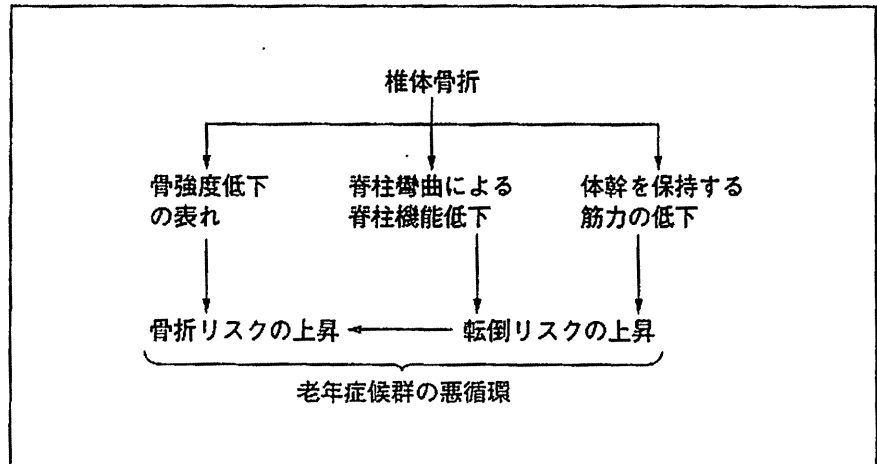


- 椎体骨折は、骨脆弱性と転倒・転落リスクの両方を増大させる。
- 椎体骨折による姿勢異常がバランス機能を破綻させる。

図3 vertebral fracture cascade  
(文献7)より引用)



自他覚症状の確認が欠かせない。

骨粗鬆症性骨折がすでに存在することはさらなる骨折の危険因子となることは先にも述べた通りであるが、大腿骨近位部骨折患者からみた報告もある。Kinoshitaらは、大腿骨近位部骨折患者群と性・年齢をマッチさせた対照群との間で椎体骨折について比較したところ頻度(症例群65%, 対照群41.1%), 数(症例群 $1.59 \pm 1.39$ 椎体, 対照群 $0.75 \pm 1.19$ 椎体,  $p < 0.001$ )ともに症例群が上回っていた<sup>6)</sup>。このデータは椎体骨折が骨脆弱性と転倒リスクの両方を助長していることを示唆する。椎体骨折によって転倒リスクが増大する機序としては、脊柱の彎曲異常による脊柱機能を介するもの、体幹を支える筋力の低下や制御機能の低下、運動能力全般の低下、転倒への恐怖や疼痛、などさまざまである<sup>7)</sup>。また、転倒自体がさらなる椎体骨折の危険因子でもあり<sup>8)</sup>、椎体骨折は老年症候群の悪循環をもたらす重要な要因のひとつといえよう。椎体骨折がきっかけとなって多くの事象を引き起こされることは、「vertebral fracture cascade」とも呼ばれている(図3)<sup>7)</sup>。

高齢者における転倒の危険因子は多岐にわたり、姿勢異常も転倒リスクの一部を構成してい

る<sup>9~11)</sup>。姿勢異常はバランス機能の破綻を介して転倒リスクを増大させるものと考えられる。一方、姿勢異常は椎体骨折のみならず、関節の変形や体幹の筋力低下によっても惹起され増悪するため、病態の解析には多角的な検討を要する。

Ichikawaらは、腰椎の後彎が脊柱の傾き spinal inclination と姿勢の揺れに関連したこと報告し<sup>12)</sup>、腰椎の後彎が重心の前方への移動をもたらすことが、前後方向の不安定性を増すことを示唆している。さらに腰椎の後彎による脊柱の傾斜は重心を保つべく負荷を増すことにもなり、変形性関節症や脳血管障害による片麻痺などの併発症が存在する場合には特に左右方向のバランス異常が生じやすくなるとも考察されている。

Greigらの報告でも骨粗鬆症患者において胸椎の後彎はバランス異常に有意な影響をもたらさず、椎体骨折の影響が重要であったと報告しているが椎体骨折の部位が特定されていない<sup>13)</sup>。

椎体骨折による姿勢異常は筋力の低下を介して転倒リスクを増大させることも報告されている。Sinakiらは、姿勢の保持に必要な筋力を複数の指標によって評価し、骨粗鬆症による後彎を有する患者において、前後ならびに左右の動作が低下し

- 椎体骨折を見逃さないためには、身体所見や医療面接による自他覚症状の確認とともに胸椎・腰椎の X 線写真が必要である。
- 四肢の骨折は既往歴でしっかり把握する。

ていることをバランス異常の存在とともに明らかにした。この報告では胸椎の後彎が筋力低下に関連し、体幹の動揺や不安定な歩行をもたらし、転倒リスクを上昇させることを示唆した<sup>9)</sup>。

#### おわりに●

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 線写真を撮影することが重要であるが、身体所見や医療面接による自他覚症状の確認が欠かせない。また、四肢の骨折については既往歴をしっかり把握する必要がある。

#### 文 献

- 1) 折茂 肇ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年版)。日本骨代謝学会雑誌 18：76-82, 2001
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Klotsbuecher, C.M. 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 15 : 721-739, 2000
- 5) Fujiwara, S. et al. : Fracture prediction from

- bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 18 : 1547-1553, 2003
- 6) Kinoshita, T. et al. : Nontraumatic lumbar vertebral compression fracture as a risk factor for femoral neck fracture in involutional osteoporotic patients. J Bone Miner Metab 17 : 201-205, 1999
- 7) Biggs, A.M. et al. : The vertebral fracture cascade in osteoporosis : a review of aetiopathogenesis. Osteoporos Int 18 : 575-584, 2007
- 8) Cooper, E. et al. : Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures : a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 7 : 221-227, 1992
- 9) Ganz, D.A. et al. : Will my patient fall? JAMA 297 : 77-86, 2007
- 10) Nguyen, T. et al. : Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. BMJ 307 : 1111-1115, 1993
- 11) Ullom-Minnich, P. : Prevention of osteoporosis and fracture. Am Fam Physician 60 : 194-202, 1999
- 12) Ichikawa, Y. et al. : Spinal curvature and postural balance in patients with osteoporosis. Osteoporos Int 20 : 2049-2053, 2009
- 13) Greig, A.M. et al. : Balance impairment is related to vertebral fracture rather than thoracic kyphosis in individuals with osteoporosis. Osteoporos Int 18 : 543-551, 2007



#### 生活習慣病の予防

### 健康づくりへのアプローチ 第4版

#### 生活習慣改善マニュアル

著●石川兵衛(奈良県立医科大学名誉教授)

※生活習慣の改善により健康づくりを目指すために必要な知識を、「健康日本21」に則って紹介した好評書。食事バランスガイドやメタボリックシンドロームなどの解説を加え大改訂を施した。

●B5判・232頁・4色刷／定価2,730円(本体2,600円+税5%) ISBN978-4-8306-5154-0

◎文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

## 第18回日本未病システム学会学術総会

## ◎シンポジウム3「骨粗鬆症とロコモティブシンドローム」

ロコモティブシンドロームの予防と  
骨粗鬆症細井 孝之<sup>1)</sup>

## 1. 骨粗鬆症とロコモティブシンドロームとの関連

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である<sup>1)</sup>。従来、本疾患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、疾患概念に変遷がみられた。一方、骨量の測定とその評価は骨粗鬆症の診断や治療方針の決定において重要であることには変わりがない。

骨粗鬆症の合併症としての代表的な骨折としては椎体骨折、前腕骨遠位端骨折、大腿骨近位部骨折などがある。運動器の不安定性をもたらすロコモティブシンドロームは、転倒リスクの上昇を介して、四肢の骨折リスクを上昇させる。一方、椎体骨折は脊柱変形をもたらすが、このために引き起こされる脊柱機能の低下や重心の前方移動は、運動器不安定性の原因あるいは増悪因子になる。つまり、骨粗鬆症とロコモティブシンドロームの間には双方向性の関連がある。このため両方を視野に入れた対策が必要である。

骨粗鬆症は単一の疾患ではなく、まず原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分けられる。一般に原発性骨粗鬆症にはまれな疾患である若年性骨粗鬆症も含まれるが、圧倒的に多いのは成長期以降のものである。以前はこれらを退行期骨粗鬆症 (involutional osteoporosis) と分類し、さらに閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類していた。しかしながら、最近は退行期骨粗鬆症という用語はつかわず、原発性骨粗鬆症は閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、そして特発性骨粗鬆症に分類される (表1)。

図表1 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症
閉経後骨粗鬆症
男性骨粗鬆症
特発性骨粗鬆症
続発性骨粗鬆症

続発性骨粗鬆症をきたす原因としては、各種内分泌疾患、胃切除、ステロイド製剤 (ここでは副腎皮質ホルモン製剤をさす) の服用をはじめとして多数のものが知られている<sup>2)</sup>。続発性骨粗鬆症の治療では原疾患のコントロールが優先され、次いで個々の病態に基づいた骨粗鬆症の治療を考えることが原則である。しかしながら、ステロイド製剤を長期に服用する場合を考えると、ステロイド製剤内服中から薬物療法を開始すべきことも多い。

## 2. 骨粗鬆症の病態

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歳台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

1) (独) 国立長寿医療研究センター臨床研究推進部

■表2 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。

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)

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。

一方、閉経による内分泌代謝的な変化がひととお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、高齢者においても骨代謝回転マーカーが高い症例もある。加齢とともに、カルシウムの摂取量や腸管からの吸収低下が低下し、ビタミン D<sub>3</sub> 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、加齢に伴う男女共通の骨量減少の機序の一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一つの機序としてあげることができようが、あくまでも病態を形成する複合要素の一つとして捉えるべきである。

### 3. 骨粗鬆症の診断

わ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二つの柱からなる<sup>2)</sup>。骨量の評価は骨塩定量装置または X 線写真で行うことが可能であるが、前者の結果が優先される。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すべり症など、他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 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)<sup>2)</sup>。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。

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、

上記の診断基準にくわえて、他の骨折危険因子を考慮することが勧められている。

#### 4. 薬物治療の開始基準

骨粗鬆症の薬物治療は骨折予防を目的として行われる。原則的に骨粗鬆症の診断が下った場合は薬物治療の対象となるが、この診断が下った場合と同等またはそれ以上の骨折リスクを有する場合にも薬物治療を行うことが提案されている。四肢の骨折において転倒が大きな関与をしていることはこれまで述べてきたとおりであるが、臨床的には、すでに脆弱性骨折を有していることが重要な骨折リスクである。

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<sup>3)</sup>。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。

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

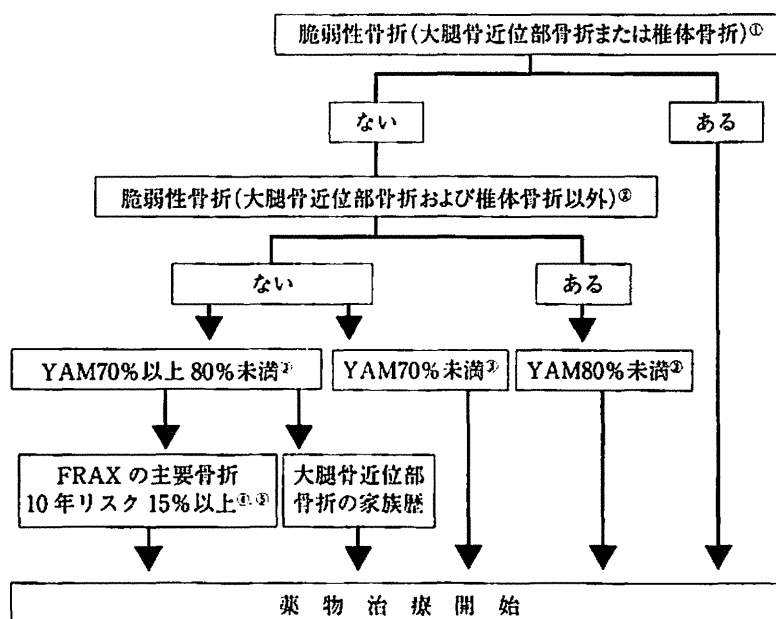


図1 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

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。

④75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。

場合はそれらおよび他の危険因子との重なりあいを経験した総合的な評価はFRAX (r)<sup>4,5)</sup>を用いて行うことが提案された。日本骨粗鬆症学会を中心とする検討の結果、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)。

## 5. 骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症性脆弱性骨折のリスクを総合的に減ずることが骨粗鬆症の予防と治療における具体的な目標となる。つまり、骨折予防のためには骨のみならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持・増進や転倒防止を念頭に置いた環境の整備が重要であり、とくに高齢者では強調されるべきである。また、高齢者の骨粗鬆症においては骨折が発症する例も多く、その治療とケアも重要な課題であることはいうまでもない。

骨粗鬆症の治療は骨折予防を目的とし、骨脆弱性の改善を目標とする。しかしながら、骨折予防のためには骨自体の強度のみならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持・増進とともに、転倒防止を念頭に置いた環境の整備が重要なポイントである。

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ン2011年版<sup>3)</sup>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。

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

デカルシドールが加わった。ビタミンD関連薬には骨に対する作用の他にも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K<sub>2</sub>製剤(商品名グラケール)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。ワルファリン服用中の患者には絶対禁忌である。

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。エチドロネートは、第一世代のものといわれ、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に比べると骨折抑制効果は弱いと言える。窒素含有ビスホスホネート薬であるアレンドロン酸、リセドロン酸、ミノドロロン酸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一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、ミノドロロン酸については4週に一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度点滴静注するものも実用化された。

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、ラロキシフェンとバゼドキシフェンがある。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。

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作られたものであり、骨形成を促進させる効果をもつ。現在は骨折リスクが高い骨粗鬆症患者について用いることができる。毎日1回自己注射するものと週に1回医療機関で注射するものがある。

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険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に触れられているが、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。

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他に、カルシトニン製剤による治療(筋注)が有用である。

## 6. おわりに

骨粗鬆症の診療には内科、整形外科、婦人科、予防医学などさまざまな領域の医師が学際的に協力することが有用である。骨折予防を念頭においた薬物療法の活用が望まれるとともに、骨折発生後の再発予防や日常活動度の維持・向上にも留意すべきである。

### \*文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285 : 785-795, 2001.
- 2) 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年改訂版). 日本骨代謝学会雑誌 18 : 76-82, 2001.
- 3) 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
- 4) Kanis J.A., 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.
- 5) Fujiwara, S., Nakamura, T., Orimo, H. et al. : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM) Osteoporosis Int. DOI 10.1007/s00198-007-0544-4, 2008.

## ◆ 第14回日本骨粗鬆症学会シンポジウム REPORT ◆

## 診断基準の改訂に向けて—骨粗鬆症診療の新たな展開をめざして

2012年9月29日(土)・新潟



宗園 聰氏(座長)



福永仁夫氏(座長)



杉本利嗣氏



曾根照喜氏



細井孝之氏

## ●プログラム

1. 概略および整形外科の視点から……………宗園 聰(座長:近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科)
  2. 内科の視点から……………杉本利嗣(島根大学医学部内科学講座内科学第一)
  3. 放射線科の視点から……………曾根照喜(川崎医科大学放射線医学(核医学))
  4. 予防と治療のガイドラインの視点から……………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)
- 総合討論

第14回日本骨粗鬆症学会(新潟)最終日の午後、今学会のハイライトの一つである原発性骨粗鬆症の診断基準改訂をめぐるシンポジウムが開かれた。骨粗鬆症診療をめぐる、昨年末の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」に続いて、今年初めには「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」が発表されている。こうしたガイドライン改訂の流れを受け、骨粗鬆症の臨床研究・診療のさらなる充実を期して、2000年以来12年ぶりに原発性骨粗鬆症の診断基準が改訂されることになった。シンポジウムでは改訂の概要と意義が各診療科の視点から解説され、総合討論では新たな基準の活用に向けてさまざまな意見が寄せられた。

## 診断基準改訂の経緯と概要

近年の臨床研究における新たな知見の集積を背景として、骨粗鬆症診断の国際的整合性を目指して、2011年7月に日本骨代謝学会と日本骨粗鬆症学会合同による原発性骨粗鬆症の診断基準改訂検討委員会が設立された。4回にわたる委員会での議論を受けて改訂案が作成され、さらに両学会の評議員から募ったさまざまな意見を検討してまとめられた最終案が、第14回日本骨粗鬆症学会最終日のシンポジウムの冒頭に、座長の宗園聰氏から提示された(表1)。

委員会で議論された問題点は、わが国の基準と国際基準との違い、骨密度測定部位とカットオフ値の扱いの2点に集約されるが、宗園氏はこの問題点に沿って改訂のポイントを解説し(表2)、改訂版診断基準では本文で改訂の背景を解説する

日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会合同  
原発性骨粗鬆症の診断基準改訂検討委員会

福永仁夫	委員長:川崎医科大学
宗園 聰	委員長代行:近畿大学奈良病院
杉本利嗣	副委員長:島根大学
遠藤直人	新潟大学
五来逸雄	堀病院
白木正孝	成人病診療研究所
曾根照喜	川崎医科大学
萩野 浩	鳥取大学
藤原佐枝子	広島原爆障害対策協議会
細井孝之	国立長寿医療研究センター
太田博明	オブザーバー:国際医療福祉大学
米田俊之	オブザーバー:大阪大学
友光達志	アドバイザー:川崎医療短期大学



表 1 原発性骨粗鬆症の診断基準（改訂案）

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

# I. 脆弱性骨折<sup>(注1)</sup>あり

1. 椎体<sup>(注2)</sup>または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折<sup>(注3)</sup>があり、骨密度<sup>(注4)</sup>がYAMの80%未満

# II. 脆弱性骨折なし

骨密度<sup>(注4)</sup>がYAMの70%または-2.5SD以下

- 注1 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。
- 注2 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎エックス線像を確認することが望ましい。
- 注3 その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。
- 注4 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip（total proximal femur）を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。
- 【付記】骨量減少（骨減少）[low bone mass (osteopenia)]：骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。

とともに、診断に際して用いる部位別・機種別にみた日本人男女におけるカットオフ値や、基準としての男女別・測定機種別の骨密度のYAM値・SD値などの詳細なデータが併せて記載されることを紹介した。

## 内科からみた診断基準改訂のポイント

今回の改訂は、診断基準が一般内科診療でもより広く活用されることを目的の一つとしている。杉本利嗣氏は内科の視点から、他の生活習慣病などの診断基準と比較して曖昧な点も少なくなかったこれまでの基準に、内科医から寄せられたさまざまな疑問や要望を紹介し、これらに応じてどのような改訂が行われたかを解説した。まず既存脆弱性骨折の部位によって骨折リスク因子としての重みが異なることから、新しい診断基準では骨折種の分類を明記した。さらに、脆弱性骨折の定義における“軽微な外力”や“骨折部位”が明確に示された。また、骨密度による診断は従来の「YAMの70%未満」からWHOの定義に合わせて「YAMの70%または-2.5SD以下」とされた。

さらに“骨量減少”は海外誌への論文投稿などに配慮して国際基準に合わせ「-2.5SDより大きく-1.0SD未満」と定義を変更し、骨粗鬆症の診断基準自体にはこれを含めないこととした。診療現場から多く要望が寄せられた「重症骨粗鬆症」や「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」の定義については、現状では必ずしもエビデンスとコンセンサスが十分ではないことから明確な定義づけは避け、治療選択の際の参考となるように本文で国内外の知見を紹介するにとどめた。

杉本氏は、続発性骨粗鬆症の診断など今後課題を残してはいるものの、%とSD表示を併記することにより、国際的な整合性が図られた。また「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」における薬物治療開始基準とも整合性が得られた改訂であるといえる、とまとめた。

## 骨密度測定をめぐってー放射線科の視点から

診断基準の中心となる骨密度の測定に関して、改訂に際して浮き彫りになった問題点が曽根照喜氏から紹介された。基準としてのYAM値をめ

表2 原発性骨粗鬆症の診断基準 改訂のポイント

- ①既存骨折種による分類を追加した（椎体・大腿骨近位部骨折、その他の骨折）。
- ②骨密度の測定部位は原則として腰椎または大腿骨近位部とした。
- ③大腿骨近位部骨密度のYAMは20～29歳を基準とした。
- ④骨密度は%表示とSD表示を併記した（腰椎と大腿骨近位部についてYAMの70%と-2.5SDを併記）。
- ⑤腰椎骨密度測定部位としてL1～L4とL2～L4を併記した。
- ⑥男性でも大腿骨近位部と腰椎の骨密度を用いることとした。
- ⑦デジタル化の普及を反映して脊椎エックス線像での骨粗鬆化の表記を削除した。
- ⑧QUSは採用しないこととした。
- ⑨国際基準と同様-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少と定義した。
- ⑩重症骨粗鬆症と骨折の危険性の高い骨粗鬆症の条件について、本文で国内外のエビデンスを記載した。

ぐっては前回の診断基準から10年以上が経過したこともあり、コホート効果を考慮する必要性が指摘された。そこで日本骨代謝学会が集計した1996年と2006年の20歳以上の腰椎骨密度のデータを検証した結果、年齢や測定機種による大きな変動がなく、YAMに実質的な変化は認められなかった。一方、近年若年からの骨密度低下が認められる大腿骨近位部については、YAM計算年齢を従来の20～44歳から20～29歳に変更することとした。

骨密度のカットオフ値については、骨折患者の検討結果に基づきYAMの70%を採用してきたわが国に対して、WHOは閉経後女性の骨折ライフタイムリスクに基づき-2.5SDをカットオフ値として採用するなど、海外との不一致が問題点として指摘されてきた。今回、1996年と2006年を合わせたデータの検討で、腰椎や大腿骨のYAMの70%が-2.5SDとほぼ一致したことから、これらの部位のカットオフ値としては原則として-2.5SDを採用することとなった。さらに、これまで骨密度がYAMの70%以上80%未満で、脊椎エックス線像で骨粗鬆化が疑われる場合に骨量減少としてきたが、先に杉本氏からも説明があったように、今回の改訂では骨折リスクが2倍以上に増加するカットオフ値-1.0SDを採用している海外と整合性をとり、「-2.5SDより大きく-1.0SD未満」とする定義に変更された。

骨密度の評価部位については変形や高度の骨硬化を認める場合の扱いに課題を残すものの、腰椎ではL1～L4とL2～L4を採用。大腿骨近位部では頸部とトータルを採用し、これらの部位の測定

値の中で最も低い値を採用することとした。曽根氏は、評価部位については今回の改訂によってISCDとほぼ同等の基準になった、としている。

#### 予防と治療ガイドラインとの整合性

細井孝之氏からは「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」と今回の改訂版診断基準の関連性と整合性をめぐって、特にガイドラインの薬物治療開始基準を中心に詳細な解説がなされた。

基本的に骨粗鬆症が診断された場合には薬物治療を検討すべきで、骨量減少例であっても高い骨折リスクを有する場合にはやはり薬物治療を考慮する必要がある。今回の診断基準ではガイドラインの薬物治療開始基準と同様に既存脆弱性骨折を骨折の強力な危険因子としてとらえており、骨折ハイリスク例を判別して骨粗鬆症性骨折を予防することが二つの基準に共通した目標であるといえる。細井氏はガイドラインの薬物治療開始基準のフローチャートを、改訂版診断基準によって診断される部分と、診断基準を補う情報とに分けて呈示した(図1)。細井氏は、後者には糖尿病やCKDなどの生活習慣病や続発性骨粗鬆症、骨代謝マーカーや転倒リスク、さらには患者の希望まで含まれるとし、骨粗鬆症の診断から薬物治療につながるこれらの要素を明確にしてコンセンサスを得る必要があることを強調した。

#### 改訂版診断基準の完成に向けて

総合討論ではまず、診断基準に記載される「重症骨粗鬆症」と「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」の説明について、医薬品の添付文書などと整合性

## 第 14 回日本骨粗鬆症学会シンポジウム REPORT

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

改訂版診断基準案  
による骨粗鬆症

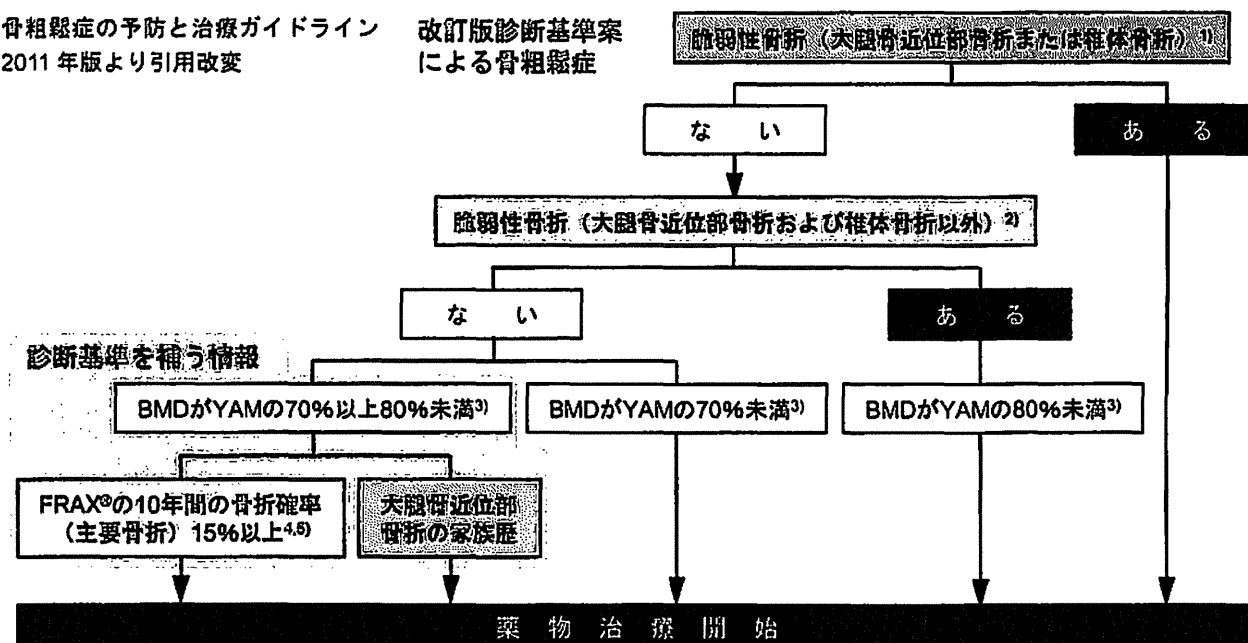


図 1 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準と改訂版診断基準との関連性

<sup>1)</sup> 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。

<sup>2)</sup> 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。

<sup>3)</sup> 測定部位によっては T スコアの併記が検討されている。

<sup>4)</sup> 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。

<sup>5)</sup> 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。

をとって現場での混乱を招くことのないよう検討されたいという意見が寄せられた。さらにわが国と海外の腰椎骨密度の SD 値が必ずしも一致しないことから、エビデンスとして記載された数値で判断するとハイリスクであっても治療対象とされないケースが出ることを危惧する意見も出た。これに対して杉本氏から重ねて、現状では WHO や国内外の臨床研究での評価をあくまでも参考として呈示するにとどめたものであるとのコメントがあり、続けて宗圓氏が、評議員から逆に「具体的な数値がないと基準として使いにくい」という要望が多く出されたために今回の対応となった、と説明した。

また、検診で広く使用されている QUS は治療効果の判定に優れているので、診断の補助的手段として取り入れられないかという意見が出された。宗圓氏は QUS が骨折リスク評価に優れ、ある程度骨密度との相関もあるので、スクリーニングにおける QUS の意義を認めないわけではない

が、骨粗鬆症の診断はあくまでも骨密度によって行われるべきというのが委員会の考えであり、現状では QUS は採用できないとした。

骨密度の測定部位をめぐっては L1～L4 と L2～L4 を併記すると後者の意義が低くなってしまうのではないかとする意見も出たが、曾根氏は測定機器の精度も向上しており、基本的に世界標準である L1～L4 を測定してほしいが、引き続き L2～L4 の測定値でもデータとしては問題ないと答え、変形などで異常値が認められ判定が困難な場合は大腿骨近位部骨密度を採用して対応してほしいとつけ加えた。

改訂版診断基準は、今回のシンポジウムで寄せられたパブリックコメントについて検討を行い、その後に最終版が公表される。今学会のシンポジウムで議論された椎体骨折判定基準の改訂と併せて、近い将来、新しい基準と予防と治療ガイドラインの整合性をとるための検討も行われるものと思われる。

2. ロコモの疑いの人の診察法
- 3) 主な疾患の診断と保存治療

### ⑧ 骨粗鬆症

#### Summary

- ・ 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であり、脊椎圧迫骨折、前腕骨遠位端骨折、大腿骨近位部骨折などの骨折を合併する。
- ・ ロコモティブシンドロームはこれらの骨折リスクを上昇させるのみならず、脊椎圧迫骨折による脊柱変形はロコモティブシンドロームの増悪因子ともなる。
- ・ 骨粗鬆症対策をロコモティブシンドローム対策の一環として捉える必要がある。

### 〇〇 概念と分類—ロコモティブシンドロームとの関連

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である<sup>1)</sup>。従来、本疾患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した状態と定義とされていたが、近年、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、その疾患概念に変遷がみられた。一方、骨量の測定とその評価は骨粗鬆症の診断や治療方針の決定において重要であることには変わりはない。

骨粗鬆症の合併症としての代表的な骨折は、脊椎椎体圧迫骨折、前腕骨遠位端骨折、大腿骨近位部骨折などがある。運動器の不安定性をもたらすロコモティブシンドロームは、転倒リスクの上昇を介して、四肢の骨折リスクを上昇させる。一方、脊椎椎体圧迫骨折は脊柱変形をもたらすが、このために引き起

こされる重心の移動は、運動器不安定症の原因ともなる。これらのことから、骨粗鬆症とロコモティブシンドロームの間には双方向性の関連があり、両方を視野に入れた対策が必要である。

骨粗鬆症は単一の疾患ではなく、まず原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分けられる。一般に原発性骨粗鬆症には稀な疾患である特発性骨粗鬆症も含まれるが、圧倒的に多いものは成長期以降のものである。これらを退行期骨粗鬆症 (involutional osteoporosis) と分類し、さらに閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類されていた。しかしながら、原発性骨粗鬆症の病態を年齢層によって明確に区別することは困難であることから、現在では、閉経を機に罹患率が明らかに上昇する閉経後骨粗鬆症と、加齢とともに徐々に発症頻度が上昇する男性骨粗鬆症とに分類することが提唱されている (表 1)。続発性骨粗鬆症をきたす原因としては、各種内分泌疾患、胃切除、ステロイド製剤 (ここでは副腎皮



- ・ 骨粗鬆症の概念は？
- ・ 骨粗鬆症による代表的な骨折は？
- ・ 骨粗鬆症の分類は？

表 1 骨粗鬆症の分類

<b>原発性骨粗鬆症</b>	
特発性骨粗鬆症 (若年性を含む)	
退行期骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症 (続発性骨粗鬆症の原因がない場合)
<b>続発性骨粗鬆症</b>	

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 (表2)<sup>2)</sup>。続発性骨粗鬆症の治療では原疾患のコントロールが優先され、次いで個々の病態に基づいた骨粗鬆症の治療を考えることが原則である。ただし、ステロイド製剤を長期に服用している場合はステロイド製剤内服中から薬物療法を開始することも多い。



## 病 態



- ・骨量の加齢による変化は？
- ・閉経によってなぜ骨量減少が亢進するか？
- ・高齢者におけるカルシウム代謝の特徴は？

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歳台までは最大値が保たれ、50歳以降は減少していく。

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、遅れて発生するものの代表としては骨粗鬆症や動脈硬化などがあげられる。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。

一方、閉経による内分泌代謝的な変化がひととお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、高齢者においても骨代謝回転マーカーが高い症例もみられる。加齢とともに、カルシウム摂取量や腸管からのカルシウム吸収率が低下し、加えてビタミンD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、加齢に伴う男女共通の骨量減少の機序の一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一つの機序としてあげることができようが、あくまでも病態を形成する複合要素の一つとして捉えるべきである。

表2 続発性骨粗鬆症の原因

### 内分泌性

性腺機能不全、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症 など

### 栄養性

胃切除後、神経性食欲不振症、壊血病、蛋白質欠乏、ビタミンAまたはD過剰症 など

### 薬物性

副腎皮質ホルモン、抗癌薬、SSRI、メトトレキサート、ヘパリン など

### 不動性

全身性 (臥床安静、対麻痺、宇宙飛行) 局所性 (骨折後) など

### 血液疾患

多発性骨髄腫、リンパ腫・白血病 など

### 先天性

骨形成不全症、マルファン症候群 など

### その他

関節リウマチ、糖尿病、慢性腎臓病 (CKD)、肝疾患 など

表3 各種骨量測定法

- ① X線フィルムの濃度定量法  
MD：第2中手骨  
DIP：第2中手骨  
CXD：第2中手骨
- ② ガンマ線を用いる方法  
SPA：橈骨、踵骨  
DPA：腰椎、大腿骨
- ③ X線を用いる方法  
SXA：橈骨、踵骨  
DXA（躯幹骨）：腰椎、大腿骨、全身骨  
DXA（末梢骨）：橈骨、踵骨
- ④ CTを用いる方法  
QCT：腰椎  
pQCT：橈骨（脛骨）
- ⑤ 超音波を用いる方法  
QUS：踵骨（脛骨、指骨）

MD：microdensitometry

DIP：digital image processing

CXD：computed X-ray densitometry

SPA：single photon absorptiometry

DPA：dual photon absorptiometry

SXA：single energy X-ray absorptiometry

DXA：dual energy X-ray absorptiometry

QCT：quantitative computed tomography

pQCT：peripheral QCT

QUS：quantitative ultrasound

表4 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。

I. 脆弱性骨折あり <sup>注1)</sup>		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 <sup>注2)</sup>	脊椎X線像での骨粗鬆症化 <sup>注3)</sup>
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）

注1) 脆弱性骨折：低骨量（骨密度YAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合）が原因、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

注2) 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でない場合と判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

注3) 脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

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

（日本骨代謝学会雑誌 18(3)：76-82, 2001）

## 診断

わが国における骨粗鬆症の診断は骨量評価と鑑別診断の2つの柱からなる<sup>2)</sup>。骨量の評価は骨塩定量装置（表3）またはX線写真を用いて行うことが可能であるが、前者の結果が優先される。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線写真による脊椎椎体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椎体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すべり症など、他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線写真は欠かせない。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のために必要である。つまり、最も標準的な測定法である腰椎の前後方向でのDXA（dual energy X-ray absorptiometry）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。前腕骨のDXA、第2中手骨の改良型MD（microdensitometry）法（CXD法や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



- ・診断の2つの柱とは？
- ・X線写真の意義は？
- ・どの部位の骨量を測るか？
- ・骨量測定値の判定はどのように行うか？
- ・診断基準と薬物治療開始基準の関連は？

の変動はみられない。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 4)<sup>2)</sup>。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。

なお、現在の診断基準は骨粗鬆症のうち原発性骨粗鬆症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、前記の診断基準に加えて、他の骨折危険因子を考慮することが勧められている。わが国における骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011 年版)<sup>3)</sup> では、前記診断基準による「骨量減少」においても、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合は薬物療法を行うことを検討するように記載されている。

低骨量とは独立した骨折危険因子についての知見も集積されてきており (表 5)<sup>4)</sup>、それらを用いた前向き 10 年間の絶対骨折危険率を算定するアルゴリズム (FRAX<sup>®</sup>) も公開されている<sup>5)</sup>。骨粗鬆症診療における FRAX<sup>®</sup>の活用方法が各国で検討されている。

骨脆弱性が亢進している状態が骨粗鬆症であり、そのために生じる脆弱性骨折は骨粗鬆症の合併症である。したがって、骨折の危険因子としては、骨量の低下や脆弱性骨折の既往といった骨自体の因子と易転倒性をはじめとする骨以外の因子を評価する必要がある。

表 5 骨粗鬆症性骨折の危険因子

低骨密度
骨密度と独立した危険因子
既存骨折
喫煙
飲酒
ステロイド薬使用
骨折家族歴
運動
骨密度を介した危険因子
体重, BMI
カルシウム摂取

### 骨代謝マーカーについて

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さまざまな代



- ・骨代謝マーカーとは何か？
- ・骨吸収系のマーカーにはどのようなものがあるか？
- ・骨形成系のマーカーにはどのようなものがあるか？

謝産物が産生され、それらは血中に放出され、あるいは尿中に排出される。これら代謝産物を測定することによって骨代謝状態を評価する、つまり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 (表 6) 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ピリジノリン (PYD)、デオキシピリジノリン (DPD)、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) 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 (OC) などがある。さらに骨マトリックス関連マーカーとして、低カルボキシル化オステオカルシン (undercarboxylated osteocalcin : ucOC) があげられる。これらのうち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、保険適用を受けているものについても測定に関する制限はあるものの、骨代謝マーカーは骨代謝回転を臨床的に評価できる唯一の手段であり、骨粗鬆症診療において必要不可欠な検査項目として確立されつつある。

骨代謝回転を反映する骨代謝マーカーの基準値や、臨床現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年版）」としてまとめられている<sup>6)</sup>。このガイドラインでは、各マーカーの基準値、治療効果判定の基準となる最小有意変化(minimum significant change：MSC)が掲げられ、また治療薬の選択ならびに効果判定の手順が図式化さ

れており、実地臨床に即したものとなっている。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活用が期待される。

表6 骨代謝マーカー(2012年現在保険適用を受けているもの)

骨形成マーカー

BAP (骨型アルカリフォスファターゼ)  
PINP (I型プロコラーゲン架橋 N-プロペプチド)

骨吸収マーカー

DPD (デオキシピリジノリン)  
NTX (I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)  
CTX (I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)  
TRACP-5b (酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ)

骨マトリックス関連マーカー

ucOC (低カルボキシル化オステオカルシン)

## ◎ 治療

### 1. 治療目標

骨粗鬆症性骨折のリスクを総合的に減ずることが骨粗鬆症の予防と治療における具体的な目標となる。つまり、骨折予防のためには骨自体の強度のみならず、筋力の増強、関節可動域の確保といった運動能力の維持・増進や転倒防止を念頭に置いた環境の整備が重要であり、特に高齢者では強調されるべきであ

る。また、高齢の骨粗鬆症患者においては脆弱性骨折発症を引き金に寝たきり（要介護状態）に陥る例も多く、その治療とケアも重要な課題であることはいうまでもない（表7）。

わが国においては1998年に骨粗鬆症の薬物療法に関するガイドラインが公表され2回の改訂を経ており、現時点のガイドラインが「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」<sup>3)</sup>である。このガイドラインでは薬物療法のみならず非薬物療法ならびに予防に関するエビデンスも整理されている。2006年版では、骨折発生抑制を目的とする薬物療法開始の目安が定められたこと、エビデンステーブルの整備、そして各薬剤に関する推奨レベルが提示されたことが大きな改訂ポイントであった。2011年版では、骨質の概念およびFRAX<sup>®</sup>の導入、検診の重要性、新規治療薬・骨代謝マーカーなどの上市を踏まえて改訂されている。骨粗鬆症の予後、骨粗鬆症検診の意義と目的、骨粗鬆症治療薬の投与上の注意点について新たに項目を立てて詳しく述べられ、続発性骨粗鬆症については疾患関連骨粗鬆症と治療関連性骨粗鬆症に分けて解説されている。また、薬物治療開始基準についてはFRAX<sup>®</sup>を用いた評価が導入されている（図）。



- ・骨粗鬆症治療の目標は？
- ・基本的な考え方は？
- ・薬物治療開始基準とは？
- ・わが国で用いられる薬物とそれらの特徴は？
- ・治療効果の判定はどのようになされるか？

### 2. 薬物治療

わが国においては10種類の薬剤が使用可能であるが、骨折発生抑制効果についてのエビデンスが



表 7 骨粗鬆症治療についての基本的な考え方

1. 骨粗鬆症の予防と治療の目的は骨折を予防して骨格の健康を維持することであり、骨粗鬆症治療は骨の健康維持を通じて骨格全体の健康維持に中心的な役割を果たすものである。
2. 骨格の健康とは、形態と運動機能の面で個人の身体能力が十分に発揮される状態のことであり、QOLを維持するために不可欠である。
3. 近年、生活習慣病および病態が重層して出現するメタボリックシンドロームと骨脆弱性との関連が指摘されている。加齢に伴い増加する全身性の代謝異常性疾患では、骨ミネラルの減少だけでなくコラーゲン代謝異常による骨基質の脆弱化が病因になっているものと考えてよい。
4. 骨格機能の維持・増強という骨粗鬆症の予防と治療の目的にとって、薬物療法により骨粗鬆症の骨折リスクを実質的に低下させることができるようになった意義は大きい。薬物治療のみでは十分ではない。栄養、運動などを含め、骨強度を維持・増加させる生活習慣を確立するとともに、転倒など骨強度低下に依存しない骨折危険因子を回避する生活習慣を勧めることも忘れてはならない。

表 8 骨粗鬆症治療薬

- ・カルシウム製剤
- ・女性ホルモン製剤
- ・活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤
- ・ビタミン K<sub>2</sub> 製剤
- ・ビスホスホネート製剤
  - エチドロン酸ナトリウム
  - アレンドロン酸ナトリウム
  - リセドロン酸ナトリウム
  - ミノドロン酸水和物
- ・SERM
  - ラロキシフェン
  - パセドキシフェン
- ・副甲状腺ホルモン製剤 (PTH)
- ・カルシトニン製剤
- ・イソフラボン系薬剤
- ・蛋白同化ホルモン製剤

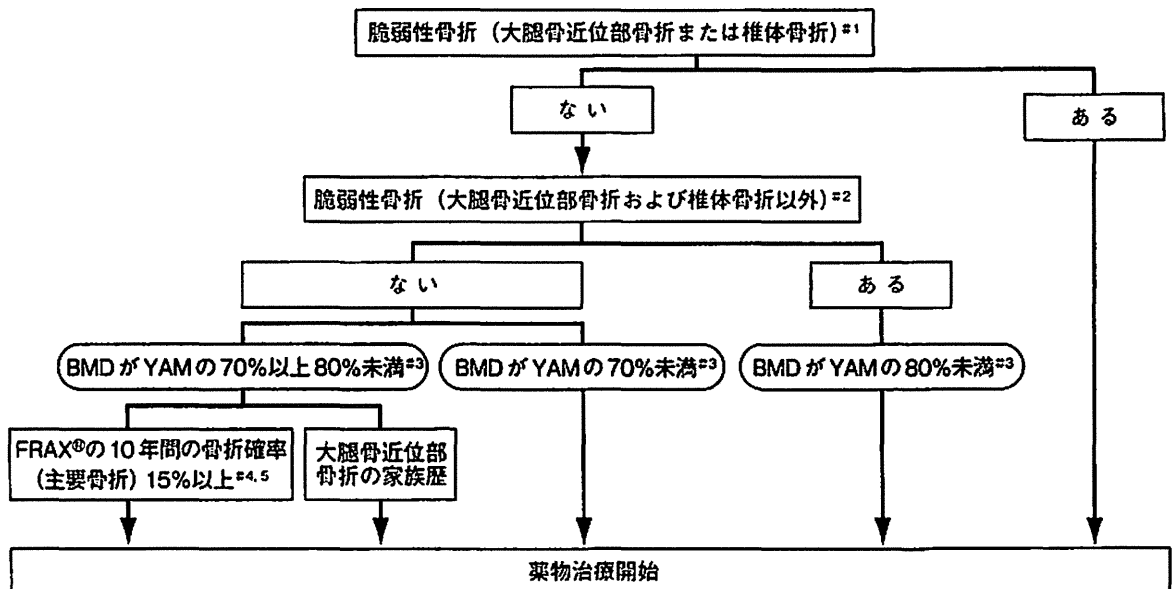


図 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準<sup>3)</sup>

- # 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指す。
- # 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指す。
- # 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。

豊富なビスホスホネート製剤や選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM) といった骨吸収抑制薬が骨粗鬆症の薬物療法において中心的な役割を占めている。原則的には単剤を使用し、効果があり、有害事象がない限りできるだけ長く使用する。

#### 1) 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤

わが国において汎用されている活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤は、骨量増加作用はビスホスホネート製剤やSERMに比較すると弱い。脊椎椎体圧迫骨折の発生を有意に抑制するとの報告がある。さらに筋肉に作用して、転倒抑制効果を発揮する可能性も示唆されており、高齢者の転倒・骨折抑制における役割が期待されている。ビタミンD不足は高齢者において潜在していることが疑われ、栄養学的な大きな課題である。なお2011年1月に、新規ビタミンD誘導体(エディロール<sup>®</sup>)が製造承認された。

#### 2) ビタミンK<sub>2</sub>製剤

ビタミンK<sub>2</sub>製剤についても骨折発生抑制効果が報告され、より高齢者での有用性が示唆されている。ワルファリン服用中の患者には絶対禁忌である。

#### 3) ビスホスホネート製剤

ビスホスホネート製剤は強力な骨吸収抑制能をもち、現在開発中のものも含めていくつかの種類のものがある。1996年にわが国でも骨粗鬆症に対して認可された第一世代に属するエチドロン酸(EHDP:ダイドロネル<sup>®</sup>)は、間欠服用法が用いられている。2001年には窒素含有型ビスホスホネートであるアレンドロン酸(ボナロン<sup>®</sup>、フォサマック<sup>®</sup>)が、2002年には同じくリセドロン酸(アクトネル<sup>®</sup>、ベネット<sup>®</sup>)が、2009年にはミノドロン酸(ボノテオ<sup>®</sup>、リカルボン<sup>®</sup>)がわが国でも発売された。ビスホスホネート製剤は朝食の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、薬剤吸収を確保することや副作用を防止する点から求められている。近年、アレンドロン酸とリセドロン酸は1週間に1回服用、ミノドロン酸は4週間に1回服用するものが市販され、さらに2012年1月に4週間に1回注射するタイプのもの(ボナロン<sup>®</sup>)も製造承認され、服薬についての利便性が向上した。

#### 4) SERM

SERMであるラロキシフェン(エビスタ<sup>®</sup>)とバセドキシフェン(ビビアント<sup>®</sup>)は骨吸収抑制作用を主な作用機序とする骨粗鬆症治療薬である。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。本薬剤はビスホスホネート製剤とともに骨粗鬆症薬物療法の大きな柱となるものであるが、心血管系など、骨以外に対する影響などについては今後の検討がさらに必要である。これらの化学構造にはステロイド骨格が含まれていないことは1つの特徴である。SERMは骨や心血管系のエストロゲン受容体に対してはagonisticに、子宮や乳腺においてはantagonisticに作用する。この臓器特異性には、核内の共役因子における臓器特異性の関与が示唆されているが、いまだ説明されていない部分が残っている。

#### 5) 女性ホルモン製剤

女性ホルモン製剤は骨量増加効果と骨折発生抑制効果をとともにもつものであり、特に更年期障害を伴う閉経後骨粗鬆症患者に対しては有用性を発揮する。乳癌や子宮癌の発症リスク上昇に対する注意を定期的な検診などによってカバーしながら活用することが考えられる。しかしながら、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険適用をわが国においては得られていない。これらのことを踏まえつつ、患者のベネフィットとリスクを十分考慮した利用が望まれる。

## 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。脊椎椎体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。骨粗鬆症による脊椎椎体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。

## 7) 副甲状腺ホルモン製剤

副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）は生体におけるカルシウム調節の主役である。PTHは84個のアミノ酸からなる分子量8,500のペプチドホルモンであるがN末端の1～34のアミノ酸部分に生物活性がある。わが国を含めて多くの国々で骨粗鬆症に対する適応を得たPTH製剤は1-34 PTHである。

1-34 PTH製剤（テリパラチド：フォルテオ<sup>®</sup>）はわが国では2010年10月に発売開始されたが、骨形成促進作用をもつ初めての薬剤である。1日1回20μgの皮下注射を自己注射で行うのが特徴である。わが国では「骨折リスクの高い」骨粗鬆症患者に対して18ヵ月に限って使用できる。この期間はラットを用いた動物実験結果（骨肉腫発症）に基づいているが、サルを用いて18ヵ月の投与後3年間観察した実験では骨肉腫を含めた悪性腫瘍の発現は観察されておらず、臨床で用いられる量のテリパラチドによる悪性腫瘍発現については少なくとも期間を区切った使用であれば心配はないものと判断されている。本製剤の適応は「骨折リスクの高い」骨粗鬆症患者であり、この点は海外においても同様である。骨粗鬆症とはもともと骨折リスクが高くなった状態を指すため、この文書の意味するところはリスクが「より」高まった状態を示すことになるが、その判断については個々の臨床の場で判断をしていかざるを得ない。なお2011年9月に、1週間に1回注射するタイプのもの（テリボン<sup>®</sup>）も製造承認を得た。

## 3. 治療効果判定

骨粗鬆症に対する治療効果を骨密度で把握するためには、DXAによる腰椎（変形がない場合）または大腿骨近位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、脊椎椎体圧迫骨折については胸腰椎のX線写真を定期的に撮影して検討することが望まれる。

## 高齢者における骨粗鬆症診療の留意点

高齢者における骨折予防のためには、転倒予防の重要性がより強調されるべきである。骨粗鬆症によって発症の頻度が上昇する骨折は脊椎椎体圧迫骨折、前腕骨遠位端骨折、大腿骨近位部骨折、上腕骨近位端骨折

である。これらのうち、脊椎椎体圧迫骨折以外はその発症にほとんどの場合に転倒・転落がかかわっている。一方、脊椎椎体圧迫骨折は転倒がきっかけになることもあるが、誘因なく進行することも多い。高齢者の転倒はさまざまな内的ならびに外的要因によって引き起こされる。外的要因には転倒しやすい生活環境も含めて考えるべきであり、高齢者人口が増加する近年、住居の内外ともに転倒予防



- ・高齢者における骨折の特徴は？
- ・転倒予防に必要なことは？

に留意した環境づくりが必要である。高齢者は高血圧、不眠など、多くの併発症を有している場合が多い。これらに対する薬剤の処方が行われている場合には正しい処方のもとより、正しく服用されることが転倒予防の観点からも必要である。

さらに転倒が大腿骨近位部骨折に結びつかないために、大転子部を硬質ポリウレタンなどで覆うような「ヒッププロテクター」の開発が進められており<sup>7)8)</sup>、保険適用を受けてはいないものの、わが国でも市販されている。より着脱をしやすくすることや、コンプライアンス向上への工夫など、未解決な課題もあるが、大腿骨近位部骨折の予防に向けて、高リスク者への使用が望まれる。

## 〇〇 おわりに

骨粗鬆症の診療には内科、整形外科、婦人科、予防医学などさまざまな領域の医師が学際的に協力することが有用である。骨折予防を念頭に置いた薬物療法の活用が望まれるとともに、骨折発生後の再発予防や日常活動度の維持・向上にも留意すべきである。

## 文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285 : 785-795, 2001
- 2) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 他 : 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年改訂版). 日骨代謝会誌 18 : 76-82, 2001
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (骨粗鬆症学会, 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) 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
- 5) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM). Osteoporosis Int 19 : 429-435, 2008
- 6) 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会 : 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2012 年版). Osteoporosis Jpn 20 : 31-55, 2012
- 7) Harada A, Mizuno M, Takemura M, et al : Hip fractures prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. Osteoporosis Int 12 : 215-221, 2001
- 8) van Schoor NM, Devalle WL, Bouter LM, et al : Acceptance and compliance of external hip protectors+ a systematic review of the literature. Osteoporosis Int 13 : 917-924, 2002

(細井 孝之)