

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)

POINT

- ◎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。

◎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 (異なる)

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便性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 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押さえ、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、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。

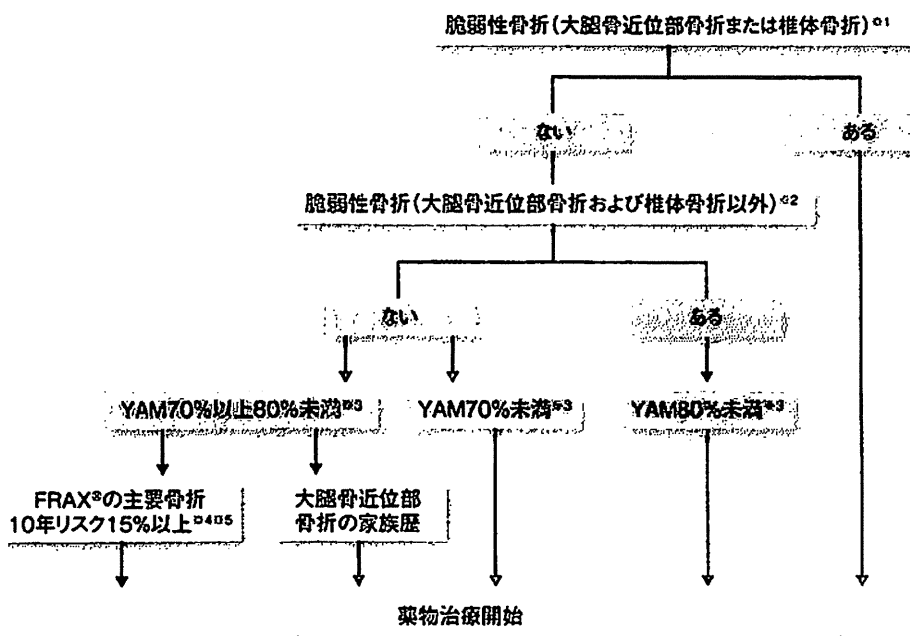
FRAX®を薬物治療開始の目安として利用する

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。



- 01：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。
- 02：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。
- 03：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。
- 04：75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。
- 05：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.

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会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

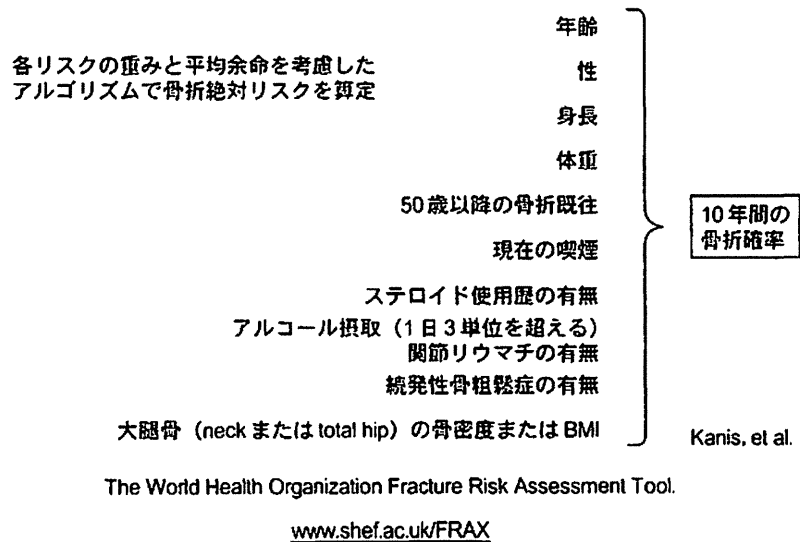
骨粗鬆症は、骨量の低下が骨微細構造の劣化を介して骨脆弱性がもたらされた状態と定義とされていたが、骨強度の規定因子として「骨の質」も重要な役割を果たしていることが明らかにされ、疾患概念の変容にもつながった。現時点では骨粗鬆症とは、骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進

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 年間にお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) の絶対骨折発症確率 (%) 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ー
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	名前ID: <input type="text"/>	危険因子に因りて 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"/>	10. 脆性骨折歴 <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) [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. 四肢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. 関節リウマチ <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) の有無も含めている。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の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、I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

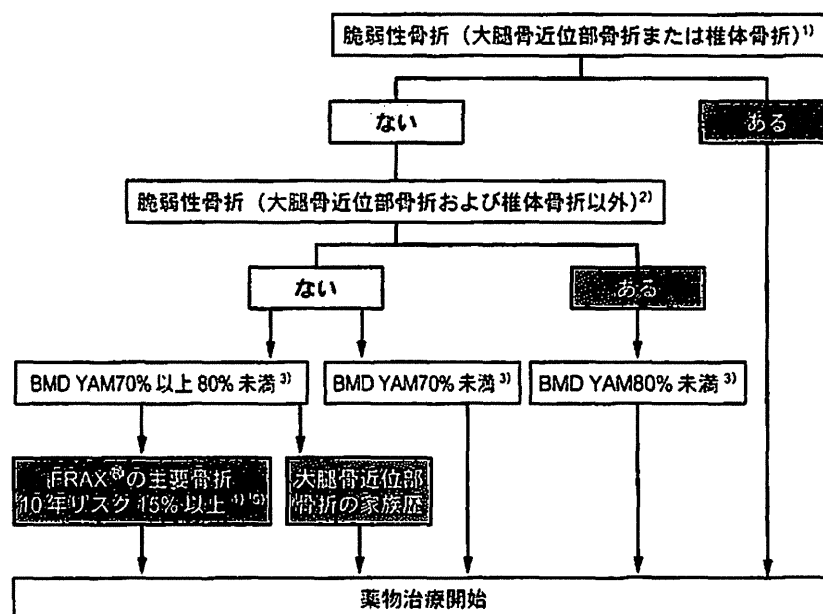


図3 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

「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)

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。

「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(図3)。

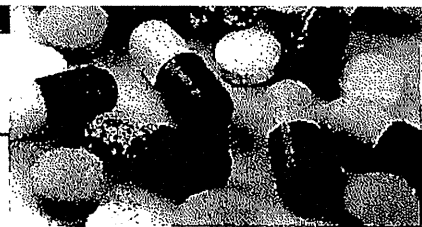
おわりに

今回のガイドラインにおいて、わが国におけるFRAX®の活用方法について一つの検討結果が示された。骨粗鬆症のスクリーニングに用いる場合のカットオフ値に関する考え方や、実際の運用方

法についてもコンセンサスが得られることが望まれる。

文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285 : 785-795, 2001.
 - 2) Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al : The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip fracture and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporosis Int 18 : 1033-1046, 2007.
 - 3) 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 19 : 429-435, 2008.
 - 4) The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool.
<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>
 - 5) Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS : FRAX facts. J Bone and Mineral Research 24 : 975-979, 2009.
 - 6) Clinician's Guide to Prevention and treatment of Osteoporosis, National Osteoporosis Foundation (USA).
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
- * 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, ライフサイエンス出版, 東京, 2011.



骨粗鬆症に対する薬の使い方

細井孝之 (独立行政法人国立長寿医療研究センター)

◆薬の使い方のポイント・注意点◆

骨粗鬆症における薬物治療の目的は骨粗鬆症による骨折すなわち脆弱性骨折の予防である。それぞれの患者がどのくらいの骨折リスクを有しているか、骨強度以外の骨折リスク、特に転倒のリスクも把握し、必要な対処をする。薬剤の選択にあたっては、アドヒアランスの確保、副作用の予防の観点からも注意を払う。

1. 病態、薬の作用機序

骨粗鬆症は骨強度の低下によって骨折が起こりやすくなった全身的な骨代謝疾患である。骨強度の低下は骨量の低下によって多くの部分が説明されるがすべてが説明されるわけではない。最近では、骨強度低下の約70%が骨量低下で説明され、残りの約30%は骨質の劣化が原因であると考えられている。

骨量は成長期に増加し、思春期から20歳くらいまでに最大値(骨量頂値, peak bone mass)に達する。その後40歳代までは最大値が保たれ、その後減少する。つまり、高齢者における個人の骨量は、成長期に得た骨量頂値と、それ以降の骨量減少によって決定される。

閉経は卵巣機能の廃絶によるものであり、女性ホルモンの欠落がさまざまな変化を身体にもたらし、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が遅れて発生するものの代表である。閉経後の数年間に最も骨量減少速度が亢進する。この時期は骨吸収と骨形成の両者が亢進し、いわゆる高回転型の骨代謝状態で骨形成と骨吸収の「アンカップリング」が生じ、骨量減少が進むと考えられている。骨粗鬆症治療薬の主流はこの骨吸収を抑制することを主な作用機序としている。

一方、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閉経後10年経過以降の女性でも骨量減少は徐々に進行する。男性でも40歳以降は骨量減少がゆっくり進み、70歳以降には骨粗鬆症の合併症としての骨折罹患率が女性の数分の1程度にまで達すると考えられる。

高齢者の骨代謝状態は一般には骨形成、骨吸収ともに低下しており、いわゆる低骨代謝回転でのアンカップリング状態で骨量減少が進むと考えられていたが、高齢者でも骨代謝回転マーカーの値が高い症例もある。加齢とともに、カルシウムの摂取量や腸管からの吸収量が低下し、ビタミンD₃不足状態もきたしやすいことから、二次性の副甲状腺機能亢進症に類似した病態がもたらされることが、加齢に伴う男女共通の骨量減少の機序の1つとして考えられる。このようなカルシウム代謝異常は高齢者における骨量減少を説明する1つの機序としてあげることができる。

骨粗鬆症による骨折として主要なものとしては、椎体骨折(脊椎の圧迫骨折)、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。これらのうち、椎体骨折は転倒というきっかけがなくても発生するが、四肢の骨折のほとんどは転倒・転落をきっかけに発症する。このため骨粗鬆症の予防と治療における目的である骨折予防のためには、骨強度の維持・増加のみならず、転倒・転落の予防も重要なポイントである。

2. 薬の種類

現在多くの薬剤が使用可能であり、それぞれの特徴を生かした使用が望まれる。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版¹⁾では、それぞれの薬剤について、骨量増加効果、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につい

てエビデンスが整理され、推奨グレードが提案されている。

1) ビタミンD関連薬

ビタミンD関連薬であるアルファカルシドールやロカルトロールはわが国で汎用されてきたが、最近ではエルデカルシトール（エディロール[®]）が加わった。ビタミンD関連薬には骨に対する作用のほかにおそらく筋肉等にも作用し、転倒抑制効果を発揮する可能性もある。ビタミンK₂製剤（グラケー[®]）についても骨折発生抑制効果が報告されているが、より高齢者での有用性が示唆されている。ただし、ワルファリン服用中の患者には絶対禁忌である。

2) ビスホスホネート薬

ビスホスホネート薬は強力な骨吸収抑制能をもち、現在数種類のものが使用されている。エチドロネート（EHDP、ダイドロネル[®]）は、第一世代のものと言われ、間欠服用法が用いられているが、窒素含有型ビスホスホネート薬に比べると骨折抑制効果は弱いと言える。窒素含有型ビスホスホネート薬であるアレンドロン酸（ボナロン[®]、フォサマック[®]）、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]）、ミノドロン酸（ボノテオ[®]、リカルボン[®]）は骨折発生抑制効果の点から主要な薬剤群になっている。ビスホスホネート薬は朝食の30分以上前の空腹時にコップ1杯の水で服用することが必要である。現在は、前2者については毎日1回服用するものと週に1回服用するものが、ミノドロン酸については毎日1回服用するものと4週に1度服用するものが市販されている。さらにアレンドロン酸については4週に1度点滴静注射するものも実用化されている。

3) SERM

選択的エストロゲン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator：SERM）としては、ラロキシフェン（エビスタ[®]）とパゼドキシフェン（ビビアント[®]）がある。これらも骨吸収抑制作用を主な作用機序とするが男性には適用がない。閉経後骨粗鬆症患者において、骨密度増加効果と脊椎椎体骨折発生抑制効果に関するエビデンスがあり、

非椎体骨折発生抑制についても報告がある。

4) 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（フォルテオ[®]）と週に1回医療機関で注射するもの（テリボン[®]）がある。

5) 女性ホルモン製剤

女性ホルモン製剤の骨代謝領域におけるこれまでのエビデンスは抱合型エストロゲン製剤によって得られたものであり、本剤は骨粗鬆症に対する保健適用をわが国においては得ていない。これらのことから、上記ガイドラインでは、女性ホルモン製剤が骨量増加効果と骨折発生抑制効果の両者を有していることが触れられているが、現在骨粗鬆症に対して保険適用を受けていないことも明記されている。

6) カルシトニン製剤

骨粗鬆症治療における最大の目的は脆弱性骨折の予防であるが、高齢者の骨粗鬆症診療においては、すでに骨折を発生していることも多く、骨折に対する処置が必要とされることが頻発する。脊椎圧迫骨折による脊柱の変形や腰背痛はその例である。腰背痛はさまざまな疾患によって引き起こされるため鑑別診断が欠かせない。骨粗鬆症による圧迫骨折が原因である場合は、安静や湿布による局所療法のほか、カルシトニン製剤による治療（筋注）が有用である。カルシトニン製剤には骨量増加作用も認められ、骨粗鬆症そのものにも適用される。

3. 薬の選び方・使い方 （実際の処方例）

1) 薬物治療について

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版¹⁾では、骨量（bone mineral density：BMD）が若年成人平均（young adult mean：YAM）の70%未満である場合に加えて、閉経後女性および50歳以降の男性において大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折

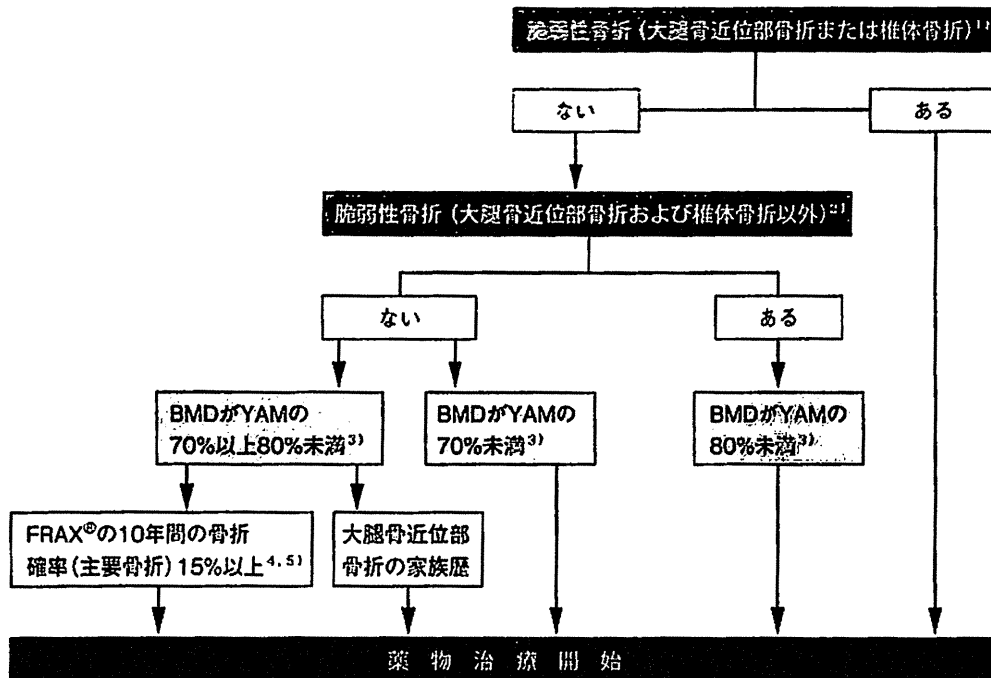


図 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- 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」より引用.

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ている. 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, 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).

また既存骨折を持たない骨量減少の者については, 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.

FRAX®について, 骨量減少であることを前提に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. 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. さらに, 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ので注意する.

なお, これらの目安は原発性骨粗鬆症に関するものであり, 続発性骨粗鬆症についてはそれぞれの症例ごとに検討していく必要がある.

2) 栄養・運動について

薬物治療が効果的に進められるためには適切な栄養摂取と運動の習慣が欠かせない. また, 骨折のきっかけになる転倒を予防するためにも運動習慣が重要

である。運動としては自分にあったスポーツを行うことが勧められるのは当然であるが、まず歩行量を保つことが重要である。また、片足立ちやスクワットを無理のない範囲で行うことも勧められる。ただし、膝痛や腰痛等の症状がある場合は、その原因を明らかにし、治療したうえで運動に取り組むべきであることは言うまでもない。また、背筋を意識した運動も姿勢を良好に保つことや、腰背痛対策としても有用である。

栄養面については、個々の栄養素について考える前に、まず食生活全般についての注意を促す。高齢者における「低栄養」状態は転倒や骨折のリスクを高める。

骨の強さには骨量だけではなく、骨の質も関与しているが、健康な骨のための栄養についても、骨量と骨質という2つの観点から考えることができる。

まず、骨の量に関係する第一の栄養素はカルシウムである。カルシウムは牛乳・乳製品のほかにも大豆製品や小松菜などの野菜、そしてもちろん小魚などに多く含まれている。バランスのよい食事を摂ったうえで、これらの食品群から毎日2品目を摂っていれば、1日600～700 mg以上のカルシウムが確保できると思われる。カルシウムの有効活用に必要なビタミンDは魚やきのこ類に多く含まれている。皮膚では日光の紫外線を用いてビタミンDが合成されるが食品からの摂取量を確保することは欠かせない。喫煙や過度のアルコール摂取は骨粗鬆症のリスク因子である。

骨質の観点からは、ビタミンKやビタミンB、葉酸などが重要である。ビタミンK₂が豊富で有名な納豆以外にも小松菜や海藻にはビタミンK₁が多く含まれている。最近、コラーゲンの正常な架橋形成におけるビタミンBや葉酸の役割が注目されており、良好な骨質を保つために不足させないことが勧められる。

以上の事柄や血液・尿生化学データ、骨代謝回転マーカーの測定結果を勘案して、骨粗鬆症治療薬の処方計画していく。

【処方例】

- ① 65歳女性。二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)による腰椎骨密度はYAMの65%。X線写真上、腰椎に圧迫骨折を認めない。

処方：アレンドロン酸(35 mg)または
リセドロン酸(17.5 mg)

1回1錠、朝食前30分に週1回。服用後30分は横臥位を避ける。GERD、胃潰瘍などの消化器疾患を有する場合やそれらが疑わしい場合には処方前に十分に検討する。

- ② 75歳女性。DXAによる大腿骨頸部骨密度はYAMの55%。胸腰椎に計4つの圧迫骨折を認め、身体所見上は後湾が著明。

処方：フォルテオ® 1日1回自己注射。24カ月間

または

テリボン® 1週間に1回医療機関で注射。
18カ月

- ③ 58歳女性。DXAによる腰椎骨密度はYAMの65%。椎体骨折なし。随時尿のカルシウム/クレアチニン=0.3

処方：エビスタ®またはビビアント® 1日1錠

- ④ 62歳女性。DXAによる腰椎骨密度はYAMの65%。椎体骨折なし。随時尿のカルシウム/クレアチニン=0.15

処方：エディロール®(0.75 µg) 1日1カプセル

1月後を目安に血清カルシウム濃度を確認。上昇していれば0.5 µgカプセルに変更。

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, 2011

【著者プロフィール】

細井孝之 (Takayuki Hosoi)

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

専門：老年医学、骨粗鬆症、骨代謝

本コーナーと合わせて、特集「薬の処方の新常識：骨粗鬆症」(pp.1879～1886)もご一読ください。

骨折リスクに基づいた骨粗鬆症の診断と対策の実際

既存骨折と骨折リスク

細井孝之

国立長寿医療研究センター臨床研究推進部/ほそい・たかゆき

はじめに◎

骨粗鬆症とは骨強度が低下する全身的な疾患であり、骨折の危険性が増大した状態である。骨折の危険性が増大した状態とは、軽微な外力でも骨折が起こりやすくなった状態であり、骨折は骨粗鬆症の合併症である。骨粗鬆症の予防と治療における目的は骨折を予防することによって日常生活の活動度(ADL)と生活の質(QOL)を維持・向上させることである。この目的を達成するためには骨粗鬆症性骨折のリスクを評価しそれを制御することが必要である。

骨折リスクの評価はさまざまな観点から行われてきており、診断基準にも骨折リスク評価の考え方が取り入れられている。また、他稿で詳述されているFRAX[®]は国際的な疫学調査をもとに作成されて骨折確率の算定式であり、それぞれが独立した骨折危険因子を総合したものである。これらにおいて、評価の時点ですでに骨折を有していること、つまり既存脆弱性骨折が存在することはほかの因子に抜きんでて重要であることが認識されている。脆弱性骨折が存在することは、ここで注目している疾患である骨粗鬆症の合併症がすでに発生したことを示し、それ自体が骨脆弱性を表しているのみならず、後でも述べるように転倒・転落のリスクを増大させることになるためであろう。

既存脆弱性骨折を日常診療で見逃さないことはさらなる骨粗鬆症性骨折を予防するために大変重要である。

既存骨折による骨折リスク上昇と診断基準と

薬物治療開始基準における取り扱い◎

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¹⁾。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-2.5 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、「低骨量を有している」軽微な外力で発症した骨折であり、あくまでも骨量評価を前提としたものである。一方、2012年に改訂を予定している原発性骨粗鬆症診断基準の検討過程では、この後述べる薬物治療開始基準における既存脆弱性骨折と同じ取り扱いをすることが提案されている。

骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン2006年版²⁾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、という考えのもとに検討が重ねられ、2011年版のガイドライン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³⁾。

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⁴⁾。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⁵⁾、大腿骨近位部骨折の相対リスクは3~5倍程度となり⁵⁾、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(表1)。

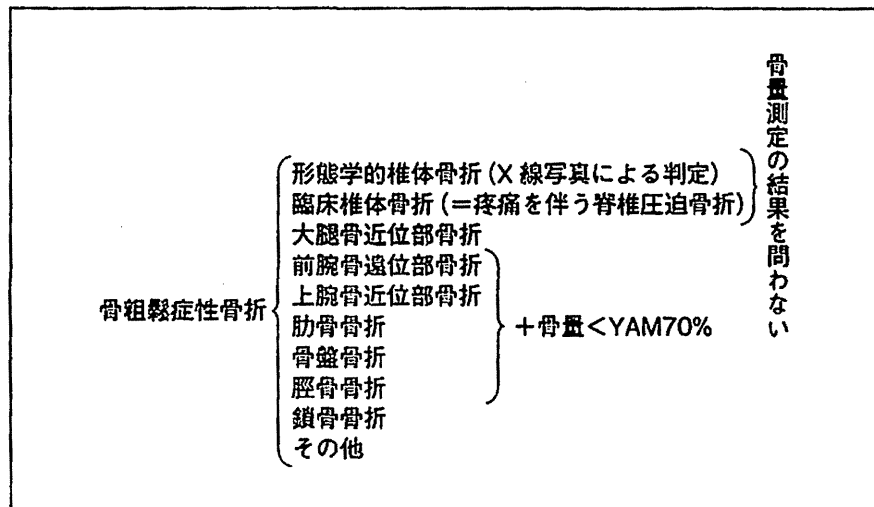
これらのことから、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版では、閉経後女性および50歳以降の男性においていずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には

- 既存骨折は骨脆弱性の表れであり、さらなる骨折予防のために見逃してはいけない。
- 原発性骨粗鬆症の診断基準でも既存骨折による骨折リスクの増大が加味されている。
- 椎体骨折や大腿骨近位部骨折は他の骨粗鬆症性骨折よりもさらなる骨折リスクは高い。

表1 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)

図1 既存脆弱性骨折がある場合の薬物療法開始基準 (文献3)より引用)



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(図1)³⁾。

なお、2011年版のガイドラインでは、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を含めたほかの骨折危険因子については個別に評価するのではなく、総合的な評価をFRAX[®]を用いて行うことが提案された(図2)³⁾。

椎体骨折による転倒リスク上昇を介する骨折リスクとその管理^④

椎体骨折は骨粗鬆症性骨折のなかでも最も頻度が高いものであり疼痛を主とする臨床症状を有する臨床骨折 clinical fracture, 臨床症状はなくX線写真などの画像診断ではじめて診断される形態

- ① 骨粗鬆症における薬物治療の目的は骨折を予防することによって ADL ならびに QOL の維持, 向上をはかることである。
- ② 椎体骨折か大腿骨近位部骨折を有する場合は, 骨密度測定の結果によらず薬物治療を検討する。
- ③ 既存骨折が椎体骨折や大腿骨近位部骨折以外の場合は骨密度測定値が YAM80% 未満で薬物治療を検討する。
- ④ 既存骨折がない場合は骨密度が YAM70% 未満, または大腿骨近位部骨折の家族歴や FRAX[®] の主要骨粗鬆症性骨折確率(10年)が 15% を上回る場合には薬物治療を考慮する。

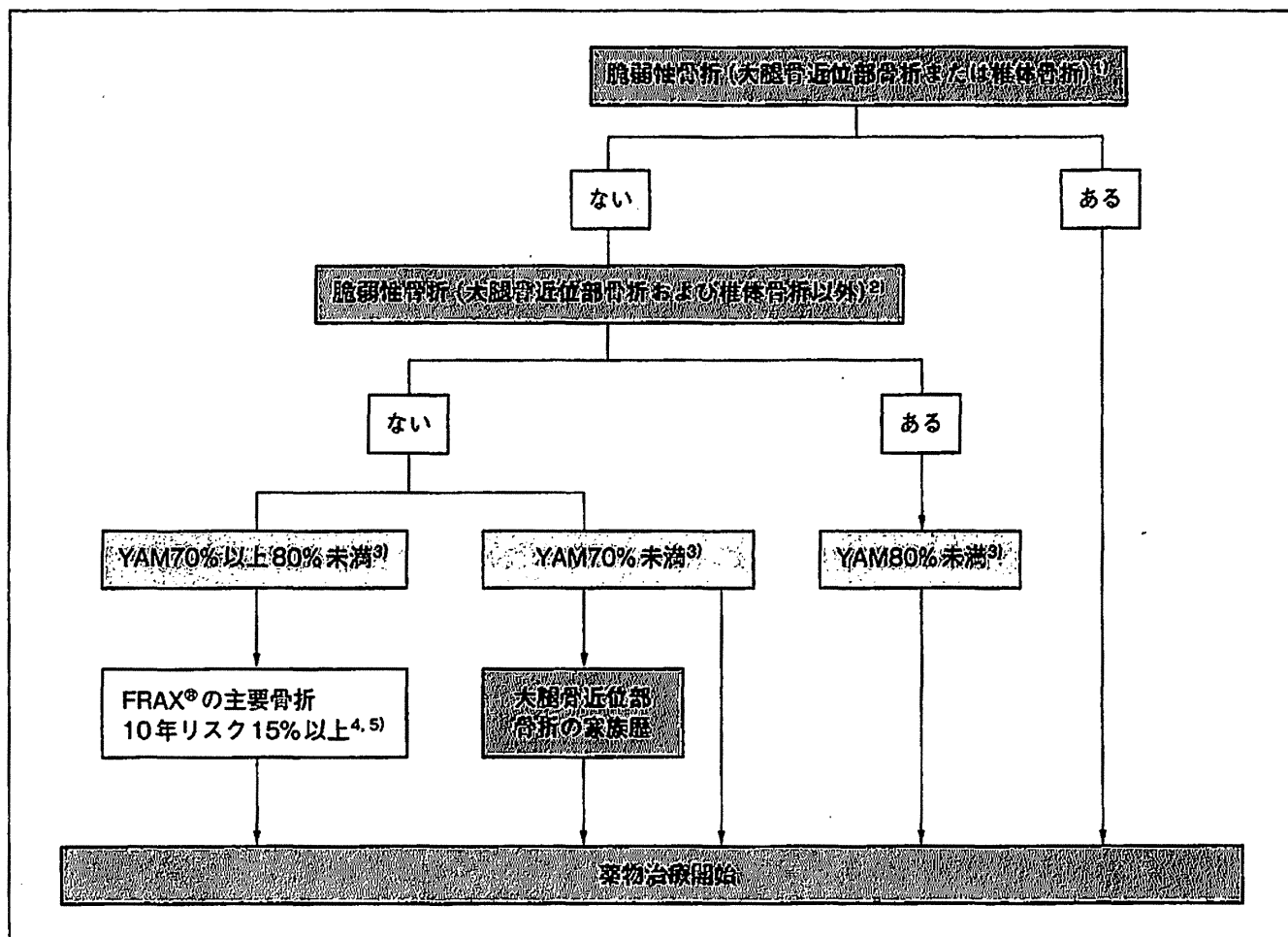


図2 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準案

- 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)

的骨折 morphological fracture とに分類される。いずれの場合にも脊柱の変形や身長といった骨格系への影響をもたらす。さらに腹腔の圧迫による胃食道逆流現象の増悪, 胸郭の圧迫による

換気効率の悪化など, ささまざまな臨床像をもたらす。これらのことから, 既存骨折としての椎体骨折を見逃さないためには, 脊椎の X 線写真をとる以前の段階として, 身体所見や医療面接による