

## 骨粗鬆症の診断と治療における最近の進歩

1) 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部

2) 鳥取大学医学部運動器医学分野

萩野 浩<sup>1)</sup>, 豊島良太<sup>2)</sup>

## Recent advance in diagnosis and treatment of osteoporosis

Hiroshi HAGINO<sup>1)</sup> and Ryota TESHIMA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Rehabilitation Division, Tottori University Hospital, Faculty of Medicine, Tottori University*

<sup>2)</sup> *Division of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University*

### ABSTRACT

Osteoporosis affects about 10 million people and patients with fragility fractures will increase with the rapid increment in elderly population in Japan. Osteoporosis was defined at a 1993 consensus conference as “a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue with a resultant increase in fragility and risk of fracture.” Fracture risk depends on age, prior fragility fractures, and bone turnover as well as bone mineral density, independently. In Japan, the diagnostic criterion for osteoporosis (2000 version) based on bone mineral density and previous fractures is used. There are several drugs available which have been proven to prevent fractures. However, it is difficult to significantly reduce fracture risk by exercises or nutritional improvements alone without pharmaceutical intervention. Important fields for future research in osteoporosis are bone quality evaluation for diagnosis of fracture risk and development of powerful new anabolic and antiresorptive agents for treatment.

(Accepted on June 21, 2005)

**Key words :** osteoporosis, fracture risk, diagnosis, treatment

### はじめに

現在、わが国では約1000万人の骨粗鬆症患者が存在すると推計されている。人口構成の高齢化に伴って、今後患者数が急増することが予想される。骨粗鬆症は、骨の量的な減少が見られるが石灰化は正常で、石灰化が障害され類骨の割合が増加する骨軟化症とは区別される。その疾患概念は古く

1941年にAlbrightが“Postmenopausal osteoporosis: Its clinical feature”と記載したに始まる<sup>1)</sup>が、定義や診断基準についてのコンセンサスが得られたのは10年余り前である。

診断にはかつてはX線写真による主観的評価法が用いられていた。しかし1969年にCameronとSorensonによって単一光子骨量計測法 (single photon absorptiometry, SPA) の手法が確立され

表1 骨密度と骨折リスクの関係

骨折部位	骨量測定部位			
	橈骨遠位	踵骨	脊椎	大腿骨頸部
大腿骨頸部	1.54	1.71	1.49	2.37
手関節	1.88	1.71	1.62	1.67
脊椎	1.73	1.79	2.06	1.93
上腕骨	1.97	1.82	1.78	2.01
肋骨	1.43	1.59	1.42	1.56
骨盤	1.63	1.95	1.74	1.82
下腿	2.44	2.00	1.60	1.81
鎖骨	1.58	1.57	1.88	2.01
膝蓋骨	1.63	1.95	1.67	2.50
肘関節	1.45	1.60	1.58	1.68
足部	1.43	1.32	1.20	1.21
踵部	1.80	2.17	n.s.	2.06
大腿骨	1.77	2.16	1.61	1.99
手部	2.05	1.88	1.65	1.79
足指	1.50	1.34	1.28	1.27
手指	1.40	1.20	1.28	1.34
足関節部	1.28	1.15	n.s.	n.s.
顔面	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. 有意差無し

\*Stone(2003)<sup>2)</sup>より引用・改変

値は骨密度が1SD低下した場合の骨折発生の相対危険度を示す。

例えば、大腿骨頸部の骨密度が1SD低下すれば、大腿骨頸部骨折の発生リスクが2.37倍高くなることを意味する。

新しい時代を迎えた。この原理は $\gamma$ 線の平行線束が骨量に比例して吸収されるのを応用したもので、わが国へは1972年にはじめて導入された。本測定法は1980年代まで用いられたが、アイソトープを用いる煩雑さに加えて測定精度が低いため、広く普及するには至らなかった。その後1980年代後半に、アイソトープではなく、X線を用いる二重エネルギーX線吸収測定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)が開発され、診断精度が飛躍的に高まり、広く臨床の現場で用いられるようになっていく。さらに骨代謝マーカーの測定が健康保険の適用となり、日常診療での病態診断が可能となった。治療も薬剤の進歩によって急激な変貌を遂げている。この4年間に骨密度の増加や骨代謝動態の改善に加えて、骨折予防効果が証明された薬剤が次々登場している。

### 1. 骨粗鬆症と骨折

#### 1) 骨粗鬆症は骨折を引き起こす

骨粗鬆症は「沈黙の疾患」と呼ばれ、骨量減少

のみでは臨床症状が現れることはない。しかしながら、ひとたび骨折を発症すると、著しい疼痛をもたらす日常生活動作を制限する。脊椎骨折や大腿骨頸部骨折は、加齢に伴い骨粗鬆症が進展すると発生頻度が増加することがよく知られている。

Stoneらは65歳以上の9483人の集団を対象に、骨量測定後平均10.4年間(脊椎、大腿骨頸部骨量測定後は平均8.5年間)にわたって追跡し、その後発生した骨折を調査した。この前向き研究によれば、大腿骨頸部骨折、手関節部骨折、脊椎椎体骨折、上腕骨骨折、肋骨骨折、骨盤骨折、下腿骨折など、調査した骨折のほとんどが骨密度の減少と有意な関係があった<sup>2)</sup>(表1)。すなわち骨密度減少はほとんどの骨折のリスクを高めることが明らかとされたのである。しかしながら、同時にこの報告では、骨折発生への骨密度減少の寄与度は10%~44%程度であったとも指摘している。最近報告された65歳以上の8065人の前向き研究でも、追跡中に大腿骨頸部骨折を発症した患者の54%は、追跡開始前には骨密度から骨粗鬆症と診断

表2 骨折の有無による骨折発生の危険度<sup>6)</sup>

骨折部位	手関節	椎体	大腿骨頸部	全て
手関節	3.3 (2.0, 5.3)	1.7 (1.4, 2.1)	1.9 (1.6, 2.2)	2.4 (1.7, 3.4)
椎体	1.4 (1.2, 1.7)	4.4 (3.6, 5.4)	2.3 (2.0, 2.8)	1.8 (1.7, 1.9)
大腿骨頸部	-	2.5 (1.8, 3.5)	2.3 (1.5, 3.7)	1.9 (NA)
その他	1.8 (1.3, 2.4)	1.9 (1.3, 2.8)	2.0 (1.7, 2.3)	1.9 (1.3, 2.7)

相対危険 (95%信頼区間)

されていなかった症例であった<sup>3)</sup>。これらの研究結果から、骨密度減少は骨折リスクを予知する一つの重要な要因であるが、骨密度のみが骨折発生を規定している訳ではないと理解される。

## 2) 骨密度以外の骨折リスク上昇要因

骨密度以外に骨折リスクの上昇に関与する要因に、年齢、骨折の既往、骨代謝回転があげられる。同じ骨密度であっても、年齢が高いほど骨折のリスクが高い<sup>4)</sup>。また骨折の既往があると、新規の脊椎骨折発生率が上昇することが知られていて、既に骨折を有する例ではそうで無い例に比べて、年齢や骨密度が同じであっても、その後に骨折が2～5倍程度も発生しやすい<sup>5,6)</sup> (表2)。さらに骨形成と骨吸収のいずれもが亢進した高骨代謝回転は、骨密度や年齢と独立して、骨折のリスクを高める<sup>7)</sup>。

## 2. 診断における進歩

### 1) 骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は“低骨量と骨梁構造の悪化が特徴で、その結果、骨の脆弱性が亢進し、骨折しやすい状態にある全身的な骨疾患 (第4回国際骨粗鬆症シンポジウム 1993)”と定義される。臨床症状を有していなくても骨脆弱化が認められれば骨粗鬆症と診断される。これは骨粗鬆症が骨折を発生する以前に診断されるべきであるという考えに基づくものであり、例えば、高血圧症では無症状であっても脳卒中が発症する以前に、その予防を目的に治療が開始される必要があるのと同じである。したがって骨折や腰背部痛を有していなくても、骨脆弱化があれば骨粗鬆症と診断される。

骨は吸収とそれに引き続く形成によって絶えずリモデリングされている。閉経を初めとする種々の原因によってこの骨吸収と骨形成に不均衡を生じた結果、骨量が減少して骨粗鬆症が発症する。

本症は、閉経や加齢のみが背景の原発性骨粗鬆症と、原因となる疾患がある続発性骨粗鬆症に分類される<sup>8)</sup>。

### 2) 臨床症状

低骨量のみでは症状は発現しないが、骨折を生じると急性の疼痛や骨折後の変形による慢性疼痛が見られる。したがって、本症には無症状の症例から多発性骨折をきたして強い臨床症状を有する例まで存在する。骨粗鬆症発症の危険因子についてはこれまで多くの報告があり (表3)<sup>9)</sup>、危険因子を重複して有する例では骨密度測定が勧められる。

表3 骨粗鬆症危険因子<sup>9)</sup>

#### 個体側の要因

1. 人種 (白人, 東洋人)
2. 遺伝と体質
3. 性 (女性 > 男性)
4. 年齢 (高令)
5. 体格 (やせ)

#### 栄養的要因

1. カルシウム不足
2. 飲酒と喫煙
3. 塩分とリンの過剰摂取
4. 過剰な減量 (不適切なダイエット)
5. 日光浴不足, ビタミンD欠乏

#### 身体活動性

1. 運動不足 (長期臥床)
2. 筋力麻痺 (脳卒中等)
3. 運動能力の減少
4. 無重力 (宇宙飛行)

#### 疾患または薬剤性

1. 閉経前卵巣摘出, 性腺機能低下
2. 胃切除
3. 拒食症
4. グルココルチコイド使用

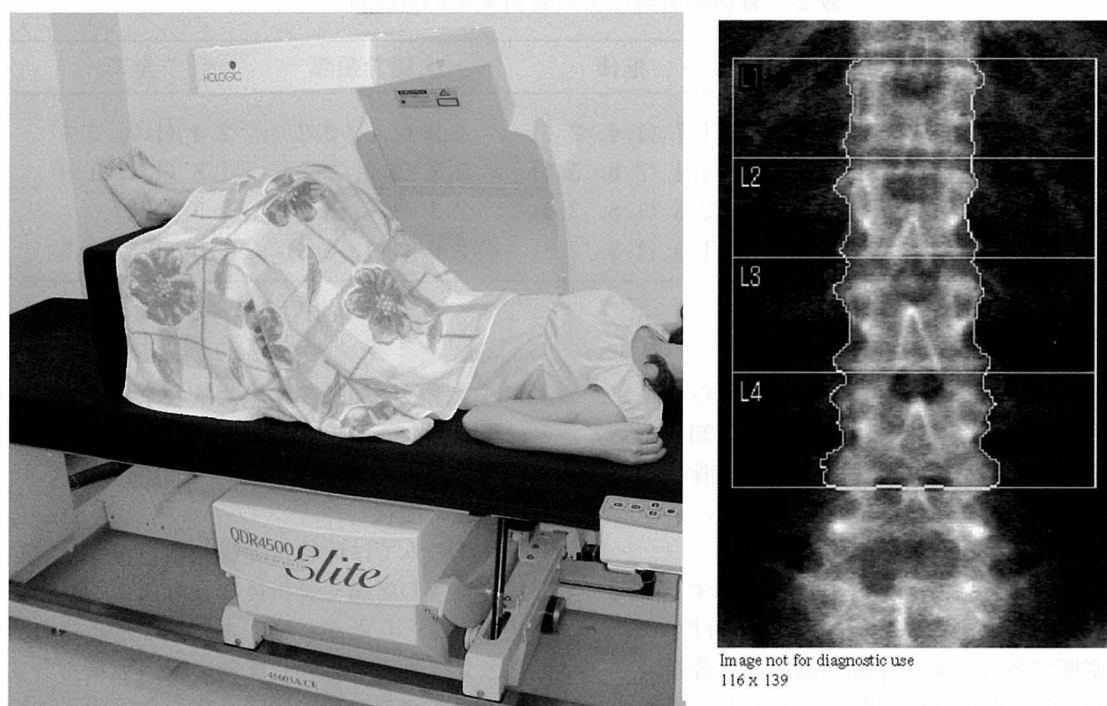


図1 腰椎骨密度測定 (QDR4500)

第1～4腰椎正面像での骨面積( $\text{cm}^2$ ), 骨塩量(g), 骨密度(骨塩量/骨面積,  $\text{g}/\text{cm}^2$ )が算出される。一般的には第2～4腰椎の平均値が診断に用いられる。

骨粗鬆症の診断は、腰痛などの臨床症状を有する例と、検診等で低骨量を指摘された症例を対象に行われる。診断に際は、まず胸腰椎の正側2方向のX線撮影を行って、椎体骨折の診断や他の脊椎疾患の鑑別を行う。特に腰背部痛のため受診する例には、新鮮脊椎骨折や変形(既存骨折)を有するものの他、脊椎変性疾患、感染性疾患、腫瘍性疾患などが含まれる。したがって、腰背部痛を有する例では、骨粗鬆症以外の疼痛原因疾患の鑑別が重要である。次いで骨密度測定と血液生化学検査を行う。

### 3) 骨密度測定

骨密度測定法にはX線を用いその透過性から骨ミネラル量を測定する測定法と、超音波を用いた測定法がある。DXAは、骨密度評価法として現在もっとも広く使用されている測定法で、腰椎や大腿骨近位部、前腕骨、踵骨が主な測定部位である。骨粗鬆症の診断に当たっては、腰椎の測定が優先される(図1)。しかし腰椎には加齢に伴って、椎間関節・終板の硬化や骨棘、圧迫変形や側弯、大動脈の石灰化などが生じ、これらが腰椎骨密度に影響を与える。このような原因から腰椎骨

密度値を診断に用いるのが不適切と考えられる場合には、腰椎ではなく、大腿骨近位部を測定部位として選択する(図2)。さらに腰椎と大腿骨近位部での測定が困難な場合には、前腕や踵骨の測定、またX線フィルムを用いた中手骨骨密度測定(computed X-ray densitometry; CXDやdigital image processing method; DIP)を行う。

ここで注意しなければならないのは、測定部位によって骨密度減少が異なるということである。測定部位によって海綿骨の占める割合が違うことや、生活習慣(手をよく使う、よく歩くなど)の影響のために、個体によって骨密度分布に差がある。したがって、腰椎骨密度測定では骨粗鬆症と診断されるにもかかわらず、前腕骨や踵骨などの末梢骨の骨密度は正常と判定される場合がある事を知っておく必要がある。

### 4) 骨代謝マーカー

血液生化学検査では、血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼの測定を行い、低骨量を呈する他疾患との鑑別を行い、同時に骨代謝マーカーの定量を行う。骨代謝マーカーは診断の基準には用いられないが、骨代謝動態の評価を可

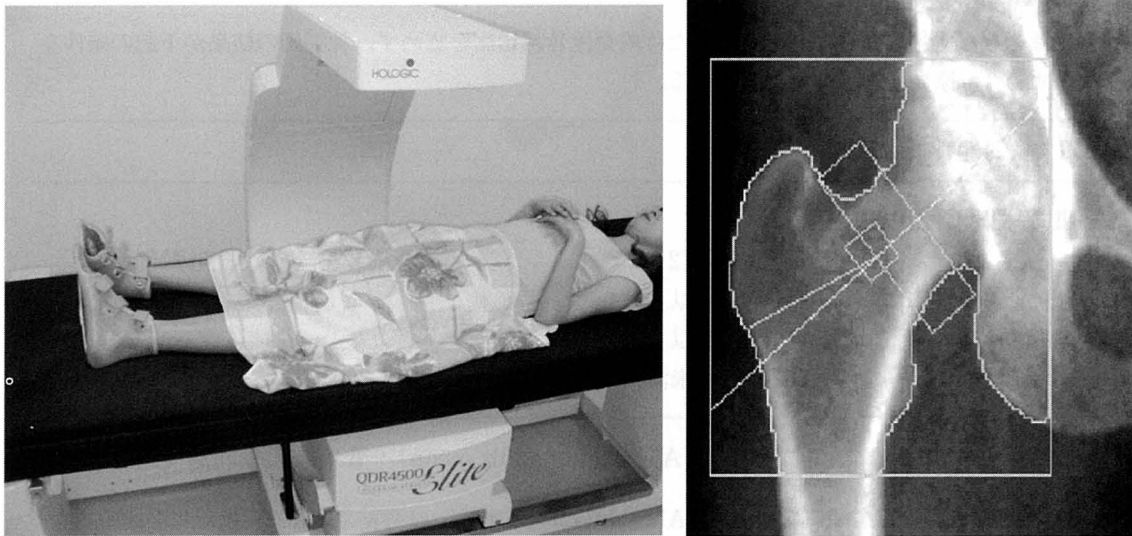


図2 大腿骨近位部骨密度測定 (QDR4500)

下腿を内旋位に固定して大腿骨近位部(頸部, 大転子部等)骨密度を測定する。大腿骨近位部の骨密度が大腿骨頸部骨折発生リスクを最もよく反映する。

表4 主な骨代謝マーカー

骨吸収マーカー
デオキシピリジノリン (DPD) (尿)
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) (尿)
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) (血清)
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド (CTX) (尿)
骨形成マーカー
骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) (血清)

能とする(表4)。骨吸収亢進例では骨吸収マーカーが高値となり, 骨形成亢進例では骨形成マーカーが高値となる。骨の代謝では骨形成と骨吸収はリンク(カップリング)しているため, 骨吸収が亢進している症例では, 通常, 骨形成も亢進している点に留意しておく必要がある。骨粗鬆症では骨吸収の亢進が骨形成の亢進より著しく大きいため, 全体では骨吸収が骨形成を上回り, 骨量が減少する。

##### 5) 診断基準

わが国では現在, 2000年度版の原発性骨粗鬆症の診断基準が用いられている<sup>8)</sup>(表5)。既存の脆弱性骨折の有無と骨密度とによって診断がなされる。「脆弱性骨折」とは骨量減少例に発生した軽微な外傷による骨折である(「軽微な」の定義

は示されていないが, 一般的には, 立った高さからの転倒以下の, 日常生活の範囲で発生した外力と理解されている)。なお, 本診断基準は日本人女性にのみ適応され, 男性の診断基準はない。この診断基準を満たす症例が薬物療法の対象となり, 「骨量減少」例で骨粗鬆症の危険因子を有しない場合には, 食生活の改善や運動量を増やすといった生活改善を行う。

しかしながら, 「骨量減少」の段階で治療を開始すべき例にグルココルチコイド使用例がある。グルココルチコイドを使用すると初期に骨脆弱化進行が顕著であることが知られ, 早期から, あるいは予防的な治療が必要となる。最近, ステロイド性骨粗鬆症の治療ガイドラインが作成・発表された<sup>10)</sup>。それによれば, プレドニゾロンで1日5

表 5 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版)<sup>8)</sup>

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折 (注1) あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 (注2)	脊椎X線像での骨粗鬆化 (注3)
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) : 若年成人平均値 (20～44歳)

注1 脆弱性骨折：低骨量（骨密度がYAMの80%未満，あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折，骨折部位は脊椎，大腿骨頸部，橈骨遠位端，その他。

注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし，高齢者において，脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は，橈骨，第二中手骨，踵骨の骨密度を用いる。

注3 脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は，従来の骨萎縮度判定基準を参考に行う。

mg以上の量を3カ月以上使用する場合には，骨密度や骨折既往に関わらず薬物療法が必要となる。また，骨密度が若年成人女性平均(young adult mean, YAM)80%を下回っている場合や，脆弱性骨折の既往がある場合には，投与量が1日5mg未満の場合でも薬物療法の適応となる。

### 3. 治療における進歩

骨粗鬆症は骨折を合併しなければ，症状はほとんど無く，運動機能にも影響を与えないが，ひとたび骨折を生じると著しい疼痛と日常生活動作の制限をもたらす。したがって骨粗鬆症治療の目的は骨折の予防である。骨粗鬆症の治療には食事療法，運動療法，薬物療法の3本柱がある。このうち食事療法の骨折予防効果は証明されていない。また運動療法には転倒を予防する効果があることが前向き試験によって認められているが，骨折予防効果は示されていない。

#### 1) 薬物療法

骨密度が増加すれば骨折予防効果があるであろうと，1980年代には一般的に考えられていた。ところが1990年代初め，骨粗鬆症治療薬のひとつであるフッ化ナトリウムは，高用量を用いると腰椎

の骨密度が35%も増加するにもかかわらず，椎体骨折の発生頻度を低下させることはできず，四肢骨折の頻度を逆に増加させることが明らかとなるに至り<sup>11)</sup>，新規の薬剤が骨粗鬆症の治療薬として承認される際には，骨折予防効果の証明が義務づけられている。近年，大規模臨床試験により，有意な骨折予防効果が証明された薬剤が，広く臨床で用いられている。

#### ①治療薬の分類

骨粗鬆症の治療に用いられる薬剤はその作用機序から，骨吸収抑制剤と骨形成促進剤とに分類される(表6)。骨吸収抑制剤のうちビスフォスフォネートではアレンドロネート，リセドロネート，エチドロネートが保険適用となっている。選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator, SERM)はエストロゲン受容体を有する標的臓器のうち，ある臓器ではエストロゲンのアゴニストとして，別の臓器ではアンタゴニストとして働くという，ユニークな薬剤である。わが国で認可されているラロキシフェンは骨量増加作用を有するが，子宮筋層や子宮内膜にはアンタゴニストとして作用するため，子宮体癌の危険性が少ない。また，乳癌のリスク低

表6 骨粗鬆症治療薬の分類

---

I. 骨吸収抑制作用が主の薬剤
1. ビスホスホネート
アレンドロネート (フォサマック <sup>®</sup> , ボナロン <sup>®</sup> )
リセドロネート (アクトネル <sup>®</sup> , ベネット <sup>®</sup> )
エチドロネート (ダイドロネル <sup>®</sup> )
2. カルシトニン
エルカトニン (エルシトニン <sup>®</sup> )
サケカルシトニン (サーモトニン <sup>®</sup> , カルシトラン <sup>®</sup> )
3. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)
ラロキシフェン (エビスタ <sup>®</sup> )
4. エストロゲン
5. イプリフラボン (オステン <sup>®</sup> )
II. 骨形成促進作用が主の薬剤
蛋白同化ホルモン
ナンドロロン (デカデュラボリン <sup>®</sup> )
III. 上記に分類出来ない薬剤
1. 活性型ビタミンD <sub>3</sub>
アルファカルシドール (アルファロール <sup>®</sup> , ワンアルファ <sup>®</sup> )
カルシトリオール (ロカルトロール <sup>®</sup> )
2. ビタミンK <sub>2</sub>
メナテトレノン (グラケー <sup>®</sup> )

---

下や血清脂質改善効果があると考えられている。これに対して、エストロゲンは骨量増加と骨折予防効果が確認されているが、乳癌や心臓発作、脳卒中の発生が増加することが最近明らかとされ、現在では更年期障害を有する症例に限って使用されている。

骨形成促進作用が主となる薬剤のうち、わが国で骨粗鬆症治療薬として認可されているのは蛋白同化ホルモン (ナンドロロン, 他) のみである。しかしながら蛋白同化ホルモンには肝機能障害や嘔吐, 多毛などの副作用が現れることがあるため、使用頻度は少ない。

その他、活性型ビタミンD<sub>3</sub>およびビタミンK<sub>2</sub>は骨吸収抑制剤、骨形成促進剤のいずれにも分類されない薬剤である。近年ではその基礎的・臨床的知見から活性型ビタミンD<sub>3</sub>は骨吸収抑制剤へ、ビタミンK<sub>2</sub>は骨形成促進剤へ分類される傾向にある。また閉経後骨粗鬆症患者に対するビタミンDの補充が、身体動揺性や転倒の防止に効果があることも報告されている<sup>12)</sup>。

## ②骨折予防のエビデンス

骨粗鬆症治療薬のうち、ビスフォスフォネートがもっとも多く骨折予防に関する大規模臨床試験結果を有する。海外での3年間にわたる二重盲検比較試験の結果、アレンドロネートとリセドロネートはプラセボ群に比べて椎体骨折発生の相対リスクをいずれの薬剤とも約半分に引き下げると報告されている<sup>13)</sup>。この他、二重盲検比較試験で有意な椎体骨折予防効果が証明されているのはラロキシフェン、エストロゲン、活性型ビタミンD<sub>3</sub>である。さらにアレンドロネート、リセドロネート、エストロゲンには大腿骨頸部骨折の予防効果が認められている<sup>14, 15)</sup>。

### 2) 運動療法

システマティックレビューによれば、有酸素運動、抵抗運動により腰椎で平均1.79% (95%信頼区間 0.58-3.01), ウォーキングにより腰椎で0.31% (-0.03-2.65), 大腿骨近位部で0.92% (0.21-1.64) の骨密度増加が得られる<sup>16)</sup>。また、運動療法は転倒率を低下させ、転倒予防に有効であることも知られている。運動によって骨折発生

を予防したとする大規模臨床研究は無いが、大腿骨頸部骨折ではその92%、橈骨遠位端骨折では96%が転倒によって起こっていること<sup>17)</sup>、骨密度と骨強度が相関することから、運動療法には骨折予防効果があると考えられている。

### 3) 骨折予防のためのその他の介入

#### ①転倒予防

上述のごとく、高齢者骨折の多くで90%以上の症例が転倒を原因として発症している。すなわち転倒しなければ、9割以上の骨折は起こらなかったことになり、転倒予防は骨折予防の重要な戦略である。

転倒の危険因子は身体機能の低下に起因する内的因子と、居住環境などに起因する外的因子とに分けられる。転倒防止には、これらの内的・外的因子を取り除く努力が必要である。過去の報告によれば、危険因子を評価した後、その除去を行うプログラム、地域住民に対する個別の筋力・バランス訓練、転倒既往者を対象にした住宅環境改善、向精神薬の中止、頸動脈洞過敏症へのペースメーカー植え込み、15週間の太極拳などが、転倒率を有意に低下させる介入であった<sup>18)</sup>。

転倒防止の取り組みは、一見容易に見えるが、実際にはきわめて困難で、多くの研究者が種々のアプローチによって挑戦しているのが現状である。

#### ②ヒッププロテクターの使用

転倒時の大腿骨近位部への衝撃を和らげる目的で、下着の大転子部に衝撃緩衝材を入れたものがヒッププロテクターである。その有効性に関する最近の報告によれば、個々の症例をランダム化した試験ではその効果はなく、施設ごとにランダム化した試験では有意な骨折予防効果が証明されている<sup>19)</sup>。すなわち、施設入所で、大腿骨頸部骨折リスクの高い例を対象にした場合のみ有効と結論される。これはヒッププロテクター装着時に不快感があり、着脱に手間を要して使いにくく、装着継続率が平均56%と低いためである<sup>20)</sup>。このような点が解決されるべく、様々な改良が試みられている。

## 4. 今後の研究テーマ

### 1) 骨質診断へのアプローチ

骨強度は骨密度と骨質の両者によって規定されると考えられている。これはグルココルチコイド使用症例では、骨密度が骨折閾値以上であっても、

容易に骨折を発症するという事実に基づいている。また、上述の、薬物療法によって得られる腰椎骨量増加は、ビスフォスフォネートでせいぜい8%程度であるにもかかわらず、ビスフォスフォネートでは椎体骨折発生危険度を約50%低下させるというギャップがある<sup>21)</sup>。一方、上述のごとく、フッ化ナトリウムによる治療では高用量を用いると腰椎骨量が増加するにもかかわらず、四肢骨折の発生頻度は逆に増加する<sup>11)</sup>という、きわめて対照的な知見が得られ、工業材料と同様に骨もその強度に量と質が関与すると考えられるに至っている。

骨は皮質骨と海綿骨に分けられ、皮質骨は特徴的な環状構造を有し、海綿骨はplateとrodからなる微細な骨梁構造を構築している。このマクロ・ミクロの骨構造が骨質の一要因である。実際、骨粗鬆化が進行すると、皮質骨が菲薄化すると同時に、海綿骨では急速な骨吸収によって骨梁構造に断裂を生じ、骨脆弱化がもたらされる。この急速な骨吸収は骨代謝回転の亢進による<sup>22)</sup>。したがって、骨質診断の一つは骨代謝マーカー測定による骨動態の評価である。さらに最近是非侵襲的にCTを用いて骨粗鬆症例の骨微細構造の三次元解析が可能となり、実験モデルでは20 $\mu$ mまでの解像度を有する海綿骨骨梁構造が得られている。この分野は骨質診断への新たなアプローチとして発展が期待される。

### 2) 新しい骨形成促進剤の開発と応用

骨に力が加わると、加わった力と骨の形態や特性に応じて変形を生じ、ひずみ(strain)が発生する。ひずみとは変形前の寸法に対する変形量の割合を示し、たとえば力が加わって骨の長径が0.1%短縮した場合のひずみの大きさは1,000 $\mu$ strainとなる。このひずみによって骨はメカニカルストレスを感知し、1,000 $\mu$ strainを超える程度のひずみによって骨形成が活性化される。副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone)はメカニカルストレスによって引き起こされる骨形成促進作用に相乗効果をもたらすことが判明している<sup>23,24)</sup>。またprostaglandin E受容体の4種のサブタイプのうちEP4受容体アゴニスト(ONO-4819)は、骨形成作用を発現することが知られている。この薬剤は、メカニカルストレスに相加的に作用することが最近明らかとなった<sup>25)</sup>。このように、骨形成促進作用を有する薬剤は、運動療法と併用することで治療効果が高まることが期待されている。



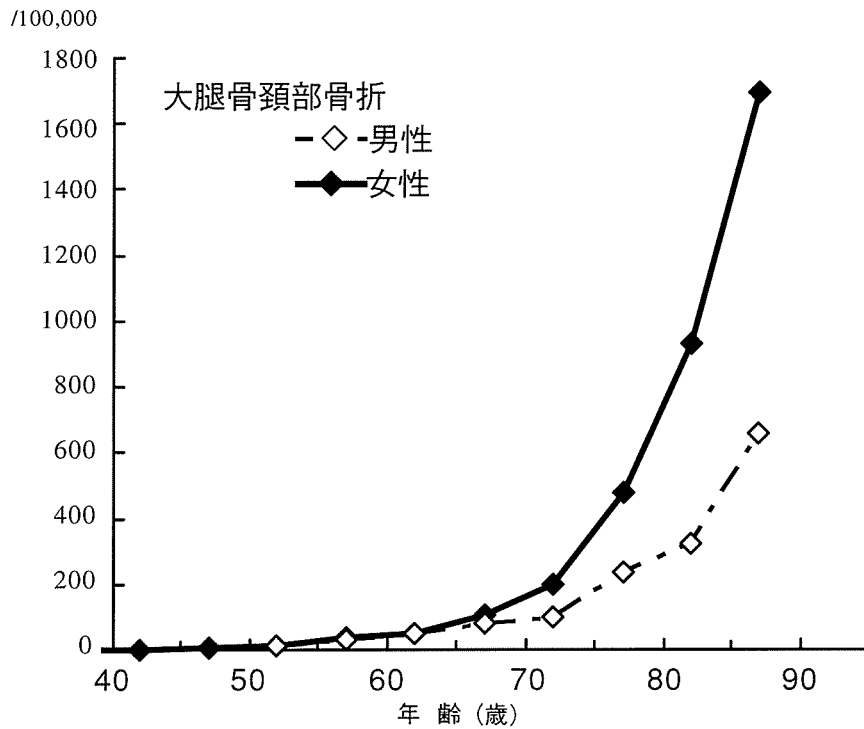


図3 大腿骨頸部骨折の性・年齢階級別発生率 (文献27より引用・作成)  
 大腿骨頸部骨折は70歳以下の発生が少なく、80歳以降に指数関数的に上昇する。

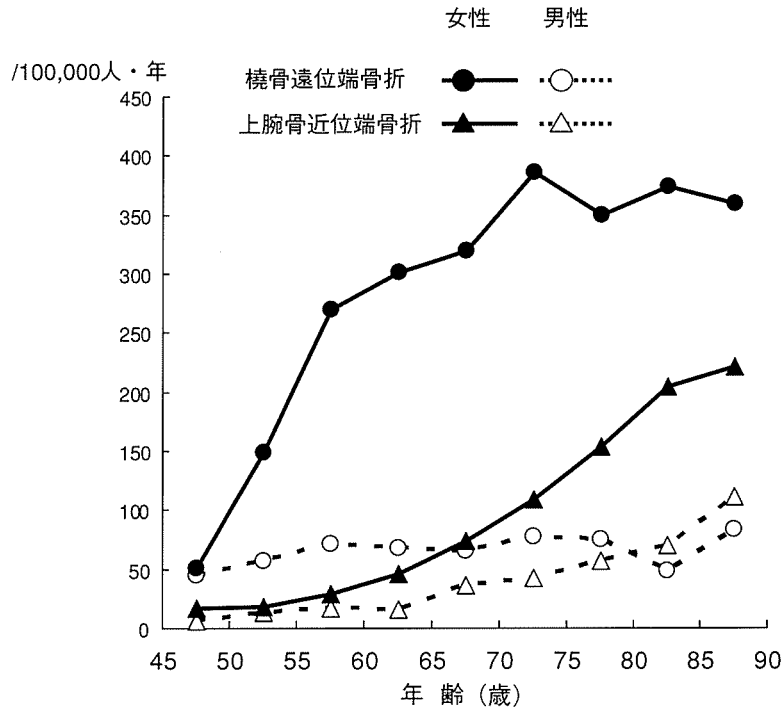


図4 上肢骨折の性・年齢階級別発生率 (文献27より引用・作成)  
 上腕骨近位端骨折では60歳台後半から直線的に増加を示し、高齢となるほど発生率が高くなるのに対して、橈骨遠位端骨折では50歳代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ないという特徴がある。

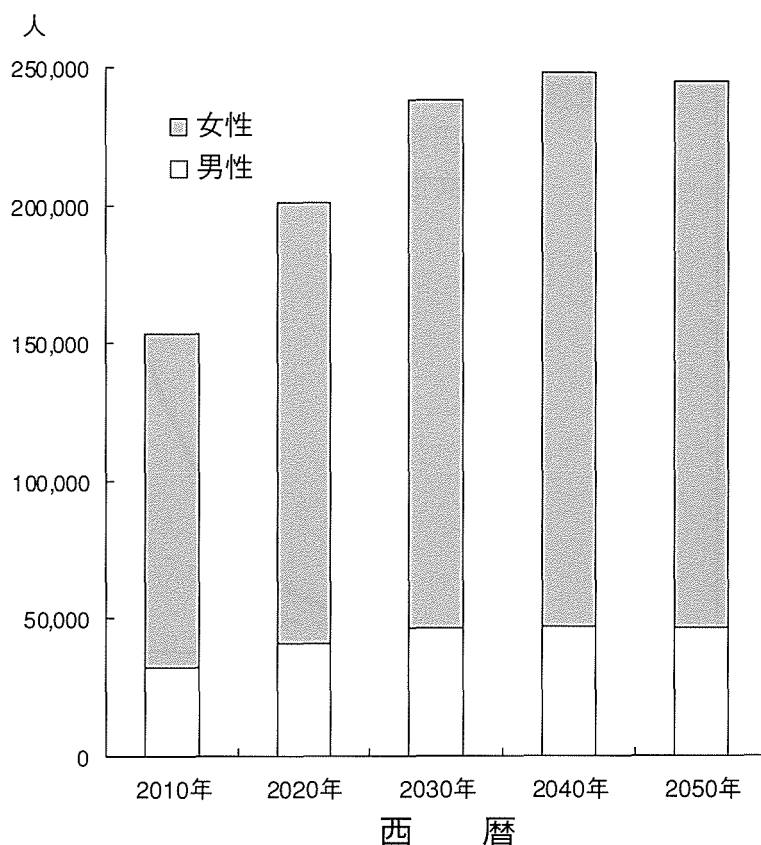


図5 わが国における大腿骨頸部骨折患者数将来予測

大腿骨頸部骨折の患者数は2005年に12万人発生すると予想され、今後も増加の一途をたどり、25年後には現在の約2倍に跳ね上がると推計される

### 3) 新しい骨吸収抑制剤の開発と応用

破骨細胞分化促進因子であるreceptor activator of  $\text{NF}\kappa\text{-B}$  ligand (RANKL)は、1998年にわが国で最初に見出されたtumor necrosis factor (TNF) リガンドファミリーに属するII型タンパクである。またosteoprotegerin (OPG)はtumor necrosis factor (TNF) 受容体ファミリーの可溶性受容体で、RANKLと結合してRANKLの作用を阻害し、破骨細胞の分化を抑制する。そこでRANKL抗体やOPGは骨吸収を抑制することが知られている。RANKL抗体やOPGは骨粗鬆症治療薬としての臨床応用に向けた治験が開始されており、強力な骨吸収抑制作用による骨折予防効果が期待されている<sup>26)</sup>。

#### おわりに

鳥取県下でこれまでで行ってきた疫学調査<sup>27)</sup>によれば、大腿骨頸部骨折の発生率は70歳代後半から指数関数的に上昇する(図3)。これに対して橈

骨遠位端骨折は50歳代から発生率が上昇し、80歳以上ではその増加が少ない(図4)。この理由は、転倒時に手をついて防御できるかどうかの違いによると考えられ、前期高齢者では手をつくため橈骨遠位端骨折を発症し、後期高齢者では股関節部や肩関節部を直接受傷するためと考えられる。この年齢階級別発生率によれば、わが国では2005年1年間に約12万例の大腿骨頸部骨折が発生するものと予想される。厚生労働省班研究によれば、わが国では大腿骨頸部骨折のうち94%で観血的治療が選択されており<sup>28)</sup>、その治療費は莫大なものとなっている。

わが国では老年人口(65歳以上)増加のピークは2043年頃と推測され、このままでは大腿骨頸部骨折の患者数は増加の一途をたどり、25年後には現在の約2倍に跳ね上がると推計される(図5)。これに加えて、年齢別の発生率自体が近年上昇傾向にあることが判明している<sup>29)</sup>。急増する骨折患者への対応は差し迫ったきわめて重要な課題で、

骨粗鬆化と易転倒性を予防・改善する種々のアプローチによって、骨粗鬆症性骨折発生の抑制が図られる必要がある。

### 文 献

- 1) Albright, F., Smith, P.H., and Richadson, AM. (1941) Postmenopausal osteoporosis; its clincila features. *JAMA* 116, 2465-2474.
- 2) Stone ,K.L., Seeley, D.G., Lui, L.Y., Cauley, J.A., Ensrud, K., Browner, W.S., Nevitt, M.C., and Cummings, S.R. (2003) BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 18, 1947-1954.
- 3) Wainwright, S.A., Marshall, L.M., Ensrud, K.E., Cauley, J.A., Black, D.M., Hillier, T.A., Hochberg, M.C., Vogt, M.T., and Orwoll, E.S. (2005) Hip Fracture in Women Without Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2787-2793.
- 4) Cummings, SR., Bates, D. and. Black, DM (2002) Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 288, 1889-1900.
- 5) Lindsay, R., Silverman, SL. and Cooper, C., Hanley DA., Barton, I., Broy, SB., Licata, A., Benhamou, L., Geusens, P., Flowers, K., Stracke, H. and Seeman, E. (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285, 320-323.
- 6) Klotzbuecher, C.M., Ross, P.D., Landsman, P.B., Abbott, T.A. 3rd, and Berger, M. (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15, 721-739.
- 7) Seibel, MJ., Naganathan, V., Barton, I. and Grauer, A. (2004) Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res* 19, 323-329.
- 8) 折茂肇, 太田博明, 岸本英彰, 白木正孝, 鈴木隆雄, 高岡邦夫, 中村利孝, 西沢良記, 萩野 浩, 林 拳史, 広田孝子, 福永仁夫, 細井孝之, 松本俊夫, 三木隆己, 楊 鴻生, 和田誠基 (2002) 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 Jpn* 10, 637-709.
- 9) Suzuki T (2001) Risk factors for osteoporosis in Asia. *J Bone Miner Metab* 19, 133-141.
- 10) Nawata, H., Soen, S., Takayanagi, R., Tanaka, I., Takaoka, K., Fukunaga, M., Matsumoto, T., Suxuki, Y., Tanaka, H., Fujiwara, S., Miki, T., Sagawa, A., Nishizawa, Y. and Seino, Y. (2005) Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research 2004. *J Bone Miner Metab* 23, 105-109.
- 11) Riggs, B.L., O'Fallon, W.M., Lane, A., Hodgson, S.F., Wahner, H.W., Muhs, J., Chao, E., and Melton, L.J. 3rd (1994) Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: Extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 9, 265-275.
- 12) Bischoff, HA., Stahelin, HB., Dick, W., Akos, R., Knecht, M., Salis, C., Nebiker, M., Theiler, R., Pheiher, M., Begerow, B., and Lew, RA. (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18, 343-51.
- 13) Marcus, R., Wong, M., Heath, H. 3rd., and Stock, J.L. (2002) Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 23, 16-37.
- 14) Black, D.M., Cummings, S.R., Karpf, D.B., Cauley, J.A., Thompson, D.E., Nevitt, M.C., Bauer, D.C., Genant, H.K., Haskell, W.L., Marcus, R., Ott, S.M., Torner, J.C., Quandt, S.A., Reiss, T.F., and Ensrud, K.E. (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial*

- Research Group. *Lancet* 348, 1535-1541.
- 15) McMillung, MR., Geusens, P., Miller, PD., Zippe, H., Bensen, WG., Roux, C., Adami, S., Fogelman, I., Diamond, T., Eastell, R., Meunier, PJ. and Reginster, JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344, 333-340.
  - 16) Bonaiuti, D., Shea, B., Iovine, R., Negrini, S., Robinson, V., Kemper, H.C., Wells, G., Tugwell, P., and Cranney, A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 3, CD000333.
  - 17) Cummings, S.R. and Nevitt, M.C. (1994) Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int* 4, Suppl 1, 67-70.
  - 18) Gillespie, L.D., Gillespie, W.J., Robertson, M.C., Lamb, S.E., Cumming, R.G. and Rowe, B.H. (2003) Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 4, CD000340.
  - 19) Parker, M.J., Gillespie, L.D. and Gillespie, W.J. (2004) Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *The Cochrane Database of Syst Rev* 3, CD001255.
  - 20) Van, Schoor. N.M., Deville, W.L., Bouter, L.M., and Lips P. (2002) Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 13, 917-924.
  - 21) Faulkner, K.G. (2000) Bone Matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* 15, 183-187.
  - 22) Dufresne, T.E., Chmielewski, P.A., Manhart, M.D., Johnson, T.D., and Borah, B. (2003) Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 73, 423-32.
  - 23) Ma, Y., Jee, W.S.S., Yuan, Z., Wei, W., Chen, H., Pun, S., Liang, H. and Lin, C. (1999) Parathyroid hormone and mechanical usage have a synergistic effect in rat tibial diaphyseal cortical bone. *J Bone Miner Res* 14, 439-448
  - 24) Hagino, H., Okano, T., Akhter, M.P., Enokida, M., and Teshima, R. (2001) Effect of parathyroid hormone on cortical bone response to in vivo external loading of the rat tibia. *J Bone Miner Metab* 19, 4, 244-50.
  - 25) Hagino, H., Kuraoka, M., Kameyama, Y., Okano, T., and Teshima, R. (2005) Effect of a selective agonist for prostaglandin E receptor subtype EP4 (ONO-4819) on the cortical bone response to mechanical loading. *Bone* 36, 3, 444-453.
  - 26) Sattler, A.M., Schoppet, M., Schaefer, J.R., and Hofbauer, L.C. (2004) Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int* 74, 1, 103-106.
  - 27) Hagino, H., Yamamoto, K., Ohshiro, H., Nakamura, T., Kishimoto, H., and Nose, T. (1999) Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* 24, 265-270.
  - 28) Hagino, H., Nakamura, T., Sakamoto, K., Yamamoto, K., Endo, N., Mori, S., Mutoh, Y., Yamamoto, S., Harada, A., Kushida, K., Tanizawa, T., Hotokebuchi, T., Takaoka, K., Tomita, K., Kawai, S., Takahashi, H.E., Inoue, T., Kurokawa, T., and Yamamoto, H.: Nationwide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci* 9, 1-5. 2004
  - 29) Hagino, H., Katagiri, H., Okano, T., and Teshima, R. Increasing incidence of hip fracture in Tottori Prefecture, Japan -Trend from 1986 to 2001-. *Osteoporos Int* (in press)