

特別寄稿 (2) 骨粗鬆症の診断と治療

骨粗鬆症の診断と治療

中根 弘孝

静岡赤十字病院 整形外科

I. はじめに

わが国においては人口の急速な高齢化に伴い骨粗鬆症の患者が年々増加しており、当院でも骨粗鬆症を背景とした椎体骨折、大腿骨近位部骨折を起こし入院加療を要する患者が多いのが現状である。今回、一般の医師の理解の一助となるよう骨粗鬆症の診断と治療を紹介する。

II. 骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症は骨密度の低下と骨質の劣化により骨強度が低下する疾患である。骨密度は骨強度のほぼ70%を規定し、残りの30%程度は骨質により規定される(図1)。骨粗鬆症の患者集団は多様であり、骨密度の低下や骨質の劣化は一様ではない。骨密度は、少年期から思春期にかけて高まり最大骨量を迎えるが、成人期以降、加齢や閉経に伴い、破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回り骨密度は低下する。骨質は、骨の素材とし

ての質である材質特性と、その素材を元に作り上げられた構造特性(微細構造)により規定される。これらの骨質は骨の新陳代謝機構である骨リモデリングによって規定されるが、それ以外にも、骨基質を合成する細胞機能や骨基質の周囲の環境(酸化や糖化のレベル)、またビタミンDやビタミンKの充足状態により変化する。骨強度は、骨密度と骨質により規定されるため、そのどちらかが低下しても骨強度は低下し、骨折リスクは高まる(図2)。

III. 骨粗鬆症の診断、薬物治療の開始基準

骨粗鬆症の診断は、腰背部痛などの有症者、検診での要精査者などを対象に原発性骨粗鬆症の診断手順(図3)にしたがって、①医療面接(病歴の聴取)、②身体診察、③画像診断、④血液・尿検査(骨代謝マーカーの測定を含む)を行い、ついで⑤骨評価(骨密度測定及び脊椎エックス線撮影)後、⑥鑑別診断、⑦原発性骨粗鬆症の診断基準を適応して確定する。原発性骨粗鬆症の診断基準も併せて図3に示す。

脊椎椎体もしくは大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症に特有な骨折と考えられるため骨密度を評価せずとも薬物治療の開始が勧められる。上記以外の脆弱性骨折では、骨密度が若年成人平均値(Young Adult Mean: YAM)の70-80%で薬物治療開始、既存骨折が無くとも骨密度YAMの70%以下または-2.5SD以下が原発性骨粗鬆症に該当し薬物治療開始が推奨される。

医療面接では続発性骨粗鬆症や低骨量をきたす他の疾患(図4)の有無とその既往、使用薬物、骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子(表1)の有無、

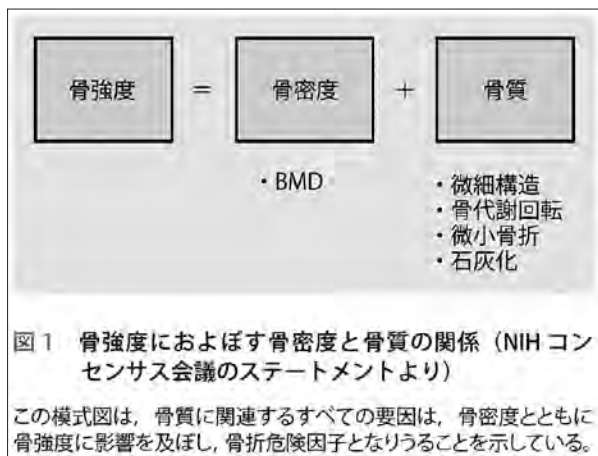


図1 骨強度におよぼす骨密度と骨質の関係

出典:骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン製作委員会(編):「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」第I章 骨粗鬆症の定義・疫学および成因P.2 (図1)。

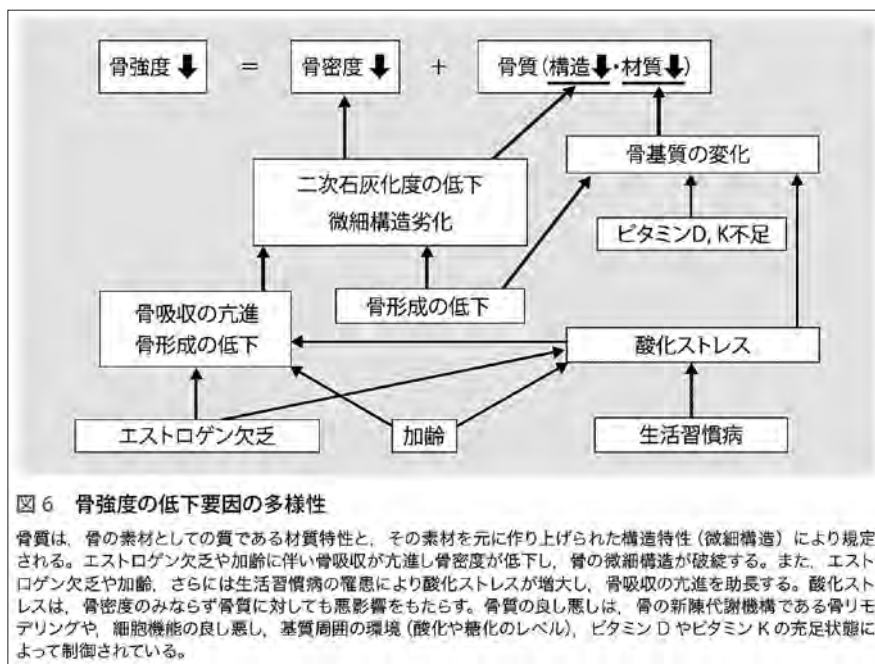


図2 骨強度の低下要因の多様性

出典：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン製作委員会（編）：「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」第I章 骨粗鬆症の定義・疫学および成因P.9（図6）。

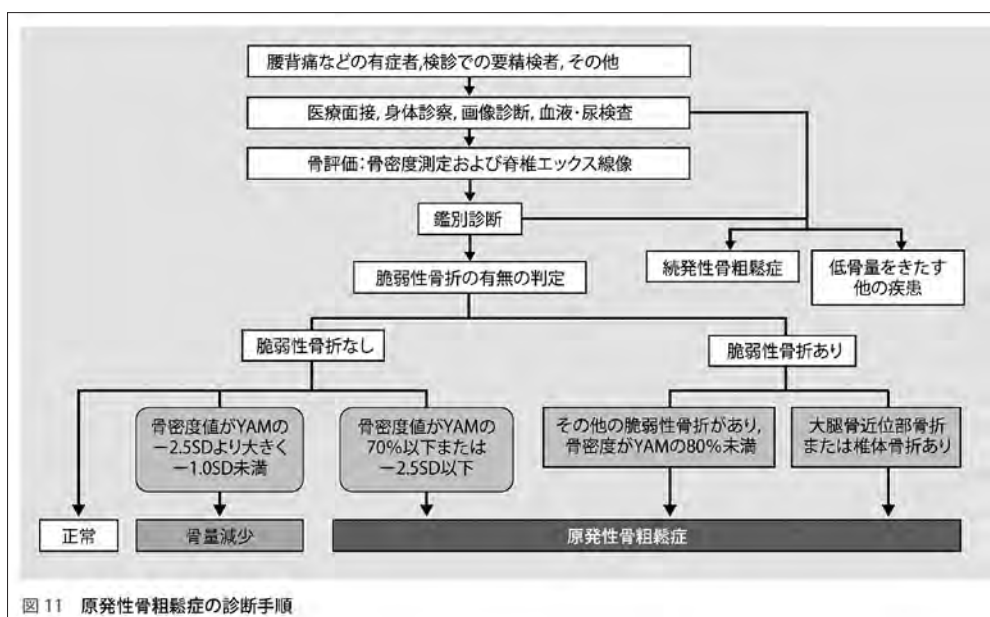


図3 原発性骨粗鬆症の診断手順

出典：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン製作委員会（編）：「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」第II章 骨粗鬆症の診断P.18（図11）

生活習慣（カルシウム摂取状況，運動・日常の活動性，喫煙の有無，飲酒習慣など），家族歴（特に骨粗鬆症と骨折），女性では閉経などについて聴取する。

骨密度検査から骨量減少と判定された閉経後

女性及び50歳以上の男性では，臨床的な骨折危険因子として大腿骨近位部骨折の家族歴を有する，あるいはWHO（世界保健機構：World Health Organization）により策定された骨折リスク評価ツールであるFRAX[®]（Fracture Risk



図12 低骨量を呈する疾患 (日本骨代謝学会雑誌 18(3);78.2001 より引用改変)

図4 低骨量を呈する疾患

出典:骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン製作委員会(編):「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」第Ⅱ章 骨粗鬆症の診断P.19 (図12)

表1 骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子

出典:骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン製作委員会(編):「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」第Ⅱ章 骨粗鬆症の診断P.18 (表3)

年齢	続発性骨粗鬆症
BMIの低値	・糖尿病
脆弱性骨折の既往	・成人での骨形成不全症
両親の大腿骨近位部骨折歴	・長期にわたり未治療の甲状腺機能亢進症
現在の喫煙	・性腺機能低下症
ステロイド投与	・早期閉経(45歳未満)
関節リウマチ	・慢性的な栄養失調あるいは吸収不良
アルコールの過剰摂取	・慢性肝疾患

Assessment Tool) により予測される今後10年間の骨粗鬆症性骨折リスクが15%以上、のいずれかが当てはまる場合に薬物治療の開始が勧められる。ただしFRAX[®]については75歳未満で評価し、それより高齢の場合は検討項目とはしない。

閉経前や50歳未満の若年者における骨粗鬆症では、内分泌疾患などの続発性骨粗鬆症の可能性を十分に検討する必要がある。また多発性骨髄腫などの血液疾患や関節リウマチなどの膠原病を背景とする場合も、原疾患に対する治療が不可欠である。

Ⅳ. 骨粗鬆症の治療

1. 食事指導

骨代謝に密接に関与するカルシウム、ビタミンD、ビタミンKを積極的に摂取するよう指導する。高齢者ではタンパク質摂取量の低下が骨量減少を悪化させている可能性も懸念されるので、適切なタンパク質摂取を勧める。ただし、これらのみで骨粗鬆症による骨折を予防できるという確固たるエビデンスはない。

2. 運動療法

メタアナリシスでは、運動は閉経後女性において腰椎及び大腿骨頸部の骨量減少を予防する効果があるとされている。また階段昇降や散歩などの活発な日常生活が大腿骨近位部骨折の予防に効果的なことも報告されている。具体的には、強度が中等度の運動、特にウォーキング、ランニング、エアロビクスなどが腰椎の骨量低下を予防するとされている。

3. 薬物療法

1) 薬物療法の種類

骨粗鬆症治療薬は、破骨細胞により骨が破壊されるのを遅らせる骨吸収抑制薬と新規

に骨がつくられるのを促す骨形成促進薬とに大別される。カルシトニン製剤、ビスホスホネート (bisphosphonate:BP) 製剤、抗RANKLモノクローナル抗体、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator:SERM) は前者に分類され、骨形成促進薬である副甲状腺ホルモン製剤は後者に分類される。活性型ビタミンD₃製剤、抗スクレロスチン抗体、ビタミンK₂製剤、ipriflavoneなどは両方の作用を有しているとされている。とどの病態にどの薬剤が最も有効であるかという点に関して、それぞれを比較した成績は少ないが、一般に高代謝回転型の骨粗鬆症に関しては骨吸収抑制薬が有効であり、低代謝回転型には骨形成促進薬が有効とされ、骨代謝マーカーの測定は、このような病態の分別、治療薬の選択にも有用である。骨粗鬆症治療薬については、単剤投与にて開発が進められてきた流れや保険診療上も単剤投与を前提としている経緯がある一方で、多剤併用による治療や薬効に関する臨床試験成績やエビデンスについても集まりつつある。こうした背景を踏まえ、実地診療における骨粗鬆症の薬物治療に際して、原則単剤投与から開始し、その後の経過観察で効果が不十分な場合や頭打ちになった場合、重症例や骨折リスクの高い場合においては、より効力の強い薬剤か作用機序の異なる薬剤の併用を考慮することになる。

2) 治療薬の選択

原発性骨粗鬆症に対する薬物治療に際しては、骨粗鬆症治療薬の有効性評価 (図5) を参考にするなど、原則として骨折に対する抑制効果・有効性が認められた薬剤を選択する。BP製剤やSERMなどの骨折抑制効果については、カルシウムやビタミンDが補充された条件のもとで示されている場合が多く、これらの薬剤を用いた治療の際にはカルシウム・ビタミンDの充足度にも配慮する必要がある。実際には、既存脆弱性骨折のない骨粗

鬆症の場合、女性ではSERMが選択される場合もあり、骨密度上昇、椎体骨折抑制効果、QOL改善効果が期待される。またBP製剤が選択される場合には、その内服に際して十分な指導と理解が前提となる。胃切除後や消化器症状により内服継続が困難な場合は静注製剤を検討し、長期処方となる場合には非定型骨折、顎骨壊死などのリスクについても十分注意する。活性型ビタミンD₃製剤を用いる場合には、高カルシウム尿症や高カルシウム血症、腎結石、脱水、腎障害に注意する。既存脆弱性骨折を有する骨粗鬆症に対しては、抗RANKLモノクローナル抗体が選択肢の一つになり、その際には投与後1週間程度で低カルシウム血症を呈することがあるため、併用薬 (デノタス) を用いるなど十分にビタミンDとカルシウムを補充する。また、特に骨折の危険性の高い骨粗鬆症の場合には、副甲状腺ホルモン製剤が24ヵ月を限度に用いられる場合があるが、副甲状腺ホルモン製剤中止後に無治療で経過すると骨量減少になってしまうことが知られており、抗RANKLモノクローナル抗体やBP製剤などの骨吸収抑制薬による逐次療法を実施する必要がある。また、ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤も12ヵ月を限度に用いられる場合があるが、副甲状腺ホルモン製剤と同様に骨折の危険性の高い患者が対象となる。またBP製剤を対象とした比較試験においてヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤投与では心血管疾患発症割合が高い傾向を認めることが報告されている。過去1年以内の虚血性心疾患または脳血管障害の既往歴のある患者には、同剤投与は避け、骨折抑制のベネフィットと心血管疾患の発症リスクを理解したうえで適用患者の選択を行うようにする。さらに、同剤投与終了後は抗RANKLモノクローナル抗体やBP製剤による逐次療法へとつなげることが大切である。高齢者などで服薬アドヒアランス低下など治療継続に問題が認められ

付表9 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム				
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン ^{#1}	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミンD ₃ 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミンK ₂ 薬	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
	イバンドロン酸	A	A	B	C
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬 ^{#2}	エルカトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド [®] (遺伝子組換え)	A	A	A	C
	テリパラチド酢酸塩	A	A	C	C
抗RANKL抗体薬	デノスマブ	A	A	A	A
その他	イブリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

#1：骨粗鬆症は保険適用外 #2：疼痛に関して鎮痛作用を有し、疼痛を改善する (A)

薬物に関する「有効性の評価 (A, B, C)」

<p>骨密度上昇効果</p> <p>A：上昇効果がある</p> <p>B：上昇するとの報告がある</p> <p>C：上昇するとの報告はない</p>	<p>骨折発生抑制効果 (椎体, 非椎体, 大腿骨近位部それぞれについて)</p> <p>A：抑制する</p> <p>B：抑制するとの報告がある</p> <p>C：抑制するとの報告はない</p>
--	--

※評価の基準については、v ページ「ガイドライン作成手順」を参照のこと

図5 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

出典：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン製作委員会 (編)：「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」付表P.158 (付表9)

る場合には、家族や介護者による服薬管理に変更するなど、服薬アドヒアランスの改善を進めていく。高齢者では、若年者に比べて薬物有害作用の発生が多いとされ、その要因として、複数疾患、多科受診に伴う多剤服用、慢性疾患に伴う長期服用、非典型的な症候に対する多剤併用、臓器予備能の低下に伴う薬物

感受性の増大、認知機能や視聴覚機能の低下に伴う服薬アドヒアランスの低下、誤服用など様々なものが考えられる。高齢者に対して骨粗鬆症薬物治療を実施・継続する場合には、薬物有害作用防止の観点からも漫然と投薬を継続することなく、状況に応じて減量や中止も視野に入れた処方内容の変更、定期的な評

価や見直し，薬歴の一元管理，非薬物療法の併用や導入も大切である。

参考文献

- 1) 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 2015年版，東京：ライフサイエンス出版，2015.

連絡先：中根弘孝：静岡赤十字病院 整形外科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL(054)254-4311