●特集／高齢者と薬物治療（臨床薬理学的観点から）

3. 高齢者の薬物療法の問題点 —骨粗鬆症を含めた整形外科領域疾患

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野（医学部整形外科学教室）^{*1}新潟大学大学院地域予防医学講座リハビリテーション医学分野^{*2}遠 藤 直 人^{*1,2} 佐久間 真由美^{*2}

1. はじめに

高齢者の薬物療法を考えるうえで、とくに整形外科領域では1) 疼痛、腫脹、こわばりなどの症状を和らげる、2) 疾患そのもののコントロール、治療を目指すものなどがある。2) の例としては関節リウマチに対する生物製剤、骨・軟部悪性腫瘍に対する抗腫瘍剤、そのほかに血行不良に対する血行改善、創傷治療あるいは骨軟骨修復促進、骨折治癒促進、新規骨折予防などを旨とするものである。ここでは骨粗鬆症の診断基準、診断のための検査、そして骨折危険因子を検討し、「治療と予防のガイドライン、2007年」を参考にして、高齢者の薬物治療について検討する。

整形外科では骨、関節、脊椎・脊髄疾患を扱っており、これらの器官は随意運動を司り、人としての活動・移動に主要な役割を担うことから、総合して「運動器」と称している。運動器はまさに人間としての自立性を維持する基本的に重要な器官である。運動器の脆弱化、障害の最も代表的な疾患は骨粗鬆症、骨粗鬆症を基盤とする骨折、関節症（関節リウマチ、変形性関節症であり、四肢の関節、脊椎を含む）である。

2. 骨粗鬆症の予防と治療目標

骨粗鬆症は骨脆弱により骨折を引き起こし、自立を喪失する。骨折後の生命予後は不良である。骨折直後には疼痛、活動制限をきたす。骨折が治癒した後においても障害が残存する、たとえば脊椎椎体骨折後では脊柱の後彎変形をきたし、ADL、QOLを低下させる。さらに骨折治癒後も、再び転倒するのではないか、再度骨折するのではないかと心配し、心理的にも大きな

Fig. 1 骨粗鬆症患者の転帰：ADLとQOLを低下させる

影響を受ける状況にいたる。このように骨粗鬆症は高齢者において身体的にも心理的にも重篤な疾患であることから、「健康寿命を延伸し、質の高い生活を維持」するうえでは身体的および心理的障害に対応し、骨脆弱性の改善さらにQOLの維持・向上までを図ることを目指すものである (Fig. 1, Table 1)。

骨粗鬆症予防と治療においては、骨粗鬆症患者の持つ多彩な症状への対策を行い、さらに病態に応じた治療法と予防法を選択する、また虚弱高齢者が骨粗鬆症、骨折の予備軍とも考えられるので、骨折、骨粗鬆症の危険因子の評価とスクリーニングを行い、高リスク者に対する積極的な介入・治療を行う必要がある (Table 2~6, Fig. 1)。ステロイド使用例については原発性骨粗鬆症ではないものの、それ以上に骨折リスクが高いことからガイドラインとして治療開始基準が提案されている (Table 7)。

Key words : osteoporosis, ADL, QOL

^{*1,2} 〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町 757

Table 1 骨粗鬆症治療についての基本的考え方（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン，2006 年版）

1. 骨折危険性を抑制し，QOL の維持改善をはかる
2. 薬剤治療基準は，骨粗鬆症診断基準とは別に定める
3. 日本における骨折危険因子は 低骨密度，既存骨折，年齢（エビデンス有り） WHO のメタアナリシス： アルコール摂取（日本酒 2 合），現在の喫煙， 大腿骨頸部骨折の家族歴
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
適切な診断，骨折危険性の評価，治療の可能性と開始の決定 が重要である

Table 2 骨粗鬆症の診断，鑑別診断のための血液，尿検査(例)

<u>診断，鑑別のための検査項目</u>
Ca, iP, ALP, PTH（上皮小体ホルモン）
腎機能（BUN, Cre），肝機能（GOT, GPT など）
必要に応じ，尿中 BJ 蛋白，蛋白分画など
<u>病態把握のための検査</u>
尿中 Ca, iP, Cre（Ca/Cre ratio）
骨代謝マーカー
吸収マーカー NTX, DPD
形成マーカー

Table 3 骨折高リスク者

<u>虚弱高齢者（骨折予備軍と考えられる）</u>
寝たきり
不動・低活動者
認知症
脳血管障害
施設入居者
栄養障害，低栄養状態
合併症（肝，腎，消化器障害，糖尿病）

Table 4 骨折危険因子（評価すべき，評価することを推奨する項目）

<u>評価すべき項目</u>
☐ 年齢：70 歳以上
☐ 身長（最大身長からの 3 cm 以上の低下，円背）
☐ 骨密度（低骨密度）
☐ 既存骨折の有無
☐ 喫煙
☐ 飲酒
☐ ステロイド服用中，服用予定
☐ 家族歴：親の骨折歴（母親，大腿骨頸部骨折）
☐ 栄養状態：血液中アルブミン値
☐ ビタミン D（血中 25(OH)D）
☐ ucOC（ビタミン K レベル）
<u>評価することを推奨する項目</u>
☐ 生活機能低下，運動器不安定症の有無
☐ 認知機能，転倒リスク（動揺性，服薬，視力など）

Table 5 運動器不安定症の定義と概念

定義： 高齢化により，バランス機能および移動歩行能力の低下が生じ，閉じこもり，転倒リスクが高まった状態
骨折予備軍とみなせる：虚弱高齢者対策として重要
・骨折危険因子を評価
・治療，予防のために介入
：筋力，バランスを向上させる
⇒転倒，骨折防止へ

Table 6 運動器不安定症

(I) 評価対象者＝以下の 3 項目を有する者
1) 65 歳以上の高齢者
2) 運動器機能低下をきたす下記の疾患群の既往ないし存在
・脊椎圧迫骨折，各種脊柱変形（亀背，高度腰椎後彎・側彎など）
・下肢骨折，とくに大腿骨頸部骨折
・骨粗鬆症
・変形性関節症，とくに股関節，膝関節
・腰部脊柱管狭窄症
・脊髓障害（頸髄症，脊髓損傷など）
・神経・筋疾患（神経内科的疾患）
・関節リウマチ，各種関節炎
・下肢切断後，長期臥床後の廃用，高頻度転倒
3) 日常生活自立度判定基準でランク J およびランク A（要支援＋要介護 1，2）
(II) 運動機能評価＝下記の 1) または 2) に該当する者
1) 片脚起立時間が 15 秒未満
2) Time up- & -go test が 20 秒以上

3. 薬物治療開始にあたり

骨粗鬆症の治療は栄養，運動療法が基本であるが，必要に応じ薬物療法を行う。

薬物治療については「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン，2006 年版」によれば，骨粗鬆症により高まった骨折危険率を低下させることが必要であり，現在使われている骨粗鬆症薬剤は強力な骨折抑制効果を示すことから，積極的な薬物治療により骨折危険率を低下させることが期待できる。治療対象と治療開始に際して，脆弱性骨折のない場合には骨密度値の YAM（young adult mean）70%未満を指標にして治療開始することが適切と提言されている（Table 1，8，9）。骨粗鬆症では骨強度が低下するもので，骨強度は骨密度と骨質を合わせた総合的なものである。骨密度は骨強度の 6～7 割程度を説明できるものと考えられている。日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症診断基準では脊椎骨折を判別する観点から骨密度が YAM の 70%が適切なカットオフ値であるとしている（Table 8）。こ

Table 7 ステロイド骨粗鬆症のガイドラインによる治療対象および治療開始基準

治療対象
1 日投与量，投与期間で PSL 5 mg/day，3 カ月間以上
治療開始基準
1) 骨密度 YAM 80% 未満：
2) 危険因子を複数有する：骨折リスクが特に高い 65 歳以上，低骨密度例，骨折既往例
ステロイド服用者では骨密度が YAM 70% 以上でも骨折リスク高く，原発性骨粗鬆症とはリスク閾値が異なることを認識する
(J Bone Miner Metab 2005；23：105-9)

Table 8 原発性骨粗鬆症の診断基準（日本骨代謝学会）

脆弱性骨折あり
脆弱性骨折なし“骨量減少” 骨密度値：YAM 70% 脊椎 X 線骨粗鬆化 正常，骨量減少，骨粗鬆症

れからを勘案して「骨折がない例での骨密度 YAM 70% 未満からの治療開始」が勧められる (Table 1, 9)。

一方，脆弱性骨折を有する例では「既存骨折を有すること」が骨折危険因子であることから骨粗鬆症の治療目標である“骨折危険性の抑制”という観点から治療開始することが勧められる (Table 9)。

4. ビタミン D の効果

ガイドライン，2006 年版ではビタミン D 製剤 (calcitriol, alfacalcidol) は骨密度増強作用，骨折防止効果 (椎体，非椎体あるいは大腿骨頸部骨折) については B ランクであり，総合評価も B である (Table 10)。日本では骨粗鬆症の治療薬として活性型ビタミン D 製剤 1,25(OH)₂D₃ と 1α(OH)D₃ が，長年の臨床使用経験から，有用性が知られている。また Tilyard ら，Tanizawa らは大規模症例の検討でビタミン D 投与が，それぞれ椎体骨折，大腿骨頸部骨折の発生を低減させたと報告している。メタ解析結果 (8 試験で 1,130 患者総数，pooled estimate) では相対骨折リスク 0.63 (0.45～0.88, $p < 0.01$) であった。一方，非椎体骨折では (6,187 患者総数，pooled estimate) では相対骨折リスク 0.77 (0.57～1.04, $p = 0.09$) であり，結果として抑制傾向のみであった。以上より，ビタミン D は脊椎骨折防止効果があり，大腿骨頸部骨折の予防効果についても期待できるものと考えられる (Table 10)。

またエビデンスのある 5 つの試験 (1,237 総患者数)

Table 9 脆弱性骨折予防のため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，2006 年版)

I 脆弱性骨折がない場合
1) 腰椎，大腿骨，橈骨または中手骨 BMD が YAM 70% 未満
2) YAM 70 以上 80% 未満，閉経後女性，50 歳以上の男性 過度のアルコール摂取，現在の喫煙，大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか 1 つを有する場合
II 脆弱性既存骨折がある場合 (男女とも 50 歳以上) (骨密度が保たれていても骨折リスクは高い)
“骨折危険因子”を有する方は骨折高リスク者として治療を開始すべきである

Table 10 各種薬剤の特徴とエビデンス (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン，2006 年版)

	除痛	骨密度	骨折防止効果		総合評価
			椎体	非椎体	
カルシウム製剤		C	C	C	C
女性ホルモン		A	A	A	C
活性型ビタミン D		B	B	B	B
ビタミン K		B	B	B	B
エチドロネート		A	B	B	B
アレンドロネート	*	A	A	A	A
リセドロネート	*	A	A	A	A
ラロキシフェン		A	A	B	A
カルシトニン	A	B	B	C	B

*：除痛効果があると報告されている。

を総合したメタ解析では，ビタミン D による転倒予防効果が示された (相対リスク 0.78 (0.64～0.92))。ビタミン D は重心動揺性の減少，筋力改善し，転倒リスクの低減が期待できると思われる。さらに近年，ビタミン D 不足すなわち，血液中 25(OH)D レベルの低値が骨折リスクであることが明らかにされつつある。佐久間らは 2004 年の新潟県佐渡市 (一島一市，総人口 70,011 人，高齢化率 34%) における調査で，大腿骨頸部骨折症例の血液中 25(OH)D₃ レベルが非骨折者に比して低値であること示した。

さらに高齢者，施設入居者，脳血管障害者では高率にビタミン D レベルが低く，骨折危険性を高めている可能性をうかがわせる報告がある (Table 3, 5)。以上より，ビタミン D 製剤はビタミン D 不足を補い，転倒防止，骨折防止効果を期待される。

5. ビスフォスフォネート

Etidronate, alendronate, risedronate はいずれも骨吸収を強力に抑制し，骨密度を高め，骨折を抑制するものである。骨密度増強効果は大きく，骨折予防効果

についても脊椎骨折、大腿骨頸部骨折ともに抑制効果があることがエビデンスのある大規模研究で明らかにされている（Table 10）。ステロイド性骨粗鬆症ガイドラインでは第一選択薬として取り上げられている。

Alendronate, risedronate は QOL を高めることも報告されている。以上よりビスフォスフォネートは骨密度、骨折抑制、そして QOL の維持・向上の面でも高い評価を受けている。

服用についてはコップ 1 杯の水を服用すること、服用後 30 分は横にならないことなどの制約があり、高齢者、後彎変形のある方などには必ずしも好評ではなく、服薬継続率も高いものではなかった。しかし、昨年以來、weekly 錠が長期に使用できるようになり、daily 錠から切り替わっている。今後は服用の煩雑さなども軽減されることから、服用継続率も高まると思われる。

ビスフォスフォネート製剤は骨吸収を抑制し、骨形成をも抑制することから、骨折時の服用、あるいは骨折の治癒への影響が懸念された。現時点では骨折治癒を明らかに障害するものではないと報告されている。また腎機能低下者では、ビスフォスフォネート製剤の使用は腎機能を考慮する必要がある。血清クレアチニン（Cr）、クレアチニンクリアランス（Ccr）が良い指標となる。他の薬剤同様に、小児、妊娠可能な女性への安全性は不明である。使用にあたり、骨粗鬆症性骨折の防止効果の有用性を考慮しつつ、十分な説明と同意が必要である。

6. SERM

選択的エストロゲン受容体モジュレーター（selective estrogen receptor modulator）は臓器、組織により選択的にエストロゲンあるいは抗エストロゲン作用を示す。日本では現在 raloxifene が用いられている。骨密度増加、骨折防止効果を示した。とくに既存骨折のある方、既存骨折のない方においても新規の骨折防止効果が認められており、ガイドライン、2006 年版では総合 A 評価である（Table 10）。

7. カルシトニン

骨折抑制については高いエビデンスのある報告がなく、ガイドライン 2006 年版では C 評価である。しかし、臨床的には除痛に優れており、総合評価 B である。

8. 高齢者において

加齢により身体機能は低下する、薬剤代謝の面から

は腎機能、肝機能が影響する。腎機能は高齢者では低下する例が多く、腎機能低下者では薬物代謝も低下すると推定される。腎機能評価は基本的に必要である。

服薬指導は高齢者では注意を要することが多い。活動性が高くない方、食事が十分に取れていない方、骨関節疾患に影響を与える可能性のある薬剤を服用している方などさまざまであろう。生活習慣、生活スタイル、他の疾病の有無と他の服用薬剤、認知症の有無などを考慮して薬剤を選択することも必要である。高齢者にとって包装・表示、服用方法、服用後の制約の有無などを含め、「わかりやすい、使い勝手がよい」薬剤であることも重要な点であろう。

9. まとめ

骨粗鬆症は高齢者にみられ、骨折により ADL、QOL の低下を招く重篤な疾患である。高齢者は基礎疾患、合併症、運動能力、生活環境も異なることから一人ひとりに合わせた生活指導と薬物の選択による治療が必要である。

参考文献

- 1) Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls : a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003 ; **18** : 343-51.
- 2) Bishoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA* 2004 ; **291** : 1999-2006.
- 3) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004 ; **350** : 1189-99.
- 4) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C ; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX : summary of meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 ; **23** : 570-8.
- 5) 遠藤直人, 佐久間真由美, 生沼武男. 転倒の先に起こることは骨折である。整・災外 2007 ; **50** : 41-7.
- 6) 遠藤直人. 骨粗鬆症における骨折の特徴と治療・予防. *Osteoporosis Japan* 2007 ; **15** : 74-5.
- 7) 遠藤直人 (編). 骨粗鬆症のすべて. 南江堂, 2007.
- 8) Ettinger B, Black DM, Mitlak H, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999 ; **282** : 637-45.
- 9) 骨粗鬆症の治療（薬物治療）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 2002 年度改訂版. *Osteoporosis Japan* 2002 ; **10** : 637-709.
- 10) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（代表 折茂肇）（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, 2006.
- 11) Morita Y, Endo N, Iga T, Tokunaga K, Ohkawa Y. The incidence

- of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. 2002 ; **20** : 311-8.
- 12) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Metab* 2005 ; **23** : 105-9.
 - 13) 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）. *日本骨代謝学会雑誌* 2001 ; **18** : 76-82.
 - 14) 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 Japan* 2004 ; **12** : 191-238.
 - 15) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智ほか. 高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporosis Japan* 2004 ; **12** : 77-9.
 - 16) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fracture among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001 ; **109** : 87-92.
 - 17) 酒井章. 高齢者医療ハンドブック. 日経メディカル開発, 2007.
 - 18) Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al. Report on the Japanese orthopedic association's 3-year project observing hip fracture at fixed-point hospitals. *J Orthop Sci* 2006 ; **11** : 127-34.
 - 19) 佐久間真由美, 遠藤直人. 骨粗鬆症治療の治療目標と薬剤のRCT. *リハビリテーション医学* 2006 ; **43**(3) : 229-32.
 - 20) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, Watanabe S. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis International* 2006 ; **17** : 1608-14.
 - 21) Sakuma M, Endo N, Minato I, Toyama H, Endo E. Changes in serum 25-hydroxycholecalciferol and intact parathyroid hormone status after hip fracture. *Acta Medica et Biologica* 2006 ; **54** (3) : 93-8.
 - 22) Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004 ; **75** : 469-76.
 - 23) Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, Nishida S, Takano Y, Mashiba T, Endo N, Takahashi HE. Treatment with active vitamin D metabolism and concurrent treatment in the prevention of hip fractures : a retrospective study. *Osteoporosis Int* 1999 ; **9** : 163-70.
 - 24) Tilyard MW, Spears GF, Thompson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Eng J Med* 1992 ; **326** : 357-62.