

II. 病態・疾患別のガイドライン

○代謝性骨疾患 I (骨粗鬆症)

骨粗鬆症の 評価・治療指針

ほそいなかゆき
細井孝之

国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部

ガイドライン・指針の現況

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）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おかれていたが、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はかられた。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。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年版に続く更なる改訂作業は、2009年ごろから開始された。新しく実

用化される薬剤が続き、原発性骨粗鬆症の診断基準や骨代謝マーカ－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の蓄積を反映すべく、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、新規に保険適応を受けた薬剤と骨代謝マーカ－の記載などが行われることになった。

骨粗鬆症に関する評価のきっかけ

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。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が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てきた。しかしながら、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中心的な位置を占めることには変わらない。一方、合併症としての骨折が発症していない状態では、何ら自覚症状をもたらさない。このため、合併症である骨折が生ずる前に骨脆弱性の指標として骨量の低下と、それ以外のリスクファクターを評価することが重要である。

骨粗鬆症としての骨折としては、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、下腿骨折、肋骨骨折、骨盤骨折などが主要なものであり、軽微な外力

表1 骨粗鬆症の分類

| |
|-------------------------|
| 原発性骨粗鬆症 |
| 特発性骨粗鬆症（若年性を含む） |
| 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） |
| 続発性骨粗鬆症 |

によってこれらが発症した際、またはそのような既往を認めた場合には、骨粗鬆症に関する診断プロセスを開始すべきである。このうち椎体骨折（脊椎の圧迫骨折）は、疼痛をはじめとする症状を伴う臨床椎体骨折と、痛みは伴わないもののX線写真で椎体の変形が確認される形態骨折に分類される。いずれの場合にも脊柱の変形（円背、亀背など）や身長の下下などの症候を伴う。椎体骨折による疼痛は背部痛や腰痛という形で発症するが、いずれも骨粗鬆症による椎体骨折以外の疾患による場合もあることには留意する。

骨粗鬆症の原因となる疾患や薬剤については情報を収集することは重要である。このことは、骨粗鬆症診断のプロセスのきっかけになるのみならず、骨粗鬆症自体の確定診断にも欠かせない鑑別診断と除外診断の作業でもある。

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（表1）。一般に、原発性骨粗鬆症には稀な疾患である若年性骨粗鬆症も含まれるが、圧倒的に多いものは成長期以降のものであり、閉経後骨粗鬆症と男性における骨粗鬆症が含まれる。続発性骨粗鬆症は、大きく疾患関連性のものと治療関連性のものに分けて考えることができる。一方、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指す）の服用をはじめとして、多数のも

表2 続発性骨粗鬆症の原因

| |
|--------------------|
| 内分泌性 |
| 性腺機能不全 |
| 副甲状腺機能亢進症 |
| 甲状腺機能亢進症 |
| クッシング症候群 |
| 栄養性 |
| 壊血病 |
| 蛋白質欠乏 |
| ビタミンAまたはD過剰 |
| 薬物 |
| 副腎皮質ホルモン |
| メトトレキサート |
| ヘパリン |
| 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） |
| 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 |
| 肝疾患など |

のが知られている（表2）。これらの原因を有する場合には、積極的に骨粗鬆症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・転倒転落のリスクをもった高齢者は、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。

以上のように、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様々なものがある。

表3 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)

原発性骨粗鬆症の診断基準

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、客観性に乏しいなどの理由のため、実際には行われていないと考えられる。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、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2中手骨の改良型 microdensitometry (MD) 法 (CXD や DIP 法) による末梢骨の測定では、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³⁾。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 (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、他の骨折危険因子を考慮することが勧められている。

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-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) や酒石酸耐性酸フォ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⁹⁾。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。

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・向上をめざすところにある。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とおりであり、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合いをふ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

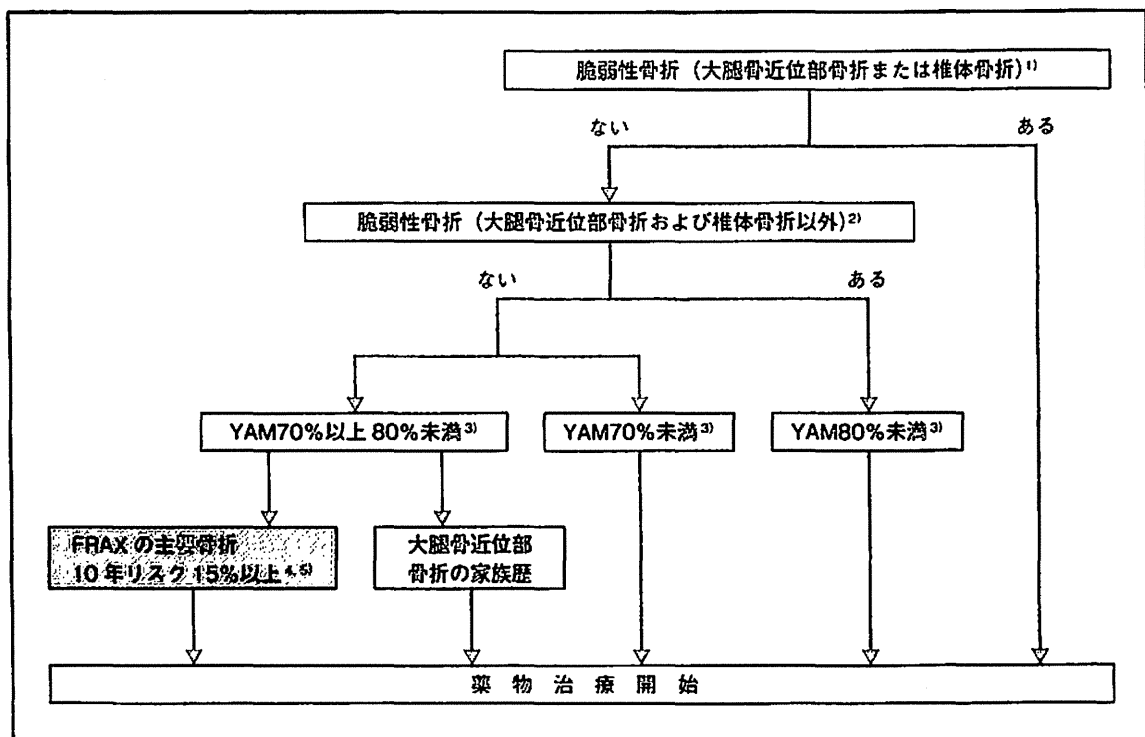


図1 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版を参照して作成）

原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準 脚注

- 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、腎臓ステロイド、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。

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、国や地域の特性をふ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用される。

以上の検討結果と、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1）。

おわりに

骨粗鬆症に対する薬物治療の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。

— 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、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、2011
- 3) 折茂 肇 他：原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）。日本骨代謝学会誌 18：76-82、2001
- 4) 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。Osteoporosis Jpn 20（1）：33-55、2012

Q13

椎体骨折が疑われる激しい腰痛！ 痛みを抑えるにはどうする？

椎体骨折の診断と薬物療法

激しい腰痛を訴え、腰椎の椎体骨折が疑われる場合の、骨粗鬆症治療薬の選択について教えてください。また、特に腎障害合併例や併用薬の多い高齢者ではどのような注意が必要でしょうか？

● 椎体骨折の診断

高齢者が激しい腰痛を訴えた場合、骨粗鬆症による脊椎の骨折、つまり椎体骨折が疑われます。この骨折は以前から**圧迫骨折**と言われていたように、脊椎の椎体部分が圧迫されたように変形するものです。

- ①椎体の全体が圧迫変形する場合
- ②前方が圧迫変形して側方向から見るとくさびのように見える場合
- ③それとは逆に後方が有意に変形する場合

があります。これらは「**原発性**」骨粗鬆症による骨脆弱性が原因で発症した可能性が高いと言えます。

患者さんがこれまで通院していた方で罹患病名や既往歴などが把握されていて、「**原発性**」骨粗鬆症に基づく椎体骨折であることが間違いない場合は、疼痛に対する治療や骨粗鬆症に対する治療に取りかかっていってよいでしょう。

一方、初診の患者さんや、履病中の疾患や既往歴について情報が乏しい場合には、痛みのお治療にとりかかる前に、あるいはそれと平行して鑑別診断をしていくことが重要です。女性では骨粗鬆症の90%位が**原発性**であるのに対して、男性は半分近くが**続発性**であるという報告もあります。

まず腰痛の原因についての鑑別診断を行い、その結果椎体骨折が原因であることが判明した場合は、それが**原発性**骨粗鬆症によるものか、**続発性**骨粗鬆症によるものか、さらに**続発性**骨粗鬆症の疑いがある場合にはその病態はどのようなものか、診断を詰めていく必要があります。特に悪性腫瘍の骨転移を見逃すことのないように注意を払うべきです。

● 原発性骨粗鬆症の薬物療法

以上のようなステップを踏んだうえで、腰痛が椎体骨折によるものであり、背景に原発性骨粗鬆症が存在することは判明したという状況で薬物療法について考えてみましょう。

まず疼痛の管理です。骨粗鬆症による椎体骨折における疼痛の治療にも NSAIDs は汎用されます。NSAIDs は経口でも使いますが、坐剤も汎用されます。ただし、高齢者においては腎機能の低下がよくみられることから、NSAIDs が使えるか否かにおいてはまず腎機能のデータが必要です。さらに、NSAIDs 使用時に急激な血圧低下が発生しうることも念頭においておく必要があります。初回の場合は少量から開始し、使用後のバイタルサイン確認をしましょう。

骨粗鬆症による椎体骨折が腰痛の原因である場合には、カルシトニン製剤を使うことができます。現在わが国で用いることができる製剤は、サケカルシトニン（カルシトラン[®]）と、ウナギ由来カルシトニンの分子の SS 結合を CC 結合に変えたウナギカルシトニン合成誘導体であるエルカトニン（エルシトニン[®]）です。前者は 10 単位を週 2 回、後者は 10 単位週 2 回と 20 単位週 1 回の筋注製剤があります。

海外では、骨折抑制効果と疼痛緩和を目的として、主に経鼻製剤が使用されていますが、わが国における効能・効果は「骨粗鬆症における疼痛緩和」のみです。カルシトニン製剤は複数の臨床試験によって骨密度上昇効果や骨折抑制効果が示されていますが、わが国においてはまだ検証が続けられています。

腰痛の原因が骨粗鬆症による椎体骨折である場合には、さらなる骨折を防ぐために、骨折抑制効果についてのエビデンスを備えた薬剤を使用していく必要があります。そのような薬剤としてはビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン調節薬（SERM）、ビタミン D₃ 薬、ビタミン K₂ 薬があります。これらについては腰痛を始めとする疼痛に対する素早い効果は期待できません。

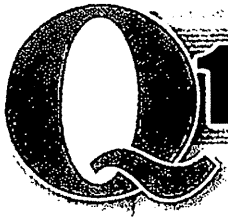
なお、腎機能が低下している場合や、服薬アドヒアランスについて心配が残る場合、逆流性食道炎や胃潰瘍に罹患中であつたりそれらのリスクが高い場合にはビスホスホネート製剤の使用については慎重に行います。ま

た、ワルファリンを使用している患者にはビタミンK₂薬は使用できません。

Point**椎体骨折の診断と薬物療法のポイント**

- 腰痛の原因についてしっかり鑑別診断を
- カルシトニン製剤は骨粗鬆症による疼痛に対して有効
- 鎮痛剤も有効に活用する
- さらなる骨折予防のために骨粗鬆症治療薬を選択する

〈細井孝之〉



骨折予防の薬物療法を始める基準は？

骨粗鬆症の薬物療法の開始基準

骨折の既往がなく、健診などで骨密度が低下していると診断された高齢者での骨折予防のための薬剤選択と開始基準について、エビデンスを踏まえて教えてください。

骨粗鬆症による骨折はADLやQOLの低下をもたらし、生命予後にも影響を与えることが知られています。骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防ですが、その先の目的は骨折によるADLとQOLの低下を防ぐことです。このため、骨粗鬆症に用いられる薬剤には骨折抑制効果が求められています。

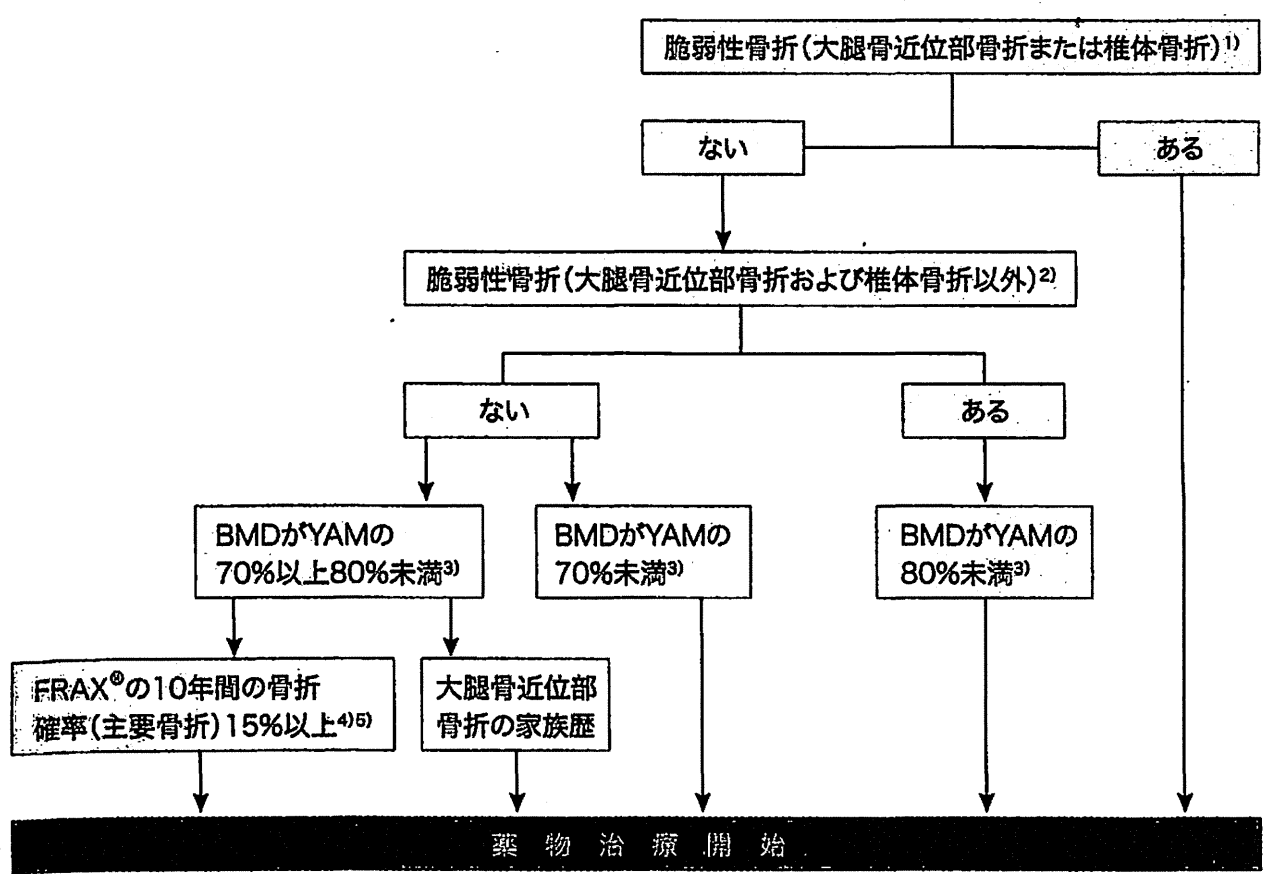
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版¹⁾では骨粗鬆症の薬物治療開始基準について、さまざまな角度から検討を重ねて改訂をしました(図)。

これによりますと、骨粗鬆症の診断基準に合致する方は骨折の危険性が高まっているため、薬物治療の対象になります。これらの方は、骨密度(bone mineral density : BMD)が若年成人平均値(young adult mean : YAM)の70%未満か、70%以上80%未満でも脆弱性骨折(例：立った状態からの転倒またはそれ以下の外力による骨折)を有する人です。

ただし、脆弱性骨折のなかでも50歳以降に太ももの付け根の骨折(大腿骨近位部骨折)と背骨の骨折(椎体骨折)を経験した人は他の脆弱性骨折(前腕、上腕、下腿、肋骨、骨盤)をもっている人に比べて骨折リスクが高いため、骨密度の結果を問わず薬物治療を検討します。

さらに、全く脆弱性骨折がなく、骨密度が70%以上80%未満である場合は、大腿骨近位部骨折の家族歴(ご両親のいずれかにこの骨折の既往)があるか、FRAX^{®2)}の主要骨粗鬆症性骨折10年確率が15%以上の場合に薬物治療を検討します。FRAX[®]を用いるときは年齢に注意します。

FRAX[®]とは骨折リスクを評価するためにWHOが開発したツールで、2種類の10年以内の骨折確率が得られます。その一つが主要骨粗鬆症性骨折の確率(臨床椎体骨折、大腿骨近位部骨折、上腕骨近位部骨折、前腕骨遠



● 図 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準案

- 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®の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、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
(文献1より転載)

位端骨折のいずれかが起こる確率、%で表示される)で、もう一つが大腿骨近位部骨折の確率です。

● 日本のガイドラインによる治療指針

わが国のガイドラインでは椎体骨折の発生頻度の高さを考慮して、椎体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りました。検討の結果、脆弱性骨折がなく、しかも「骨量減少」が確かめられた場合の薬物療法開始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ました。

ただし、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ました。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、現行の診断基準で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ますので、注意を払うように記載されています。

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[®]の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症に当てはまる人には適用されません。すなわち、FRAX[®]の計算において、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となります。

薬剤の選択にあたっては、骨折発生の予防という目的を第一に考慮する必要がありますが、高齢者においては特に服薬コンプライアンスやアドヒアランス、そして副作用の予防に留意します。大腿骨近部骨折を含めた骨粗鬆症性骨折の発生を予防するエビデンスからすれば現時点ではアレンドロン酸（フォサマック[®]、ポナロン[®]、その他）やリセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）が第一選択となりますが、このような点から選択を避ける必要性が出ることもあります。その場合、骨折リスクが高い症例（例：高度の骨量減少、多発している椎体骨折、高度の変形を伴う椎体骨折、など）にはテリパラチド（フォルテオ[®]、テリボン[®]）を候補に挙げることもできますし、そうでない症例は活性型ビタミンD₃薬や女性ではSERMも候補に挙げられます。また、血清ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン）が高値である場合などビタミンK不足が疑われる場合には、ビタミンK₂薬の使用も考慮します。活性型ビタミンD₃薬をビスホスホネート製剤に併用する場合の判断に有用なバイオマーカーはありませんが、Q16で示すような臨床的指標を元に検討します。

Point

骨粗鬆症における薬物療法の開始基準

- 骨粗鬆症における薬物療法の目的は骨折予防である
- 50歳以上の男女で椎体骨折や大腿骨近位部骨折の既往がある場合には、再骨折のリスクが高まっており、鑑別診断・除外診断を行ったうえで、骨粗鬆症の薬物治療を検討する
- まだ脆弱性骨折を起こしていない場合は、骨量測定値や骨折のリスク評価を参考にして薬物治療を検討する

● 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, 2011
- 2) Fujiwara S et al. : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM). Osteoporos Int, 19 : 429-435, 2008

〈細井孝之〉

Q15

ビスホスホネート製剤の副作用に注意

ビスホスホネート製剤の使い方

ビスホスホネート製剤を胃潰瘍の既往のある症例に使用しようとして指導医から叱責されました。高齢者においてビスホスホネート製剤の使用を避けるべき病態とその副作用について教えてください。

A

骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防であり、骨折発生を抑制することによってADLとQOLの低下を防ぐことです。このため骨粗鬆症治療薬には骨折抑制のエビデンスが求められています。臨床の場では、骨折抑制効果のみならず骨密度の増加効果も薬物治療効果の有力な目安となります。

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、骨密度上昇効果、椎体骨折抑制効果、非椎体骨折抑制効果、大腿骨近位部骨折抑制効果に関するエビデンスについて評価され、推奨グレードが提示されました。ビスホスホネート製剤、特に分子内に窒素を含む第2世代以降のものについては高い評価が下されており、今日骨粗鬆症治療薬の第一線にあると言えます。

ビスホスホネート製剤の内服薬としては現在、エチドロロン酸（ガイドロネル[®]）、アレンドロン酸（フォサマック[®]、ボナロン[®]、その他）、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）、ミノドロロン酸（リカルボン[®]、ボノテオ[®]）などがあり、骨粗鬆症治療に用いられます。フォサマック[®]とボナロン[®]は第2世代、ベネット[®]、アクトネル[®]、リカルボン[®]、ボノテオ[®]は第3世代と呼ばれます。第1世代のガイドロネル[®]は骨粗鬆症にはあまり使われなくなりました。それぞれ服用間隔が異なる剤型があるので注意が必要です。

また、悪性腫瘍による高カルシウム血症などに用いられる静注薬としてパミドロロン酸（アレディア[®]）、アレンドロン酸（テイロック[®]）、ゾレドロロン酸（ゾメタ[®]）などがあります。

用法については、当初、一日一回服用するタイプのみでしたが、現在では一週間に一度服用するタイプが主流になり、さらに最近では4週に一度服用すればよいものも実用化され、利便性が高まってきました。ただし、い

くつかの注意点があります。

●ビスホスホネート製剤の使い方

まず、きちんと服用できることが必要です。ビスホスホネート製剤は朝食の30分以上前に十分な量の水か白湯でしっかりと飲み込み、その後30分は横にならないということが守られなければなりません。ADLが低下している場合、認知症などでこのような服薬行為ができない場合には処方してはいけません。

副作用のなかで、頻度が比較的高いのは上部消化管障害です。上記のような服薬方法を遵守することは副作用予防にもつながります。ただ、**食道潰瘍、逆流性食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍**など上部消化管疾患について治療中の場合は処方を避けるべきです。また、誤嚥などの嚥下障害がある場合には処方すべきではありません。誤嚥がない場合でも、認知症などによる行動異常として、口腔内に薬剤をとどめる傾向がある場合にも処方を控えるか、服用後に口腔内に薬剤が残留していないことの確認が必要です。

上部消化管について現在治療中の疾患はないものの、それらの既往がある場合にも処方を避けることが望ましいが、**止むを得ず処方する場合は十分な観察と必要に応じた胃粘膜保護剤や胃酸分泌抑制剤の使用も考慮します。**

頻度は低いものの、難治性の副作用が**ビスホスホネート関連顎骨壊死**です。この病態の本質は顎骨の骨髄炎であり、感染症であると考えられています。ビスホスホネート製剤を使用していなくても発症することが知られていますが、特にビスホスホネート製剤を経静脈的に使用した場合に頻度が高まります。現在わが国においては骨粗鬆症の治療を目的として経静脈的にビスホスホネート製剤を使用することはありませんが、骨粗鬆症治療を目的として、経口的にビスホスホネート製剤を使用した場合に非使用者に比べて頻度が上昇する可能性があります。

ただ、ビスホスホネート製剤に関連した顎骨壊死の発症については、いくつかの重要な危険因子が判明していますので、これらの危険因子がある場合はビスホスホネート製剤を処方しないか、危険因子を除去してから本

製剤を処方することによって多くの場合顎骨壊死の発症を防ぐことができると考えられます。この危険因子とは、侵襲的歯科治療、飲酒・喫煙、糖尿病、ステロイド使用、肥満、抗がん剤使用、口腔内衛生不良です。特に侵襲的歯科治療と口腔内衛生不良については医療面接と口腔内の診察で確認します。

正確な頻度については今後の調査・研究の成果を待たなければなりません。ビスホスホネート製剤に関連すると思われる稀な副作用に、非定型大腿骨骨幹骨折があります。これは、文字通り大腿骨の骨幹部の骨折ですが、前兆としてその部位の痛みやX線写真上の皮質の肥厚化が認められることがあります。長期にビスホスホネート製剤を使用する場合には念のために注意を払うとよいでしょう。

Point

ビスホスホネート製剤使用の注意点

- ビスホスホネート製剤を使用する場合は正しい服用方法を遵守する
- 上部消化管に問題がある場合は特に慎重に対処する
- ビスホスホネート製剤による稀な副作用に顎骨壊死がある。危険因子を把握し、予防を心がける

● 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, 2011

〈細井孝之〉

骨粗鬆症治療薬の併用は効果ある？

骨粗鬆症治療薬の併用

高齢者においてビスホスホネート製剤、活性型ビタミンD₃薬、カルシトニン製剤、ビタミンK₂薬などの骨粗鬆症治療薬を複数使用することの意義とエビデンスについて教えてください。

骨粗鬆症治療薬は単剤で使用することを前提として開発されたものであり、原則としては単剤で用いられるべきものです。しかしながら臨床の現場では、異なる作用機序をもった薬剤を併用することによって相乗効果または相加効果を狙ってみたい状況が出てくることは当然です。ところが骨折抑制をアウトカムとしたエビデンスは乏しく、大きな課題となっています。一方、骨吸収抑制作用をもつ薬剤同士を併用することや、骨吸収抑制作用をもつ薬剤と骨形成促進作用の併用は勧められません。

活性型ビタミンD₃薬はわが国の骨粗鬆症診療において汎用され、単剤で用いられるのみならずビスホスホネート製剤との併用もよく行われています。ビタミンD欠乏状態は多くの高齢者で認められ、易転倒性を含めた虚弱の要因としても重要であることが知られています。そのため骨吸収抑制を介して骨強度を向上させるビスホスホネート製剤との併用による効果には期待される面もありますが、先に述べたようにエビデンスに欠けていました。

そこで、日本骨粗鬆症学会の下部組織であるA-TOP研究会で行われた医師主導型臨床研究の一つとして、高齢者の骨粗鬆症薬物治療におけるビスホスホネート製剤の一つであるアレンドロン酸と活性型ビタミンD₃薬を併用することの意義が検討されました¹⁾。この研究はJOINT-02と呼ばれる研究であり、閉経後骨粗鬆症患者のうち、A-TOPリスクファクター（骨密度のTスコア<3.0、既存骨折、骨代謝回転マーカー高値）のうち一つ以上をもつ者が対象者とされました。対象者（平均年齢は約76歳）は無作為にアレンドロン酸（5 mg/日）単独群（単独群）とアレンドロン酸（5 mg/日）と活性型ビタミンD₃薬アルファカルシドール（1 μg/日）併用群（併用群）の2群に振り分けられ、脊椎椎体骨折の発生率をプライマリーエンドポイントとして2年間の観察が行われました。さらに、非椎体骨折お

よびQOLに対する影響についても検討されました。

試験終了時の新規脊椎圧迫骨折発生頻度について症例を層別せずに比較した場合には、両群間で統計的な有意差を認めませんでした。ベースラインでの脊椎変形がより強い場合や複数の骨折を有する症例では、単独群に比して併用群での新規脊椎圧迫骨折発生頻度は有意に低いことが観察されました。また、非椎体骨のうち荷重骨における新規骨折発生率は併用群で有意に低下していました。このようにアレンドロン酸（フォサマック[®]、ポナロン[®]、その他）と活性型ビタミンD₃薬（ワンアルファ[®]、アルファロール[®]）の併用はより重症な骨粗鬆症の治療に有用であることが示唆されています。現在、A-TOP研究会では、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）単独とリセドロン酸にビタミンK₂薬〔メナテトレノン（グラケー[®]）〕を併用した場合について、椎体骨折等をアウトカムとした医師主導型研究を進行させています。

このように、骨粗鬆症治療薬の併用についてはやっとエビデンスが出てきたところです。一方、骨粗鬆症治療薬を使用する際に非薬物療法として「栄養療法」を行うことはすべての患者について必要です。栄養療法の基本は食事内容の改善によって食物から骨代謝に重要な栄養素、特にカルシウム、ビタミンD、ビタミンKを摂れるように指導することです。しかし、栄養素が食物から摂れない場合にはサプリメントの利用を考え、適正な使用方法をお伝えすべきでしょう。

Point

骨粗鬆症治療薬の併用のポイント

- 骨粗鬆症治療薬の併用についてはまだエビデンスが不足している
- 椎体骨折が複数ある場合や高度の変形を伴う椎体骨折がある場合に、アレンドロン酸にアルファカルシドールを併用することの有用性については医師主導型臨床研究でエビデンスが得られた

◎ 文献

- 1) Orimo H et al. ; A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group : Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. Curr Med Res Opin, 27 : 1273-1284, 2011

〈細井孝之〉

第4章 ロコモティブシンドロームと 遺伝子多型性

細井 孝之*

1. はじめに

ロコモティブシンドロームは加齢に伴う骨、関節、筋肉、そしてそれらを制御する神経システムの機能低下によって総合的にもたらされるものである。加齢に伴う身体の様々な変化は、運動器に限らず、いずれの臓器・器官においても個人差が大きいことが特徴である。この個人差をもたらす要因は大きく遺伝的素因と生活習慣因子に分けることができるが、両者とも複数のものから構成される。このうち、遺伝的素因の解析は、まれな疾患の原因遺伝子の探求から推進されることもあるが、遺伝子の個人差、つまり遺伝子多型性の解析を集団についてよく実施されてきた。これまで、ロコモティブシンドロームの全体像を目的とした（従属変数とした）遺伝的素因の探求、あるいは遺伝子多型性を用いた検討はなされていないと思われる。ここでは、ロコモティブシンドロームの一部を形成する骨粗鬆症に関する遺伝的素因の検討について、遺伝子多型性を用いた連関解析について述べる。

2. 骨粗鬆症における遺伝的要因とその探索

骨粗鬆症の発症には、複数の生活習慣に関連する因子として遺伝的素因が関わっており、骨粗鬆症は多因子遺伝病の一つと考えられている。骨粗鬆症に対する危険因子（表4-1）として「家族歴」が、骨粗鬆症性骨折の危険因子としても「両親いずれかに大腿骨近位部骨折の既往があること」が挙げられる¹⁾。

* 国立長寿医療研究センター

これらは骨粗鬆症発症において遺伝的素因が存在することを反映している。骨粗鬆症は骨強度の低下をきたす全身的な疾患として定義され、骨密度とともに、「骨質」も重要な因子としてとらえられているものの²⁾、やはり、病態の基盤は骨密度の病的な減少である。骨密度の遺伝性 (heritability) は母娘のペアを用いた研究では、前腕骨骨密度のheritabilityは72%³⁾、大腿骨近位部骨密度については67%とも推定されている⁴⁾。一方、骨粗鬆症の合併症である骨折は骨密度と別の遺伝的素因が関連していることも示唆されている⁵⁾。

骨粗鬆症の発症には遺伝的素因と生活習慣因子のそれぞれが複数関わっており、本症は多因子疾患の一つである。多因子疾患における原因遺伝子の同定には候補遺伝子の多型性を用いた連鎖解析が用いられてきた。候補遺伝子を選定するにはいくつかの方法がある。骨代謝に関連する遺伝子を候補遺伝子として取り上げていくことが本来の候補遺伝子アプローチである。一方、家系を用いた連鎖解析で遺伝子の領域を絞り込み、その範囲にある遺伝子を骨代謝の面から検討して、さらなる検討ステップに持っていく作業もある意味では候補遺伝子絞り込みのプロセスであるともいえよう (図4-1)。

これまで骨代謝に関連することが知られているサイトカイン、ホルモンやそれらの受容体、細胞内情報伝達物質などをコードする遺伝子を候補遺伝子として取り上げ、それらの遺伝子内部または近傍にある遺伝子多型性と骨密度や骨折発生との関連を非血縁集団について統計学的に解析する連鎖解析が多くなされてきた。遺伝子多型の中では、single nucleotide polymorphisms (SNPs) が最もよく用いられてきた (図4-2)。なかでも、regulatory SNP (rSNP) と coding SNP (cSNP) は生物学的多様性に直接結びつく可能性がある。

これまで多数の候補遺伝子が検討され報告されてきた。それらは、核内受容体、ホルモン、サイトカインなど様々な物質に関する検討であり、骨代謝との関連が想定されるほとんどの物質が網羅されてきたといってもよからう (表4-2)⁶⁾。しかしながら、結果の再現性に乏しいことやそれぞれの多型性の骨密度決定における寄与度が低いこと、生物学的意義が不明である多型性がほとんどあること、生活習慣因子などの交絡が無視できないことなど課題は多い⁷⁾。