場合には、骨密度測定値がYAM

の80%未満であるときに薬物治療を検討するよう提案された。

既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について、2006年版のガイドライン作成時には、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、骨密度測定値が「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、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。これらのことから、既存骨折を持たない骨量減少者につ

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。
(文献2より改変)

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

フ値の適用は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。

以上述べてきたような薬物治療開始の目安をフローチャートに示す(図)。

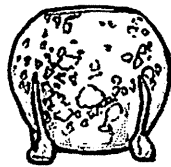
(国立長寿医療研究センター)

臨床研究推進部 部長)

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、


ライフサイエンス出版、東京、2006年
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、東京、2011年



薬価基準収載

骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤
グラーケー[®]カプセル 15mg
Glakay[®] 〈メナテレノン製剤〉

● 効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等
については添付文書をご参照ください。

製造販売元  エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

商品情報お問い合わせ先: お客様ホットライン
☎0120-419-497 9~18時(土、日、祝日9~17時)

CN-GLA1009M11

MD法(最新の+DIPシステムについて)

細井孝之*

骨粗鬆症診断においてはDXAによる腰椎と大腿骨近位部の骨密度測定が推奨されているが、DXAが実施可能な医療機関は限られているのが現状である。骨粗鬆症の診療や健診において広く活用されているMD法は、一般撮影に用いられるX線撮影装置を用いて実施することが可能であり、DXAと同様に骨折予測因子としての有用性が認められた検査法である。最新のMD法である+DIPシステムは、CR・DR撮影システムをもつ医療機関であれば検査会社に依頼することなく骨密度測定結果を確認し、短時間で骨量測定が実施できるため、骨粗鬆症のスクリーニングに適していると考えられる。骨粗鬆症診療においては非侵襲的で簡便な検査方法を有効に活用し、潜在患者を有効な治療に導くことが求められている。

Key words microdensitometry (MD法), computed X-ray densitometry (CXD法), digital image processing (DIP法), +DIPシステム

はじめに

骨粗鬆症の診断には骨密度測定が欠かせないが、測定方法と測定部位が複数存在するため、それぞれの特徴を踏まえたうえで利用する必要がある。

測定方法としては、二種類のエネルギーをもつX線が骨を通過する際の減衰度を利用する二重エネルギーX線吸収測定法(dual energy X-ray absorptiometry : DXA)、X線写真上で第2中手骨の濃さを特殊な装置で計算するもの(microdensitometry : MD法)、超音波が骨を通過する際の速度や減衰度を利用するもの(quantitative ultrasound : QUS)がある。このうち、QUSは「骨密度」が測定できず、骨の力学的特性を表す数値が得られるものである。ほとんどが踵骨を測定部位とし、機器は広く普及しているが、

その測定値はスクリーニング検査としてのみ用いられる。

骨粗鬆症の診療においては、DXAによる腰椎や大腿骨近位部の測定が最も推奨されている¹⁾。その理由は、測定精度が高いこと、骨折発症率との相関が高いこと、薬物療法をおこなった場合にこれらの部位の骨密度の上昇によって治療効果を判定できること、などの利点が多いためである。しかし、わが国における全身型DXAの普及率は国際的にみると非常に高いものの、それを備えている医療機関は限られているのが現状である。また、これらの測定には全身型の測定装置が必要であり、ある程度まとまったスペースが必要である。さらに精度を保つには日々の管理が重要である。

一方、わが国で開発されたMD法は、一般撮影に用いられるX線撮影装置を用いる点を大きな特徴としている。

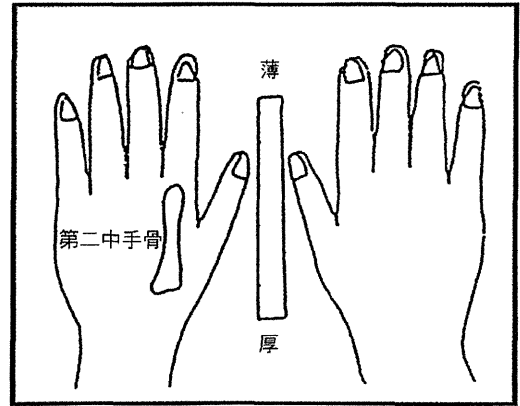
現在、骨粗鬆症の診療や健診の現場において広く活用されているが、骨粗鬆症診療における「golden standard」ではないこと、X線撮影におけるフィルムレス化の進展などの点から、その位置付けについて論ずる機会も少なくなっているのが現状かと思われていた。そのなかで、最近、MD法の1つがフィルムレス化したシステムに対応する形で開発され、実用化された(+DIP[digital image processing]システム、“プラスディーアイピー”)。このシステムは、これまで骨粗鬆症診療に携わっていなかった医療機関に新しい機会を与えるものとしても期待される。

本稿では、MD法の特徴とそれによって得られる測定値の意義、+DIPシステムの概要、今後の展望等について概説する。

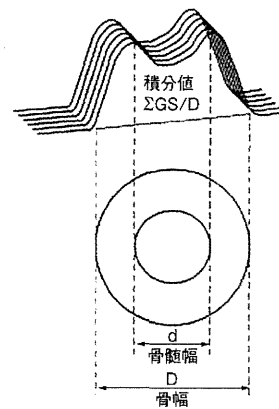
MD法の原理と特徴

MD法はわが国で開発された骨密度測定法であり、2つの方式、すなわちCXD(computed X-ray densitometry)法とDIP法がある。どちらも一定の条件で撮影された第2中手骨のX線写真をそれぞれの方式で読み取る装置にかけて、骨密度を計算するものである。つまり、CXD法とDIP法はもともとフィルムの画像をデジタル化して解析している。これら従来のMD法で骨密度を得るためには、現像したフィルムを検査会社に送り、そこで解析をおこない、結果を後日得ることになる。しかしながら、CXD法については発売メーカーの撤退により現在DIP法が主流となりつつある。

MD法では、標準物質(アルミニウム)と同時に手のX線写真を撮影する(図①)。得られたX線撮影画像から骨の濃度とアルミニウムの濃度とを比較し、測定部位のアルミニウム厚換算輝度積分値(ΣGS)を骨幅(D)で除した値($\Sigma GS/D$)が骨塩量の指標とされる(図②)。単位はアルミニウムの厚さを表すmmAlで示す。また、皮質骨幅(D-d)を骨幅(D)で除した皮質骨係数(metacarpal cortical index : MCI)も指標として用いることがある(図②)。CXD法およびDIP法から得られる $\Sigma GS/D$ 値の差はわずかであり、良い相関を示す。また、どちらの方法も測定結果はコンピュータにより解析されるため、再現性は高く、変動係数は2%前後と報告されている。



図① DIP法の実施方法



$$\text{DIP値} = \Sigma GS/D (\text{mmAl}) : \text{骨塩量}$$

$$\text{MCI} = (D-d)/D : \text{中手骨指標}$$

図② DIP法の測定原理

DIP法による骨密度測定の意義

DIP法により測定された年齢別および男女の第2中手骨の骨密度基準値は、『原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年版)』に記載されている(表①、②)²⁾。図③に表されるとおり、女性の場合、50歳前後を境に急激に骨量が減少する²⁾。実際に女性の骨量は閉経後20年間で約30~40%減少するといわれている。これは、女性ホルモンの減少、カルシウム、ビタミンDの不足が原因にあげられる。

なお、『原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年版)』には骨粗鬆症の診断基準となるカットオフ値が示されており、日本人女性のDIP法によるYAM(young adult mean : 若年成人平均)値は、 $\Sigma GS/D = 2.864 \pm 0.247$ (平均値 \pm SD)であり、YAM80%値は $\Sigma GS/D = 2.291$ 、YAM70%値は $\Sigma GS/D = 2.005$ となっている(図④)²⁾。

表① 女性：第2中手骨骨密度基準値(DIP法)

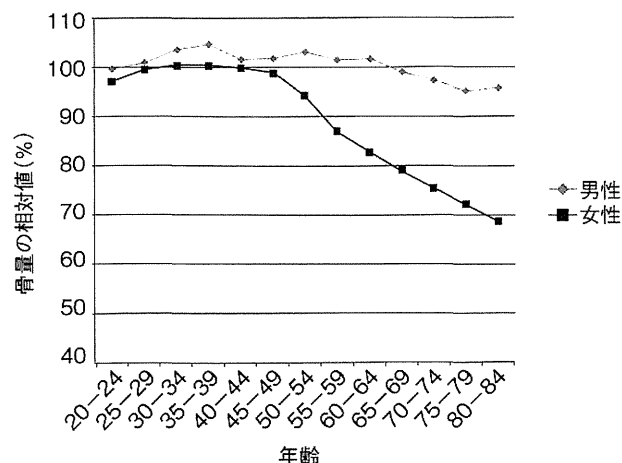
Age	n	BMD(mmAl)	%change
20-24	2,252	2.788±0.240	97.4
25-29	3,192	2.854±0.242	99.6
30-34	5,653	2.877±0.241	100.5
35-39	7,032	2.880±0.247	100.5
40-44	7,263	2.867±0.250	100.1
45-49	9,163	2.835±0.258	99.0
50-54	8,382	2.705±0.289	94.4
55-59	8,190	2.502±0.294	87.3
60-64	7,337	2.375±0.288	82.9
65-69	5,854	2.272±0.286	79.3
70-74	2,688	2.172±0.289	75.8
75-79	952	2.073±0.310	72.4
80-84	223	1.975±0.279	69.0
85-	43	1.847±0.253	64.5
68,224			

注：BMDは、平均±SD、%changeは、YAMを100%とする
(折茂肇, 1996²⁾より改変引用)

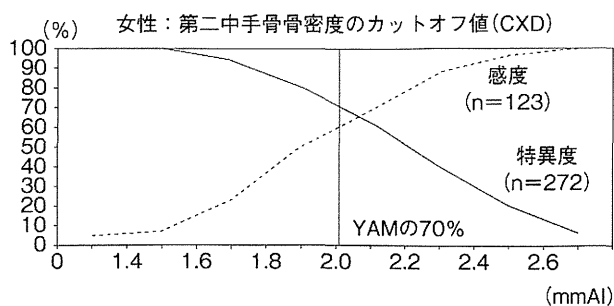
表② 男性：第2中手骨骨密度基準値(DIP法)

Age	n	BMD(mmAl)	%change
20-24	156	2.907±0.293	100.0
25-29	335	2.932±0.273	100.9
30-34	250	3.010±0.279	103.6
35-39	365	3.047±0.289	104.8
40-44	517	2.997±0.300	103.1
45-49	665	2.952±0.304	101.6
50-54	826	2.960±0.291	101.8
55-59	708	2.931±0.311	100.8
60-64	621	2.939±0.311	101.1
65-69	562	2.884±0.349	99.2
70-74	335	2.836±0.326	97.6
75-79	171	2.774±0.376	95.4
80-84	59	2.769±0.362	96.2
5,590			

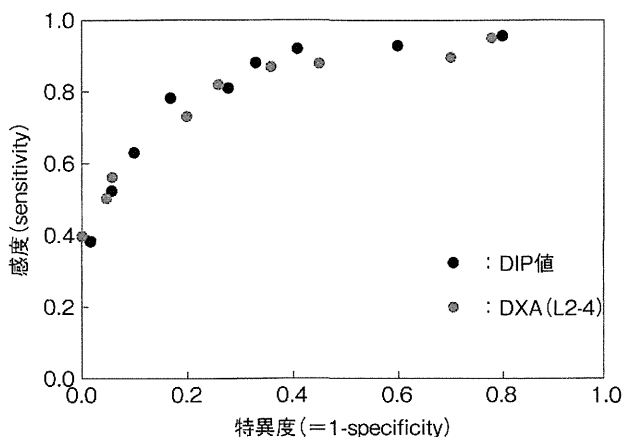
注：BMDは、平均±SD
(折茂肇, 1996²⁾より改変引用)



図③ 骨量の加齢に伴う変化：第2中手骨(DIP法)
(折茂肇, 1996²⁾より作図)



図④ 女性：第2中手骨骨密度のカットオフ値
骨粗鬆症の診断における意義：原発性骨粗鬆症の診断基準におけるカットオフ値とその捉え方
(折茂肇, 1996²⁾より改変引用)



図⑤ 骨粗鬆症の診断に関してDIP法とDXAとのROC曲線の比較
骨折予測因子としてのパフォーマンス(感度・特異度、縦断調査結果)
(骨粗鬆症財団, 1994³⁾より改変引用)

MD法のメリットと限界

前述の通り、骨粗鬆症の診断においては、測定精度が高く骨折発症率との相関が高いDXAによる腰椎や大腿骨近位部の骨密度測定が望ましいとされている¹⁾。しかし、DIP法を含むMD法は、アルミニウムと手を同時に撮影するのみであるため、測定に要する時間はごくわずかであり、骨粗鬆症検診などの短時間に多数の対象者の骨量測定を実施する検査としては有用である。また、X線撮影装置さえあれば、特別の骨量測定装置を必要としないことも大きなメリットである。骨折予測因子としても、わが国においてDIP法とDXAの検査結果を比較検討した結果、感度、特異度ともに高い相関が認められた(図⑤)³⁾。また、海外の研究からも、中手骨骨密度は、椎体骨折、非椎体骨折、全骨折の骨折予測因子として有

意なものであることが示されている(表③)⁴⁾。

一方、MD法には限界もある。中手骨は非荷重骨であり皮質骨の割合が多いため、海綿骨の多い部位にみられる早期の骨量減少を捉えにくい。そのため、早期の骨粗鬆症の診断や薬剤の治療効果の判定にはやや不向きな面もある。

MD法の新しい展開 ～+DIPシステムの概要と活用～

MD法の最近実用化されたシステムの特徴は、DIP法を用いるにあたり、「フィルムレス化」に対応したことである(図⑥)。つまり、CR(computed radiography)やDR(digital radiography)画像を用いて直接コンピュータ上で第2中手骨の骨密度を測定するため、この+DIPシステムを導入したCR・DR撮影システム(特定の会社)がある医療機関であれば、検査会社に依頼することなく骨密度測定結果を得ることができる。このシステムで用いるX線撮影装置は汎用型であることや、解析コストが「出来高払い」であることなどの利点がある。

表③ 中手骨BMDと新規骨折との関連(前向き研究)

アウトカム	オッズ比(1SDあたり)	95%信頼区間
椎体骨折	1.71**	1.19~2.48
非椎体骨折	1.49*	1.03~2.08
全骨折	1.55**	1.17~2.06

**p<0.01 *p<0.05

(Huang *et al*,1998⁴⁾より作表)

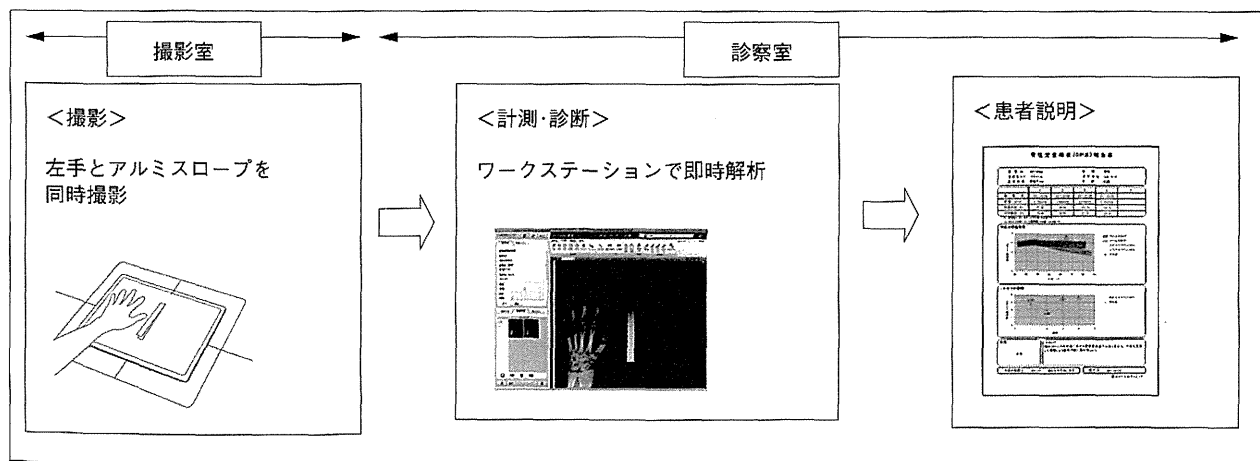
また、計測に用いられるワークステーションは骨塩定量の専用装置ではなく、一般X線画像や超音波、内視鏡などの診療所で発生する医用画像を統合管理可能なことも利点としてあげられる。各種検査結果との比較が容易にできるので、慢性疾患である骨粗鬆症の経過観察をおこなううえでも非常に有益である。

撮影自体は専用のアルミスロープと同時に左手の中手骨を撮影するだけであり痛みもなく非常に簡便である。計測も画像をクリックするだけでおこなえるため短時間で結果を得ることができ、患者説明用の経過観察グラフや検査結果報告書なども即時に打ち出すことができるため、非常に効率的である。一方、DIP法による測定値は診断基準にあてはめて利用することができるが、末梢骨の測定であることによる短所を有していることは念頭に置くべきである。

+DIP法の意義

骨粗鬆症は単なる易骨折性の疾患というだけでなく、骨折によるQOLやADLの低下、寝たきりや死亡率の上昇をもたらす、とくに高齢者にとっては重大な疾患である。

骨粗鬆症治療薬としては、ビスフォスフォネート製剤やSERM(選択的エストロゲン受容体モジュレータ)、あるいは骨形成を促進する新薬などの登場により、かなり充実してきている。しかし、潜在患者数の多さに反して骨粗鬆症と診断される患者数が少なければ、これらの優



図⑥ 診療所内の+DIP診療運用イメージ

れた治療薬を活かすことはままならない。いかに潜在患者を見つけ出し、治療へ導くかは骨粗鬆症診療にとって重大な課題である。このためには、骨粗鬆症を専門とする医師のみならず、日常さまざまな患者を目のあたりにする多くの医師においても骨粗鬆症患者を早期発見できることが理想である。+DIP法は、X線撮影装置さえあれば特別の骨量測定装置を必要としないことや、短時間で骨量測定を実施することが可能なことから、骨粗鬆症診断の幅を広げている。また、DXAにはやや劣るものの診断用の測定機器としても十分に利用可能である。

おわりに

わが国では超高齢社会の進行に伴い、骨粗鬆症患者は年々増加しており、患者数は1,200万人にのぼると推定されている¹⁾。しかし、実際に治療を受けている患者数は、推定患者全体の2割程度との報告があり⁵⁾、8割が未治療ないし未診断の状態にあると考えられている。したがって、いかに潜在患者を掘り起こし、適切な診断および治療を受けさせるかは骨粗鬆症診療の大きな課題となっている。

+DIPシステムの最大の特徴は、医療機関が大きな初期投資を必要とせず検査を実施できるようになる点である。今後はとくにX線画像診断のデジタル化が進みつつある内科の診療所への広まりが予測され、結果として潜在患者の発見につなげることができる。また、+DIPシステムを搭載したDRシステムの開発により、従来の半

分の線量で検査をおこなうことができるようになり、患者に対する検査負担の低減が見込まれる。

検査の非侵襲性や簡便さの向上が結果として未治療の骨粗鬆症患者を減少させることにつながっていくため、今後のさらなる普及が期待されている。



文献

- 1) 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
- 2) 折茂肇: 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版), 日骨代謝誌 **14**: 219-233, 1996
- 3) 財団法人 骨粗鬆症財団: 骨粗鬆症に関する寝たきりの実態とその予防方策に関する研究—骨粗鬆症検診の有効性に関する研究, 1994
- 4) Huang C, Ross PD, Yates AJ *et al*: Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* **63**: 380-384, 1998
- 5) 折茂肇: 1,100万人の骨粗鬆症—“沈黙の疾患”と上手につきあうための本—, ぎょうせい, 東京, 2006

ほそい・たかゆき

細井孝之 国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長

1981年 千葉大学医学部卒業

1983~1986年 東京大学医学部第3内科 研究生

1986~1989年 バンダービルト大学医学部血液研究部門 研究員

1990年 東京大学医学部老年病学教室

1998~2005年 東京都老人医療センター内分泌科 医長および部長

2005年 国立長寿医療センター 先端医療部長

2010年より現職

専門は、老年医学、骨代謝、骨粗鬆症

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、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いいかえることもできよう。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

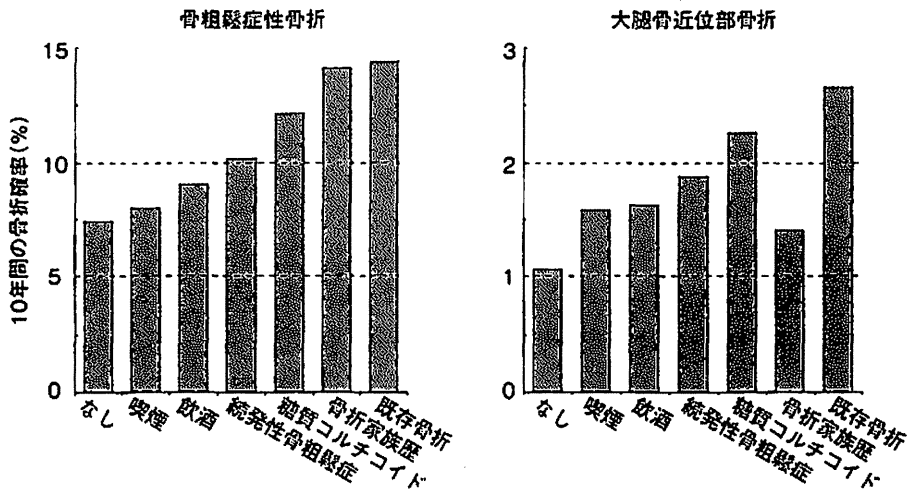


図1 危険因子別の10年間骨折確率
日本人65歳女性, BMI 23.4 kg/m²
(Fujiwara S et al, 2008⁷⁾より引用)

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)。

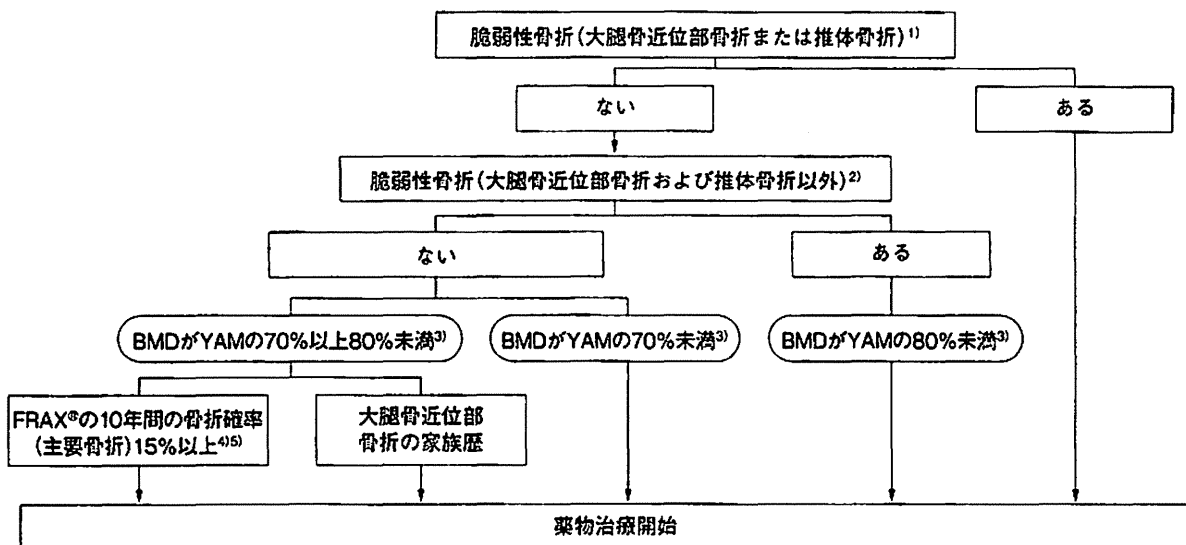
しかしながら, 過度の飲酒や現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを1.5倍以上上昇させるものの, 日本人に多い骨折である脊椎椎体骨圧迫骨折のリスク上昇はわ

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
 - 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