骨粗鬆症—最近の動向—

三木 隆己 揖場 和子

Key words：骨粗鬆症，診断，治療，骨検診

(日老医誌 1998；35：99—102)

はじめに

単純レントゲンおよび腰背部痛に基づいて診療されていた時代には整形外科医が骨粗鬆症治療の主役であり，他の診療科において診療されることは極めて少なかった．骨塩量測定が広く実施される現在では，整形外科医のみならず，内科，婦人科，さらに最大骨塩量を高めるために小児科の役割も強調されている．種々の立場から患者を診察するため，骨粗鬆症に対する対応，特に治療面における対応に差があり，単なる加齢現象であるとの考えから，積極的に薬物治療で悪化を防ぐべきとする考えもあり，軽症骨塩量減少者や骨検診を受診し精査を勧められた住民に対する対応に差がみられ，医療不信の原因にもなっている．新しい治療薬剤の出現により，今後骨粗鬆症に対する臨床的対応が大きく変わる可能性も考えられるが，現状での骨粗鬆症に対する考えを，最近の話題も含めて記載する．

骨検診の現状

骨粗鬆症の進行とともに骨髄が細くなり，やがて部分的に断裂する．骨髄の断裂や骨折が発生してから治療しても，もとにもどらないことから，早期発見，早期予防が重要であることは広く認識されている．骨粗鬆症の早期では自覚症状がなく，骨塩量測定が唯一の早期評価方法である．しかし，検診における評価部位，検診の方法により判定結果の異なることが大きな問題であり，また，骨塩量と骨強度は相関はするが必ずしも一致しない場合もあることを認識していない場合は，骨塩量は正常と判定されたにもかかわらずその直後に骨折をした住民を納得させられない場合もある．各測定法の最大骨塩量に対する70%値，あるいは80%値が示され¹⁾，診断基準にお

ける重要な指標のひとつとして利用されているが，検診により医療機関を受診した場合，受け入れ先の医療機関の対応に差があり，問題となることがある．また，検診により骨粗鬆症患者が増加し，医療費が高くなることを危惧する面もある．しかし，検診受診前後で運動や食事習慣の変化を調査すると，牛乳の摂取量割合はすでに高いためにあまり大きな変化はないが，カルシウムを含む健康食品の摂取頻度が高くなり，また，本人のみならず家族の運動習慣にも改善を認め，検診そのものが骨の健康に良い影響を与えている．骨粗鬆症検診がきっかけで開始したジョギングや散歩が近隣との交流の場となっているのも事実である．したがって，検診結果をもとに紹介されてきた“住民”に対し，直ちに本格的な薬物治療を開始するのは問題である．

最近，男性の骨検診受診者が増加している．男性の骨粗鬆症診断基準はまだ確定していないが，骨塩量減少を認める住民を精査すると，多くに骨粗鬆症の家族歴を認め，精腺機能低下症や副甲状腺機能亢進症などにより二次的に骨塩量減少をきたしている症例のあることも明らかにされている．

現状での診断

脊椎の単純レントゲン写真により診断するが，診断困難な場合や，治療効果の判定には骨塩量の測定が必要となる．骨塩量の標準として，腰椎骨塩量が若年青年の平均の70%未満をもって，また，脊椎に骨折のある場合には80%未満でも骨粗鬆症と診断することでほぼ統一されている（図1）．一般診療の現場では，腰椎以外での測定も実施されていることから，これらの測定方法や部位においても，ほぼ同一の基準でもよいのではないかとの意見が支配的である．しかし一部の測定法については今後の検討が必要である．欧米では標準偏差（SD）に基づく基準が使われているが，一般には理解しにくく，わが国で使用されている若年青年の平均に対する割合で規

Recent view in Osteoporosis

Takami. Miki：大阪市立大学医学部老年科・神経内科

Kazuko. Iba：大阪市立弘済院付属病院内科

図1 骨粗鬆症診断治療方針

定する方法が現実的である。ただし、測定値には数%の測定誤差（通常2～3%，測定法によっては5%程度）があること、骨量減少の程度は骨によって差のあること、骨塩量と骨強度は通常相関するが²⁾、必ずしも相関しない場合もあることを認識し、対応する必要がある。特に、高齢者では骨きょく³⁾の存在や骨折、あるいは変形などのため腰椎骨塩量が見かけ上、高値となることがあり、レントゲン写真にて骨塩量評価の価値を検討する必要がある。最近、単位体積あたりの骨塩量、その中でも特に骨代謝回転が高く、治療効果が反映されやすい海面骨のみを皮質骨から分離して測定できる末梢骨専用のCT装置（PQCT）が普及しつつある³⁾。機器の費用の高いことが欠点ではあるが、従来の2次元での骨塩量測定法（DXA, SXA, MD, SPA など）では検出できないようなわずかな治療効果を捕えることができる。確かに、従来の測定法にはいくつかの問題点もあるいが、現状では、患者に対する放射線被曝の問題など医療および経済面から考えて、二次元骨塩量測定は一般臨床に必要な検査であり、患者に対する説得、骨の客観的評価、治療中断の回避、骨塩量変動の早期検出など臨床的にも極めて重要な意義がある⁴⁾。近年、糖尿病、高血圧、高脂血症がそれぞれ血糖値やグリコヘモグロビン、血圧、コレステロールなどを指標に治療するのと同様に、骨粗鬆症においても骨塩量を指標（表1）として治療していく方法が一般化し

つつある。

骨代謝マーカー

古くなった骨は破骨細胞により除去され、そこに骨芽細胞が新しい骨を形成する。理論的には、破骨細胞活性が過剰となり、骨芽細胞による骨形成が追い付かない高回転型の骨粗鬆症と、破骨細胞の活動がそれほど増加していないが、骨芽細胞の活動が低下している低回転型の骨粗鬆症に分離できる。両者をどのような基準で分類するかについての意見は統一されていないが、骨粗鬆症患者を代謝マーカーによりある程度分類することにより、患者の病態にあった効率の良い治療薬剤を選択できることが期待できる。骨形成マーカーとして、骨型ALPおよびBGP（オステオカルシイン）、骨吸収マーカーとして尿デオキシピリジノリン⁵⁾、尿カルシウム、1型コラーゲンN末端ペプチド、1型コラーゲンC末端ペプチドなどが臨床で利用されている（表2）。ハイドロキシプロリンや酒石酸抵抗性酸フォスファターゼなど、代謝マーカー測定により将来の骨折発生を予測など、種々のマーカーに対する報告も多数存在するが、感度や測定の安定性などで改善すべき問題も残されている。たとえば、測定法によっては日差変動や測定誤差が大きく、個々の症例について評価するには問題のあることが指摘されている。また、骨代謝回転は朝の検体に比べ昼前では明らかに低値であり、検体採取時間を一定にする必要であり、BGPは採決後室温に長時間放置しておくと、急速に測定値が低下することも知られている。

現在、治療薬に対する効果は骨塩量により判定しているため、少なくとも薬剤治療効果の有無の判定に数カ月（通常3～6カ月以上）を要し、患者にとってのみならず、医師にとっても治療中断の大きな理由となっている。効果のないことが長期間服用したとあとで判明することもあり、エチドロン酸や女性ホルモン補充療法を実施すると数週間で骨吸収マーカーが減少し⁶⁾その減少の程度が骨塩量の増加と相関することから、これらの薬剤治療者では効果予測も可能と言える。カルシトニンなど、他の薬剤についても代謝マーカーに対する効果が報告されているが⁷⁾変動幅が少なく、さらに感度のよい骨代謝マ

表1 各種疾患とその治療評価

疾患	短期評価	長期評価
高血圧	血圧	脳血管障害発症の抑制
糖尿病	血糖、グリコヘモグロビン	脳血管障害、腎機能障害発生の抑制
高脂血症	総コレステロール、LDL	脳血管障害発症の抑制
骨粗鬆症	骨塩量（代謝マーカー）	骨折発症の抑制

表2 骨代謝回転の指標

骨形成の指標
血清オステオカルシン(BGP, 骨グラ蛋白)
血清骨型 ALP (B-ALP)
血清 I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチド(PICP)
骨吸収の指標
血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP)
尿デオキシピリジノリン
I 型コラーゲンピリジノリン架橋テロペプチド
血清 C 末端テロペプチド(ICTP)
尿 C 末端テロペプチド(CTX)
尿 N 末端テロペプチド(NTX)
尿カルシウム
尿ハイドロキシプロリン

表3 本格的な薬物治療開始の条件

- 1) 自覚症状がある(必須ではない)
- 2) 骨折危険因子数が多い
 - 著しい骨塩量の低下
 - 骨減少率が大きい(予防抵抗性)
 - 骨粗鬆症の家族歴
 - 非外傷性骨折の病歴
 - 早期閉経者で若い
 - 四肢が不自由(易転倒)
- 3) 治療効果判定が可能
- 4) 患者の納得

カーによる評価が必要である。

遺伝子

ビタミン D 受容体遺伝子の発表後、遺伝子と骨塩量、あるいは治療効果との関係が注目され⁸⁾、その後も、PTH 遺伝子、エストロゲン遺伝子など多数の遺伝子と骨粗鬆症との関連が注目されている。もっとも、関連性を認めないとの立場の報告⁹⁾もある。おそらく、発育期の骨塩量増加と関連が深い可能性は残されているが、閉経後の骨塩量減少との関連性は女性ホルモン欠乏、カルシウム欠乏その他の因子の影響の方が遺伝子の影響より大きいと考えられる。治療薬選択との関わりについては、さらに詳細な検討が必要である。現実には、遺伝子多型により治療薬の選択ができるのではないかと期待されたが、臨床への応用は困難との意見も多く、一時の爆発的関心が徐々に薄れつつある。

治療

骨粗鬆症は早期に発見し、生活や食事指導により進行を最小限にすることである。骨折の危険因子が多い場合や予防的指導に関わらず、骨粗鬆症の進行が大きい場合には、本格的な薬物治療の対象となる。どのような薬

物がよいかを予測することは困難であるが、骨代謝マーカーによりある程度判断できることが報告されている。また、多種類のビスフォスホン酸誘導体¹⁰⁾、活性型ビタミン D 誘導体、女性ホルモンおよびその誘導体、副甲状腺ホルモンの間歇投与、貼付治療¹¹⁾など、多数の治療手段が臨床治験段階にある。

治療薬剤は基礎的治療、骨吸収抑制を主とする治療、および骨形成促進作用を主体とする治療に分類できる。保険によらない基礎的治療(予防的治療)は、骨塩量が減少している場合にまずはじめに実施すべきであるが、健康保険による本格的な薬物治療の開始にはいくつかの条件が必要である(表3)。治療基準の定まっていない現状では、骨塩量減少の程度のみならず、予防的指導の効果、過去の骨折の既往や家族歴などの骨折発生の危険因子数、年齢などを考慮して、患者の薬物治療の必要性の理解のもとに、主治医が決定する必要がある。もっとも、患者の病態を評価して治療薬剤を選択するのが理想的であるが、検査項目が健康保険で認められていないことから、禁忌や副作用のないことを確認し、骨塩量に対する評価を基本とし、さらに治療薬剤の投与を続けるかどうかを決定する。通常、尿カルシウム排泄が多い症例では、ビタミン D やカルシウム剤を避け、エチドロン酸、カルシトニン、ビタミン K2 を投与し、痛みのある症例ではカルシトニンを、また薬剤管理が困難な場合はエチドロン酸を避けるなど、ある程度投与薬剤の選択を決めることはできるが、絶対的なものではない。

最近の骨粗鬆症検診や教育などの影響により、カルシウム摂取量や運動量が増加し、従来骨量が減ると考えられていた症例でもわずかではあるが、短期間に骨塩量の増加を認める。そのため、薬剤効果があると間違えられている場合もある。この様な誤りをさけるためには、少なくとも数カ月は患者自身の生活習慣改善努力の効果を評価し、その効果が認められない場合に限り、薬物投与を開始することが勧められる。

おわりに

骨粗鬆症は治療薬剤が認可され、その後に精度の高い骨塩量測定が可能となっている。つまり、薬剤に適した対象や投与に関する詳細な検討なしに治療薬剤投与が先行している。また、昔はかなり効果のあった薬剤でも、その後の食事変化や運動習慣の改善により、その効果が小さくなっているように感じられることもあり、新しい評価基準による薬剤の再評価も必要となるかもしれない。現在新しい骨粗鬆症治療薬の臨床治験が多数進行中で、薬剤によっては、年間 6% 以上の増加を示すことも

も明らかにされている。これら、新たな薬剤の出現により骨粗鬆症に対する考え方も変化すると思われる。

文 献

- 1) 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, *Osteoporosis Japan* 1996; 4: 643—653.
- 2) Bouxsein ML, Radloff SE: Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 839—846.
- 3) Louis O, Soykens S, Soykens S, Willencker J, Van Den Winkel P, Osteaux M: Cortical and total bone mineral content of the radius: Accuracy of peripheral computed tomography. *Bone* 1996; 18(5): 467—472.
- 4) Yoshimura N: Incidence of fast losers and factors affecting changes in bone mineral density: Cohort study in a rural Japanese community. *J Bone Miner Metab* 1996; 14: 171—177.
- 5) Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J: Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 59—65.
- 6) Nakatsuka K, Miki T, Sekiya K, Kawakami H, Hirota Y, Miura M, et al: Clinical application of immunoassay for urinary total excretion of deoxypyridinoline in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 1997; 15: 153—159.
- 7) 中塚喜義, 三木隆己, 川上英孝, 西沢良記, 森井浩世: 閉経後骨粗鬆症におけるサケカルシトニンの骨吸収効果, *Osteoporosis Japan* 1995; 3: 498—500.
- 8) Nakamura T: The importance of genetic and nutritional factors in responses to vitamin D and its analogs in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 119—123.
- 9) Peacock M: Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: A contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1294—1297.
- 10) Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C: The effect on bone mass and bone markers of different dose of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year, randomized double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19: 527—533.
- 11) Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Monaco R, Gennari C: The usefulness of bone turnover in predicting response to transdermal estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 624—631.