

総説

骨粗鬆症～新たな治療戦略と未来

鈴木 敦 詞*

1. はじめに

我が国は先進国の中でも類をみない速度で高齢化社会へと進行しており、そのなかで単に寿命の延長にとどまらず生活の質・自立度を含めたいわゆる「健康度」の増進が注目されている。今世紀に入り発表された厚生労働省の「健康日本21」でも健康寿命の増大が強調され、健やかに加齢することが重要と考えられている。骨粗鬆症による骨折は要介護となる主要な原疾患の一つであり、特に女性においてその傾向は顕著である。骨粗鬆症による骨折の好発部位は前腕骨遠位端、脊椎椎体そして大腿骨頸部だが、加齢にともないその発生率は指数関数的に増加することが知られており、高齢者人口の増加にともない絶対数としての骨粗鬆症の患者数が増加すると考えられている。従来「ねたきり」の主要な原因の一つとしてその予防が重視されてきた大腿骨頸部骨折に加え、最近椎体骨折についても骨折部位の数がQOLの低下のみならず平均死亡率上昇に寄与することが明らかとなった。臨床的骨折発生後の死亡に関する相対

危険率は大腿骨頸部骨折が6.7であるのに対し椎体骨折では8.6にのぼり、生活の質のみならず生命予後に対しても椎体骨折が大腿骨頸部骨折に比肩しうる悪影響を及ぼすことが報告されている¹⁾。このため国内外を問わず椎体骨折に関しても積極的な骨折予防をする必要性が叫ばれているが、骨粗鬆症患者のうち、診断・治療を受けているものは全体の1/4以下にとどまっていることが問題である。

2. 骨粗鬆症の診断

我が国の原発性骨粗鬆症（女性）の診断基準は2000年に日本骨代謝学会により策定されている（図1）。第一に既発脆弱性骨折を有する者で、これは骨粗鬆症による骨折の年間発生率が既発脆弱性骨折の有無により大きく影響されることに起因している。一般的には椎体骨折が一つ増えるごとに次年度の新規骨折発生率は2倍になっていくと考えられている。しかしながら脆弱性骨折の有無のみで骨粗鬆症を診断することには二つの問題

図1 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)より抜粋

I. 脆弱性骨折あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値	脊椎X線像での骨粗鬆化
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

* 藤田保健衛生大学医学部 内科学内分泌代謝科
(すずき あつし)

図2 スクリーニングすべき対象者は？
明らかな既発脆弱性骨折者のほかに…

<p>既発骨折に気づいていない人</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかな自覚的な身長短縮 2. 円背 	<p>発症リスクの高い人</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 家族歴のある方 2. 70才以上の高齢者 3. 早期閉経や卵巣摘除術後 4. 胃切除 5. 日光曝露不足 6. ステロイド投与 7. やせた女性 (FOSTA研究)
--	---

点がある。一つ目の問題点は、骨粗鬆症の定義は骨折によるのではなく骨微細構造の脆弱化であるということで、骨折の発生まで患者を座視することは、脳卒中の発症まで高血圧患者を放置することに等しいと考えられる。二つ目の問題点は椎体骨折の60%が無痛性であるということで、臨床症状のみでは椎体骨折の発症の過半数が見落とされる危険があるということである。そのため、骨粗鬆症患者のスクリーニングには、既発椎体骨折無自覚群と非骨折者高リスク群の二つの群に対するアプローチが必要となる。既発椎体骨折無自覚群としては明らかな円背を有するものはもとより身長短縮の自覚例、特に2cmを越える身長短縮例では骨折のodds比が10倍以上となり積極的なスクリーニングが望まれる。

非骨折者高リスク群について主なものを表にまとめた(図2)。家族歴については母親のみならず祖母・大叔母などのより高齢に達している親族での骨折や円背の発生を調査することで骨折にすむ前に高リスク者を拾い上げることが可能となると考えられる。年齢に関しては完全に独立した危険因子であることが知られており、ここでは「70歳」を一つの基準としてあげたが、今後健診・ドックなどでの費用対効果をふまえた基準作りが必要と考えられる。早期閉経・両側卵巣摘除術は女性ホルモンの若年での低下により骨量減少が早期より始まっている可能性が疑われる。胃切除後ならびに日光曝露不足はカルシウム・ビタミンD不

足による骨量維持への悪影響が懸念される。糖質ステロイドについては、以前より海外では極めて高リスク群であることが知られており、我が国でも日本骨代謝学会にて管理指針が2004年度内に正式に発表予定である。詳細は学会からの報告にゆずるが、大まかには三カ月以上糖質ステロイドを使用する者については治療の要否の判定が必要と考えられている。体重と骨粗鬆症の関係についてはアジア人女性を対象としたFOSTA研究とよばれる大規模な研究がなされている^{2,3)}。高リスク群の基準としては年齢(歳)から体重(kg)を引き算して20以上であれば積極的なスクリーニングを行うことが推奨されている。

骨粗鬆症の検査法は画像診断と骨代謝マーカーによる評価の二つに大きく分けられる。画像診断としては、脊椎のX線での骨粗鬆化か、あるいは骨密度測定が骨粗鬆症診断の基準となっている(図1)。骨密度測定機器には古くからの第二中手骨のX線フィルムにより評価するMD法から最近主流の二重X線吸収(DEXA)法や末梢骨定量的X線CT(pQCT)法にいたるまで幅広い機器が使用されている。骨密度測定上留意すべき点は測定部位での皮質骨・海綿骨の比率で、腰椎椎体では評価する骨全体の約75%が海綿骨であるが、大腿骨頸部では約25%、前腕骨遠位1/3では10%以下に海綿骨比率は低下する。骨の部位に関わらず低骨量が認められた場合には骨粗鬆化を疑う根拠となるが、成人の骨代謝の主たる舞台となる海

綿骨優位の椎体と、主に骨格を支える役割の皮質骨優位の末梢骨とでは自ら骨量低下および治療に対する反応性の強弱が異なり、診断・治療効果判定の際に注意を要する。そのため腰椎と大腿骨頸部以外での骨量測定では特に薬剤効果判定が困難となるケースが多い。最近International Society for Clinical Densitometry (ISCD) が骨密度測定の方法・部位などについて一定の見解を発表したのでご参照いただきたい (<http://www.iscd.org/Visitors/official.cfm>)。骨の粗鬆化を評価する上では、骨密度の測定は大変有用であるが、その一方、骨密度測定には将来の骨量低下に関する動的な評価が困難という側面がある。そのため、骨密度に加えて、骨代謝マーカーの測定により骨の代謝回転を評価し診断治療に用いることが推奨されている。

骨代謝マーカーは、古い骨を新しい骨で置き換えるいわゆる骨のリモデリング、すなわち新陳代謝の速度を評価している。骨吸収と骨形成のバランスについては中年期以降は代謝回転が高回転でも低回転でも骨吸収が骨形成に対して大となり骨量減少を惹起することが知られている。保険診療の枠内で測定可能な骨代謝マーカーは、骨形成マーカーとしての骨型アルカリホスファターゼと骨吸収マーカーとしてのI型コラーゲン架橋部分分

図3 骨折(脊椎)のリスクが高いと予測される骨代謝(吸収)マーカーのカットオフ値

～日本骨粗鬆症学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(2004年度版)より～

DPD(尿)	7.6	nmol/mmol・Cr
NTx(尿)	54.3	nmolBCE/mmol・Cr
NTx(血清)	16.5	nmolBCE/L
CTx(尿)	301.4	μg/mmol・Cr

Osteoporosis Japan2004 vol. 12 p199

解産物(デオキシピリジノリン、NTx、CTx)である。骨代謝マーカー高値群については、特に単独で椎体骨折の高リスク群となる基準値が日本骨粗鬆症学会で策定されており、先日新しい代謝マーカーも含めて改訂版が発表された(図3)⁴⁾。ひとつ注意を要することは未治療の段階では骨形成マーカーの上昇はあくまで高代謝回転の指標であり、骨粗鬆症の発症・進展に関しては「悪い」情報であるということである。

3. 骨粗鬆症の薬物治療

骨粗鬆症の治療にかかわる薬剤は大きく三群に分類可能で、ここでは仮に骨代謝調整剤、骨吸収抑制剤、骨形成促進剤という命名をおこなった(図4)。この中で骨形成促進剤である副甲状腺ホルモン剤は我が国では骨粗鬆症治療薬としては未発

図4 骨代謝マーカーと骨代謝回転

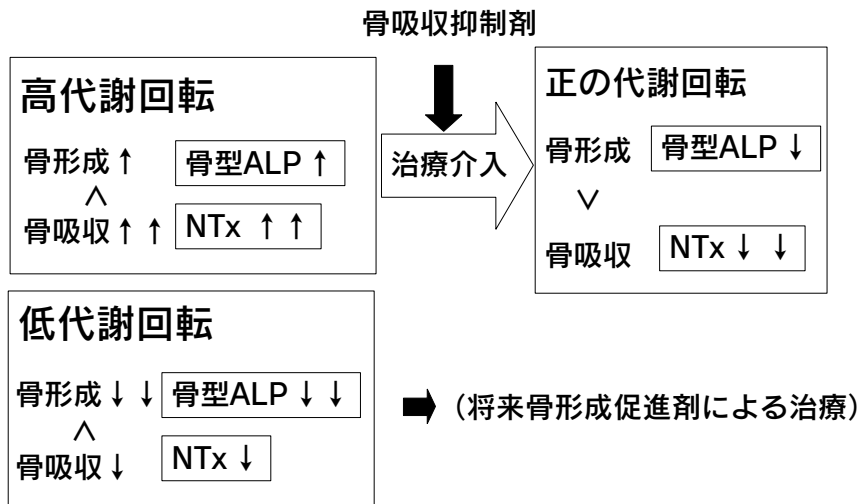


図5 骨粗鬆症に適応のある薬剤

骨代謝調整剤

カルシウム ビタミンD (アルファロール・ワンアルファ・ロカルトロールなど) ビタミンK (グラケー)

骨吸収抑制剤

エストロゲン製剤 SERM (エビスタ) ビスフォスフォネート (ダイドロネル・フォサマック・ボナロン・ベネット・アクトネル) イブリフラボン (オステン) {カルシトニン} -2004年1月疼痛緩和のみの適応となる
--

骨形成促進剤

副甲状腺ホルモン (国内未発売)

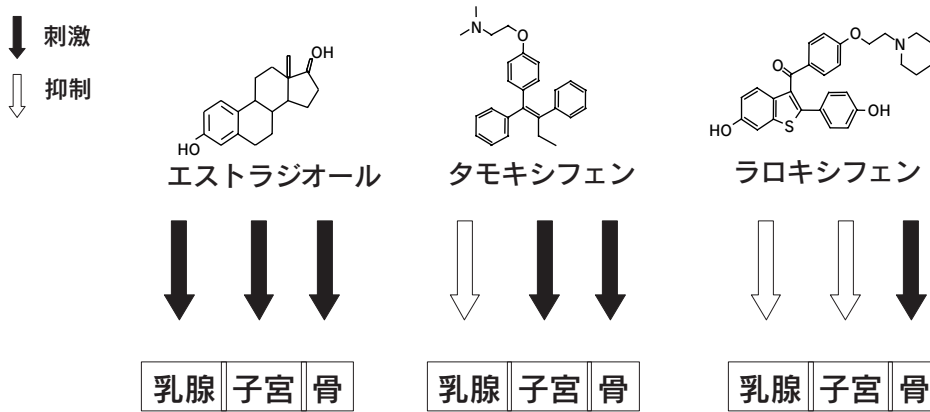
売であるが、低代謝回転型骨粗鬆症を中心に海外では有効性が証明されつつあり、我が国での使用認可が待たれるところである。

最初に骨代謝の調整剤として、カルシウム、ビタミンD、そしてビタミンK製剤があげられる。カルシウムの不足は続発性副甲状腺機能亢進症にともなう骨吸収の増加をきたし、特に高齢者でのカルシウム吸収効率の低下が問題となる。腸管からのカルシウム吸収効率を上昇させるためにビタミンD製剤が用いられるが、特に最近我が国においても冬季のビタミンD欠乏が予想外に高頻度であることが報告されており、その有用性と適正使用についての再評価が行われているところである。比較的日照時間の長い東海地区においても健康成人における血清25水酸化ビタミンDレベルが季節により大きく異なることを最近我々も報告している⁵⁾。ビタミンKについては最近ビスホスホネートとの併用にての高い骨折予防効果も報告されており、骨代謝に対して有益であることは証明されているが、評価法の困難な点が短所である。

次に現在骨折予防の点から最も有用性の高い骨吸収抑制剤についてのべる。ただし古くから当該分野で使用されてきたカルシトニンは2004年1月に骨折に対する疼痛緩和のみの適応となり、骨折予防薬としては適応が外れたため本稿では割愛する。骨吸収抑制剤の有効性は特に骨代謝が高代謝

回転となっている症例で認められる。先ほどのべたように高代謝回転状態では骨形成、骨吸収ともに亢進し骨吸収が骨形成に対して大であるために骨量が減少していく。骨吸収抑制剤を用いると骨吸収、骨形成ともに抑制されるが、骨吸収の抑制をより大きく抑えるために、相対的に骨形成が骨吸収に対して大となり、負のバランスシートが正に傾き骨量が回復していく(図5)。低代謝回転の場合にはさらに代謝回転を落とすことになることから、最近では骨質への影響が懸念されており、基本的に骨吸収抑制剤は高代謝回転の患者を対象に使用することが推奨されている⁴⁾。このような骨吸収抑制剤として最初に有効性が確認されたのは女性ホルモンによるホルモン補充療法である。90年代の臨床試験で心血管イベントの減少が報告され、米国を中心に一時盛んに行われたが、2002年のWHI (Woman's Health Initiative) 試験にて逆に心血管イベントが増加するとの報告がなされ、現在では更年期障害を伴う症例のみで使用することが推奨されている。女性ホルモン補充療法に代わって登場したのがSERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) と呼ばれる薬剤で、エストロゲン受容体への作用が組織ごとに異なることが特徴である。この中でもラロキシフェンは、乳腺ならびに子宮に対しては抑制的に作用し、その一方で骨に対してのみ刺激的に作用する(図

図6 SERM (Selective estrogen receptor modulator) の臓器ごとのエストロゲン受容体に対する作用



6)。ラロキシフェン投与による骨量増加効果はさほど強くはないが、骨代謝マーカーは有意に抑制し、また椎体骨折予防効果は後で述べるアミノビスホスホネート剤と比肩しうる。ラロキシフェンは、エストロゲンとは異なり心血管イベントも上昇させないというデータが出ており、エストロゲンで認められる副作用の多くを克服して椎体骨折予防効果が期待できるため、中年期から初老期にかけての閉経後骨粗鬆症基礎薬としての地位が確立されつつある。重篤な副作用としては深部血栓性静脈炎が心配されるが、アジア人女性では治験段階の発症例を認めていない。2004年5月に国内でも発売されたため今後日本人での有効性と安全性に関する知見が集積していくと考えられる。現時点で最も骨折予防効果が強い薬剤はビスホスホネートであり、特にアミノビスホスホネートであるアレンドロネートならびにリセドロネートについては強い骨折予防効果のエビデンスがある。骨密度増加効果と骨代謝マーカーの減少効果により作用が早期から確認出来るという点からも臨床上の有用性が高い薬剤である。SERMが高齢者の大腿骨頸部骨折を抑制しうるかどうかのエビデンスがないこともあり、比較的高齢者で大腿骨頸部骨折の高リスク群に対してはアミノビスホスホネートが第一選択であるという現状はSERM登場後も変わっていない。また、ステロイド剤による骨

粗鬆症では十分なビタミンD補充下にビスホスホネートを投与することが治療の第一選択であり、その有効性は極めて高い。しかしながら、現有の薬剤では骨折の発生を完全に抑制することは不可能で、また低代謝回転型骨粗鬆症に対しては十分に有効な治療手段が本邦では存在しないため、副甲状腺ホルモン間歇投与をはじめとした新たな治療法の登場が待たれるところである。

薬剤の投与期間についてはその有効性と安全性の両面からの検討が必要である。骨代謝調整剤については安全面で高カルシウム血症、高カルシウム尿症に留意するほかは原則的には問題がない。その一方で、有効性についての判断がつきにくいという欠点も有しているが、投与期間については特に制限はない。骨吸収抑制剤については骨粗鬆症学会が有効性についてのガイドラインを作製しており、先頃改訂された(図7)⁴⁾。薬剤投与前と比較して最小有意変化率を越えて低下した場合に、薬剤投与が有効である、との判定をする。絶対的な基準といえない部分があるが有効性についてある程度の判断が可能である。骨粗鬆症の治療の臨床的目標が骨折の予防という評価に時間を要するものであるため、骨代謝マーカーと骨密度値の両者をうまく組み合わせて評価を行っていく必要があると考えられる。長期投与の有効性と安全性についてはアレンドロネート10年間の長期投与

図7 骨粗鬆症で保険適用の骨代謝マーカーの最小有意変化率
(Minimum significant change : MSC)

～日本骨粗鬆症学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 (2004年度版)～

マーカーH	測定方法	単位	MSC (%)
血清骨型ALP	EIA	U/L	23.1
尿DPD	ELISA	nmol/mmol・Cr	29.6
尿CTx	ELISA	μg/mmol・Cr	51.1
尿NTx	ELISA	nmolBCE/mmol・Cr	35.0
血清NTx	ELISA	nmolBCE/L	14.2

Osteoporosis Japan2004 vol.12 p200

の成績が最近発表された。骨密度は投与後3、4年でプラトーに達し、その一方骨代謝マーカーは投与開始後低下したまま低値を維持する。アミノビスホスホネートに特徴的な効果としては投与中止後もある程度はこの状態が維持されることで、エストロゲンあるいはSERMでは投与中止後速やかに効果が消失する。そのためビスホスホネート有効例について最初に投与継続の可否を検討する時期は投与開始後3-5年目であると考えられる。その時点での年齢、骨代謝マーカー、骨量、背景となる危険因子などを考慮して休薬の是非を決めるというのが、比較的抵抗感のない方法と思われる。骨折予防効果についてはアレンドロネート10年間の投与にて骨折の発生率がコントロール群に対して低下傾向を示しており、少なくとも10年間のアミノビスホスホネートの投与が骨質を悪化させる証拠はなかった。ラロキシフェンについては投与4年間のデータで椎体骨折予防効果が維持されているという成績がある。ラロキシフェンの投与開始対象年齢が、50歳から60歳台と比較的若年であることと、投与中止後速やかに効果が消失することを考えると、5-10年後の見直しが適当なところであるかとも予想される。今後、骨粗鬆症治療が一般化するにつれて長期投与の有効

性、および併用あるいは逐次投与時による薬剤組み合わせの優劣比較のデータが集積されることで、より適切かつ安全な投与方法が確立されてくるものと考えられる。

〔引用文献〕

- 1) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*11 : 556-561, 2000
- 2) Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, Huang QR, Rajatanavin R, Tsai KS, Park HM, Reginster JY; Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*12 : 699-705, 2001
- 3) Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Curr Ther Res Clin Exp*62 : 586-594, 2001
- 4) 日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会 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 (2004年度版) *Osteoporosis Jpn*12 : 11-27, 2004
- 5) Ono Y, Suzuki A, Kotake M, Zhang X, Nishiwaki-Yasuda K, Ishiwata Y, Imamura S, Nagata M, Takamoto S, Itoh M Seasonal changes of serum25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels in normal Japanese population. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* in press.