

1. ガイドライン改訂の経緯とポイント

中村 利孝

要 約 ガイドライン 2011 年版は全医療従事者を対象に骨粗鬆症の予防と治療の普及を目的に作成された。骨質異常を含め骨強度低下要因の多様性が示され、生活習慣病との関連性が指摘された。骨折の初発を防ぎ連鎖を断つため、鑑別診断とともに低骨密度状態からの骨折リスク管理が重要とされ、骨折危険因子に着目した治療開始が勧められた。病期を念頭においた治療薬の選択とともに、コンプライアンス維持のため関係者全体の協力が必要とされた。

Key words : 骨質, 生活習慣病, 骨折リスク, 臨床的危険因子, コンプライアンス

(日老医誌 2013 ; 50 : 135-139)

我が国では 1998 年に“骨粗鬆症治療のガイドライン”が発刊され、2002 年に改訂版が出版された。その後、骨粗鬆症の予防と骨折防止の重要性が国際的に強く認識されるとともに、治療薬の種類と数も増加した。2006 年に抜本的な改訂が行われ“骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006”が発刊された。その後、5 年が経過し、疫学的知見、成因、生活習慣病と骨折リスク（危険性）の関連性、骨粗鬆症における骨折の特徴と骨折危険因子などについての情報と薬物のエビデンスも増加した。2011 年版ガイドラインは、2006 年版の枠組みを維持しつつ、医師だけでなく、広く全医療従事者を対象とし、骨粗鬆症予防の啓発、治療の普及を図ることを目的に、より使いやすいガイドラインを目指して作成された。

ガイドライン作成にあたっての基本的な方針は、1. 骨量とともに骨質の異常も含め、骨粗鬆症の病因の多様性を示す、2. 骨折の初発を防ぎ連鎖を断つため骨折のリスク管理の重要性を示す、3. 骨粗鬆症と併存頻度の高い生活習慣病との関連性を示すこと、4. 骨粗鬆症治療薬のエビデンスを整理する、の 4 点である。以下に、ガイドライン 2011 年版の概要を述べる。

骨粗鬆症の定義、疫学および成因

1) 定義、骨密度、骨質

骨粗鬆症は「骨の脆弱性増大による骨折危険性増加状

態」である。「脆弱性の増大」とは「強度の低下」を指す。骨の強度低下には骨密度低下とともに密度以外の様々な要因（骨質）が関与し、臨床的にも骨密度と関連しない骨折危険因子が多数存在する。骨密度にもとづく診断分類として、WHO（世界保健機関）は（正常、低骨量状態、骨粗鬆症、重度骨粗鬆症）の 4 つのカテゴリーを設定した（表 1）。我が国の診断基準もこの考えに沿っている（ただし重症骨粗鬆症は定義されていない）。疾患としての骨粗鬆症の診断基準は、多数の骨折危険因子のうち、骨密度と骨折の既往という 2 つの主要な危険因子に着目して設定されたものである。2011 年版ガイドラインでは、骨折危険因子を総合して個人の骨折リスクを評価することが強調された。また、同時に、骨密度の重要性が再確認され、高齢女性では骨密度（大腿骨近位部）値が高いほど累積生存率が高く、骨密度は骨の健康度の指標として有用であることが示された。

2) 骨密度測定に基づく骨粗鬆症の疫学

腰椎、大腿骨頸部のいずれかの骨密度測定で診断される骨粗鬆症の有病者数は、2005 年の人口構成では、男女合わせて 1,280 万人、年間発生率は男性で 0.6%、女性で 2.3%、年間発生数は約 97 万人となっている。2007 年の大腿骨近位部骨折の発生数は 14 万 8,100 人であり、年齢別発生率の上昇はやや鈍化してきた。椎体骨折の発生は減少しているが、前腕骨遠位端骨折は増加している。

3) 成因

骨の強度低下は、量の減少、構造の異常、成分の異常によって生じる。これらは、ビタミン D やビタミン K などの栄養素の不足とともに、男女とも性ホルモンの欠

表1 WHO (世界保健機関) による骨密度と骨折にもとづく診断カテゴリー (文献1より引用)

正常	骨密度値が若年成人の平均値の-1 SD (標準偏差) 以上 (Tスコア \geq -1)
低骨量状態 (骨減少)	低骨量がTスコアで-1より小さく-2.5より大きい (-1>Tスコア>-2.5)
骨粗鬆症	骨密度値がTスコアで-2.5以下 (Tスコア \leq -2.5).
重症骨粗鬆症	骨密度値が骨粗鬆症レベルで, 1個以上の脆弱性骨折を有する.

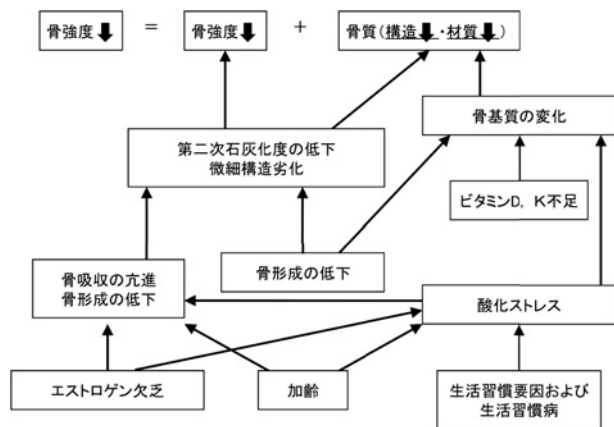


図1 加齢にともなう骨強度低下要因の多様性 (文献1より一部改変引用)

乏は重要な要因で, 男性においても骨作用はエストロゲンに依存している. 従来から, 糖尿病, 動脈硬化, 高血圧症, 慢性腎機能障害, さらにはいわゆる加齢とともに, 血管など諸組織における細胞外基質への糖化最終産物 (Advanced Glycogen Endproducts: AGEs) の蓄積による合併症が注目されてきた. 最近, 加齢とともに増加する AGEs の蓄積は, 骨にも生じており, 骨の材質劣化を生じるとともに骨形成抑制, 骨吸収の亢進など骨の細胞機能にも影響を与えていることが明らかになってきた. また, 糖化プロセスには, 加齢により増加する酸化ストレスの増加が関与していることが指摘されている (糖酸化ストレス: glyco-oxidation). このような状況の中で, 加齢による骨強度低下の要因には, 生活習慣および生活習慣病に関連する糖化プロセスも含めたいわゆる“酸化ストレス”の影響が想定されるようになってきた (図1). 骨強度低下には, 「性ホルモンとカルシウム」を中心とした骨固有の要因だけでなく, 「生命維持のための全身の細胞におけるエネルギー代謝の変化」という広い範囲の異常が関与していると考えられるようになってきた.

骨粗鬆症の予防

栄養ではビタミンDの重要性が再確認された. ビタ

ミンDの充足状態は血清25(OH)Dの測定で判定される. ビタミンDの最終活性化物質は活性型ビタミンD (1, 25(OH)2D) であるが, この血清レベルは腎での1水酸化酵素の活性に依存し, カルシウム代謝と連動して極めて狭い範囲に維持されている. しかし, 近年, 1水酸化酵素は腎だけでなく脳, 副甲状腺, 脾, 大腸, 樹状細胞などでも生産されることが明らかになってきた. 局所の組織や細胞では, 腎由来の1, 25(OH)Dとともに, これら局所の細胞で25(OH)Dから産生する1, 25(OH)Dを合せて, 生理機能を維持している. したがって, ビタミンDの欠乏状態は, 血清1, 25(OH)Dではなく25(OH)Dレベルに反映される.

近年, 血清25(OH)Dの測定が普及するとともに, 世界的にビタミンD摂取が不足していることが注目されている. 欧米では骨粗鬆症例の約30%はビタミンD不足であるとのデータがあり, 我が国でもほぼ同様である. さらに, 最近, 高齢者におけるビタミンD必要量は, 従来の基準よりもっと多いとの指摘が世界的に増加し, アメリカとカナダでは70歳以上でのビタミンDの所要量が600単位から800単位に引き上げられた. また, このような状況の中で, 今回のガイドラインについてもビタミンD摂取量は400~800単位 (10~20 μ g/日) とされた.

カルシウムは骨の材料として必須であるが, 一方で, カルシウム薬やサプリメントにより, 心血管疾患のリスクが高まる可能性が指摘されるようになった. 同じ量のカルシウムを食品として摂取した場合にはリスク上昇はない. カルシウムはなるべく食品から摂取することが望まれる. したがって, カルシウム摂取については食品から700~800mgとし, サプリメント, カルシウム薬を使用する場合には, 1回で500mg以上まとめて摂取しないよう記載が追加されている. ビタミンB6, B12, 葉酸などは骨質の維持に必要である.

運動習慣は骨密度の維持, 転倒防止のためにも重要である. 骨密度上昇には筋力増強, ストレッチング, エアロビクスなどの耐久運動が有効であるが, 歩行, ランニングなどの身体活動でも増加できる. 太極拳, 開眼片足規律訓練などのバランス改善運動も有効である.

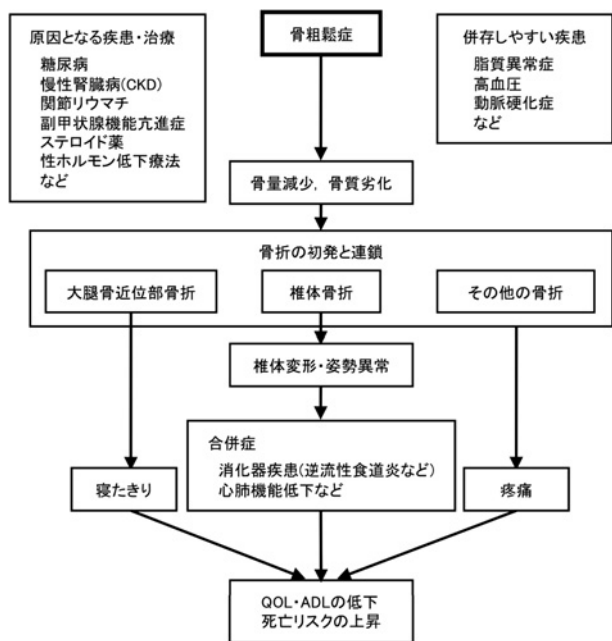


図2 骨粗鬆症における骨折の連鎖と臨床像（文献1より一部改変引用）

骨粗鬆症の臨床像，診断および治療の開始

1) 臨床像と骨折

骨粗鬆症では，骨折後の急性疼痛，機能障害（寝たきり）などのほかに，慢性的な脊柱変形，姿勢異常，胸腹部臓器の圧迫による逆流性食道炎などの消化器症状や心肺機能の低下，変形に伴う疼痛など，様々な症状が見られる（図2）。これらの症状は，骨粗鬆症で骨折が初発すると，次々に連鎖し多発する骨折による骨格の変形によって生じる。

2) 診断手順と鑑別診断，脆弱性骨折

骨粗鬆症の診断手順は，早期から続発性骨粗鬆症の可能性を念頭において鑑別診断を進めていく。また，骨粗鬆症の背景には，糖尿病，慢性腎臓病（CKD），関節リウマチ，副甲状腺機能亢進症，甲状腺疾患などとともに，骨粗鬆症を併存しやすい疾患として脂質異常症，高血圧症，動脈硬化症などがある。骨粗鬆症の診断にあつては，これらの生活習慣病が併存しやすいことに留意する。医療面接では，骨粗鬆症を続発する疾患および骨粗鬆症を併存しやすい疾患の有無とともに，WHOの疫学的研究とメタ解析により明らかにされてきた10項目の骨折危険因子を聴取することが重要である（表2）。また，今回のガイドラインでは，身体所見に関して身長測定による姿勢異常の観察法と身長低下による椎体骨折のリスクが明示され，日常診療に利用しやすくなっている。

表2 WHOによる世界に共通の骨折危険因子（FRAXに使用）（文献2より）

年齢
性
体重，身長
両親の大腿骨近位部骨折歴
現在の喫煙
ステロイド薬の使用
関節リウマチ
続発性骨粗鬆症の有無
アルコール摂取（1日3単位（1単位：エタノール8～10g）以上）
大腿骨近位部骨密度

DXAによる骨密度測定では腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましく，診断にはYAM%で低い方を用いる。また，大腿骨近位部ではtotal hipと頸部の2カ所のうちで低い方を採用する。骨密度測定には，撓骨遠位部DXA，中手骨MD法も使用できるが，感度がやや低い。超音波による測定は診断には使用しない。骨粗鬆症診断ではX線像による骨粗鬆症化の有無とともに骨密度が正常範囲内（T値>-1，YAM>80%）であるか否かを見て，正常範囲より低い場合には骨折危険性増加の可能性を念頭におく（図3）。骨密度低下と脆弱性骨折（上記の骨粗鬆症性骨折）の既往があれば骨粗鬆症と診断し，骨折がなければ骨密度の値により，骨粗鬆症または骨量減少状態と判定する。血液，尿検査などの結果で異常があれば，原疾患を念頭において鑑別診断を行う。

骨粗鬆症の骨折は，脆弱性骨折という名称が広く用いられてきたが，これは「通常では骨折しないような状態や外力によって生じる骨折，立った位置からの転倒も含む」というような漠然とした定義で使用され，日常診療ではその判定に迷うこともあった。世界的には低エネルギー骨折などの名称も使用されている。最近，WHOでは骨粗鬆症における骨折を発症機転ではなく，疫学的に骨密度低下とともに発生率が増加する部位で規定し，骨粗鬆症性骨折と呼ぶことを提唱している。骨密度低下によりリスクが増加し，次の骨折のリスクとなる骨折部位は，椎体，大腿骨近位部，前腕骨（撓・尺骨）遠位部，上腕骨近位部，骨盤，下腿，肋骨の7部位である。このような状況から，今回のガイドラインでは，骨粗鬆症の臨床では，7部位の骨折を重視する立場をとっている。脆弱性骨折という用語は，「軽微な外力により，50歳以上で生じた骨折」という意味で使用されているが，部位としては上記の7部位をさす。

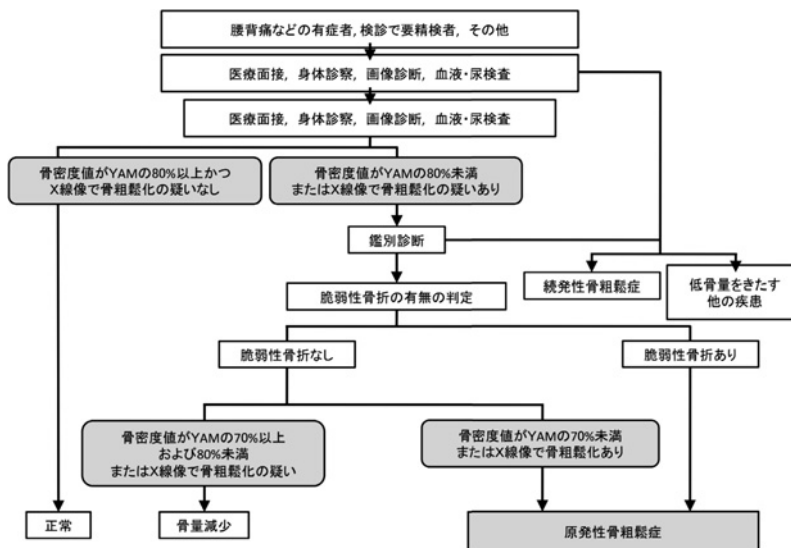


図3 原発性骨粗鬆症の診断手順 (文献1より引用)

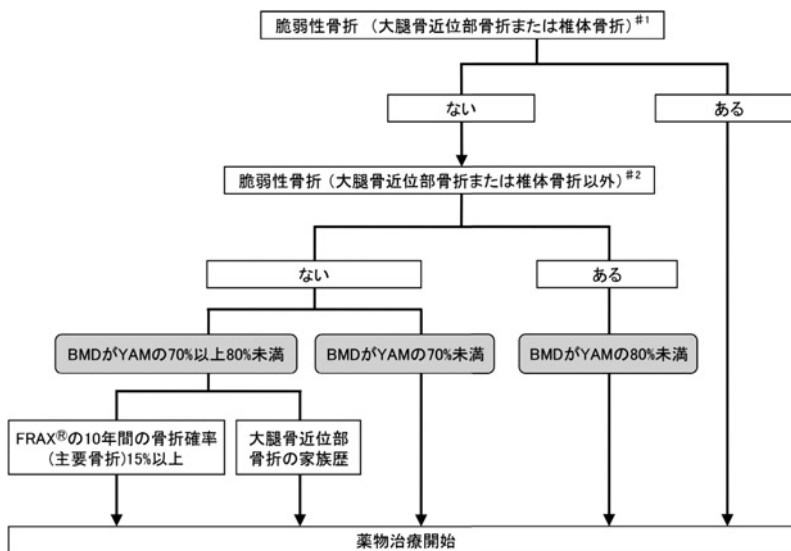


図4 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準 (文献1より引用)

#1: 女性では閉経以降, 男性では50歳以降に軽微な外力で生じた, 大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。

#2: 女性では閉経以降, 男性では50歳以降に軽微な外力で生じた, 前腕骨遠位端骨折, 上腕骨近位部骨折, 骨盤骨折, 下腿骨または肋骨骨折をさす。

4) 骨折防止治療の開始基準の利用

診断手順により続発性骨粗鬆症の可能性が否定されれば, 骨折防止治療の開始について開始基準を利用する。「脆弱性骨折」については, 骨密度低下により骨折リスクが増加し, 次の骨折のリスクとなる7部位の骨折に着目する。まず, 骨折リスクが極めて高く骨密度で補正しても3~4倍のリスク増加となる椎体骨折と大腿骨近位部骨折に着目して「軽微な外力により, 50歳以後で生

じた椎体または大腿骨近位部骨折」の既往があれば, 薬物治療の対象とする(図4)。次に, 前腕骨遠位端, 上腕骨遠位部, 骨盤, 肋骨, 下腿骨の5部位の骨折に着目し, 骨密度値が正常より少ない(YAM80%未満)でこれらの骨折の既往があれば, 治療の対象である。7部位の骨折の既往がない例では, 骨密度がYAM80%で両親のどちらかに大腿骨近位部骨折があれば, 治療の対象とする。骨密度がYAM80%で75歳未満では, FRAXで

臨床的骨折危険因子を入力し、主要な骨粗鬆症骨折の10年危険率が15%以上であれば治療を勧める。

骨粗鬆症の薬物治療

薬物治療では服薬コンプライアンスが低いことが問題である。そこで、服薬コンプライアンスの向上には、個人レベルでの指導、治療効果のモニターの重要性とともに、医師、看護師、薬剤師など、医療スタッフ全体が治療継続の必要性を認識し、協調した診療形態を樹立することの必要性が指摘された。

骨粗鬆症治療薬の選択にあたっては、発生病理の多様性ととも疾患としての最終臨床像として骨折を重視し、病期によって生じやすい骨折の部位が異なることを認識する必要性が示された。椎体骨折が骨粗鬆症の最も早期に生じる骨折であるが、その存在は次の椎体骨折のリスクを増加させるだけではない。病期に応じ、撓骨遠位部骨折などの非椎体骨折の危険性も増加させる。さらに進むと、大腿骨近位部骨折のリスク増加となる。骨粗鬆症の治療薬の選択にあたっては、このような骨粗鬆症の臨床的特徴である“骨折の連鎖”を念頭において、各々の病期に応じて、生じやすいタイプの骨折リスクを低下するエビデンスのある薬物を選択することの重要性が指摘された。このような考え方にもとづいて、各治療薬の骨密度、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折についての効果について、エビデンスレベルが判断され、推奨グレード一覧が示されている。薬物選択の際の参考となるものと思われる。

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2011年版、ライフサイエンス出版、2011。
- 2) Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; University of Sheffield; 2007.

理解を深める問題

- 問題1. 高齢者の骨強度低下について正しいのはどれか1つ選べ。
- a エストロゲン欠乏が関連する。
 - b カルシウム不足が最も重要な要因である。
 - c 材質は関連しない。
 - d 酸化ストレスの増加が関連する。
 - e 年齢とは関連がない。
- 問題2. 我が国の骨粗鬆症に関する最近の疫学データにつき正しいのはどれか1つ選べ。
- a 有病者数は男女合わせて1,280万人である。
 - b 年間発生率は男性で0.6%、女性で2.3%である。
 - c 年間発生数は約60万人である。
 - d 大腿骨近位部骨折の年間発生数は5万人である。
 - e 前腕骨遠位端骨折の発生数は減少している。
- 問題3. 骨粗鬆症の診断で正しいのはどれか1つ選べ。
- a 身長低下は椎体骨折の存在と関連する。
 - b 血液、尿の一般検査は必要がない。
 - c 骨密度がYAM70%以上あれば骨折の心配はない。
 - d 骨密度がYAM80%を下回ると骨折危険性増加を想定する。
 - e 骨折危険性に家族歴は関係がない。
- 問題4. ビタミンDについて正しいのはどれか1つ選べ。
- a 1水酸化酵素は腎以外にも存在する。
 - b 充足状態は血清25(OH)Dレベルで判定される。
 - c 我が国ではビタミンD不足は少ない。
 - d 発育期に比べ高齢者のビタミンD必要量は少ない。
 - e カルシウムを十分補給すればビタミンDは必要ない。
- 問題5. 骨粗鬆症の骨折につき正しいのはどれか1つ選べ。
- a 椎体骨折は大腿骨近位部骨折のリスクにはならない。
 - b 骨盤骨折は次の骨折のリスクになる。
 - c 上肢では前腕骨遠位端、上腕骨近位部に骨折を生じやすい。
 - d 肋骨の骨折は骨折リスクを増加させない。
 - e 手足の指の骨折は骨折リスクを増加させる。