

2. 骨粗鬆症における病態の多様性

斎藤 充

要約 原発性骨粗鬆症は、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。しかし、骨粗鬆症の患者集団は多様性であり、骨密度の低下や骨質の劣化は一樣ではない。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。骨質は骨の新陳代謝機構である骨リモデリングと、骨基質を合成する骨芽細胞機能の良し悪しや骨基質の周囲の環境（酸化・糖化のレベル）、ビタミンDやビタミンKの充足状態といった骨リモデリングとは独立した機序で制御されている。

Key words : 骨リモデリング, 骨質, 酸化ストレス, コラーゲン

(日老医誌 2013; 50:140-143)

はじめに

ヒトは、加齢に伴い全身の結合組織に種々の生理的变化を生じる。骨においては、成長とともにその力学的強度を増し、重力に抗して身体を支え、激しい運動にも耐えられるように成熟した組織を構築するが、壮年期以降はその強度は徐々に低下する。この間、骨は常に、骨吸収と骨形成を繰り返す。その構成成分の量や質および形状を変化させ、生体の要求に応じた骨格を維持している。こうした骨の新陳代謝機構（骨リモデリング）は老朽化した骨基質を取り除くために必須であると同時に、身体の恒常性の維持には欠かすことのできないカルシウムの供給源としても重要な役割を担っている。一般に、海綿骨では約30%/年、皮質骨では約5~7%/年が、新陳代謝される。骨リモデリングは骨吸収と骨形成のバランスが1:1であれば骨量は変化しない。骨吸収と骨形成のバランスは、全身性の因子（性ホルモン、カルシウム調節ホルモン、ビタミンD、ビタミンK、ビタミンB、酸化ストレス、カルボニルストレス、糖化ストレス）や、局所因子（力学負荷の増減：非荷重、不動）により制御されている。

原発性骨粗鬆症の病態

原発性骨粗鬆症は、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。しかし、骨粗鬆症の患者集団は多様性であり、骨密度の低下や骨質の劣化は一樣ではない。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）」により規定されるが、骨の構造を作り上げているのは石灰化した骨基質であることから、ナノレベルでの骨基質の性状の変化は骨強度を規定する最小単位ともいえる¹⁾。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。広義の意味での骨質因子である「骨微細構造」と「単位体積当たりの第二次石灰化度」は、骨リモデリングに依存している。しかし、骨基質の性状（材質）は、骨リモデリングに必ずしも依存しない¹⁾。骨基質を合成する骨芽細胞機能の良し悪しや骨基質の周囲の環境（酸化ストレス、カルボニルストレス、糖化ストレスのレベル）、ビタミンDやビタミンKの充足状態といった骨リモデリングとは独立した機序で制御されているからである。

骨質因子とその制御因子

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。さらに、骨密度の低下と骨質の劣化をあわせもつと、骨折リスクは相乗的に高まる²⁾(図1)。

骨密度の低下は、破骨細胞による骨吸収の亢進が骨形成を上回り、骨リモデリングが亢進するためである。骨リモデリングの亢進によって骨基質のライフスパンが短縮し、第2次石灰化を十分に進行させることができない

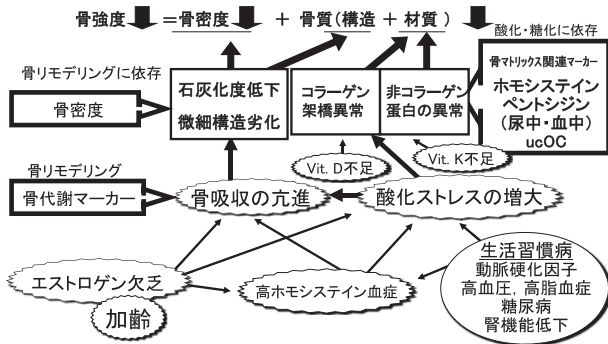


図1 骨強度の低下要因の多様性：骨密度と骨質（構造＋材質）

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）により規定されるが、骨の構造を作り上げているのは石灰化した骨基質であることから、ナノレベルでの基質の性状の変化は、骨強度を規定する最小単位ともいえる。エストロゲン欠乏や加齢、生活習慣病は、骨密度のみならず骨質（特に材質）に対しても悪影響をもたらす。骨質因子の善し悪しは、骨の新陳代謝機構である骨リモデリングや、細胞機能の良し悪し、基質周囲の環境（酸化ストレスや糖化のレベル）、ビタミンDやビタミンKの充足状態によって制御されている。骨リモデリングを評価する骨代謝マーカーや構造学的な骨質を評価する画像解析、そして材質を評価する骨マトリックスマーカーの測定は、多様な骨粗鬆症例の骨折リスクを評価する上で重要な情報を提供する。

ため単位体積当たりの石灰化度が低下する³⁴⁾。骨吸収マーカーの高値を伴う原発性骨粗鬆症例の大腿骨頸部の海綿骨³⁾および皮質骨⁴⁾の骨生検の調査では、骨石灰化度の低下が示されている。骨リモデリングの亢進による構造特性や石灰化度の低下は骨密度低下の直接的な要因となる。骨質を規定する因子の中で、骨微細構造、骨石灰化度は、骨リモデリングにより制御されている。(図1)。

骨粗鬆症における骨質の異常は、上記した骨リモデリングの亢進によって惹起される構造や石灰化度の問題だけではない。骨の重量当たり約20%、体積当たりでは50%を占めるコラーゲンの異常は骨リモデリングの亢進とは独立した機序で生じることが明らかにされている¹⁾。ヒトの皮質骨（四肢骨、腰椎、腸骨）におけるコラーゲンの加齢変化が示されている¹⁾。コラーゲン含有量は、30～40歳代をピークとして増加するが、その後、壮年期以降、減少していく。また、加齢と共に隣り合うコラーゲンの分子間に、老化型の架橋（鉄筋をつなぎ止める梁の役割）が全ての部位で増加していく¹⁾。老化架橋の本体は、酸化や糖化といった加齢や生活習慣病により高まる要因によって誘導される終末糖化・酸化産物

(Advanced glycation end products ; AGEs) であり、ペントシジンが代表的な老化架橋である³⁾。骨を鉄筋コンクリートに模式化すると、鉄筋に相当するコラーゲンへの老化架橋の増加は、鉄筋に蓄積する錆びに相当する。老化架橋の増加は、骨の微少骨折の原因となるや骨強度を低下させる³⁾。さらに、骨吸収マーカーの高値を伴う原発性骨粗鬆症例の大腿骨頸部の海綿骨³⁾および皮質骨⁴⁾の骨生検の調査では、骨コラーゲンに老化架橋の過剰な形成が認められた。以前は、骨リモデリングの亢進によりコラーゲンのライフスパンも短縮し、未熟なコラーゲンが増加すると想定されていた。しかし、骨粗鬆症例の骨生検の結果、老化架橋の過剰形成が明らかとなり、過剰に老化したコラーゲンで満たされていることが示された¹³⁾⁴⁾。こうしたコラーゲンの変化は、骨リモデリングの亢進では説明できない。さらに、コラーゲンの成熟と共に形成される酵素依存性の架橋にも異常が確認された⁴⁾。酵素依存性架橋の水酸化度の亢進であるが、これはビタミンD不足により誘導されることが知られている⁵⁾。これに対し、老化架橋のAGEsの増加は、酸化ストレス、カルボニルストレスや糖化ストレスの亢進により誘導される¹⁾。酸化ストレスを高めコラーゲンに老化架橋を誘導する因子は、加齢、閉経、生活習慣病（動脈硬化因子、血中ホモシステイン高値、糖尿病、腎機能低下）である¹⁾⁻³⁾(図1)。特に血中ホモシステイン高値は55歳以降の男女に共通した骨折リスク因子であり、骨密度とは独立した危険因子である。高ホモシステイン血症は骨コラーゲンの架橋異常を誘導する強力な因子である¹⁶⁾。さらに、骨コラーゲン中のペントシジン量と相関する尿中ペントシジンの高値が閉経後骨粗鬆症例の独立した骨折リスクマーカーとなることが示されている⁷⁾。ペントシジン、ホモシステインに代表される骨マトリックスマーカーのエビデンスの集積は、国内、国外から集積されつつある。我が国でのエビデンスをさらに検証する意味においても、ペントシジン、ホモシステインといった骨マトリックスマーカーも測定する骨粗鬆症至適療法研究会（Adequate Treatment of Osteoporosis : A-TOP研究会）が行うJoint 3, 4の大規模臨床試験に期待が寄せられる。また、骨コラーゲンのみならず骨基質の主要な非コラーゲン蛋白であるオステオカルシンは、基質の石灰化に関与し、コラーゲンの線維形成や架橋形成にも影響を与えている⁸⁾。ビタミンK不足によるオステオカルシンの量の減少やグラ化の低下は基質の石灰化やコラーゲンの線維形成に負の影響をもたらす、骨強度を低下させ骨折リスクを高める⁹⁾。ビタミンKの充足状態を反映する低カルボキシル化オステオカルシン/ucOC測

定は骨粗鬆症の病名で保険適応のある唯一の骨マトリックスマーカーである。

骨密度や骨コラーゲン量は、壮年期以降、加齢と共に減少する。さらに、加齢と共に、コラーゲンの老化架橋を誘導する酸化ストレスは増加し、ビタミンDおよびビタミンKの不足も加わり、骨基質の材質特性は低下する。独立した骨折リスクとされる年齢を説明する因子として、コラーゲンへの老化架橋の蓄積や非コラーゲン蛋白の異常をとらえることが重要である¹⁾。

骨質の定量評価

骨折リスクをより高い精度で評価するために、様々な骨質解析法が考案され臨床応用されつつある。画像解析の進歩により、構造の異常を非侵襲的に捉えることができるようになってきた。Computer tomography (CT) による脊椎骨や大腿骨頸部の微細構造解析や、CT測定データをもとに有限要素解析により骨強度を評価する手法、DEXA法による大腿骨頸部骨密度のデータを用いたHip structure analysis (HSA)などが、構造指標を用いた骨折リスク評価の手法である。しかし、これらは、X線を用いた測定であることからカルシウムベースの指標である。これらのカルシウムベースの指標は、骨リモデリングに依存するため、従来の骨密度測定の延長線上にあることは否めない(図1)。しかし、骨の材質特性は骨リモデリングの異常のみならず、細胞機能の善し悪しや酸化や糖化のレベルによっても変化するため、従来の骨代謝マーカーによる骨リモデリングの評価、そして骨密度の測定のみではなく、骨の材質特性を評価する骨マトリックスマーカーの測定は重要な位置づけになる可能性がある(図1)。すでに材質劣化を評価する「骨質(材質)マーカー：血中ホモシステイン測定、血中/尿中ペントシジン測定」のエビデンスが国内外から報告されている²⁾。なお、ホモシステイン、ペントシジン測定は、「骨代謝マーカー適正使用ガイドライン2012年度版(ライフサイエンス出版)」に「骨マトリックスマーカー」として記載された、さらなるエビデンスの集積により、保険適応へと期待がもてるマーカーと言える。骨密度測定と骨質マーカーを組み合わせることにより高い精度で将来の骨折リスクを評価することが可能である。

おわりに

骨コラーゲンの分子間に老化産物であるAGEs架橋であるペントシジン増加により骨強度は低下する。骨コラーゲンへのペントシジンの増加は、骨吸収の亢進とは独立した機序(高ホモシステイン血症、酸化ストレスの

亢進、糖化の亢進)によってもたらされることから、既存の骨代謝マーカー(骨形成、骨吸収)の測定では評価することはできない。しかし、血中や尿中もしくは血中のペントシジン測定は、骨質(材質)の低下に起因する骨折リスクを予測できる骨マトリックスマーカーになる可能性がある¹⁾。しかし現時点では幾つかの解決すべき問題点を有している。すなわち、1) 血液や尿中のペントシジン濃度は、腎機能の影響を受けること。2) ペントシジンは骨のみならず血管や軟骨や皮膚でも加齢と共に増加すること。3) ペントシジンは酸化ストレスマーカーでもあり必ずしも組織中の形成量を反映しない可能性がある。4) 血中ペントシジン濃度に関しては骨折リスクを規定するカットオフ値が不明である。しかし、腎機能の低下そのものが、酸化ストレスの上昇をまねき、コラーゲンの異常をもたらす可能性は十分考えられる。さらに全身性に酸化ストレスが高まっているような「過老化集団」では全身のコラーゲンの劣化が進行し、血管では動脈硬化を、骨では骨質劣化による骨折を同時に起こしてくる可能性は十分考えられる。骨粗鬆症は骨密度と骨質の低下の組み合わせで多様な患者像を呈することから、骨密度と骨質を同時に評価し、より効果的な治療薬の選択および併用を行う必要があると考えている。

(利益相反 なし)

文 献

- 1) Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int (REVIEW)* 2010; 21: 195-214.
- 2) Shiraki M, Urano T, Kuroda T, et al.: The synergistic effect of bone mineral density and Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *Journal of Bone and Miner Metab* 2008; 26: 595-602.
- 3) Saito M, Fujii K, Marumo K: Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 160-168.
- 4) Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T: Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 986-995.
- 5) Mechanic GL, Toverud SU, Ramp WK: Quantitative changes of bone collagen crosslinks and precursors in vitamin D deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 47: 760-765.
- 6) McLean RR, Hannan MT: B vitamins, homocysteine, and bone disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5: 112-119.
- 7) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, et al.: Non-enzymatic col-

lagen cross-links induced by glycooxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. J Bone Miner Metab 2008; 26: 93-100.

- 8) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S: Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. J Biol Chem 281: 16927-16934.
- 9) Tanaka S, Narusawa K, Onishi H, et al.: Lower osteocalcin and osteopontin contents of the femoral head in hip fracture patients than osteoarthritis patients. Osteoporos Int 2011; 22: 587-597.

理解を深める問題

問題 1. 原発性骨粗鬆症の病態で誤りはどれか1つ選べ.

- a 加齢と共に腸管からのカルシウムの吸収は低下する.
- b 年齢は, 骨密度とは独立した骨折リスクである.
- c 2型糖尿病は骨密度とは独立した骨折リスクである.
- d 閉経により骨吸収は亢進する.
- e 男性では加齢に伴い骨密度が増加する.

問題 2. 原発性骨粗鬆症について誤りはどれか1つ選べ.

- a 骨粗鬆症は骨密度と骨質の低下により骨折リスクが高まる疾患である.
- b 酸化ストレスの増大は骨脆弱化の原因となる.
- c ビタミン D もしくはビタミン K 不足は骨質低下の原因となる.
- d 骨密度値は骨石灰化度と骨構造の影響をうける.
- e 酸化ストレスは骨吸収を抑制する.