

【第91回生涯教育講座】

骨粗鬆症治療 Update

すぎもととしつぐ
杉本利嗣

キーワード：骨粗鬆症，骨質，脆弱性骨折，骨血管連関，QOL

はじめに

骨粗鬆症治療の最終目標は脆弱性骨折とこれに伴う quality of life (QOL) 低下の防止である。脆弱性骨折の多くは骨粗鬆症の診断基準を満たさない骨量減少レベルに発生していることが明らかとなり，早期からの治療介入の必要性が提言されている。現在，骨折防止効果が証明された骨粗鬆症治療薬の登場により，日常診療においても evidence-based medicine (EBM) の実践が可能となっている。一方，続発性骨粗鬆症をきたしやすく，かつ頻度の高い内科的疾患の適切な診断とその管理も重要な課題である。また，近年骨・血管・脂肪連関，すなわち骨粗鬆症と動脈硬化／血管石灰化さらには脂質異常症に密接な連関が存在することが注目されてきている。さらに脂質異常症，高血圧などの生活習慣病の治療薬と骨粗鬆症治療薬がそれぞれ骨代謝と動脈硬化／脂質代謝に影響を及ぼす可能性も明らかとなってきている。このように骨粗鬆症と併存しやすい生活習慣病にも配慮し，EBMに加え，tailor made medicine を実践していく必要がある。本稿では骨粗鬆症治

療の Update について概説する。

I. 骨折リスクの臨床的評価

1980年代後半からの骨塩定量装置の急速な進歩と普及により，骨密度を指標とした骨粗鬆症の診断基準が策定された。しかしその後，脆弱性既存骨折の存在は骨密度と独立した骨折危険因子であること，さらに骨吸収抑制剤の骨折防止効果に占める骨密度の寄与率はせいぜい20%であることが示された。これらの結果の蓄積とともに，2000年代に入り骨密度以外の骨強度規定因子として骨質が注目されるようになった。そして骨質関連因子として骨構造（形態と微細構造），骨代謝回転，骨石灰化度やミネラル結晶の性状，マイクロダメージ，コラーゲン架橋の性状等が挙げられている¹⁾。これに伴い骨質評価法に関する研究も急速に進歩してきているが，現在一般臨床で評価可能な骨強度規定因子は骨密度と骨代謝マーカー測定による骨代謝回転のみである。

1. 骨密度

骨密度が ISD 低下すると骨折リスクが約2倍高まることが知られている。

そして大腿骨頸部骨折例の検討などより，特に測定部位の骨折リスクの評価に骨密度測定が

Toshitsugu SUGIMOTO

島根大学医学部内科学講座内科学第一
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

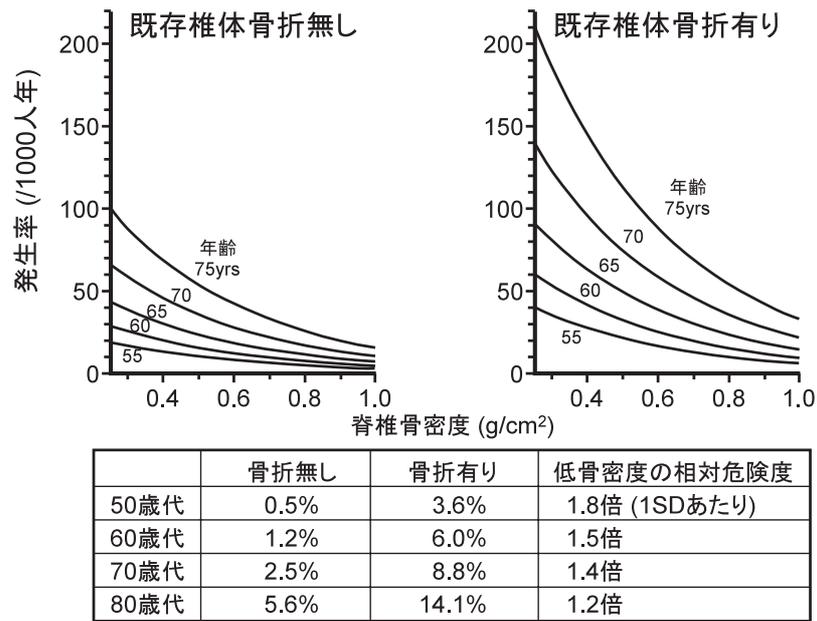


図1 日本人女性における年間椎体骨折発生率

文献2より改変

有用である。本邦でも既存骨折の有無や性別に関わらず骨折リスクが骨密度依存性であることが立証されている(図1)²⁾。

2. 骨代謝マーカー

尿中CTXなどの骨吸収マーカーや血中非カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)高値が骨密度とは独立した大腿骨頸部骨折危険因子であることが示され、WHO technical report 921においても両者が骨折リスク因子としてとり上げられた。本邦でもNTXやD-Pyrなどの骨吸収マーカーの高値が大腿骨頸部骨折や椎体骨折の危険因子であることが報告されている³⁾。

II. 薬物治療開始基準

骨粗鬆症の診断基準は骨密度を指標に提示されている。ここで問題となるのが、診断基準をそのまま薬物治療開始基準とみなすことの妥当性である。

骨粗鬆症治療の最終目標はQOLの維持改善であり、骨折危険度を低下させることを目的とする。椎体骨折は一度起きると、連鎖的に数が増加し、これがQOLの低下のみならず生命予後にも強く関わっていること、また脆弱性骨折の多くは骨粗鬆症の診断基準を満たさない骨量減少レベルに発生していることが明らかとなってきている⁴⁾。本邦では骨折危険因子として、低骨密度、既存骨折、年齢に関するエビデンスがあり(図1)²⁾、WHOのメタ解析では、これらに加え、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が確定している⁵⁾。そして海外では臨床的危険因子を用いて骨折リスク評価を行い[fracture risk assessment tool (FRAX)], 骨折発生率と寿命に基づき10年間の骨折絶対リスクを算出し、リスクが高い例には早期からの治療介入の必要性が提唱されている。すなわち診断基準とは別に薬物治療開始基準を定めるべきであると認識されてきている。本邦においても骨粗鬆症の予防と治療ガイ

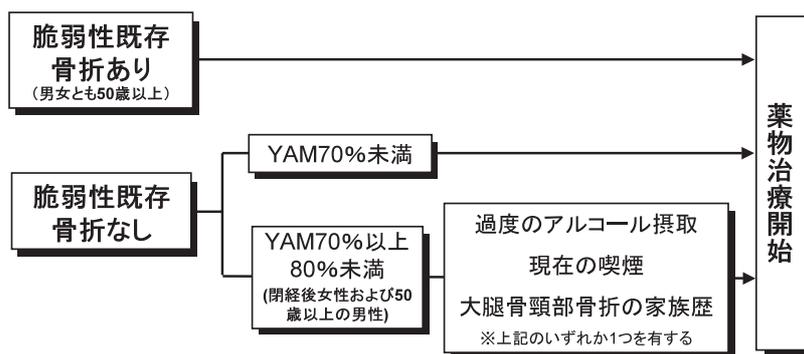


図2 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

文献6より改変

ドライン2006年度版では、このような考え方を踏まえた薬物治療開始基準が公表されている(図2)⁶⁾。すなわち、I.男女とも50歳以上で脆弱性既存骨折を有する例、II.脆弱性既存骨折が無い例においては、1.骨密度が young adult mean (YAM) の70%未満例、2.YAM の70%以上80%未満の閉経後女性および50歳以上の男性で、過度のアルコール摂取(1日2単位以上)、現在の喫煙、両親の大腿骨頸部骨折家族歴のいずれか一つを有する例に対し薬物治療開始を推奨するとされている。

III. 原発性骨粗鬆症の薬物治療

治療薬については、閉経後骨粗鬆症に対する3年以上にわたる骨折防止効果をエンドポイントとした大規模 randomized controlled trial (RCT) から骨折防止効果が立証されている薬剤として、ビスフォスフォネート (BP) 製剤 (アレンドロネート, リセドロネート等), 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SER; ラロキシフェン) などの骨吸収抑制剤が挙げられる。以上は本邦でも既に認可され、2006年に発表された骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版でもグレードAの薬剤として推奨されている⁶⁾。1990年代に

は骨粗鬆症治療薬のゴールドスタンダードであったホルモン補充療法 (HRT) については。乳がんや心血管イベント (心筋梗塞, 狭心症, 脳卒中等) の発症を有意に高める結果が報告され、その位置づけは低くなってきている。一方、骨以外の骨折リスク要因に筋力や平衡機能低下に伴う転倒が挙げられるが、最近メタ解析でビタミンD製剤の椎体骨折のみならず転倒防止効果が立証され、本薬剤もこの面から見直されてきている⁷⁾。また男性骨粗鬆症も注目され始めてきており、BPの有効性を示す報告が蓄積されてきている。このように日常診療の場において evidence-based medicine (EBM) が実践できる時代となっている。さらに新規骨粗鬆症治療薬の開発も急ピッチに進められている。骨吸収抑制剤としては、1回/1-12ヶ月の静注用新規 BP 製剤, 新規 SERM 製剤 (バゼドキシフェンなど), カテプシンK阻害薬, 破骨細胞分化誘導因子 (RANKL) に対するモノクローナル抗体 (1回/6ヶ月) などの生物学的製剤が挙げられる。特に新規 BP 製剤であるゾレドロン酸の年1回の点滴静注により、大腿骨頸部骨折患者の生存率がプラセボ投与群と比較し有意に高い結果を示す報告が注目されている(図3)⁸⁾。今後骨粗鬆症治療薬の有用性の評価の

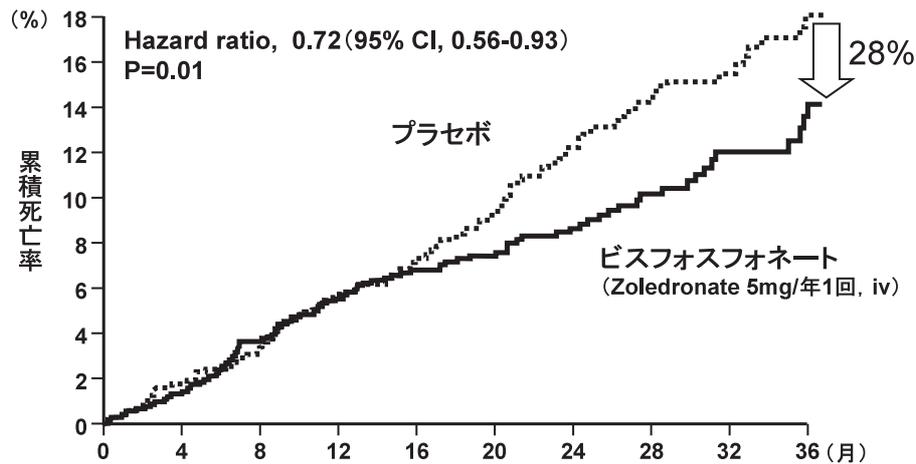


図3 大腿骨近位部骨折後の骨粗鬆症患者の総死亡率に及ぼすビスフォスフォネートの効果

文献8より改変

エンドポイントに mortality が加えられていくものと期待される。一方、骨形成促進剤としては、副甲状腺ホルモン (PTH) の間歇投与、新規ビタミンD誘導体、ストロンチウム、PTH 関連ペプチド、カルシウム感知受容体作動薬 (calcimimetics, calcilytics) などが挙げられる。特に PTH が注目されており、欧米では数年前に認可を受けていた。そしてついに本邦でも2010年7月に初めての骨形成促進剤として認可されるに至った。さらに近年骨形成シグナルとして脚光を浴びている BMP や Wnt シグナルのアンタゴニストである sclerostin や Dkk-1 などのモノクローナル抗体の開発も進められている。また骨質評価法の研究の進展とともに、これらの薬剤の骨質に対する効果のエビデンスが蓄積されてきている。

IV. 続発性骨粗鬆症の管理 (図4)

内因性と外因性グルココルチコイド過剰症や糖尿病などは続発性骨粗鬆症をきたしやすく、かつ頻度の高い内科的疾患であり、その的確な診断と管理は内科医にとって重要な課題である。特にス

テロイド内服例においては従来問題視されていなかった少量内服例においても早期から骨折危険度が高まっていることを示す結果が蓄積されつつある。また骨密度には反映されない骨脆弱性の亢進が存在するため、骨密度の低下を認めない例でも骨折危険度が高まっている。このようなエビデンスを踏まえて、米国、英国、カナダなどよりステロイド性骨粗鬆症のガイドラインが策定、改訂されるに至っている。そして本邦でも2005年管理と治療のガイドラインが公表され、早期からの BP 製剤などによる治療介入の必要性が提唱されている⁹⁾。また乳癌や前立腺癌などホルモン依存性癌に対するホルモン抑制療法 (GnRH, aromatase inhibitor など) に伴う骨粗鬆症も臨床上の大きな問題と認識されてきている。以上は treatment-induced bone disease と称され、早期に骨折危険度が高まり患者の QOL のみならず寿命短縮にもつながる病態である。一方、代表的な生活習慣病である糖尿病においても、1型はもちろんのこと、最近2型においても骨折危険度が高まっていることが明らかとなってきている¹⁰⁾。筆者ら

の検討でも、2型糖尿病において骨密度に反映されない椎体の脆弱性亢進を示す結果を得ている¹¹⁾。このように原疾患の治療とは別に骨に対する早期からの管理・治療介入の必要性のある疾患が多々あることに留意する必要がある。

V. 併存疾患の管理 (図4)

近年骨・血管連関、すなわち骨粗鬆症と動脈硬化・血管石灰化に密接な関連が存在することが注目されてきている。即ち骨密度と動脈石灰化の程度や動脈硬化指数との間に負の相関があること、そして骨量減少度や既存骨折の存在と心血管イベントの発症率/死亡率にも関連があることが数多く報告されている¹²⁾。しかし動脈硬化の原因となる脂質代謝異常と骨粗鬆症との関連性については不明であった。そこで筆者らは閉経後女性において血中脂質値と骨密度の関連性について重回帰分析を行った。その結果、総コレステロールやLDL コレステロールと骨密度に有意の負相関、そしてHDL コレステロールと骨密度に有意の正相関が存在する結果を得た¹³⁾。この結果は高

LDL血症および低HDL血症は動脈硬化のみならず骨量減少を促進する可能性を示唆する。これに一致して、in vitroでも酸化LDLの骨芽細胞分化阻害作用が報告されている。一方、高脂血症、特に低HDL血症をきたす危険因子である体脂肪増加は骨量に保護的働くことが知られているが、高LDL血症は女性では非肥満者にもよく合併する。実際、筆者らの閉経後女性の検討でも、IIa型高脂血症が最も多く。そのBMI平均値は22であり、肥満はなかった。そこで、対象者をLDLコレステロール値と体脂肪率で各4分割し、検討した結果、LDL最高値群かつ体脂肪率最低値群はLDL最低値群かつ体脂肪率最高値群に比し、腰椎骨密度は明らかに低値である結果を得た。以上は高LDL血症と低体脂肪の併存は骨粗鬆症のリスクファクターとなる可能性があると考えられた。さらに脂質異常症、高血圧などの治療薬と骨粗鬆症治療薬がそれぞれ骨代謝と動脈硬化/脂質代謝にも影響を及ぼす可能性が明らかとなってきている。例えば、スタチン製剤、β遮断薬、サイアザイド製剤そしてACE阻害薬が骨折防止効果

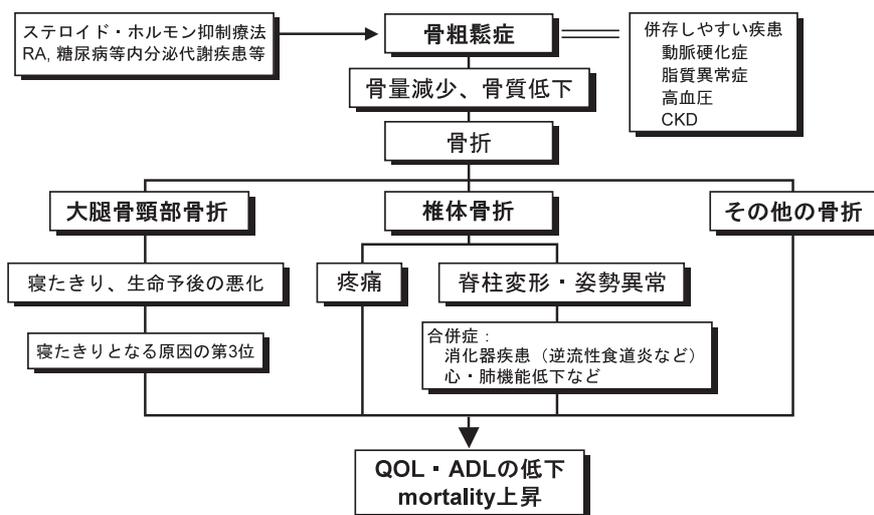


図4 骨粗鬆症の臨床像
RA：関節リウマチ

を有する可能性が注目されている。一方、骨粗鬆症治療薬として認可されている SERM, ラロキシフェンの脂質代謝改善作用や血管に対する作用並びに BP の血管石灰化抑制作用さらには脳血管イベント防止効果の存在の可能性も示唆されている。また閉経後女性の QOL を脅かす疾患として乳癌が挙げられるが、最近ラロキシフェンの浸潤性乳癌防止効果が立証された¹⁴⁾。従って治療薬の選択に際し、骨粗鬆症と併存しやすい生活習慣病、特に脂質異常症/動脈硬化症、高血圧、そして本邦でも急増してきている乳癌に対する配慮も要求される。

VI. 合併症の管理 (図 4)

骨粗鬆症診療の最終目標として QOL 低下の防止、改善が挙げられる。大腿骨頸部骨折ではこれが直接 QOL の低下に結びつくのに対し、椎体骨折では脊柱の変形や姿勢異常により二次的に内科的疾患を合併し、間接的に QOL の低下をきたしている可能性にも留意する必要がある。椎体骨折は一つ生じると次の骨折をきたす危険度が数倍高

まり、また椎体骨折の数が増えるに従い、QOL が低下してくることが知られている。この QOL 低下に寄与している内科疾患として、消化器、呼吸器疾患などが挙げられる。この中でも特に注目されているのが、食道裂孔ヘルニアとこれに伴う逆流性食道炎の合併である。この2つは本邦の報告でも女性では60歳以上で急増し、80歳以上では前者で約47%、後者で約28%であるという。日常の骨粗鬆症診療においても、重度の骨粗鬆症患者に胸焼けなどの自覚症状の訴えが多いことはよく経験するところである。しかし骨粗鬆症と逆流性食道炎との関連は不明であった。筆者らはこの関連性の有無を明からにする目的で高齢女性患者において臨床検討を行った結果、椎体骨折の重症化が食道裂孔ヘルニアと難治性の逆流性食道炎の発症に密接に関連していることを示す結果を得ている^{15,16)}。また椎体骨折の重症化に伴い、胸腔内圧の上昇などを介して肺の換気障害¹⁷⁾や心機能障害が合併することも知られており、椎体骨折例では特にこのような内科的合併症の適切な管理が QOL の向上に重要と考えられる。

文 献

- 1) 1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285: 785-795, 2001.
- 2) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 18: 1547-1553, 2003
- 3) Shiraki M, Kuroda T, Nakamura T, Fukunaga M, Hosoi T, Orimo H, Makino K. The sample size required for intervention studies on fracture prevention can be decreased by using a bone resorption marker in the inclusion criteria: prospective study of a subset of the Nagano cohort, on behalf of the adequate treatment of osteoporosis (A-TOP) research group. J Bone Miner Metab 24: 219-225, 2006.
- 4) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone Mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 164: 1108-1112, 2004
- 5) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson S, Oden A, Zethraeus N, Pfieger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 16: 581-589, 2005
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン作成委員会 折茂肇編,

ライフサイエンス出版, 2006

- 7) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Basemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 291: 1999-2006, 2004
- 8) Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordstletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff J, Horowitz Z, Eriksen EF, Boone S. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357: 1799-1807, 2007
- 9) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese society for bone and mineral research. *J Bone Miner Metab* 23: 105-109, 2005
- 10) Vestgaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 18: 427-444, 2007
- 11) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H and Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24(4): 702-709, 2009
- 12) Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular diseases in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20: 1912-1920, 2005
- 13) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 49: 211-217, 2002.
- 14) Barrett-Connor E, Masca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355: 125-137, 2006.
- 15) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, Chihara K. The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hernia in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 13: 331-336, 2002.
- 16) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamauchi M, Matsumori Y, Tsutsumi M, Chihara K. Multiple vertebral fractures are associated with refractory reflux esophagitis in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 23: 36-40, 2005.
- 17) Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 8: 261-267, 1998.