

—臨床医のために—

骨粗鬆症の診断と治療

河路 秀巳 伊藤 博元

日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学

Diagnosis and Treatment of Osteoporosis

Hidemi Kawaji and Hiromoto Ito

Division for Restorative medicine of neuro-muscurokeletal system, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

In Japan, since the number of patients with osteoporosis totals more than 10 million, we have numerous chances to examine such patients.

In this review, I would like to describe the diagnosis and treatment of osteoporosis based on up-to-date knowledge.

Patients with osteoporosis usually complain of chronic back or lower back pain.

Pain in patients with osteoporosis is brought about by fractures due to osteoporotic (fragile) bone. Common fractures seen in osteoporosis are those of the proximal femur, proximal humerus, vertebral body, and distal end of the radius.

Diagnosis should be established based on the findings of X-ray images of the lumbar spine or proximal femur and bone mineral density (BMD) in accordance with the diagnostic criteria proposed in 2000 by the Japanese Society for Bone and Mineral Research.

The aim of osteoporosis treatment is to prevent fractures complicated with compromised bone strength. Preventing the loss of activities in daily life, the quality of life of patients with osteoporosis must be maintained.

Now, we are able to prescribe two kinds of drug to increase the BMD and prevent fractures: bisphosphonates and SERM (selective estrogen receptor modulator). Sufficient evidence for the efficacy of both drugs has been accumulated, and they are strongly recommended.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 41-46)

Key words: osteoporosis, fracture, bisphosphonate, SERM

はじめに

骨粗鬆症は、本邦での患者数がすでに1,000万人を超える、日常診療において頻繁に遭遇する疾患であ

る。骨粗鬆症に起因すると考えられる大腿骨近位部骨折の国内での年間発症数が12万人を超え、その10%が一年以内に死亡し、30%に日常生活動作の低下を生ずるとされている¹など、今後の高齢化社会の進行とともに、介護の問題と相まって、社会問題化してい

Correspondence to Hidemi Kawaji, Department of Orthopaedic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nyao@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

ることを忘れてはならない。

本稿では、疫学から診断・治療まで体系的に説明することで、決して単なる加齢変化ではなく、骨粗鬆症、特に原発性骨粗鬆症が一つの独立した疾患概念であることを明確にする。

骨粗鬆症の定義

2000年のNIHコンセンサス会議において、骨粗鬆症とは、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義された²。ここでいう「骨強度」とは、骨密度(BMD: bone mineral density)と骨質(微細構造, 骨代謝回転, 微小骨折, 石灰化)の両者を併せた概念である。すなわち、低骨密度以外の骨折危険因子の存在をより明確にする必要が示されている。

疫学

藤原は、日本人の有病率は50歳以上の女性で24%、同じく男性で4%であると報告している³。山本は、2000年の人口で換算し、患者数は男性が226万人、女性が783万人と報告している⁴。これを元に、現在の人口で換算すると、骨粗鬆症患者(有症状者)は780~1,100万人と推定されている。しかし、無症状者も多数存在しているわけで、実際の骨粗鬆症の罹患者数はこれをはるかに上回ることが確実である。

分類

原発性骨粗鬆症(退行期骨粗鬆症)は女性において、閉経に伴う女性ホルモン(estrogen)の急激な減少による骨量の減少と骨微細構造の劣化による骨強度の低下である閉経後骨粗鬆症と、男性において、加齢に伴う骨形成能の低下などによる骨脆弱性をきたす男性骨粗鬆症に分類される。そのほかに続発性骨粗鬆症が存在する。

また、骨形成と骨吸収のバランスより見た分類では、骨吸収の亢進が第一義的に病態形成に関与する高(代謝)回転型骨粗鬆症と、骨吸収の亢進はなく、骨形成が低下することによる低(代謝)回転型骨粗鬆症に分類される。一般に閉経後骨粗鬆症は前者であり、男性における骨粗鬆症は後者の低(代謝)回転型骨粗鬆症に分類される。原発性骨粗鬆症の発症危険因子はすでによく知られており、除去しえない危険因子として、加齢・性(年齢)・人種(白人>黄色人種・黒人)・

家族歴・遅い初経・早期閉経・過去の骨折があげられている。また除去しうる危険因子としてはカルシウムやビタミンD, Kの不足・リン, 食塩の過剰摂取・極端な食事制限(ダイエット)・運動不足・日照不足・喫煙・過度の飲酒・多量のコーヒーがある。

症状

一般に、骨粗鬆症患者は慢性の腰背痛を訴えることが多い。しかしながら、本来、骨粗鬆症自体には症状はなく、患者の訴える疼痛は何らかの骨折に伴って生ずるものと考えられる。

すなわち、腰背痛は椎体骨折が原因で始まるとされるが、単純X線写真で確認できる圧潰を生ずるような骨折だけでなく、骨梁の微小骨折によると考えられる疼痛も少なくない。椎体の圧潰を伴う骨折の程度が高度であったり、あるいは複数の椎体に骨折を生ずることにより、脊柱の変形をきたす(図1)。また、個々の椎体の高さが減少することにより、身長を来す。最大身長より6cm以上の身長の低下があった場合には、骨粗鬆症、特に脊椎圧迫骨折の存在する可能性が高いとされている⁵。

また、骨粗鬆症による骨折が高頻度に合併する箇所がいくつか知られている。すなわち、脊椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位部が代表的であり、そのほか肋骨、恥骨・坐骨なども好発部位である。

検査所見

血液検査において、血清カルシウム、血清リンはともに正常範囲内である。血清アルカリ・フォスファターゼも正常であり、これらが正常範囲を逸脱している場合には、ほかの疾患(続発性骨粗鬆症)を考慮する必要がある。骨代謝マーカーが、最近臨床で広く応用されるようになったが、通常用いられるのは骨吸収マーカーの一つである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(以下NTx)である。ここで、注意が必要なのは、このNTxを治療効果の判定に用いる場合、薬剤の効果が反映されるのは強力な骨吸収抑制剤であるbisphosphonateとSERM(後述)のみである。

骨代謝マーカーの測定意義としては、治療前の骨吸収亢進状態を客観的数値として示し、患者に治療の必要性を認識してもらう場合や、治療開始前後に測定し、薬物の治療効果判定の客観的証拠の一つとして利用するなどが考えられる。

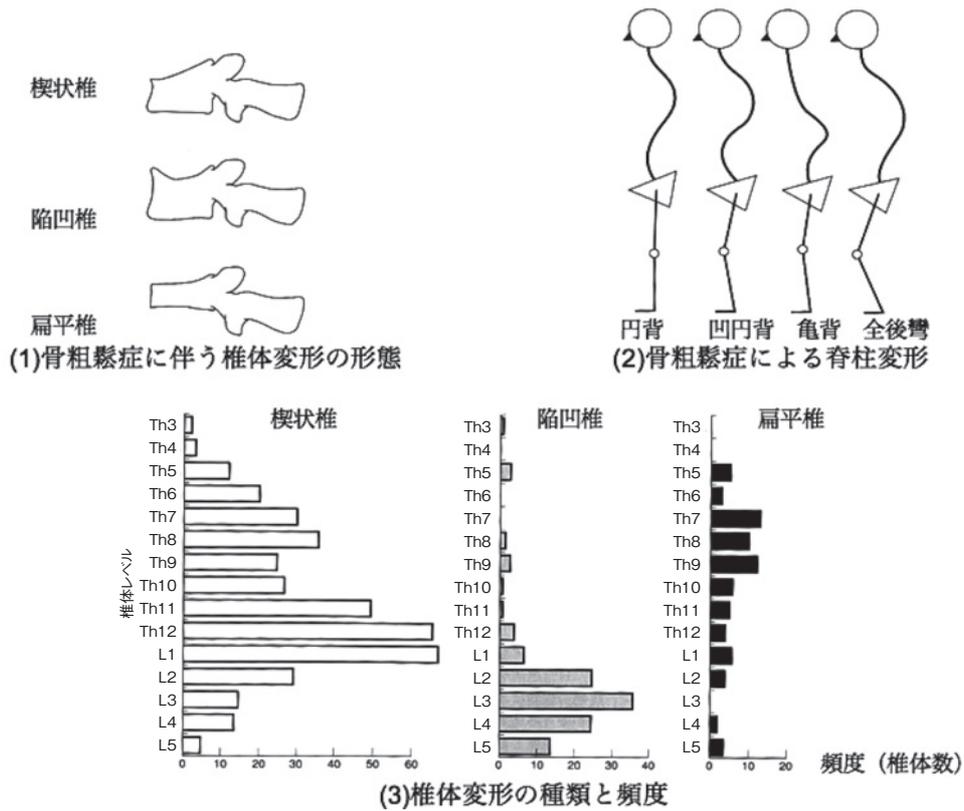


図1 骨粗鬆症に合併する脊柱の変形

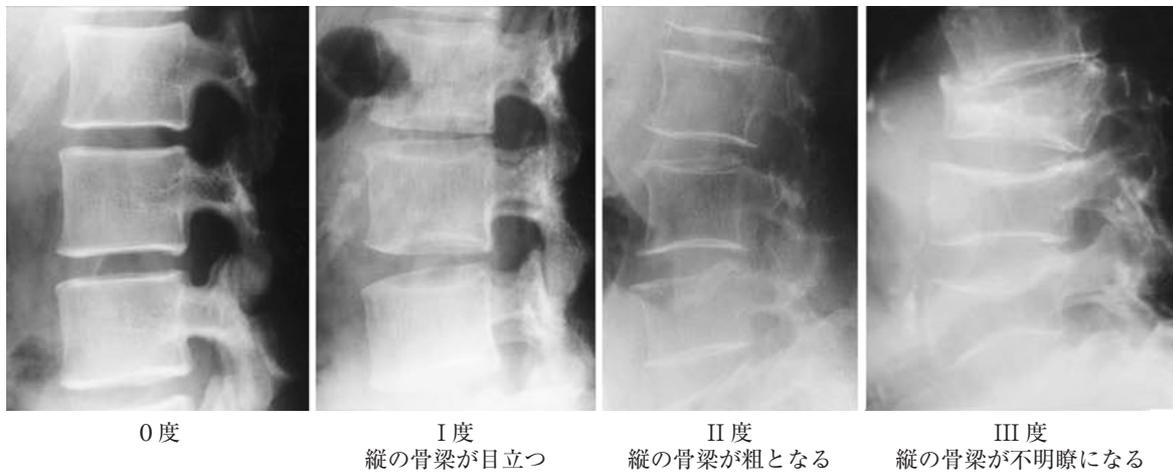


図2 単純X線写真による腰椎骨萎縮度分類 (慈大式分類)

画像診断

1. 単純X線写真による診断

腰椎単純X線写真による骨萎縮度分類 (慈大式分類) を用いる (図2).

2. 骨密度測定

骨密度測定の方法および部位は表1のごとくである。理想的には、腰椎・大腿骨近位部の骨密度をDXA法によって測定することが望ましいが、測定機器が大がかりで、一般の診療所には設置困難であること、また測定・解析に時間が掛かることなどから、すべての患者にこの方法を用いるのは現実的ではない。

治療に伴う経時変化を調べるのであれば、通常行わ

表1 骨密度測定

骨密度測定部位の組成と主なる測定法		
対象骨部位	海綿骨の比率	測定法
第2中手骨	2～3%	CXD法・DIP法・DXA法
脊椎・腰椎	60%	DXA法・QCT法
大腿骨頸部	25%	DXA法・pQCT法
橈骨遠位	5%～60%	DXA法
踵骨	95%	DXA法・SXA法・QUS法
全身骨	20%	

CXD: Computed X-ray Densitometry DIP: Digital Image Processing
 DXA: Dual X-ray Absorptiometry QCT: Quantitative CT
 pQCT: Peripheral QCT SXA: Single X-ray Absorptiometry
 QUS: Quantitative Ultrasound

表2 診断基準

原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版)

(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 (注1)		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 (注2)	脊椎 X 線像での骨粗鬆化 (注3)
正常	YAM の 80% 以上	なし
骨量減少	YAM の 70% 以上 80% 未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70% 未満	あり

YAM: young adult mean 若年成人平均値 (20～44歳)

注1 脆弱性骨折: 低骨量 (骨密度がYAMの80%未満, あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合) が原因で, 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, 橈骨遠位端など

注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする. 但し, 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とは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には, 橈骨, 第2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, 骨萎縮度判定基準を参考にして行う. (日本骨代謝学会雑誌 2001年1月号より)

れている前腕骨や中手骨などの簡便な測定法であっても, 同一の測定法を用い, その数値を比較することで, その目的は十分に達せられる. また, スクリーニングの目的でも, まずは簡便な測定方法を用いることが実際には有用である.

診断

以上の各種検査の結果より, 診断は表2の診断基準に沿って確定される.

治療

骨粗鬆症の治療の目標は, 骨粗鬆症自体に症状が存

在せず, その合併症である骨折により日常生活動作の低下が問題であることから, あくまでも骨強度が低下したことにより生ずる骨折の予防であることを忘れてはならない.

1. 食事療法

成長期においては, 適切なカルシウム摂取が健全な骨格を作るために不可欠であるのは言うまでもない. 一方, 高齢者においては, すでに骨強度が低下している場合, カルシウムの摂取だけでは骨格機能の維持と言う目標を達成することは困難である. あくまでも骨の材料の供給と考えるべきではあるが, 治療の基本でもあり, 推奨カルシウム量を摂取するように食事内容に注意が必要である. また, 骨粗鬆症治療のためのビ

タミンD, Kの摂取目標量も参考とすべきである(表3).

骨折の予防効果も期待される.

2. 運動療法

運動の励行により, 閉経後女性の骨量低下を防止することが可能である. ウォーキング, ランニング, エアロビクスなどの中等度の運動が, 特に腰椎の骨量低下を防止するとの報告がある⁶. また, 活発な日常生活活動が大腿骨頸部骨折の予防に効果的であるとの報告もある⁷. これは, 階段の昇降や散歩程度でも十分に効果が示されている.

これらの運動により, 転倒の予防を介して二次的に

表3-1 カルシウムの摂取基準

年齢 (歳)	男性		女性	
	目安量	目標量	目安量	目標量
18-29	900	650	700	600
30-49	650	600	600	600
50-69	700	600	700	600
> 70	750	600	650	550

上限量は男女ともに 2,300mg/日
厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 2005 年版より

表3-2 骨粗鬆症治療のためのカルシウム, ビタミンD, ビタミンK 摂取目標量

カルシウム	800mg 以上, 食事で十分に摂取できない場合には, 1,000mg のサプリメントを用いる.
ビタミンD	400 ~ 800IU (10 ~ 20µg)
ビタミンK	250 ~ 350µg

3. 理学療法

温熱療法等の物理療法は, 一般の慢性の腰痛に有効であるのと同様に, 骨粗鬆症の慢性期の腰痛に有効である.

4. 薬物療法

骨粗鬆症における脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は, 表4に示すとおりである⁸.

現在, 本邦においては骨粗鬆症の治療に用いることのできる薬剤は多数存在するが, 骨量の増加, 骨折の予防に明らかなエビデンスを有し, 強く推奨されるもの(推奨グレードA)は bisphosphonate と SERM の二種類だけである(後述). その他, 特異なものとして, 骨粗鬆症による腰背痛に対するカルシトニン製剤の有効性が認められている.

その他の薬剤については, ある程度効果があるとする報告も見られるが, エビデンスが十分なものはほとんどなく, その推奨度は高くはない. 現実には, 単独使用よりは bisphosphonate や SERM との併用が考えられ, すでにこれらの併用療法が有効であるとの報告が散見されており, 今後のさらなる研究が待たれるところである.

(1) bisphosphonate 製剤

Bisphosphonate 製剤は, 椎体・非椎体骨折, さらに大腿骨頸部骨折のすべてにおいて, 有意に骨折発生率を抑制することが証明されており⁹⁻¹¹, 骨粗鬆症の治

表4 骨粗鬆症の薬物治療

骨粗鬆症治療についての基本的な考え方

1. 骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し, QOL の維持改善をはかることを目的とする
2. 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
3. 我が国では骨折危険因子として, 低骨密度, 既存骨折, 年齢に関するエビデンスがあり, WHO のメタアナリシスでは過渡のアルコール摂取 (1日2単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴が確定している.
4. 骨粗鬆症の薬物治療開始は上記の骨折危険因子を考慮して決定する.

脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

- I. 脆弱性既存骨折がない場合
 - 1) 腰椎, 大腿骨, 橈骨または中手骨 BMD が YAM70% 未満
 - 2) YAM70% 以上 80% 未満の閉経後女性および 50 歳以上の男性で, 過渡のアルコール摂取 (1日2単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合*.
- II. 脆弱性骨折がある場合 (男女とも 50 歳以上)

*過渡のアルコール摂取 (1日2単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴は骨折のリスクを約2倍に上昇させる.

療の中心となる薬剤である。

現在、本邦ではアレンドロネートとリセドロネートの二種類が使用可能であり、従来の一日一回製剤のほか、コンプライアンスの向上と副作用の軽減を目的とした週一回製剤も処方することができる。

Bisphosphonate 製剤の重大な合併症として、顎骨壊死が知られているが、これらの例は悪性腫瘍の骨転移に対する点滴による大量投与例であり、骨粗鬆症の治療を目的とした少量投与の際の発生頻度はきわめて低く¹²、むしろ bisphosphonate 投与を中止するべきでないとする報告もある。

(2) SERM (selective estrogen receptor modulator)

SERM は、その作用機序からも、閉経後骨粗鬆症が適応であり、椎体骨折については骨折抑制作用が証明されているが、非椎体骨折については十分なエビデンスがまだない¹³。女性ホルモン特有の乳ガンや子宮癌などの副作用はないが、使用に当たっては、深部静脈血栓症などの既往がないことを確認の上で投与することが重要である。

おわりに

骨粗鬆症は、発症してからの治療も勿論重要であるが、若年期に十分な骨量を蓄えておくことが、その予防においても最も大切とされている。すなわち、若いうちから骨粗鬆症の予防に留意し、年齢とともに転倒の予防や、早期診断による骨量低下の予防などの積極的な治療を行うことにより、最大の問題点である骨折を回避することで QOL の高い生活を維持できるものと考えている。

文 献

1. Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association. Nationwide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci* 2004; 9: 1-5.
2. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1-45.
3. 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀, 福永仁夫: 腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. *Osteoporosis Jpn* 1997; 5: 223-226.
4. 山本逸雄: 骨粗鬆症人口の推定. *Osteoporosis Jpn* 1999; 7: 10-11.

5. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K: The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 290-296.
6. Bérand A, Bravo G, Gauthier P: Meta-analysis of the Effectiveness of Physical Activity for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 331-337.
7. Joakimsen RM, Magnus JH, Fønnebo V: Physical Activity and Predisposition for Hip Fracture: A Review. *Osteoporos Int* 1997; 7: 503-513.
8. 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.
9. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR, for the FIT research group: Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
10. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Keller M, Chesnut CH III, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD: Vertebral Efficacy with Resedronate Therapy (VERT) Study Group: Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
11. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY: for the Hip Intervention Program Study Group: Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
12. Khan AA, Sandor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Mardini MA, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE: Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1391-1397.
13. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cumming SR: for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators: Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.

(受付: 2008年12月15日)

(受理: 2009年1月9日)