

## 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版

細井 孝之

**Key words** : 骨粗鬆症, ガイドライン, 脆弱性骨折, 骨折リスク, 薬物治療

(日老医誌 2013 ; 50 : 125-129)

### わが国におけるガイドライン作成経緯

1998年に発行された「骨粗鬆症の治療(薬物療法)のガイドライン」(ライフサイエンス出版1998年)がわが国における骨粗鬆症診療関連のガイドラインとして最初のものである。1998年版とその改訂版である2002年版は同様のタイトルのもとに、薬物療法に関するエビデンスをまとめることに重点が置かれていた。これに対して2006年版の作成にあたっては、骨粗鬆症予防の重要性を鑑み、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」とタイトルを改めるとともに、さらなる内容の充実がはかられた<sup>1)</sup>。また、作成にあたっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、財団法人骨粗鬆症財団の3者からなるアドホック委員会として骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会が構成され、2009年から改訂の準備作業が開始された。2011年版<sup>2)</sup>は2011年12月の発行に至った(図1)。

### 主な改訂のポイント

2006年版発行以降のエビデンスの集積や新しい薬剤、検査方法の進歩等を踏まえた今回の改訂作業では、以下の12項目について検討された(順不動)。

- ①骨脆弱性における骨質の関与と骨質劣化のメカニズムについてまとめる。
- ②骨粗鬆症が生活機能やQOL, 生命予後に及ぼす影響を明示する。
- ③DXAの新しい応用法(HASやVFA)を紹介する。
- ④エックス線写真のデジタル化, フィルムレスについても言及する。
- ⑤骨折リスク評価と薬物治療開始基準を見直す。

- ⑥FRAX<sup>®</sup>の活用方法を盛り込む。
- ⑦診断手順(続発性骨粗鬆症の鑑別診断を含む)を整理する。
- ⑧生活習慣病関連骨粗鬆症への対応を記載する。
- ⑨ビスホスホネート薬については総論の項を新設し、BRONJ, 転子下・骨幹部についても触れる。
- ⑩新規薬剤を追加する。
- ⑪新規に保険適応を受けた骨代謝マーカーを記載する。



図1 我が国におけるガイドラインの変遷

(骨代謝マーカー委員会との連携)。

#### ⑫原発性骨粗鬆症診断基準委員会との連携。

これらの中でもとくに骨折リスク評価と薬物治療の開始基準の見直しは骨粗鬆症診療に臨床的に重要な事項である。脆弱性骨折が存在することの意義を骨折リスク評価の点からとらえなおし、骨折の発生抑制とそれによるADL・QOLの維持と向上という薬物治療の目的を達成するための治療対象が規定された。また、骨折リスク評価という点では、骨粗鬆症性骨折の10年確率を計算するWHOが開発したツールであるFRAX<sup>®</sup>の活用方法について言及されその特徴と活用方法とともに限界点や注意点も述べられた。

掲載する薬剤については、2011年9月30日までに薬価収載されたものに限定することになったが、その後も新しい薬剤の実用化は進んでいる。薬剤の効果に関する評価については骨密度上昇効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果、大腿骨近位部骨折予防効果の4点について推奨グレードが与えられた。なお薬剤の「総合評価」は行わないこととした。

### 骨粗鬆症の予防と治療における生活習慣指導の重要性

骨の強さには骨量だけではなく、骨の質も関与しているが、健康な骨のための栄養についても、骨量と骨質という2つの観点から考えることができる。

骨の量に関係する第一の栄養素はカルシウムである。カルシウムの有効活用に必要なビタミンDは魚やきのこ類に多くふくまれている。皮膚では日光の紫外線をも用いてビタミンDが合成されるが食品からの摂取量を確保することは欠かせない。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版<sup>2)</sup>では、栄養についてはカルシウム、ビタミンD、ビタミンKについて表のようにまとめられている。これらの摂取を十分に確保することのみで、骨量増加や骨折予防が達成されることは期待できないものの、骨粗鬆症の予防において目標とすべき数値であり、薬物療法にあたっては基礎治療ともいべき摂取量である。カルシウムについては800mg以上、ビタミンDについては400~800IU (10~20 $\mu$ g)、ビタミンKについては250~300 $\mu$ gとなっている。それぞれを多く含む食品群もしめされており、日常診療でも目安として活用されるべきであろう。なお、カルシウムはサプリメントや薬剤として摂るよりも食品から摂ることが推奨されている。

骨質の観点からは、ビタミンKの他にビタミンB、葉酸などが重要である。ビタミンK2が豊富で有名な納

豆以外にも小松菜や海草にはビタミンK1が多く含まれている。最近、コラーゲンの正常な架橋形成におけるビタミンBや葉酸の役割が注目されており、良好な骨質を保つために不足しないことが勧められる。

アルコールの過剰摂取や喫煙は骨粗鬆症性骨折の危険因子であり、他の生活習慣予防対策と同様、骨粗鬆症の予防と治療においても避けるべきである。そのほか、塩分、リン酸、カフェインの過剰摂取もカルシウム代謝に影響を及ぼす可能性を持っている。

高齢者はさまざまな原因で低栄養状態に陥り、そのために骨量減少や転倒のリスクが増大することが報告されている<sup>3)</sup>。低栄養の原因としては個々の栄養素の特異的な欠乏、急性・慢性の基礎疾患の存在に加えて、加齢に伴う複合的な要因が考えられる。75歳以上の後期高齢者において発症頻度が増加する大腿骨近位部骨折の予防においては転倒のリスクを軽減させる上で栄養状態を改善することも考慮すべきであろう。

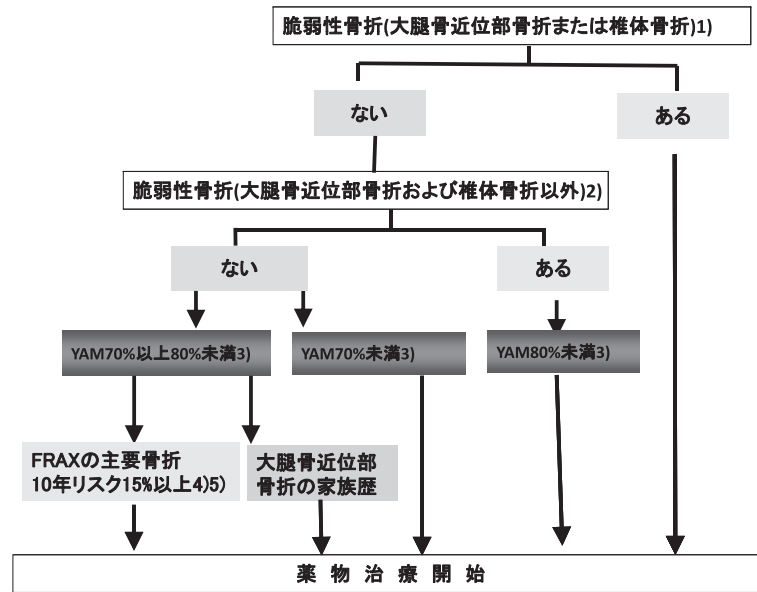
### 薬物治療開始基準の考えかたと改訂のポイント

骨脆弱性が亢進し、骨粗鬆症性骨折のリスクが高まっている患者が薬物療法の対象とすべきであり、骨粗鬆症の診断基準があてはまる患者については薬物治療の対象とすることに加えて、骨粗鬆症と診断されていない場合でも、骨粗鬆症患者と同じレベルの骨折リスクを有するならば、骨粗鬆症薬物治療を受けるべきであるという点が原則として確認された。

わが国で用いられている診断基準は原発性骨粗鬆症の診断基準2000年改訂版である。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査をもとに、椎体骨折エンドポイントとして行われたROC解析によって求められた。その値が若年成人女性平均値 (young adult mean, YAM) の70%であり、腰椎については国際的な基準値である、Tスコアでの-2.5SDにはほぼ一致する。また、この診断基準では「脆弱性骨折」を有する場合にはYAMの80%で診断するように規定されている。

脆弱性骨折の部位を問わない場合、それらを有する場合の新規骨折の相対リスクは2倍程度である。一方、椎体骨折がすでに存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは骨量測定値による補正をした上でも3~4倍程度、大腿骨近位部骨折の相対リスクは3~5倍程度となり、骨折部位を問わない場合に比べてリスクの上昇が大きい。脆弱性骨折が大腿骨近位部骨折の場合でも同様なリスクの上昇が認められる。

これらのことから、閉経後女性および50歳以降の男性においていずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎



骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版より改編

図2 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

- 1) 脆弱性骨折（大腿骨近位部骨折または椎体骨折）とは、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) 脆弱性骨折（大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外）とは、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、下腿骨折または肋骨骨折をさす。
- 3) 測定部位によってはTスコア表記の併記が検討されている。
- 4) 75歳未満で適用する。また、50歳台を中心とする世代においてはより低いカットオフ値を用いた場合でも現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- 5) この薬物療法開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAXの項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される。

体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが2011年版ガイドラインでは提案された。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折（前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折）があった場合には、そのことのみでの判断ではなく、骨量がYAMの80%未満である時に薬物治療を検討することになった。

既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について、2006年版のガイドライン作成時に詳しく検討された。その結果低骨量や既存骨折とは独立した骨折危険因子として、①過度の飲酒（2単位以上を目安として）、②現在の喫煙、③大腿骨近位部骨折の家族歴（両親のいずれかに既往がある場合）、の3つ危険因子のいずれかを有する場合は、骨量測定値が「骨減少」(YAMの70%以上80%未満)であっても薬物療法を検討することが提唱された

(男女とも50歳以上)。

しかしながら、過度の飲酒や現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを1.5倍以上上昇させるものの、日本人に多い骨折である脊椎椎体圧迫骨折のリスク上昇はわずかである一方で、大腿骨近位部骨折の家族歴はいずれの骨折についても大きなリスク上昇をもたらすことが再確認された。これらのことから、既存骨折を持たない骨量減少者については、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討することとし、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合はそれらおよび他の危険因子との重なりあいを踏まえた総合的な評価はFRAX®を用いて行うことが提案された。

FRAX®を薬物療法開始の目安として利用する場合の基本的な立場は、あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとしてFRAXを用いるというものである。また、FRAXでは2種類の10年以内

表 骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
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	C	C	C
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 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 <sub>2</sub> 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
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
その他	イプリフラボン	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 (グレードA)。

の骨折確率が得られるが、わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し、この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになった。検討の結果、骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することが提案された。一方、75歳以上においては、ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから、カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案された。また、50歳台を中心とする世代においてはより低いカットオフ値を用いた場合でも現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。

なお、この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAXの項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される (図2)。

### 骨粗鬆症の薬物治療

我が国では多くの骨粗鬆症治療薬が保険適用を受けているが、骨折発生抑制のエビデンスを備えているものが

選択の対象となる。

ビスホスホネート薬は強力な骨吸収抑制能をもち、現在数種類のもが使用されている。窒素含有ビスホスホネート薬であるアレンドロン酸、リセドロン酸、ミノドロン酸は骨折発生抑制効果の点から主要な薬剤群である<sup>4)</sup>。ビスホスホネート薬は朝食の30分以上前の空腹時にコップ一杯の水で服用することが必要である。現在は、前2者については毎日1回服用するものと週に1回服用するものが、ミノドロン酸については4週に一度服用するものが市販されている。さらにアレンドロン酸については4週に1度点滴静注射するものも実用化された。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator, SERM) としては、ラロキシフェンとバゼドキシフェンがある。これらも骨吸収抑制作用を主な作用機序とするが男性にはSERMによる「骨質」改善効果を示唆する研究結果が報告されている<sup>5)</sup>。

ビタミンD関連薬であるアルファカルシドールやロカルトロールはわが国で汎用されてきたが、最近ではエルデカルシドール (エディロール) が加わった<sup>6)</sup>。ビタミンD関連薬には骨に対する作用の他におそらく筋肉等

にも作用し、転倒抑制効果を発揮する可能性もある。ビタミン K2 製剤（商品名グラケー）についても骨折発生抑制効果が報告されているが<sup>7)</sup>、より高齢者での有用性が示唆されている。ワルファリン服用中の患者には絶対禁忌である。

テリパラチドは副甲状腺ホルモンの活性部位を用いて作られたものであり、現時点では骨形成を促進させる唯一の薬剤である<sup>8)</sup>。現在は骨折リスクが高い骨粗鬆症患者について用いることが勧められている。毎日一回自己注射するものと週に一回医療機関で注射するものがあり、選択の幅が広がっている。

女性ホルモン製剤の骨代謝領域におけるこれまでのエビデンスは抱合型エストロゲン製剤によって得られたものであり、本剤は骨粗鬆症に対する保健適用をわが国においては得ていない。これらのことから、上記ガイドラインでは、女性ホルモン製剤が骨量増加効果と骨折発生抑制効果の両者を有していることを触れられているが、現在骨粗鬆症に対して保険適用をうけていない。

2011 年版ガイドラインに掲載された各薬剤の推奨グレード一覧を表に示す（表）。

### おわりに

骨粗鬆症の予防と治療の目的は骨折発生を抑制することである。初発骨折を予防するためには骨折が発生していない段階での骨粗鬆症診断が必要である。また、一度

骨粗鬆症性骨折が発生した場合にはさらなる骨折、すなわち 2 次骨折を防ぐことを念頭に本ガイドラインの活用が必要である。

### 参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版, ライフサイエンス出版, 東京, 2006.
- 2) 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, 東京, 2011.
- 3) Cederholm T, Jägrén C, Hellström K: Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 1995; 98: 67-74.
- 4) Hampson G, Fogelman I: Clinical role of bisphosphonate therapy. *International Journal of Women's Health* 2012; 4: 455-469.
- 5) Komm BS, Chines AA: An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2012; 71: 221-226.
- 6) Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, Hirota T, Tanigawara Y, Sone T, et al.: A new active vitamin D3 analog, eldelcalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures—a randomized, active comparator, double-blind study. *Bone* 2011; 49: 605-612.
- 7) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M: Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515-521.
- 8) Kraenzlin ME, Meier C: Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 647-656.