

この症例から何を学ぶか

骨粗鬆症の1例

—健康診断にて骨量低下を示唆された70歳女性—

山賀亮之介・井上 聡

東京大学医学部附属病院老年病科・同 大学院医学系研究科加齢医学講座・同 大学院医学系研究科抗加齢医学講座／やまが・りょうのすけ いのうえ・さとし

症例の提示

70歳，女性。

1. 主訴

特になし。

2. 病歴

既往歴：55歳時；胃癌にて幽門側胃切除術施行。

家族歴：母；心筋梗塞，父；大腸癌。

生活歴：飲酒なし，喫煙なし。

内服薬：アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン配合顆粒2g3×毎食後。

現病歴：55歳時に胃癌の手術をして，以降近医にてフォローされていた。再発なく，現在はアズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン配合顆粒を内服する程度であった。2012年12月，地域健診にて骨密度測定(踵骨・超音波法；ルナー社A-1000)を施行され，Stiffness値44，若年成人平均Young Adult Mean (YAM)48%と低下を認めた。骨量低下・骨粗鬆症に対する精査加療目的にて，2013年1月に当科外来受診となった。

3. 診察所見

徒歩にて来院，意識清明。

身長148.5cm，体重43.0kg，BMI19.5。

体温36.4℃，血圧130/68mmHg，脈拍72/分(整)，SpO₂97%(room air)。

頭頸部：眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし，口腔内湿潤，頸部血管雑音なし，頸静脈怒張なし，甲状腺腫大なし，表在リンパ節を触知しない。

胸部：心音・呼吸音に異常なし。

腹部：平坦かつ軟，圧痛なし，胃癌術後。

四肢：浮腫なし，紫斑なし。

姿勢：正常，亀背・円背なし。

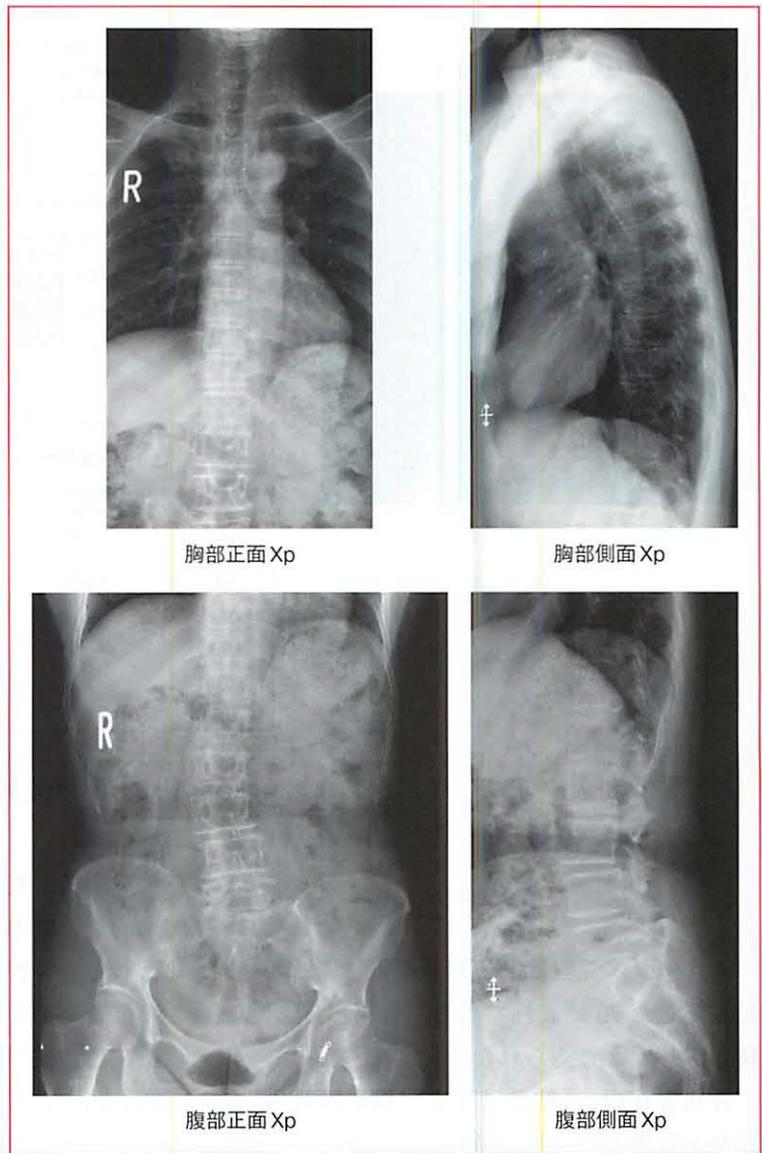
歩行：スムーズで安定，継ぎ足歩行可能。

神経学的所見：異常なし。

4. 検査所見

血算：WBC 5,900/ μ l (Neutro 45.6%，Lym 40.7%，Mono 9.7%，Eosino 3.7%，Baso 0.3%)，RBC 400万/ μ l，Hb 12.5g/dl，Hct 38.6%，PLT 16.6万/ μ l。血清・生化学：TP 6.6g/dl，Alb 3.8g/dl，LDH 324U/l，AST 24U/l，ALT 15U/l， γ -GTP 13U/l，ALP 356U/l，T-Bil 0.8mg/dl，BUN 17.9mg/dl，Cre 0.73mg/dl，UA 4.5mg/dl，Na 141mEq/l，K 4.0mEq/l，Cl 104mEq/l，Ca 8.8mg/dl (cCa 9.0mg/dl)，IP 3.2mg/dl，CK 64U/l，T-Cho 168mg/dl，HDL-C 58.4mg/dl，TG 117mg/dl，cLDL-C 86mg/dl。

図1 来院時 Xp 所見



dL, CRP 0.12 mg/dL, TSH 2.59 μ U/mL, FT₄ 1.12 ng/dL, FT₃ 2.6 pg/mL, VitB₁₂ 494 pg/mL, 葉酸 13.0 ng/mL, 1,25-(OH)₂-VitD 50.5 pg/mL, ucOC 3.89 ng/mL, TRACP-5b 426 mU/dL, BAP 18.1 μ g/L, オステオカルシン 3.7 ng/mL.

凝固: PT-INR 0.97, APTT 30.3 秒, Fbg 345 mg/dL, D-ダイマー <0.5 μ g/mL.

血糖: Glu 124 mg/dL(随時), HbA1c(NGSP) 5.9%.

尿定性: 比重 1.010, pH 7.0, 尿蛋白(-), 尿糖(-), 尿ケトン(-), 尿潜血(±), WBC(-).

尿生化学: 尿 Ca 0.19 g/g · Cre, 尿 NTX 49.7 nmolBCE/mmol · Cre.

胸部単純 Xp: CTR 42%, CPA sharp, 肺野に異常陰影なし.

胸椎・腰椎 Xp: 腰椎に軽度の右側彎あり, 圧迫骨折なし(図1).

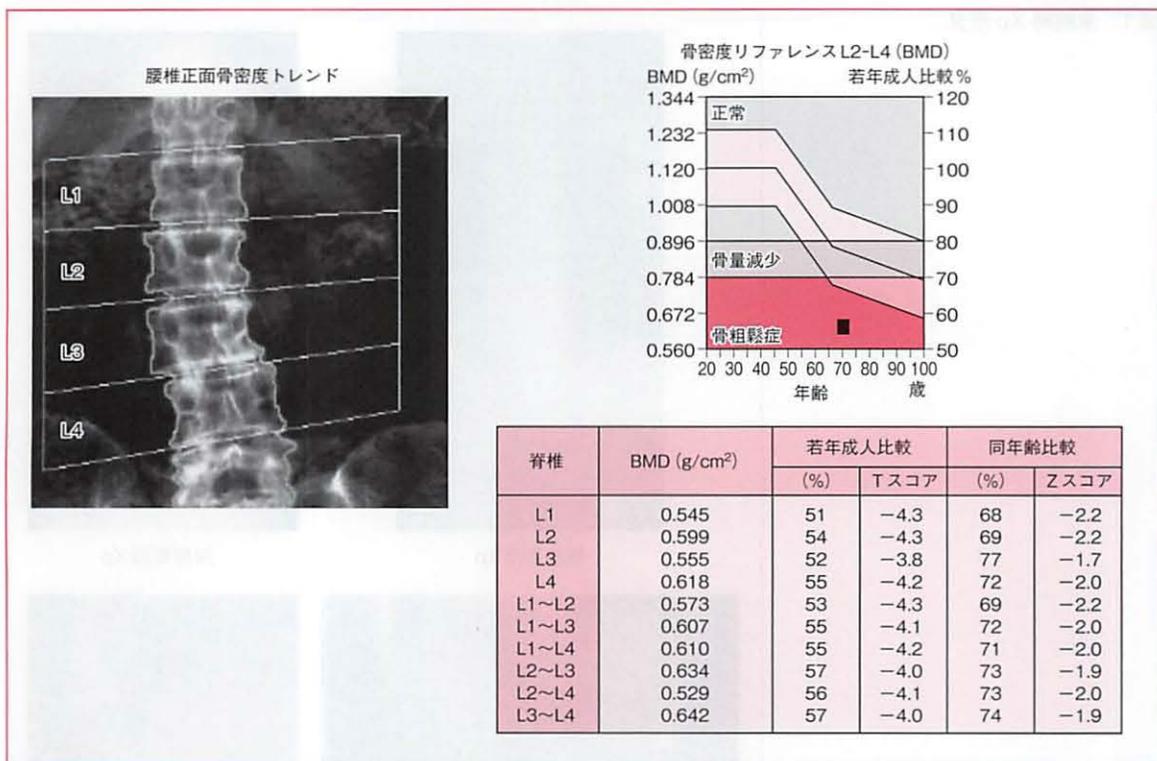


図2 来院時のDXA法による骨密度測定

骨密度測定

本症例は、健康診断にて骨量低下を示唆されて来院した70歳女性である。骨粗鬆症を疑い、精査が必要と考えられた。

骨粗鬆症は、「低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患」と定義される。すなわち、基本的には無症状である。症状がないために約1,280万人の骨粗鬆症患者がいると推定される中¹⁾、実際に検査を受け治療を受けているのは、2割程度とされている。すなわち、8割程度は無治療であり、骨脆弱化による骨折のリスクをそのまま抱えていることになる。そのため、予防医学・抗加齢医学の観点から、無症状のうちに骨粗鬆症のチェックを受け、必要であれば治療することによって、将来的な骨の健康を保つことが重要と考えられる。

本症例も無症状であるが、骨脆弱性に伴う将来的な骨折の予防を目的とし、骨密度の評価を行った。骨密度の測定方法として、第二中手骨のX線写真を用いるMicroDensitometry (MD)法、超音波で踵骨の伝搬速度・減衰係数をみるQuantitative UltraSound (QUS)法、二種のエネルギーのX線に対する吸収率を測定して骨密度を計算するDual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)法がある。健康診断においては、しばしば簡便なQUS法が用いられるが、誤差が大きく、温度による影響を受け、骨密度を100%反映していない(一部骨質を評価している可能性も示唆されている)ことがあり、骨粗鬆症の診断には用いられない。骨密度の診断には、より精度の高いDXA法が推奨される。実際に、QUS法では、DXA法により診断した骨粗鬆症に対して、報告によりバラつきはあるものの、感度79~93%、特異度28~90%の診

断と報告されている²⁾。本症例においても、より正確な DXA 法による骨密度測定を施行した結果、腰椎(L2~L4)の骨密度が YAM56% と低下を認めた(図 2)。

骨粗鬆症の診断

2012 年改訂ガイドライン上の診断基準では、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 3 条件のいずれかを満たす場合に原発性骨粗鬆症と診断される。

- ① 椎体骨折または大腿骨近位部の脆弱性骨折がある場合。
 - ② その他の脆弱性骨折があり、骨密度が YAM の 80% 未満の場合。
 - ③ 脆弱性骨折はないが、骨密度が YAM の 70% 以下または -2.5 SD 以下の場合。
- (YAM: 若年成人平均値…腰椎では 20~44 歳、大腿骨近位部では 20~29 歳)

本症例は、上記の③にあたり、骨粗鬆症と診断した。

また、骨粗鬆症には、加齢・閉経・妊娠などが原因にて発症する原発性骨粗鬆症のほか、続発性骨粗鬆症がある。続発性である場合には、原疾患に対するアセスメントや治療が必要となるため、骨粗鬆症と診断された際には、これらのスクリーニングが必要となる。続発性骨粗鬆症の原因としては、表 1 にあげるものがある。

本症例においては、続発性骨粗鬆症を示唆する所見は認めず、閉経・加齢に伴う原発性骨粗鬆症と診断した。

骨代謝マーカの測定

本症例の骨代謝状況を確認し、適切な治療を行うために、骨代謝マーカを測定した。骨代謝マーカには、骨形成マーカ・骨吸収マーカ・骨マトリックス関連マーカがある。骨代謝マーカ測定の意味としては、骨代謝の状

表 1 続発性骨粗鬆症の原因

- 1) 内分泌性(副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、甲状腺機能亢進症、性腺機能不全など)
- 2) 栄養性(胃切除後、神経性食欲不振症、吸収不良症候群、ビタミン C 欠乏症、ビタミン A 過剰症、ビタミン D 過剰症など)
- 3) 薬物(ステロイド薬、抗けいれん薬、ワルファリン、性ホルモン低下療法治療薬、SSRI、メトトレキサート、ヘパリンなど)
- 4) 不動性(臥床安静、対麻痺、廃用症候群、宇宙旅行、骨折後など)
- 5) 先天性(骨形成不全症、マルファン症候群など)
- 6) その他(糖尿病、関節リウマチ、アルコール多飲、慢性腎臓病、肺疾患など)

表 2 保険診療上適応のある骨代謝マーカ

- ① 骨吸収マーカ
 - 血清・尿 NTX (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)
 - 血清・尿 CTX (I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)
 - 尿 DPD (デオキシピリジノリン)
 - 血清 TRACP-5b (酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ)
- ② 骨形成マーカ
 - 血清 BAP (アルカリホスファターゼ)
 - 血清 P1NP (I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド)
- ③ 骨マトリックス関連マーカ
 - 血清 ucOC (低カルボキシル化オステオカルシン)

態を評価することによってより適切な骨粗鬆症治療薬を選択できると同時に、治療開始前にマーカを測定し治療後と比較することによって治療効果を判定することが可能となる。保険診療上適応のある骨代謝マーカとしては、表 2 にあげるものがある。そのほか、血中・尿中のカルシウム値も測定が必要である。

本症例においては、尿 NTX 49.7 nmolBCE/mmol・Cre、血清 TRACP-5b 426 mU/dl と骨吸収マーカは高値であり、血清 BAP 18.1 µg/l と骨形成マーカも高値であった。そのほか、ビタミン K 不足の指標となる血清 ucOC やカルシウム値異常は認めなかった。以上の結果より、本症例は高回転型の骨粗鬆症であり、治療としては骨吸収抑制薬が適当であると判断された。

表3 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 | 大腿骨近位部骨折 |
|-------------------------|----------------|-----|------|-------|----------|
| 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 ₃ 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 ₂ 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 | イブリフラボン | 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)

グレードA: 行うよう強く勧められる

グレードB: 行うよう勧められる

グレードC: 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

グレードD: 行わないよう勧められる

(文献3), p.126, 表より引用)

骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症の治療薬は、2011年版ガイドライン³⁾に記載されている薬剤が中心になる(表3)。その中で、本症例において推奨される骨吸収抑制作用のある薬剤としては、ビスホスホネート・SERM・エルデカルシトール(活性型ビタミンD₃)がある。中でも、エビデンスレベルの高い薬剤であるビスホスホネートを本症例には選択した。ビスホスホネート製剤には、連日内服、1週に1度内服、4週(または1ヵ月)に1度内服の製剤があるが、アドヒアランスの観点より、4週に1度の内服で済むミノドロン酸50mgを内服とした(ミノドロン酸に関して、

図3のガイドライン上、非大腿骨骨折および大腿骨近位部骨折予防のエビデンスレベルはグレードCとなっているが、まだ大規模なスタディの結果が出ていないためであり、今後アレンドロン酸・リセドロン酸と同様の結果が出てくることが期待されている)。

1年の治療の後、骨密度および骨代謝マーカーによる効果判定を行った。結果、腰椎(L2~L4)の骨密度は、56%→64%と改善を認めた(図3)。また、尿NTX<9.0nmolBCE/mmol・Cre、血清TRACP-5b 154mU/dlと骨吸収マーカーの低下を認め、血清BAP 9.1μg/lと骨形成マーカーも二次的に低下を認めた。今後も、骨折予防の観点から、ミノドロン酸

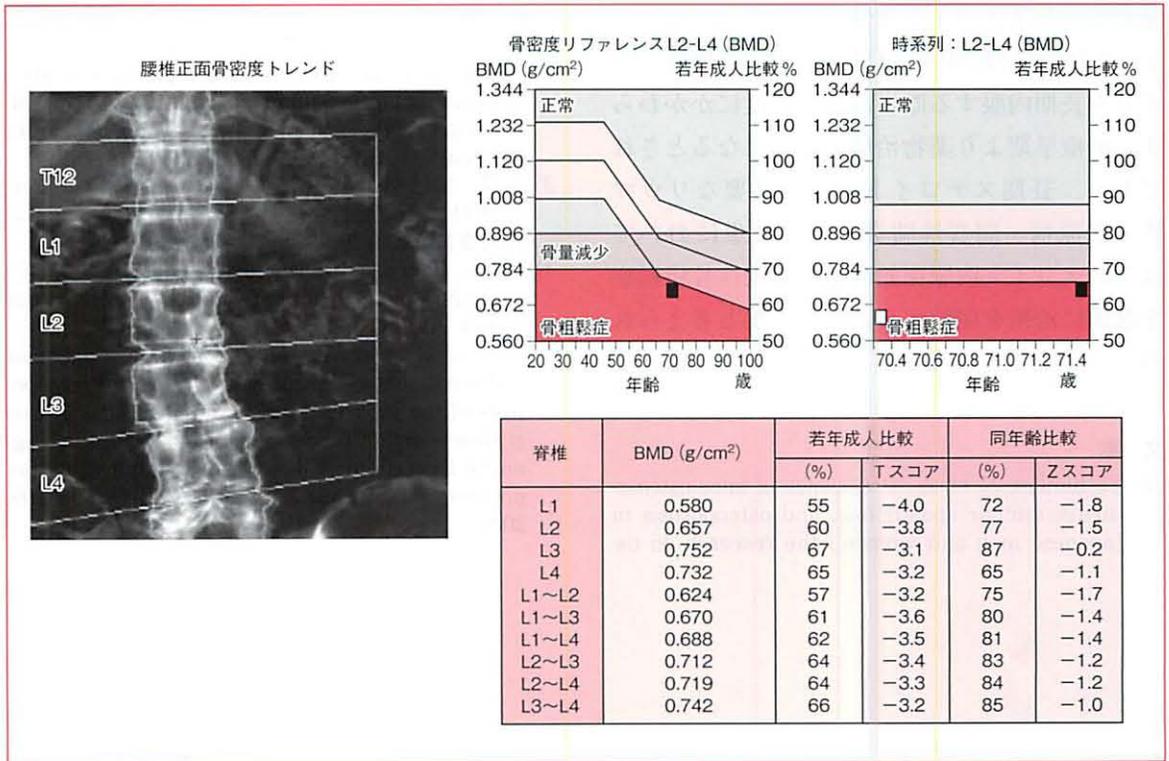


図3 治療後の効果判定

50 mg/4 weeks 内服を継続とした。

また、2013年には新規の分子標的薬として抗RANKL抗体であるデノスマブが日本でも発売となった。強力な骨吸収抑制・骨密度上昇作用が示されており、患者に応じた治療調整の幅が広がってきている。

骨粗鬆症の疫学と意義

骨粗鬆症は、日本におけるコホート研究において、高い有病率が示された。腰椎L2~L4の骨密度にて診断される骨粗鬆症の有病率は、40歳以上では男性3.4%、女性19.2%であり、特に女性においては、13.5% (60~69歳)、29.8% (70~79歳)、43.8% (80歳以上)と、老化に伴いさらに高有病率を示すことが示された¹⁾。一方、2007年のわが国の集計において、年間大腿骨近位部骨折発生数は14万8,100人(男性3万1,300人、女性11万6,800人)と多く、1980

年代と比較しても年齢・人口あたりの骨折率も上昇傾向にあることが示されている⁴⁾。また、高齢者寝たきりの原因疾患として、脳血管障害につぐ2番目の原因疾患として転倒・骨折が示されている。そのために、骨折後に気づくのではなく、骨折前の無症状うちに、将来的な骨折予防を目的とし骨粗鬆症を診断して治療介入してゆくことが、抗加齢・予防医学の観点からも、健康長寿にとって重要であると考えられる。

ステロイドによる続発性骨粗鬆症

そのほか、臨床においてしばしば遭遇するのは、ステロイド長期内服による続発性骨粗鬆症である。ステロイド長期内服患者の約50%が骨粗鬆症を発症するとされ、ステロイド内服による急激な骨密度低下と、骨質の悪化によって、骨脆弱性をきたす。そのため、2004年に

発表されたステロイド性骨粗鬆症のガイドライン⁵⁾においては、PSL換算5mg以上のステロイドを長期内服する際には、骨密度にかかわらず、治療早期より薬物治療の適応になるとされており、長期ステロイド内服の必要なリウマチ・膠原病・間質性肺炎などの疾患においては、ステロイド内服開始時より薬剤性骨粗鬆症を念頭に治療を開始することが重要と考えられる。

文 献

- 1) Yoshimura, N. et al. : Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women : the research on os-

- teoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 27 (5) : 620-628, 2009
- 2) Flöter, M. et al. : Review of comparative studies between bone densitometry and quantitative ultrasound of the calcaneus in osteoporosis. Acta Reumatol Port 36 (4) : 327-335, 2011
- 3) 折茂 肇ほか : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版, 2011
- 4) Orimo, H. et al. : Hip fracture incidence in Japan : estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. Arch Osteoporos 4 (1) : 71-77, 2009
- 5) Nawata, H. et al. : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. J Bone Miner Metab 23 (2) : 105-109, 2005

違法コピーに注意!!

そのコピーは大丈夫ですか?

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか? 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第30、31条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です!

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp

JMPA 一般社団法人
日本医書出版協会

不正なコピーは

許さない!

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法?」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会
<http://www2.accsjp.or.jp/>