

結果、10歯以上に4 mm以上の歯周ポケットがある者では、歯周ポケットが9歯以下の者に比べて肺炎による死亡率が3.9倍高いという報告がある³⁾。さらに、通常は病原性を示さない口腔・咽頭部の常在細菌でも体力や免疫能の低下した高齢者に対して日和見病原体となって肺炎をひき起こすこともある。誤嚥には胃液などの消化液が食べ物とともに食道を逆流して肺に到達する場合もあり、胃瘻などの経管栄養摂取を受けていて口から食べ物を摂取していない場合でも誤嚥による肺炎が起こる可能性がある点にも注意を要する。

2. 高齢者の肺炎と口腔細菌

これまでに、口腔細菌が誤嚥性肺炎に関与していることは多くの研究者が報告しており⁴⁾⁻⁶⁾、口腔細菌の中でも歯周病原性菌などいくつかの特徴的な細菌種が誤嚥性肺炎の起炎菌として注目されてきた。しかし、これらの細菌種の病原性は多様であり、また、その菌量や宿主の健康状態によってもその病原性が大きく左右されることが考えられるため、誤嚥性肺炎の明確な原因菌として特定されるに至っていない。口腔細菌が誤嚥によって肺に到達することで誤嚥性肺炎が発症することは、誰もが考えつくことであるが、全身状態が不安定な高齢者における誤嚥性肺炎の起炎菌を単一菌種に特定することはそれほど容易ではない。また、全身や口腔の健康状態が多様な高齢者では、誤嚥性肺炎と口腔細菌との関連性を調べるにあたって、全身疾患や口腔状態などの細菌種以外の複数の交絡因子を加味した多変量解析が必要であると考えられる。

Terpenningら⁷⁾は唾液中の*Staphylococcus aureus*、*Porphyromonas gingivalis*および*Streptococcus sobrinus*の存在が誤嚥性肺炎に関係していることを報告している。この研究では外来患者、入院患者ならびに高齢者施設入居者358人の生活習慣、全身疾患、口腔状態および口腔細菌を調べ、これらのパラメーターを加えた多変量ロジスティック回帰分析を行っている。しかしながら、その際に調べられた細菌種の数はごく限られており、しかもこれらの細菌種選択の根拠も明らかではないことから、口腔細菌叢の全体像と肺炎の関連性を同様の研究で調べる必要がある。

われわれは口腔細菌叢の全体像を把握することが口腔の健康を評価する上で有用であることを報告してきた。歯科の2大疾患である齦炎や歯周炎は特定の細菌種を起炎菌として発症すると考えられてきたが、その病因論は必ずしも明確にされていない。口腔内には齦炎や歯周病の原因菌と想定される細菌種のほかにも莫大な種類と量の細菌種が存在しており、それらの細菌種間の相互関係が各個人の口腔疾患に対する感受性に影響を与えていると考えられる。これまでは口腔細菌叢を網羅的に検索する手法が確立されておらず、口腔細菌叢の全体像と口腔の健康の関連性を調べることは容易ではなかった。しかし近年、細菌の16S ribosomal RNA遺伝子の塩基配列の解析をベースにして培養によらない分子生物学的手法が用いられるようになって、ヒト口腔からは700種を超える細菌種が同定されている⁸⁾。

分子生物学的手法の中には簡便に環境中の複雑な細菌群集を比較することができるterminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP)法があるが、従来のT-RFLP法ではDNA断片のサイズの計測精度が低いため、T-RFLP法単独で細菌種を正確に同定することは難しかった。そこで、われわれはT-RFLP法のサイズ定義を改良して、DNA断片の測定精度を向上させた⁹⁾。この改良T-RFLP法を用いて唾液中の細菌種構成を解析した結果、歯周炎患者や口臭の強い患者の唾液中には*Prevotella*属および*Veillonella*属が有意に優勢であり、本法が臨床評価に有用であることを明らかにしている¹⁰⁾¹¹⁾。また、われわれの改良T-RFLP法の精度が高いことはパイロシーケンス法による口臭患者の唾液中の細菌種構成の再解析を行った結果でも確認されている¹²⁾。

われわれはこの改良T-RFLP法を用いて65歳以上の病院あるいは高齢者施設の入所者343人(平均年齢85.8±7.4, 男性85人, 女性258人)を対象として舌苔細菌叢と肺炎および発熱との関連性の解明を試みた¹³⁾。肺炎の発症については口腔診査後の6か月間の追跡を行ったところ追跡期間中に35人が肺炎を発症し、その中の11人が死亡した。6か月の追跡期間中に21人が施設を出所し、23人が肺炎を含むなんらかの原因で死亡した

表1 診査項目と肺炎および発熱日数との関連性

診査項目	肺炎	発熱日数
	ハザード比 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)
クラスター		
A	1	1
B	2.7(0.6~12.6)	10.5(2.0~55.5)**
C	4.0(1.1~15.1)*	4.4(1.1~17.8)*
D	4.9(1.2~21.1)*	11.6(2.3~57.8)**
舌苔		
なし・少量	1	1
中等量・多量	3.2(1.4~7.3)**	3.7(1.4~9.6)**
舌の湿潤度		
5.0mm以上	1	1
1.0~4.9mm	2.9(1.1~8.0)*	2.7(1.0~7.3)*
1.0mm未満	7.9(2.8~22.4)**	10.3(2.9~36.4)**
身体活動レベル		
歩行可	1	1
車椅子使用	2.6(0.7~10.1)	4.6(0.8~25.3)
寝たきり	1.3(0.3~6.4)	6.7(1.1~39.4)*
嚥下障害		
なし	1	1
軽度	1.4(0.5~3.9)	1.5(0.5~4.1)
重度	7.0(1.7~28.9)**	9.5(2.1~42.9)**
抗菌薬の使用		
0	1	1
1~4日	2.7(0.9~8.2)	4.0(1.1~15.1)
5日以上	2.8(1.0~7.5)*	3.6(0.8~15.6)

ハザード比はCox比例ハザード回帰分析を用いて算出した。オッズ比は多重ロジスティック回帰分析を用いて算出した。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

め、残る299人について、口腔診査の前後6か月の計1年間の発熱日数(37.5℃以上が9日以下、あるいは10日以上)を調査した。その結果16項目の口腔および全身に関する診査項目の中で、舌苔の細菌叢、舌の乾燥、義歯の使用、身体的活動の低下、認知症、嚥下困難、抗生物質の使用が肺炎発症および発熱日数に有意な関連性を示した。改良T-RFLP法で解析した舌苔の細菌叢は表1に示すようにクラスターA, B, C, Dの4つに分類された。Cox比例ハザード回帰分析で追跡期間中の6か月間の肺炎頻度のハザード比を比較したところ、クラスターAに対し、クラスターC, Dが他の交絡因子(舌の乾燥、嚥下困難、身体的活動レベルおよび義歯の使用など)と独立して有意に高値を示した。クラスターBはクラスターAに比べて肺炎の発症頻度は高い傾向にあったが、統計的な有意差は認められなかった。また、クラスターA, B, C, D群の肺炎による

死亡率は、それぞれ、17%、60%、50%および100%であり、全死亡数が少ないため、統計的な有意差を示すことはできなかったが、他のクラスターに比べてクラスターAの肺炎発症頻度が低いという結果と一致していた。さらに、発熱日数についても多重ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比を比較したところ、クラスターAに比べてクラスターB, C, Dの3つのクラスターはいずれも有意に高い値を示した。

そこで、各クラスターの特徴となるTRFsに割り振られる細菌種の特徴を調べたところ、クラスターAでは*Streptococcus*属と*Rothia*属が、クラスターC, Dでは*Prevotella*属、*Veillonella*属、*Treponema*属が他のクラスターに比較して優位であった。さらに、クラスターC, Dに限ってこの2つのクラスターの相違をみると、クラスターDでは*Neisseria*属、*Haemophilus*属、*Aggregatibacter*属の存在がクラスターCに比べてより優位であったが、2つのクラスター間では高齢者の肺炎関連疾患に大きな差が認められなかったことから、肺炎関連疾患についてこれらのクラスターを分類する意味は今のところ不明である。また、クラスターC, Dのいずれにも肺炎の起原菌として通常あげられている細菌種の偏在を検出することはできなかった。*Prevotella*属、*Veillonella*属および*Treponema*属が高齢者の肺炎発症や発熱にどのような役割を果たしているのかについては今のところ明らかではないが、これらの細菌が優位な舌苔では、肺炎を発症しやすく、反対に、*Streptococcus*属と*Rothia*属が優位な舌苔では肺炎を発症し難いことが本研究の結果で示された。すなわち、高齢者の健康管理を行う上で、口腔細菌叢の分析が有益な情報をもたらす、健康な口腔細菌叢を維持する上で有用なガイドラインとなることが期待される。

高齢者の肺炎に対する 口腔ケアの予防効果

1. 口腔ケア

前述のように口腔細菌が誤嚥性肺炎に強く関連するのであれば、口腔ケアによって口腔細菌の量をコントロールすることで、誤嚥性肺炎が

予防できると考えるのが必然である。実際、米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の医療ケア関連肺炎防止のガイドラインでも口腔ケアに関連する口腔咽頭部の機械的清掃や消毒剤による清掃が推奨されている¹⁴⁾。しかし、その一方で口腔ケアには統一された定義がなく、医療現場のそれぞれの立場でそのとらえられ方もまちまちである。さらに、この「口腔ケア」という用語が商標登録(出頭/登録番号: 登録4568672)されるに至っては、「口腔ケア」に学術的な意味づけを行うことすら躊躇される。しかし、患者の治療を中心とした疾病思考のケアに対するケアの理念を口腔保健に持ち込んだ意義はさきわめて重要であり、口腔ケアには特定の個人の思惑を超えた多くの医療関係者の心が託された用語であることから、この小論ではあえて口腔ケアの用語を用いて高齢者の肺炎と口腔ケアの関連性を考察したい。

口腔ケアは大別すると口腔清掃を中心とした狭義の意味で用いられる場合と摂食、嚥下、構音などの口腔機能の維持や回復をも含めた、より広い意味で用いられる場合がある。単純に考えれば肺炎には前者に関連する口腔衛生状態が主に関係しており、後者を構成する口腔機能が肺炎の発症に大きく影響することは考え難いが、高齢者の肺炎では主に誤嚥性肺炎が中心であることを考えると嚥下機能などの口腔機能が無視できないことが容易に理解できる。

2. 口腔清掃と高齢者の肺炎の予防

まず、始めに口腔衛生状態の改善が肺炎の発症に及ぼす影響について考えてみたい。一口に口腔清掃といってもこれの意味するところは単純ではない。歯科医療で齲蝕と歯周疾患を防ぐために実施する口腔ケアでは、歯面に付着するバイオフィームとしてのデンタルプラークを除去することが第一義的な目標となる。齲蝕を予防する意味で歯面から酸産生菌を含めてバイオフィームを除去することは現場に犯人を近づけないことにほかならず、まったく理に適った齲蝕予防方法である。歯ブラシが到達できない歯と歯の隙間の清掃にはデンタルフロスや歯間ブラシを適宜用いることで補完することができるが、本人だけのセルフケアではどうしても限界

があるため、近年では歯科医療従事者による定期的なプロフェッショナルケアが推奨されている。また、フッ化物配合の歯磨き剤による歯質の再石灰化強化も齲蝕予防の口腔ケアに重要な役割を演じている。歯周病に関しても歯と歯茎の境目のデンタルプラークの除去が重要となる。近年、原因除去を主な目的として毛先を使った方法(主としてスクラッピング法)が趨勢となっているが、かつては歯茎のマッサージも兼ねて毛の脇腹を使ったローリング法が主流であり、テレビのコマーシャルなどで紹介されていたことを年配の方はご記憶されているのではないだろうか。著者は歯面の清掃だけに注目する現代の歯周予防のためのブラッシング法の考え方に若干の疑問を抱いているが、現在は齲蝕、歯周病の予防はいずれも基本的に歯面のデンタルプラークの除去を目標として実施されている。全身状態に特に問題を抱えていない患者を扱う歯科医院での口腔ケアの概念は正にこのような考え方に基づいている。

一方で、口腔ケアが高齢者の肺炎の発症頻度を減少させることを示す多くの報告では口腔清掃は単に歯面のデンタルプラークの除去だけでなく、歯茎や舌背あるいは咽頭頬粘膜などの機械的清掃に加えて、グルコン酸クロールヘキシジンやイソジンなどの消毒剤による化学的清掃による広範な口腔清掃による口腔ケアが実施されており¹⁾、歯面の清掃だけでは肺炎の予防には十分ではないと思われる。唾液中の細菌種の構成は歯面に生息する細菌種よりむしろ舌背などの軟組織の粘膜の細菌種を反映していることが報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、誤嚥性肺炎を考える上では歯科医療で主に対処してきた歯面のプラークよりもむしろ軟組織に定着する細菌叢の状態(量と質)を改善することがより大切である可能性が高い。しかし、軟組織の機械的清掃については歯ブラシを用いた例や清掃用のスポンジを用いた例が報告されているが、軟組織の損傷の回避と清掃効果の向上という背反する要求を満たす必要がある。科学的な根拠に立脚した確実な方法は確立されていない。今後はより安全で、効果的な軟組織の効果的な清掃方法の確立が待たれる。

表 2 嚥下訓練方法の分類

訓練の分類	嚥下訓練方法	備考
間接的訓練	口すばめ呼吸・ストロー呼吸	口の前20~30cmの位置にあるロウソクの炎を消すような気持ちで口をすばめて息を吐き出させる。肺機能、鼻咽腔の閉鎖機能の強化に役立つ口唇の訓練にもなる。ストローを使って吸ったり吐いたりするストロー呼吸も効果がある
	咳をする練習	食物が咽頭や気管に誤嚥したときに有効に咳をして異物を吐き出すための訓練。腹部に手を置き腹筋を使い勢いよく一気に咳をする。腹筋の強化、声門、軟口蓋の強化に役立つ。食事をする前にいつも数回咳をする習慣をつける
	押し出し運動	上肢に力を入れると胸部が固定され声門が閉鎖され呼吸が停止し、力を抜くと声門が開いて一気に呼気が出る。椅子に腰掛けて両手で椅子を「押し」ながら体を持ち上げるようにする。声門の閉鎖機能、軟口蓋の筋力強化に役立つ。力を抜くときに勢いよく呼気が出るので、咽頭に食物が残留しているときに行うとその排泄に有効である
	口唇、頬、舌の運動・マッサージ・ブラッシング・リラクゼーション	口に空気をためて頬を膨らませたり引っ込めたりする。できるだけ長く口の中に空気を保つ。口腔内に空気を保つことは鼻咽腔の閉鎖機能の強化に役立つ。マッサージや歯ブラシによるブラッシングも筋肉のリラクゼーションや知覚刺激になり嚥下に好影響を与える
	嚥下体操	嚥下体操は誤嚥の予防につながる。全身や前頸筋群、舌に関与する首を中心とした筋肉をリラックスさせる目的で行う。食事の前に2,3分行うだけで効果がある
直接的訓練	嚥下パターン訓練 (supraglottic swallow)	吸気し、呼吸を止め、胸腔内を陽圧にすることで、気管内への侵入を予防したうえで、唾液または空気を飲み込む。この際、反射が障害されていれば少量の(2 ml程度)水を口腔前庭に滴下してから嚥下する。嚥下後、間を置かず、咳嗽させる。このパターンを繰り返す。これにより、嚥下と呼吸の協調性を増すことができる
	のどのアイスマッサージ	凍った綿棒に少量の水をつけて、軟口蓋や舌根部を軽く2,3回刺激した後、すぐに空嚥下をさせる。嚥下反射は、綿棒による機械的(物理的)刺激、水の化学的刺激、氷による温度刺激の相乗作用で誘発されやすくなる。摂食訓練の前や、食間に空嚥下の練習をするときに併用する。空嚥下と併用すると効果的である
	氷なめ	氷をなめると、少量の冷たい水が刺激となって嚥下反射が誘発されやすい。嚥下反射を誘発させるのが目的であり、誤嚥が多いときは避けるべきである

3. 嚥下機能の回復による高齢者の肺炎予防の可能性

嚥下機能が誤嚥性肺炎に強く関連することに關しては、昨年優れたメタアナリシスが報告されている¹⁷⁾。このメタアナリシスでは、始めに2000年1月~2009年4月までに脆弱高齢者の誤嚥性肺炎のリスク因子に関して英文で報告された論文の中から嚥下障害が誤嚥性肺炎に関連すると報告している9つの研究を選び、この中から未調整のオッズ比が入手できる6つについてサマリーオッズ比を計算している。これらの研究には均質性があると認められなかったためDerSimonian-Laired法でサマリーオッズ比を計算したところ、9.84(95%信頼区間:4.15~23.33)であった。一方で、研究に有意な均質性が認められる4つの研究結果に絞ってMantel-Haenszel法

でサマリーオッズ比を計算すると12.93(95%信頼区間:8.61~19.44)とより高いオッズ比が得られている。これらの結果から嚥下障害が誤嚥性肺炎のリスクであることには疑いの余地はない。

これらの文献で扱われている嚥下障害の多くの原因が脳卒中であることから、脳卒中以外の原因で生じる嚥下障害も誤嚥性肺炎のリスクといえるか否かについては研究の余地が残されていることが指摘されている。しかし、嚥下機能の回復が誤嚥性肺炎の予防として有効であることには衆目の一致するところであろう。とは言っても嚥下機能の回復はさほど簡単なことではなく、十分な科学的根拠に基づく嚥下機能の回復法が現時点ではそれほど多くない。現状で嚥下障害のある患者、特に寝たきりの状態にある者に最も効果的と思われる事項は摂食時の姿勢に

注意することである。寝たきりの高齢者が誤嚥しにくい体位として垂直座位で頸部前屈の姿勢が奨められている¹⁸⁾¹⁹⁾。垂直座位にすることで食塊を積極的に嚥下しなければ不意に咽頭に落ちることはなく、嚥下できない食塊は口腔外に落ちるため、誤嚥のリスクが低下する。さらに、頸部前屈位を取ることで食塊の通路が広がるのに対し咽頭と気管の通路が狭くなることで誤嚥を予防できる。また、嚥下障害に対する嚥下訓練開始時の体位として30度仰臥位における頸部前屈姿勢が推奨されている²⁰⁾。理由としては、嚥下障害がある場合には垂直座位ではほとんど食塊を送り込めないこと、咽頭期が障害されている場合は嚥下反射遅延のため垂直座位では嚥下反射前の誤嚥が起りやすいことに加えて垂直座位では顔が下を向いて食事介助が困難なことがあげられる。

嚥下機能の回復を目指す訓練方法は表2に示すように間接的訓練と直接的訓練に大別される¹⁹⁾。間接的訓練では嚥下に必要な基礎機能の向上が安全に得られるが、これだけでは嚥下機能は望めない。実際の嚥下機能の向上を図るためには直接的訓練が必要であるが、誤嚥のリスクがあることに留意する必要がある。また、機能回復という点では嚥下機能に直接関係はしないが口腔ケアの機械的刺激が咳嗽反射に影響するという興味深い報告がある²¹⁾。この報告では施設に入居した高齢者59名(30名が介入群、-29名が対照群)を対象として介入群に毎食後介助者による機械的口腔清掃を1か月間行ったところ、介入群ではクエン酸に対する咳嗽反射がベースラインに比較して有意に上昇しており、口腔ケアの機械的刺激がさまざまな口腔機能の回復に影響を与えることで誤嚥性肺炎の予防につながっていることが考えられる。

また、在宅療養高齢者(288名：男性76名、女性212名、平均年齢84.2歳)について口腔の健康状態と生活機能との関係をパス解析で評価した最近のわれわれの研究(未発表データ)では、歯の数が20本以下で義歯を使用していない者では嚥下機能を直接低下させることで栄養摂取障害を起こし、ひいては日常生活能力の低下につながる可能性が示唆されている。また、施設入居高

齢者を対象とした研究では、経管栄養者の口腔細菌叢が経口栄養摂取者と比べ著しく破綻して日和見感染の原因菌が極端な比率で増殖していることを認めており、口から食事をする日常の何気ない生活行動そのものが健康の維持にいかたに大きな意味を持っているかを明らかにした²²⁾。すなわち、誤嚥性肺炎の主要な要因である嚥下障害を予防するためには、日常の口腔ケアで歯を健康に保ち、高齢者になっても自分の歯で食事をするのが大切であるといえる。しっかりと自分の歯で食事することが健康の第一歩であることを肝に銘じたい。

おわりに

本稿ではまず始めに高齢者の健康に大きく影響を与える誤嚥性肺炎と口腔細菌との関連性を考察した。従来、肺炎の発症については特定の病原細菌の有無に焦点を当てた議論が盛んに行われ、原因菌の探究が大きな研究の目標とされてきた。しかし、健康状態が必ずしも良好でない高齢者では、病原性の低い細菌が健康障害に与える影響も加味する必要がある。このような意味から、従来口腔疾患の予防を目的として行われてきた口腔ケアが高齢者の肺炎の予防に有効であるとの考えが確立されつつある。しかし、口腔ケアの考え方には場所や人によってとらえ方がかなり異なっており、肺炎を予防するために必要な口腔ケアが何かというコンセンサスは十分には確立されていない。本小論では、口腔のケアを狭義と広義の意味からとらえ、高齢者の肺炎の予防に必要な口腔ケアとは何かを基本に立ち返って考察し、口腔粘膜の清掃や嚥下機能の維持・回復が高齢者の肺炎予防に重要であることを示した。しかし、その一方で口腔ケアの効果を評価できる手法は十分ではなく、せっかくの予防処置も肺炎あるいは発熱の発症をエンドポイントとして評価せざるを得ない。誤嚥性肺炎予防に必要な口腔ケアのシステムを体系的に構築するためには、適切なサロゲートエンドポイントを設定し、口腔ケアの効果を迅速かつ客観的に評価する必要がある。その確立は今後の重要な課題である。

文 献

- 1) Pace CC, McCullough GH. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elder : Review and Recommendations. *Dysphagia* 2010 ; 25 : 307.
- 2) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. Oral care working group. *Lancet* 1999 ; 353 : 1761.
- 3) Awano S, Ansai T, Takata Y, et al. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res* 2008 ; 87 : 34.
- 4) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1650.
- 5) Didilescu AC, Skaug N, Marica C, et al. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Invest* 2005 ; 9 : 141.
- 6) Raghavendran K, Mylotte JM, Scannapieco FA. Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia : the contribution of dental biofilms and periodontal inflammation. *Periodontol* 2000 2007 ; 44 : 164.
- 7) Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, et al. Aspiration pneumonia : dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc* 2001 ; 49 : 557.
- 8) Paster BJ, Dewhirst FE. Molecular microbial diagnosis. *Periodontol* 2000 2009 ; 51 : 38.
- 9) Takeshita T, Nakano Y, Yamashita Y. Improved accuracy in terminal restriction fragment length polymorphism phylogenetic analysis using a novel internal size standard definition. *Oral Microbiol Immunol* 2007 ; 22 : 419.
- 10) Takeshita T, Nakano Y, Kumagai T, et al. The ecological proportion of indigenous bacterial populations in saliva is correlated with oral health status. *ISME J* 2009 ; 3 : 65.
- 11) Takeshita T, Suzuki N, Nakano Y, et al. Relationship between oral malodor and the global composition of indigenous bacterial populations in saliva. *Appl Environ Microbiol* 2010 ; 76 : 2806.
- 12) Takeshita T, Suzuki N, Nakano Y, et al. Discrimination of the oral microbiota associated with high hydrogen sulfide and methyl mercaptan production. *Scientific Reports* 2012 ; 2 : 215.
- 13) Takeshita T, Tomioka M, Shimazaki Y, et al. Microfloral characterization of the tongue coating and associated risk for pneumonia-related health problems in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010 ; 58 : 1050.
- 14) Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 : Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004 ; 53 (RR-3) : 1.
- 15) Mager DL, Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, et al. Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J Clin Periodont* 2003 ; 30 : 644.
- 16) Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, et al. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol* 2009 ; 9 : 259.
- 17) van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, et al. Meta-analysis of dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. *J Dent Res* 2011 ; 90 : 1398.
- 18) 向井美恵. 老年者の摂食・嚥下機能障害とリハビリテーション. *歯界展望* 1998 ; 91 : 309.
- 19) 才籾栄一. 老年者の摂食・嚥下障害の評価法と訓練の実際. *歯界展望* 1998 ; 91 : 649.
- 20) 藤島一郎. 脳卒中の摂食・嚥下障害. 東京 : 医歯薬出版 ; 1998.
- 21) Watando A, Ebihara S, Ebihara T, et al. Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest* 2004 ; 126 : 1066.
- 22) Takeshita T, Yasui M, Tomioka M, et al. Enteral tube feeding alters the oral indigenous microbiota in elderly adults. *Appl Environ Microbiol* 2011 ; 77 : 6739.

No.43

Ortho Community 2012



骨粗鬆症の 予防と治療ガイドライン

2011
年版

国立長寿医療研究センター臨床研究推進部 部長 細井 孝之

ガイドライン改訂の経緯

わが国における骨粗鬆症診療関連のガイドラインは、1998年に発表された「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン」¹⁾が最初のものである。1998年版とその改訂版である2002年版は、治療、特に薬物療法に関するエビデンスをまとめることに重点が置かれていたが、2006年版の作成にあたっては骨粗鬆症予防の重要性を鑑み、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」とタイトルを改めるとともに、さらなる内容の充実が図られた²⁾。また、作成にあたっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、財団法人骨粗鬆症財団の3者からなるアドホック委員会としての骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会の体制が確立された。2006年版の発行後さまざまな知見が蓄積したことを背景に2009年から改訂の準備作業が開始され、2011年版³⁾の発行に至った。

主な改訂のポイント

今回の改訂作業では、以下の12項目について検討された（順不動）。

- ① 骨脆弱性における骨質の関与と骨質劣化のメカニズムについてまとめる。
- ② 骨粗鬆症が生活機能やQOL、生命予後に及ぼす影響を明示する。
- ③ DXAの新しい応用法（HSA（hip structural analysis）やVFA（vertebral fracture assessment））を紹介する。
- ④ X線写真のデジタル化、フィルムレスについても言及する。
- ⑤ 骨折リスク評価と薬物治療開始基準を見直す。
- ⑥ FRAX[®]の活用方法を盛り込む。
- ⑦ 診断手順（続発性骨粗鬆症の鑑別診断を含む）を整理する。
- ⑧ 生活習慣病関連骨粗鬆症への対応を記載する。
- ⑨ ビスホスホネート薬については総論の項を新設し、顎骨壊死（BRONJ）、大腿骨転子下・骨幹部非定型骨折についても触れる。
- ⑩ 新規薬剤を追加する。
- ⑪ 新規に保険適応を受けた骨代謝マーカーを記載する（骨代謝マーカー検討委員会との連携）。
- ⑫ 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会との連携。

これらの中でも⑥の骨折リスク評価と薬物治療開始基準の見直しは骨粗鬆症診療に新しい流れをもたらす可能性がある

事項である。ここでは脆弱性骨折が存在することの意義を骨折リスク評価の点から捉え直し、骨折の発生抑制とそれによるADL・QOLの維持と向上という薬物治療の目的を達成するための治療対象が規定された。また、骨折リスク評価という点では、骨粗鬆症性骨折の10年以内発生確率を計算するWHOが開発したツールであるFRAX[®]の活用方法について言及され、その特徴と活用方法とともに限界点や注意点も述べられた。

掲載する薬剤については、2011年9月30日までに薬価収載されたものに限定することになったが、今後も新しい薬剤の実用化は進んでいる。薬剤の効果に関する評価については骨密度上昇効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果、大腿骨近位部骨折予防効果の4点について推奨グレードが与えられた。なお薬剤の「総合評価」は行わないこととした。また、原則的に各項目見開き2ページの構成として、日常診療の中でも必要な情報を簡便に見やすくするよう工夫された。

薬物治療開始基準の考え方と改訂のポイント

骨脆弱性が亢進し、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、骨粗鬆症の診断基準があてはまる患者については薬物治療の対象とすることに加えて、骨粗鬆症と診断されていない場合でも、骨粗鬆症患者と同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ポリシーが確認された。

わが国で用いられている診断基準は「原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）」⁴⁾である。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査をもとに、椎体骨折をエンドポイントとして行われたROC解析によって求められた。その値が若年成人平均値（young adult mean：YAM）の70%であり、腰椎については国際的な基準値である、Tスコアでの-2.5SDにほぼ一致する。また、この診断基準では「脆弱性骨折」を有する場合にはYAMの80%で診断するように規定されている。

脆弱性骨折の部位を問わない場合、それらを有する場合の新規骨折の相対リスクは2倍程度である。一方、椎体骨折がすでに存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは骨量測定値による補正をした上でも3~4倍程度、大腿骨近位部骨折の相対リスクは3~5倍程度となり、骨折部位を問わない場

合に比べてリスクの上昇が大きい。脆弱性骨折が大腿骨近位部骨折の場合でも同様なリスクの上昇が認められる。

これらのことから、閉経後女性および50歳以降の男性においていずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが2011年版ガイドラインでは提案された。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折(前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折)があった場合には、そのことのみでの判断ではなく、骨量がYAMの80%未満であるときに薬物治療を検討することになった。

既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について、2006年版ガイドライン作成時に詳しく検討された。その結果、低骨量や既存骨折とは独立した骨折危険因子として、①過度の飲酒(2単位以上を目安として)、②現在の喫煙、③大腿骨近位部骨折の家族歴(両親のいずれかに既往がある場合)、の3つの危険因子のいずれかを有する場合は、骨量測定値が「骨量減少」(YAMの70%以上80%未満)であっても薬物治療を検討することが提唱された(男女とも50歳以上)。

しかしながら、過度の飲酒や現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを1.5倍以上上昇させるものの、日本人に多い骨折である脊椎椎体圧迫骨折のリスク上昇はわずかである一方で、大腿骨近位部骨折の家族歴はいずれの骨折についても大きなリスク上昇をもたらすことが再確認された。これらのことから、既存骨折を持たない骨量減少者については、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討することとし、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合はそれらおよび他の危険因子との重なり合いを踏まえた総合的な評価はFRAX®を用いて行うことが提案された。

FRAX®を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場は、あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとしてFRAX®を用いるというものである。また、FRAX®では2種類の10年以内の骨折確率が得られるが、わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し、この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになった。検討の結果、骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することが提案された。一方、75歳以上においては、ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから、カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案された。また、50歳台を中心とする世代においてはより低いカットオフ値を用いた場合でも現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。

なお、この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される(図)。



本ガイドラインが日常の骨粗鬆症診療に活用されることを望むとともに、いまだ不足しているわが国発のエビデンスが次のガイドライン掲載を目標に蓄積されることを期待する。

文献

- 1) 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ: 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン. Osteoporos Jpn 6(2): 205-253, 1998
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. 東京, ライフサイエンス出版, 2006
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団) 編: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版. 東京, ライフサイエンス出版, 2011
- 4) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). 日骨代謝誌 18(3): 76-82, 2001

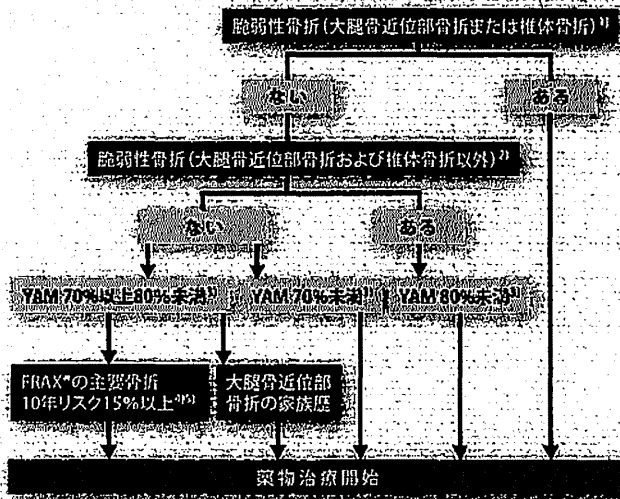


図 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

- 1) 脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折または椎体骨折)とは、女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた大腿骨近位部骨折または椎体骨折を指す。
- 2) 脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外)とは、女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折または肋骨骨折を指す。
- 3) 測定部位によってはTスコア表記の併記が検討されている。
- 4) 75歳未満で適用する。また、50歳台を中心とする世代においてはより低いカットオフ値を用いた場合でも現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- 5) この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される。

(文献3)より引用)

Cutting-Edge

基礎研究

高齢者の脊柱変形

野原 裕 獨協医科大学 病院長・整形外科 教授

Current Issues

2012年診療報酬改定と 今後の医療を読む

川淵 孝一 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 医療経済学分野 教授

Dx and Tx

臨床

骨折リスク評価ツール 「FRAX®」の日本人への応用

細井 孝之 独立行政法人国立長寿医療研究センター
臨床研究推進部長

骨折リスク評価ツール「FRAX[®]」の日本人への応用

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

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



2006年版ガイドラインで示された骨折予防に力点を置いた薬物治療開始基準

骨粗鬆症は「骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進し、骨折危険率の増大した疾患」と定義されており、合併症としての脆弱性骨折の発症を予防することが骨粗鬆症治療の最大の目標である。そのためには個人の骨折発症のリスクを評価することが不可欠になる。

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

骨密度と危険因子によって骨折リスクを確率で算出するFRAX[®]

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

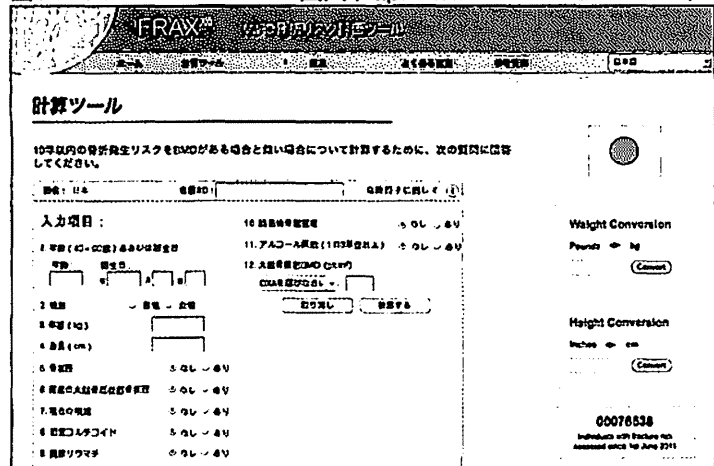
FRAX[®]で使われている危険因子は、世界のコホート研究のメタアナリシスから得られたもので、①年齢、②性別、③体重、④身長、⑤骨折歴、⑥両親の大腿骨近位部骨折歴、⑦現在の喫煙、⑧糖質コルチコイド、⑨関節リウマチ、⑩続発性骨粗鬆症、⑪アルコール摂取、⑫大腿骨頸部の骨密度(BMD)の12個である。それぞれ数値や有無等を入力すると、2種類の骨折発生確率(%)が算出される。一つは大腿骨近位部骨折の10年間骨折リスク、もう一つは主要な骨粗鬆症性骨折(前腕骨遠位部骨折、大腿骨近位部骨折、上腕骨近位部骨折、臨床脊椎骨折の4種類)の10年間骨折リスクだ。

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

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

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

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



代謝に影響を与える薬剤など重要とされる因子は含まれていない。

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

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

薬物治療開始基準におけるFRAX®のカットオフ値は骨量減少で15%

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

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

日本においてもガイドライン改訂作業と並行してFRAX®導入の

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

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

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

なお、このカットオフ値は主要骨粗鬆症性骨折についてである。わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し、この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折についてのみカットオフ値を定めることとした。

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

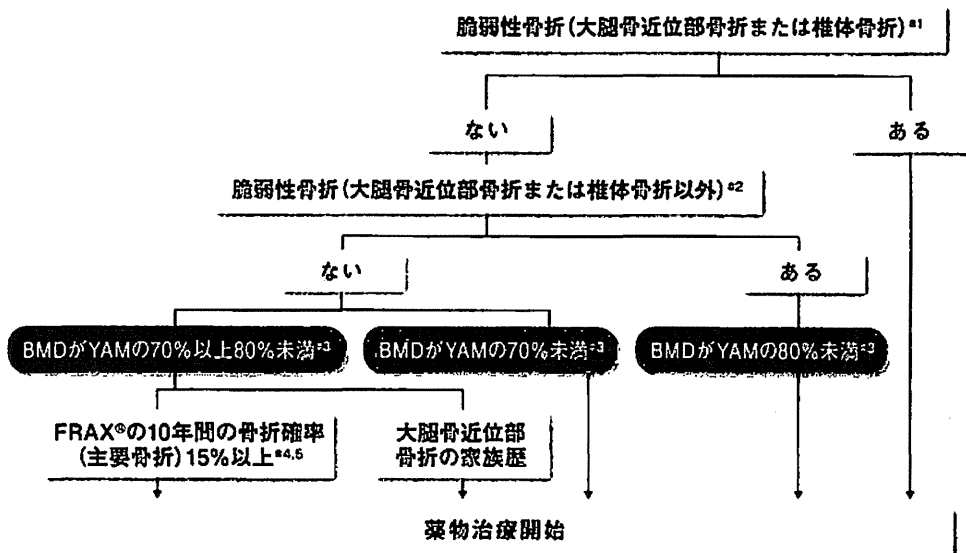
「75歳以上の女性では90%がFRAX®の骨折確率15%になるため、この基準は75歳未満を対象としています。一方、50歳代を中心とする若年層ではFRAX®値は低く算出されますし、10年間骨折リスクの評価では短すぎますので、若年層の場合は現行の骨粗鬆症診断基準に重きを置くなどの考慮が必要でしょう。個人的には、本来はヨーロッパのように年齢ごとのカットオフ値が必要なのではないかと考えています」

続けて細井氏は「骨量減少のある人でさらなるリスクを考える際にFRAX®を使います。骨量減少とFRAX®は同等の位置づけで

はないことを念頭に置く必要があります」と強調する。

FRAX®15%のカットオフ値が治療介入の入り口になるわけではない。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」においてFRAX®を薬物治療開始基準として利用する場合、あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとして用いるのが基本である。

図2 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準²⁾



#1: 女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。

#2: 女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、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」である虚例に限って適用される。

【文献】

- 1) シェフィールド大学・WHO代謝性骨疾患共同研究所:FRAX®WHO骨折リスク評価ツール
<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=jp>
2012年3月参照
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団)(編):骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版:ライフサイエンス出版 2011:55

CLINICAL CALCIUM

6

特集

「骨粗鬆症の予防と治療 ガイドライン2011」 をめぐって

2012
Vol.22 No.6

[特集ゲスト編集]

折茂 肇

公益財団法人骨粗鬆症財団 理事長

連載

- ・ Calcium Pros and Cons 〈18〉 (最終回)
SSBT (severely suppressed bone turnover) は
非定型大腿骨骨折に関与するか？
- ・ 注目の海外文献 (2)

学術出版社

大内尉義

東京大学大学院医学系研究科
加齢医学講座教授

三木隆己

大阪市立大学大学院
医学研究科老年内科学教授

松本俊夫

徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部
生体情報内科学教授

Ⓜ 医薬ジャーナル社

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

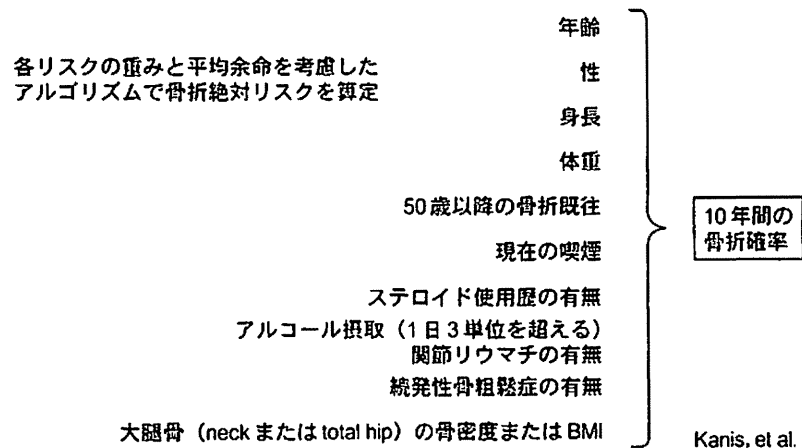
骨粗鬆症は、骨量の低下が骨微細構造の劣化を介して骨脆弱性がもたらされた状態と定義とされていたが、骨強度の規定因子として「骨の質」も重要な役割を果たしていることが明らかにされ、疾患概念の変容にもつながった。現時点では骨粗鬆症とは、骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進

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、大腿骨頭部）の絶対骨折発生確率（%）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"/> 国生日: <input type="text"/>	10. 既往性骨粗鬆症	<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)	<input type="text"/>
4. 身長 (cm) <input type="text"/>	[DXAを選びなさい] <input type="text"/>	
5. 骨折歴	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
6. 既往の大腿骨近位部骨折歴	<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	
[取り消し] [計算する]		

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、骨量測定値の部分を空欄にしておくことによって、患者の body mass index (BMI) と年齢から算定される骨量測定値をアルゴリズム内でいわば「代用」して、骨折発生率が算定される。

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を踏まえ、「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ついては、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

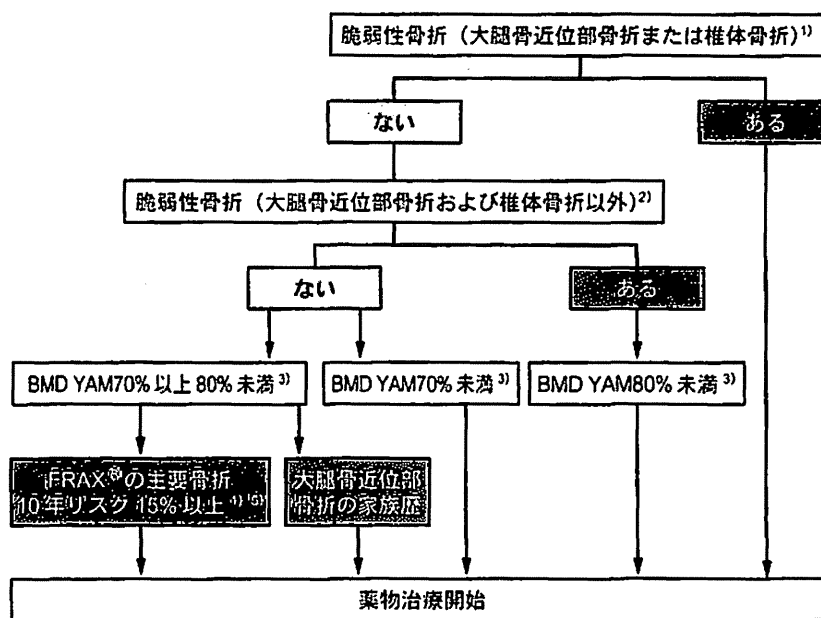


図3 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

「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。

- 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.