

総 説

骨 粗 鬆 症

— その基礎と臨床 —

岩 田 久*

はじめに

骨粗鬆症は骨質そのものの組成は正常であるが骨量が著明に減少した状態と定義される。ヒトの骨は老化に伴って程度の差こそあれ、粗鬆化してくる。その結果、疼痛、変形、骨折など生じて来るが、こうした症候がない場合、従来は治療の対象にはならなかった。しかし最近薬物療法の進歩もあり、病変の進行の防止も可能になり骨粗鬆症への関心も高まってきた。加えて社会一般の高齢化傾向も見のがせない。以下本症の病因、病態とその治療について解説する。

(Bone Matrix)の成熟が重要である。類骨質(Osteoid)のコラーゲンは、骨化した骨基質のそれと構造的には同じで Type I コラーゲンであるが、ヒドロオキシリジン含量が多いという。

石灰化が生ずる前に類骨質の細胞外構造が、非石灰化基質から石灰化基質に転換されなければならない。その機序は不明であるが、基質内に存在する基質小胞(Matrix Vesicle)がその initiator であるかもしれない。将来、石灰化する軟骨組織の基質小胞に限ってアルカリフォスファターゼが存在することは興味ある点である。

1. 骨粗鬆症理解のための骨の組成と cell biology

骨の無機質は、骨組織の約80%を占め、主として、P, Ca からなるアパタイトとして存在している。そして他組織と同様活発な新陳代謝をおこなっている。しかし Ca / P は常にほぼ1.66であるといわれている。骨の無機質を除いた残りの約20%は有機質で、そのうちの90%以上がコラーゲンである。他は非コラーゲン性蛋白といわれるもので、この中に種々生物活性をもつ活性ペプチド、すなわち骨芽細胞が合成、分泌し全身的、局所的な骨代謝の調節因子と考えられている骨形成因子(BMP), TGF-β, Bone Gla 蛋白(BGP), Matrix Gla 蛋白(MGP)プロテオグリカン(バイグライカン, デコリンと呼ばれる二種類)などが含まれている。(表1)

一般に骨基質が石灰化するには、まず骨基質

表1 骨の組成

固形成分	92%
水	8%

固形成分	
無機質	80%
有機質	20%
無機質	
Ca	60%
P, Mg, Na他のイオン	40%
有機質	
コラーゲン	95%
細胞	3%
非コラーゲン性蛋白	2%
〔 脂質, プロテオグリカン, オステオネクチン, 骨形成因子, リン蛋白, シアロ蛋白, Bone Gla 蛋白, TGF-β, 骨格成長因子 〕	

*名古屋大学医学部整形外科

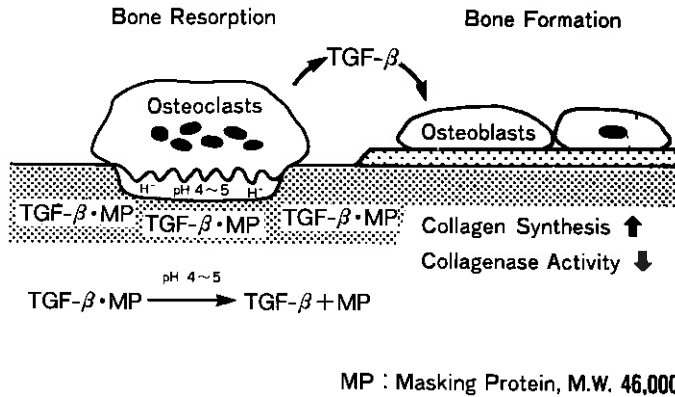


図1 骨吸収と骨形成をカップルさせる TGF- β の作用機構²⁾

表2 骨粗鬆症の分類¹⁾

1) 老人性骨粗鬆症	Senile osteoporosis
2) 閉経後骨粗鬆症	Postmenopausal osteoporosis
3) 内分泌性骨粗鬆症	Endocrine osteoporosis
i. 甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism
ii. 副甲状腺機能亢進症	Hyperparathyroidism
iii. 性腺機能低下症	Hypogonadism
iv. Cushing症候群	Cushing syndrome
v. 末端肥大症	Acromegaly
4) 妊娠後骨粗鬆症	Postpregnancy osteoporosis
5) 栄養性骨粗鬆症	Nutritional osteoporosis
i. 蛋白欠乏, 栄養不良	
ii. カルシウム欠乏	
iii. ビタミンD欠乏	
iv. 壊血病	
6) 局所性骨粗鬆症	Localized osteoporosis
i. 外傷後(Sudeck骨萎縮)	Sudeck bone atrophy
ii. 廃用性	Disuse bone atrophy

2. 骨粗鬆症の分類

骨粗鬆症の分類は、表2に示した如くであり、もっとも多いものが老人性、及び閉経後骨粗鬆症である¹⁾。

3. 骨粗鬆症の病因

骨の絶対量は、骨の吸収と形成の差によって表現される。骨粗鬆症にみられる骨量の減少は、骨の吸収と形成が負の平衡になるために生じたもので、これは、低回転型骨粗鬆症 (low turn-over osteoporosis) といわれる。骨粗鬆症の病因については、内分泌障害説、Ca 欠乏説、副甲状腺機能亢進説、ビタミンD欠乏説などが言われているが、決定的なものはない。最近、老人性骨粗鬆症の血清中で anti-BMP が高値であるとか、骨基質中の BMP 活性が加齢と共に減少しているとの報告があり、注目される。BMP は、通常の骨の代謝回転時にあっては、骨吸収の過程で release される。また、他の TGF- β 、骨格形成因子など骨マトリックスに含まれる生物活性物質であるサイトカインは、いずれも骨形成、骨吸収に関与する局所的因子と考えられる²⁾。(図1)

骨に $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ や副甲状腺ホルモンを加えた時、骨から TGF- β の release が見られるとの報告もある。このように、骨は自らのモデリングに必要な物質を自ら産生し、調節しているのである。(表3)

4. 骨粗鬆症を骨形成因子 (BMP) auto-immune disease としてとらえる背景²⁾

BMP は骨マトリックス中に存在する組織特異

表3 骨の形成, 吸収に影響を及ぼす因子

吸収促進	形成促進
Systemic 因子 副甲状腺ホルモン 副腎皮質ホルモン	Systemic 因子 インシュリン 成長ホルモン ソマトメジンC (IGF-1) 甲状腺ホルモン
Local 因子 Epidermal growth factor Fibroblast growth factor Transforming growth factor Osteoclast activating factor Prostaglandin E	Local 因子 Bone-derived factor Bone morphogenetic protein(BMP) Skeletal growth factor Bone-derived growth factor
吸収抑制 Interferon- γ Transforming growth factor- β	Tumor-derived factor Prostatic carcinoma factor Breast carcinoma factor

性抗原と考えることができる。組織特異性抗原とは、一つの特的な組織に特徴的な抗原で、最初、血清蛋白の contamination として、その抽出物から同定された。

自己免疫機序として、組織の障害、炎症などが生じた時、以下の二つの現象がみられる。その一つは、リンパ球細胞の浸潤を生じ、target 組織の特性に応じて、液性抗体が産生される。自己抗体は、補体の助けを借りて、リンパ球細胞への chemotactic な働きに関与するようになる。

第二の機序は、細胞性免疫で、遅延型過敏症反応を起こす。この場合、病的な因子というよりは液性の自己抗体が、その疾患の主因となる。

骨粗鬆症の場合、液性の自己抗体が、胸腺に対する反応よりむしろ、隣接する骨髄細胞や骨表面に反応を起こすのかもしれない。こうした環境下では、免疫現象が主であり、炎症性変化として表面に異常が現われることはない。

自己蛋白に対する tolerance の低下が自己免疫疾患を発症させる可能性があり、例えば骨の場合骨の再生のために、新しい細胞の補充にとって、骨マトリックス蛋白、例えば BMP の自己抗体が必要である。自己抗体は、細胞外には飽和であり生理的な状態から骨粗鬆症状態に変換されると考えられる。

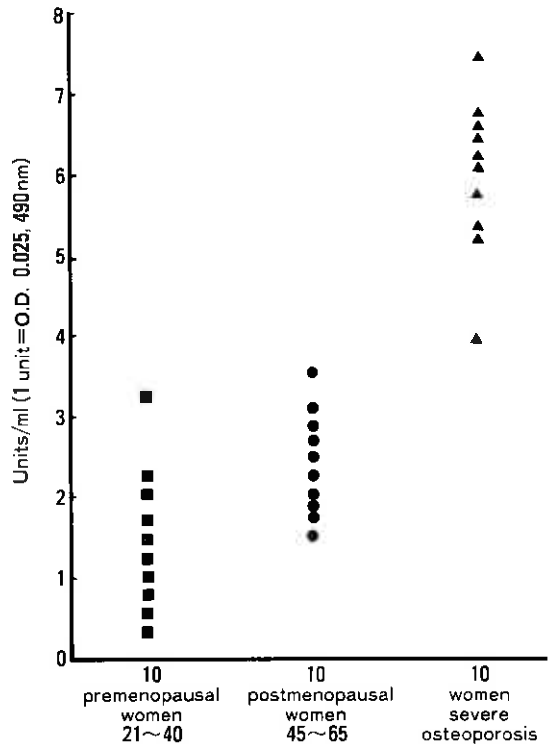


図2 骨粗鬆症患者にみる anti-BMP 4) 重症骨粗鬆症で anti-BMP が著明に増加している。

変性した BMP に反応する抗体は、変性した Type I, II, III コラーゲンと反応する抗体と同

じょうなもので、これらは、RA患者で既に見いだされている³⁾。

実際骨粗鬆症患者血清では、対照同年代の健康人に比して、micro-Elisa法で測定して anti-BMP が2倍程度高いことが報告されている。(図2)いずれにしても骨粗鬆症を一つの自己免疫疾患としてとらえることは、原因不明の本症をとらえる一つの手がかりともなる可能性がある⁴⁾。

5. 骨粗鬆症と骨形成因子

骨は、加齢や疾患により破壊された osteoprogenitor cell を新しい細胞で補充することにより絶えず再生している体内での唯一の組織である。

この生涯を通じて、代謝を行っている骨の性質を説明できる物質として、osteoprogenitor cell の分化に関与するのが、BMP である。

BMP と anti-BMP の考えを基にした骨粗鬆症の病因についての仮説は、内因性の BMP や BMP に対する特殊な液性抗体について発展させたものである⁵⁾。

BMP は、通常の骨の代謝回転時にあっては、骨の骨吸収の過程で release される。

骨粗鬆症の発症は、白人に多いことを考えれば、どうしても素因ということを考えねばならないが、そうした発症の素因を持った人で、骨が吸収され、release された BMP は、更に蛋白分解酵素により、限定分解される。変性 BMP は、osteoprogenitor cell の前段階である間葉系細胞に働く代わりに骨髄性の B リンパ球の特殊なリセプターと結合することになる。

自己抗体として、変性 BMP は、骨髄や、隣接骨組織や、循環血液中に anti-BMP を通常より高レベルに産生するようになる。この anti-BMP は、感作された B リンパ球により体液中に分泌された免疫グロブリンである。この過剰の anti-BMP を産生し、正常の BMP 活性の抑制に働く BMP の抗原決定部位には、BMP の全分子は必要なく BMP の分解産物の一部、あるいは、リンパ球や、抗体に存在する特殊なレセプターと結合する抗原決定基があればよい。おそらく BMP-anti-BMP

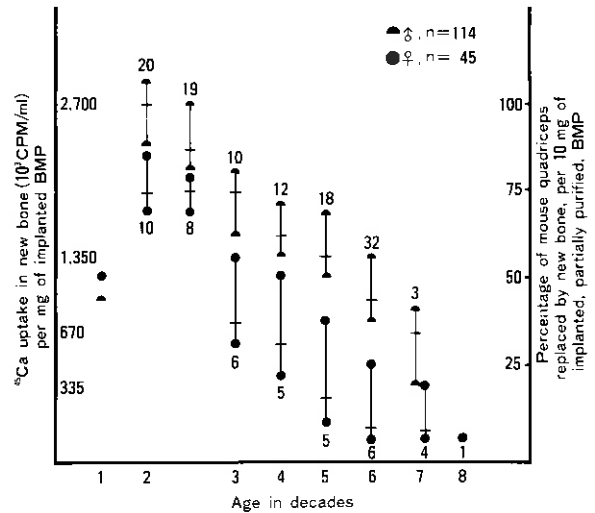


図3 ヒト骨マトリックス中に含まれる骨形成因子 (BMP) 活性⁴⁾
加齢とともにその含量の低下が認められる。

複合体や、anti-BMP は、血管周囲の間葉系細胞が osteoprogenitor cell に分化するのを抑制する可能性がある。こうした結果、骨リモデリング過程における骨形成期にあって、補充されるべき新しい細胞の数は不足し、吸収期が続くのもかもしれない。したがって、骨量は不足し、骨折を生じることになる。

更に加齢とともに骨マトリックス中に含まれている BMP 含量も減少し、骨粗鬆症進行に関与することになる⁴⁾ (図3)。

6. 臨床症状

骨粗鬆症は、原則的には、海綿骨の骨量の減少で始まる。したがって海綿骨が主体である脊椎骨、骨盤、肋骨、なかでも脊椎椎体の変化に基づく症状が先行する。その症状とは、腰部、背部の疼痛で骨の粗鬆化の程度と比例することが多い。

7. 血液生化学所見

血清 Ca, 血清 P, アルカリフォスファターゼは、いずれも正常範囲内である。症例によってはアルカリフォスファターゼの亢進、血清 P 値の低下も見られるが、それらは、骨粗鬆症と骨軟化症とが

表4 骨粗鬆重症度分類¹⁾

	骨萎縮	圧迫骨折, 魚椎化	亀背形成
Grade I	+	-	-
Grade II	+	+	+
Grade III	++	++	++
Grade IV	+++	+++	+++

合併している病態と考えられ、骨粗鬆軟化症 osteoporomalacia であろうと推測される。

8. X線所見

脊椎椎体の変化が主体であり、骨陰影濃度の減少、骨梁構造の粗ざう化、圧迫骨折、魚椎変化など認められる。X線学的基準として、第二中手骨骨皮質巾をもとにした MD 法、第三腰椎の骨梁構造をもとにした慈大式分類、大腿骨頸部の骨梁構造をもとにした singh の分類などがある。杉浦らの椎体の骨萎縮、圧迫骨折あるいは魚椎化、亀背の三つのX線変化をもとに Grade I～IV までの4つ重症度を分類する方法がある。(表4)

9. 骨塩定量法

Bone mineral analyzer には、single photon type のものから最近の dual photon のものまである。¹²⁵I をもちいるもので、前者は長管骨、後者は椎体の骨塩定量が直接可能である。最近X線による dual type のもの、また CT 法などがありより正確に椎体海綿骨の骨塩量を測定しようと努力されている。勿論、腸骨バイオプシーにより直接骨を採取し、組織学的形態計測による骨塩量の測定、⁴⁵Ca をもちいた Kinetic study なども骨粗鬆症診断にとって、より直接的な方法として有力な手段である。

10. 治療

1) カルシウム剤 (Ca)

Ca の一日必要量は600mgといわれており、普通の食生活で不足になることは少ない。ただ、Ca

は加齢に伴い負にかたむく傾向にあり、また副甲状腺ホルモン感受性が老化に伴い亢進するので、その抑制の意味から重要である。

2) エストロゲン

エストロゲンの作用は、副甲状腺ホルモンによる骨吸収作用の抑制と、骨基質中のヒアルロン酸合成の促進にあるように思われる。エストリール錠0.25 ng～1.0 ng/日、副作用として婦人科的疾患の合併に注意する。

3) カルチトニン

骨吸収抑制作用ならびに除痛作用目的に使用される。ブタ、サケ、ウナギカルチトニン等ある。ウナギカルチトニン10単位、週2回程度。

4) 蛋白同化ホルモン

蛋白代謝を改善し、骨基質形成を促進することで骨量を増加させ、筋量の増加と相まって従来は、広く骨粗鬆症に使用された。しかし、肝炎などの副作用もあり、現在あまり使用されていない。

5) ビタミンD (1α (OH)₂D₃, 1α , 25(OH)₂D₃)

1α (OH)₂D₃ は肝でいったん代謝され、 1α , 25(OH)₂D₃ となって腸管に働くが、活性型そのものである 1α , 25(OH)₂D₃ は、直接 target organ である腸管に作用し、Ca 吸収を促進し、血中 Ca を上昇させる。

骨に対して、これらビタミンDは、石灰化、骨吸収促進作用を持ち、また副甲状腺ホルモンの骨に対する感受性の増加作用など知られている。

二次性高Ca血症の発症には気をつける必要がある。 1α (OH)₂D₃ は1 μg/日、 1α , 25(OH)₂D₃ は0.25 μg × 2/日程度で充分効果が期待できる。

6) 併用療法

閉経後骨粗鬆症にエストロゲン、カルチトニンそして老人性骨粗鬆症にビタミンD、カルチトニンが併用使用されている。

7) ADFR 療法

ビタミンD、カルチトニンを併用ではなく連続して使用するのであるが、その意味は activation、depression、free、repeat である⁶⁾。

ビタミンD投与で、破骨細胞が活性化され骨吸

収を生ずるが、その刺激で骨芽細胞は活性化される。次いで、破骨細胞の活性化をカルチニンで抑制することにより、それ以後の骨芽細胞の活性化が連続する。非常に理論的であるが薬剤変更のタイミングが難しいのも事実である。

【文 献】

- 1) 岩田 久, 杉浦保夫: 骨粗鬆症 (Osteoporosis) 現代医学, 29: 45-55, 1981
- 2) 須田立雄: 骨形成と骨吸収はどのように制御されているか リウマチ, 28: 409-413, 1988
- 3) Timpl, R.: Immunology of collagenous in extracellular matrix chemistry. Riez and Reddi (ed): 159, Elsevier, New York, 1984
- 4) Urist, M. R., Hudak, R. T., Huo, Y. K. and Rasmussen, J. K.: Osteoporosis; A bone morphogenetic protein auto-immune disorder, in normal and abnormal bone growth. Basic and clinical research. Liss AR (ed): 77-96, 1985
- 5) Urist, M. R. and Hudak, R. T.: Radioimmunoassay of bone morphogenetic protein in serum; A tissue-specific parameter of bone metabolism. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 176: 472-475, 1984
- 6) Frost, H. M., Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell population. Clin. Orthop., 143: 227-244, 1979