

骨粗鬆症の 予防と治療

社会の超高齢化が進む中、高齢者のADL・QOLを損なう

骨粗鬆症性骨折予防の重要性はますます高まっている。

薬剤の適正使用とそれを支える栄養指導、運動指導の充実に向け、

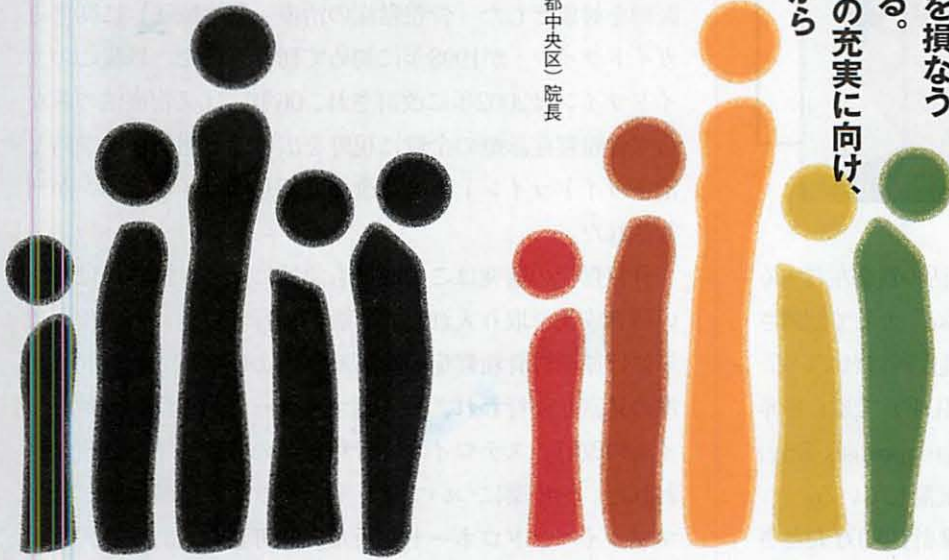
この春に出されるガイドラインの改訂のポイント*から

検診のあり方、早期治療や予防対策まで

いま知っておくべき

骨粗鬆症の最新情報をお伝えする。

企画監修 折茂 肇 Ⅱ 医療法人財団健康院理事長 / 健康院クリニック(東京都中央区) 院長



P18

「骨粗鬆症の予防
と治療ガイドライン」
改訂のポイント

折茂 肇

医療法人財団健康院
理事長 /
健康院クリニック(東京都中
央区) 院長

P19

骨粗鬆症の予防と
検診

細井孝之

医療法人財団健康院
健康院クリニック(東京都中
央区) 副院長 /
予防医療研究所 所長

P21

骨粗鬆症治療に
おける薬剤選択

宗圓 聡

近畿大学医学部奈良病院
整形外科・リウマチ科 教授

P25

骨粗鬆症と
栄養

田中 清

京都女子大学家政学部
食物栄養学科 教授

桑原晶子

大阪樟蔭女子大学健康栄養
学部健康栄養学科 准教授

P27

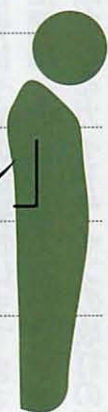
骨粗鬆症に関する
全国調査から見た
予防対策

伊木雅之

近畿大学医学部
公衆衛生学 教授

*本特集内における「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」の数値は2015年4月15日現在のものであり、同ガイドライン発行時には変更の可能性があります。

「骨粗鬆症の 予防と 治療ガイドライン」 改訂のポイント



▶折茂 肇

医療法人財団健康院
理事長／
健康院クリニック
(東京都中央区) 院長



骨粗鬆症は、世界中で増加しており、生活の質を左右する疾患、いわゆる“Global Burden of Disease”として認識され、治療の普及とともに予防啓発の重要性が叫ばれている。1998年に設立された国際骨粗鬆症財団（IOF）では、毎年10月20日を世界骨粗鬆症デー（World Osteoporosis Day）と定め、骨粗鬆症の啓発活動を全世界で展開している。

日本においては、骨粗鬆症の患者は推計1280万人とされ、高齢化の進展により、今後急速に増加すると予想される。女性患者が男性患者の3倍以上と多く、女性では50歳前後から骨量が急速に低下し、50歳以上の女性の約3分の1は骨粗鬆症に罹患していると言われている。

骨粗鬆症による骨折は、高齢者の介護が必要となる主な原因の一つで、健康寿命を延ばすためにも骨粗鬆症の予防対策は急務で、骨粗鬆症予防の重要性についてもっと社会全体の目が向けられるよう、メディアを通じた情報提供が必要である。

日本では、骨の健康や骨粗鬆症についての知識や理解が不十分で、「骨の健康を自分で守る」という意識が低く、骨粗鬆症を生活習慣病として捉え、予防するための生活習慣が実践されていない。

骨粗鬆症は、早期発見すれば治療が可能であり、日常生活習慣の改善によって予防できる疾患である。まずは「骨密度（BMD）を測定し、自分の骨の状態を知ること」からスタートし、これまでの生活習慣を見直し正しい生活習慣を実践する心がけが大切である。

日常生活の中でできる骨粗鬆症の予防のポイントは、「栄養」「運動」「日光」の三つ。栄養では、カルシウムの摂取（できるだけ食品から摂取することが望ましい）と、骨に対して適度な負荷のかかる運動、日光に当たることによりビタミンDの生成を高めることが必要である。

医師の中には骨粗鬆症は単なる「骨の老化現象」であり病気ではないと考えている人が少なからずいる。骨粗鬆症は骨の「病的老化」で明らかな病気であり、骨折は骨が脆くなるために起こる合併症である。わが国ではこのような医師を対象とした「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン」が1998年に初めて刊行された。以後このガイドラインは2002年に改訂され、06年には薬物療法のみならず骨粗鬆症診療の全般に視野を広げ「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」と名を改めて新しいガイドラインが刊行された。

骨粗鬆症の研究はこの間にも急速に進み、11年には新しい研究成果を取り入れた改訂版が刊行された。その後、12年には原発性骨粗鬆症の診断基準および椎体骨折の評価基準の見直しが行われ、骨代謝マーカーの適正使用ガイドラインの改訂、ステロイド性骨粗鬆症の診断基準の設定が行われた。治療薬については、テリパラチド酢酸塩、デノスマブ、イバンドロネートが新たに認可された。生活習慣病に関連した骨粗鬆症についての啓発も必要と考えられ、看護、介護、リハビリなどのコメディカルからなるチーム医療体制の構築——骨粗鬆症リエゾンサービス[®]——が創設された。これらの新しい事項について記載することが、2015年版ガイドラインの主なポイントである。

ガイドラインも時代の動きに呼応して新しい研究成果を取り入れ進歩しつつある。

本ガイドライン作成の目的はこれまでに蓄積されたエビデンスを客観的な立場に立って整理し、骨粗鬆症診療の一助とすることにあり、一定の基準を作り医師の診療を拘束することではない。大切なことは医師が最新のエビデンスに基づいて一人ひとりの患者に最適な治療をすることなのである。

骨粗鬆症の 予防と検診



▶ 細井孝之

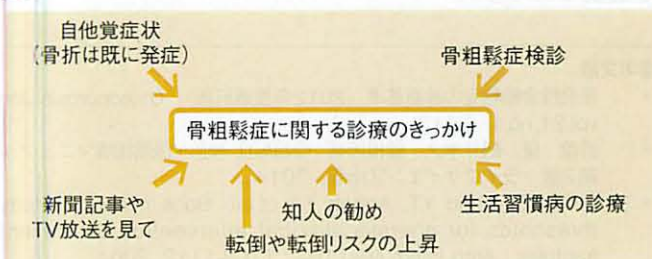
医療法人財団健康院
健康院クリニック（東京
都中央区）副院長／
予防医療研究所 所長



骨粗鬆症の予防と治療における進歩、特に薬物療法における近年の進歩には目覚ましいものがあり、骨折予防をエンドポイントに置いた薬剤の開発と実用化は今もなお進展している。一方、1300万人にも達すると考えられているわが国の骨粗鬆症患者のうち、骨粗鬆症治療薬を処方されている割合は20%から30%の間であることが推定されており、すぐれた薬剤の恩恵に十分浴していないことがうかがわれる。

骨粗鬆症はその合併症である骨折が発症するまでは何らの自覚症状がなく、骨折発症を未然に防ぐためにはなんらかの「きっかけ」が必要である（図1）。生活習慣病における骨折リスクや転倒リスクに関する啓発を介した骨粗鬆

図1



症診療の始まりも期待されるが、それらのアプローチは緒に就いたばかりと言える。一方、わが国の骨粗鬆症検診はその前身も含めると20年あまりの歴史を持ち、本症の予防啓発や早期発見を目的とする事業であるが、いまだ受診率は低く、多くの課題が残っている。

わが国における骨粗鬆症検診の歴史

現在の骨粗鬆症検診は健康増進法のもとで行われており、主体は市町村である。歴史的には、昭和から平成へと移る前後の「寝たきり老人ゼロ作戦」の展開を背景として、平成2年に老人保健事業における健康教育の中で重点健康教育として「骨粗しょう症予防健康教育」が追加されたところにさかのぼることができる。その後、平成6年から8年には「婦人の健康づくり推進事業」の一環として骨粗鬆症検診が実施され、平成7年度からは老人保健事業における総合健康診査の一つとして「骨粗鬆症検診」が追加された。平成12年度には40歳と50歳を対象とする節目検診として骨粗鬆症検診は独立し、さらに平成17年度には対象年齢が40、45、50、55、60、65および70歳に拡大され、受診者数も増加した（図2）。平成20年度には老人保健法が「高齢者の医療の確保に関する法律」に全面改正されたことに伴い、骨粗鬆症検診は健康増進法に基づき市町村が実施する健康増進事業に衣替えされた。

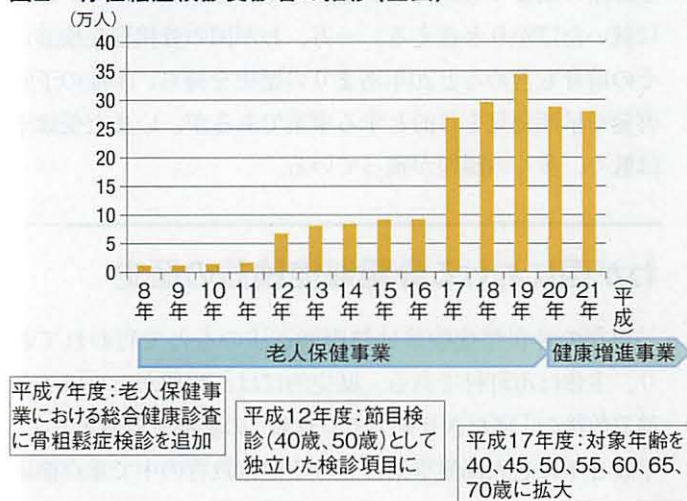
この間、骨粗鬆症財団ならびに日本骨粗鬆症学会は骨粗鬆症検診に関する調査研究を随時行い、骨粗鬆症検診の実施をサポートする資料としてマニュアル等の作成・出版を行ってきた。

骨粗鬆症検診の方法について

骨粗鬆症は他の生活習慣病と同様に、複数の遺伝的な素因と生活習慣因子がその発症に関与する多因子疾患の一つである。多くの発症要因は加齢・性・家族歴などの除去し得ない因子と、運動習慣・食事摂取などの除去し得る因子に区別される。これらの中でも特に加齢と性差の影響が大きいことは骨粗鬆症の特徴である。

すなわち、成長期における骨量の増加、中年期以降の骨量減少、そして中高年期の骨折リスクの上昇といった時間軸と、閉経に伴う急激な骨量減少という性差が骨粗鬆症予

図2 骨粗鬆症検診受診者の推移(全国)



防におけるポイントとなる。

現在の骨粗鬆症検診は40歳からの節目検診であり、問診と骨量測定からなっている(図2)。このシステムは疾病の予防対策を大きくハイリスクアプローチとポピュレーションアプローチに分けて考えた場合、ハイリスクアプローチがとられていることを意味する。すなわち、予備群や罹患者を見いだし、食事や運動の指導を行い、必要に応じて医療機関受診を勧める事業である。一方、成長期の男女に骨の健康を啓発し、偏りのない栄養摂取と適度な運動によって最大骨量をなるべく高めるためには、より広い啓発活動を中心とするポピュレーションアプローチが必要であろう。

また、広く行われている後期高齢者健康診査や特定健康診査における質問項目として、身長の下や四肢の骨折の既往、転倒履歴、などを加えることも骨折予防のチャンスを広げる手立てになろう。

骨粗鬆症検診における骨量の判定基準と骨粗鬆症の診断基準

骨粗鬆症検診での骨量測定の結果は「要精検」「要指導」「異常なし」のいずれかに判定されるが骨粗鬆症の診断を行っているのではない。「原発性骨粗鬆症の診断基準」^{*1}では若年成人平均値(young adult mean、以下YAM値)の70%未満を「骨粗鬆症」としているのに対し、骨粗鬆症検診ではYAM値の80%未満を「要精検」としている^{*2}。

このように診断基準と検診における要精検のカットオフ値に差が設けられている理由の一つは、検診で用いられる

ことが多い骨量測定が、踵骨の超音波法や橈骨の二重エネルギー X線吸収法(DXA)などによる末梢骨で行われることが多いため、“golden standard”である腰椎や大腿骨近位部といった躯幹骨の測定結果と必ずしも一致しないことから、“false negative”を極力避ける意味もあると考えられる。

また、Sirisら^{*3}は骨密度測定の結果、骨粗鬆症とされた群の骨折率は骨量減少とされた群より高いが、骨量減少とされた群の絶対数が骨粗鬆症とされた群より多いことから、骨折発生数は骨量減少とされた群が多いことを報告した。このことから骨量減少者をスクリーニングする価値があると考えられる。さらに、骨量減少でも骨粗鬆症と同様かそれ以上の骨折リスクを有する場合には薬物治療を行うことが「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」以来勧められており、この点からも骨粗鬆症検診におけるカットオフ値をYAM値の80%とすることは理に適っていると言える。

2012年度版の「原発性骨粗鬆症の診断基準」においては、脆弱性骨折のうち、とくに椎体骨折か大腿骨近位部骨折を既に起こしている場合には、骨密度測定値の結果を問わず骨粗鬆症の診断を下すことになった。これらの骨折については医療面接での情報収集や、身長低下、脊柱の変形(後弯)などの身体所見が重要な情報となる。この情報収集は二次骨折の予防に重要な事項として、検診事業の中でも明確に捉えていくべきであろう。

今後の課題

骨粗鬆症の早期発見と早期治療、さらには骨折予防による要介護状態の予防には、骨粗鬆症検診のさらなる充実と効率化が一つの突破口につながると思われる。ハイリスクアプローチとポピュレーションアプローチのそれぞれが持つ特徴を生かして、年齢層ごとに重点を変えるなどの工夫が必要であろう。

参考文献

- *1 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)、Osteoporosis Jpn vol.21 no.1、2013
- *2 折茂 肇、細井孝之、曾根照喜:骨粗鬆症 検診・保健指導マニュアル 第2版:ライフサイエンス出版、2014
- *3 Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al: Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures: Arch Intern Med 164: 1108-1112,2004

骨粗鬆症治療に おける 薬剤選択

▶ 宗圓 聰

近畿大学医学部奈良病院
整形外科・リウマチ科 教授



原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

図1に原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準を示す。五つの対象症例に対しては薬物治療を開始することがわが国の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」により勧められている。

各種骨粗鬆症における 治療薬の骨折予防のエビデンス

表に主な骨粗鬆症治療薬（少なくとも閉経後骨粗鬆症において明確な椎体骨折抑制効果が確認されている薬剤）の各種骨粗鬆症における骨折抑制効果のエビデンスを示す。閉経後骨粗鬆症においてすべての骨折種に対する明確な骨折抑制効果がそろっているのは、アレンドロン酸、リセドロン酸、デノスマブである。男性骨粗鬆症において明確な椎体骨折抑制効果が示されているのは、アレンドロン酸、リセドロン酸、遺伝子組換えテリパラチドであり、ステロイド性骨粗鬆症において明確な椎体骨折抑制効果が示されているのはこれら3剤とイバンドロネートである。

ステロイド性骨粗鬆症の治療

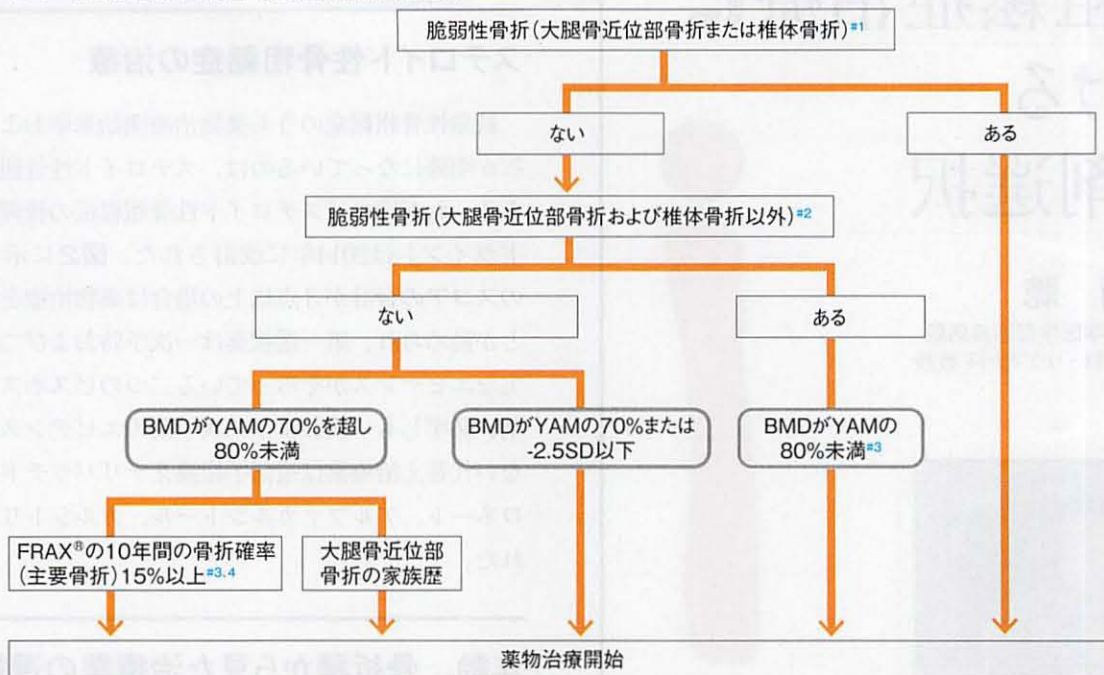
続発性骨粗鬆症のうち薬物治療開始基準および薬剤の選択が明確になっているのは、ステロイド性骨粗鬆症のみである。わが国の「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン」は2014年に改訂された。図2に示す危険因子のスコアの合計が3点以上の場合には薬物治療を開始することが勧められ、第一選択薬は一次予防および二次予防の確実なエビデンスがそろっている二つのビスホスホネート製剤、必ずしも一次および二次予防のエビデンスが明確ではない代替治療薬は遺伝子組換えテリパラチド、イバンドロネート、アルファカルシドール、カルシトリオールとされた。

年齢、骨折種から見た治療薬の選択

骨粗鬆症に伴う骨折のうち、椎体骨折と大腿骨近位部骨折はさらなる骨折を起こすリスクが高く、日常生活動作や生活の質に及ぼす影響も強く、年齢と無関係に生命予後を悪化させることから骨粗鬆症治療に際して予防すべき重要な骨折である。椎体骨折は全年齢で最も頻度が高く、大腿骨近位部骨折は70歳以降に発生が増加する（図3）。

50歳までは主にステロイド性骨粗鬆症が治療対象となることが多く、先のガイドラインで勧められている薬剤の選択が望まれる。一方、70歳以降で大腿骨近位部骨折を抑制する目的で選択すべき薬剤は閉経後骨粗鬆症においてそのエビデンスを有するビスホスホネート製剤、デノスマブと言える。50歳から70歳までの例に対してもこれらの薬剤は有用であるが、長期使用に伴う顎骨壊死、非定型大腿骨骨折などのまれではあるものの有害事象が指摘されており、椎体骨折を抑制する確実なエビデンスを有するSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）、活性型ビタミンD₃製剤であるエルデカルシトールを選択することが勧められる。テリパラチドは強力に椎体骨折を抑制できるが、高価で骨折の危険性の高い場合のみ使用可能で投与期間は1年半から2年に限られるとともに、大腿骨近位部骨折に関する明確な抑制効果は確認されていない。テリパラチド使用後は骨密度（BMD）に関するデータしかないが、ビスホスホネート、デノスマブ、SERMへの変更の有用性

図1 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準



- #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、下腿骨折または肋骨骨折をさす。
- #3: 75歳未満で適用する。また、50歳代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。
- #4: 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®の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、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、これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。

「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から引用・改変

表 主な骨粗鬆症治療薬の各種骨粗鬆症における骨折抑制効果のエビデンス

薬剤	閉経後骨粗鬆症			男性骨粗鬆症	ステロイド性骨粗鬆症
	椎体	非椎体	大腿骨近位部	椎体	椎体
アレンドロン酸	+	+	+	+	+
リセドロン酸	+	+	+	+	+
ミノドロロン酸	+	NA	NA	NA	NA
イバンドロネート	+	±	NA	NA	+
ラロキシフェン	+	±	ND	NA	NA
バゼドキシフェン	+	±	NA	NA	NA
遺伝子組換えテリパラチド	+	+	NA	+	+
テリパラチド酢酸塩	+	NA	NA	NA	NA
デノスマブ	+	+	+	NA	NA
エルデカルシトール*	+	±	NA	NA	NA

+: 一次評価で効果あり, ±: 一次評価では有意差はないがpost hoc subgroup analysisまたはメタ解析で効果あり, NA: 検討せず, ND: プラセボと有意差なし
 *プラセボ対照ではなくアルファカルシドールとの比較

(筆者作成)

図2 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン(2014年改訂版)

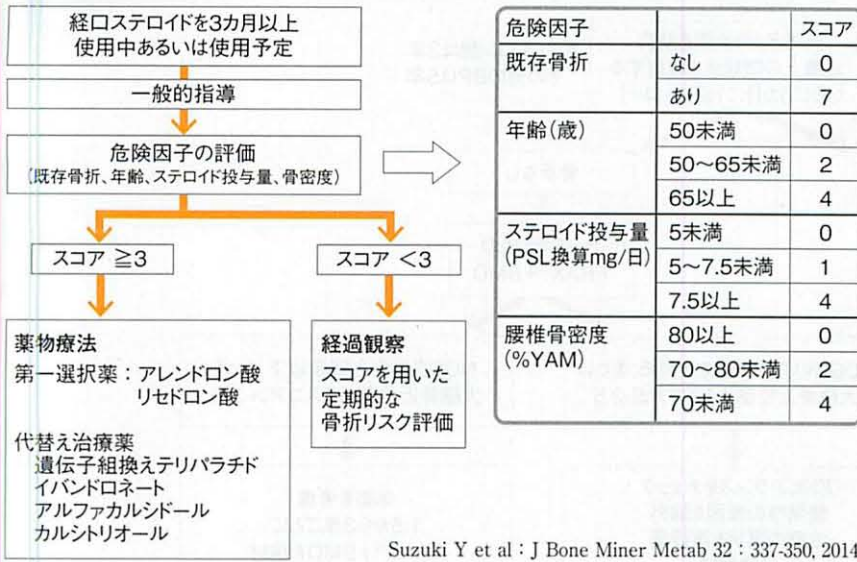
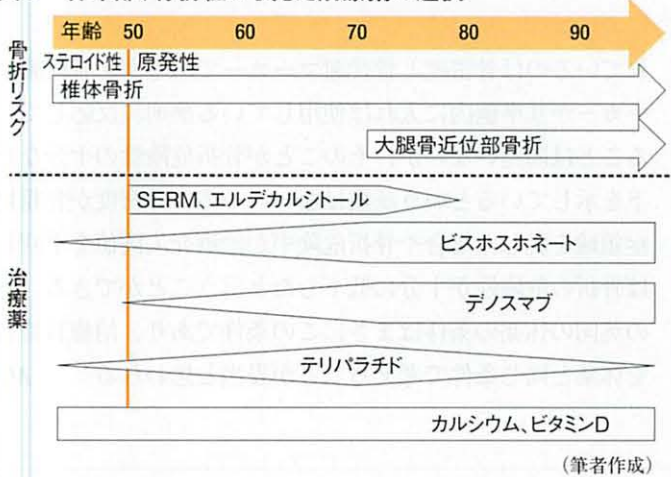


図3 各年齢、骨折種から見た治療薬の選択



が示されている。

ほとんどすべての骨粗鬆症治療薬の臨床試験においてはカルシウムとビタミンDを充足させた条件下で有効性を検討しており、これらの併用も基礎治療として重要と言える。

治療効果の判定

治療効果の判定には骨代謝マーカーや骨密度が利用できる。薬剤の中で、骨吸収抑制薬については骨吸収マーカーが低下すれば有効、骨形成促進薬については骨形成マーカーが上昇すれば有効と判定でき、いずれも投与1カ月程度で効果判定は可能である。骨密度については、その増加が

確実に得られるのは一般的に薬剤を開始して6カ月以降とされる。ほとんどの薬剤で腰椎の骨密度が最も増加しやすく、大腿骨近位部が次いで増加しやすいが、他の部位では増加しにくいことが知られている。

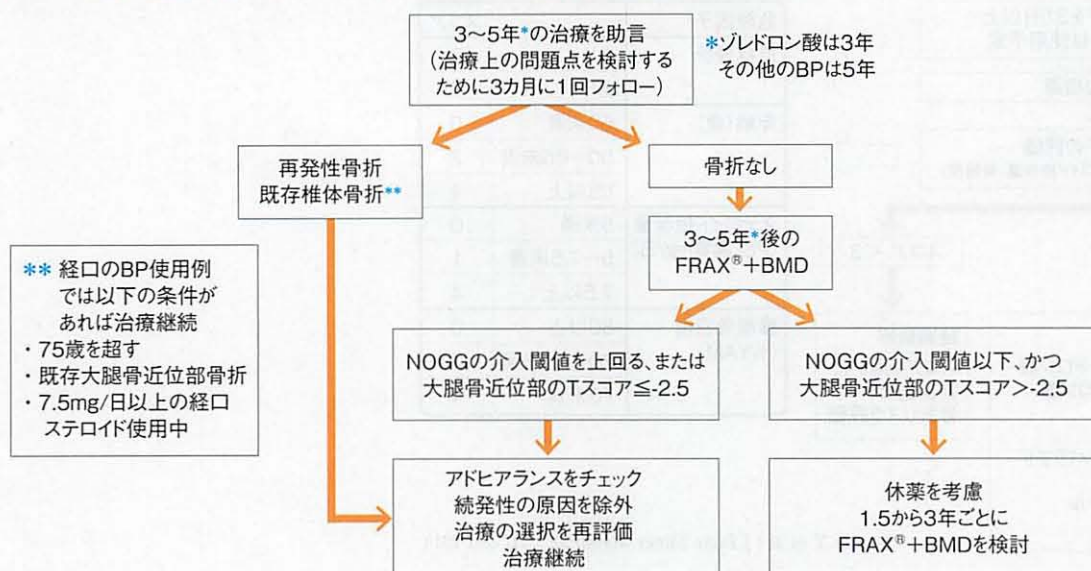
ビスホスホネート製剤の長期投与について

ビスホスホネート製剤とデノスマブには長期投与に伴ってまれではあるものの顎骨壊死や非定型大腿骨骨折といった有害事象が指摘されている。FDA(米国食品医薬品局)は2013年4月にビスホスホネートの添付文書を改訂し、「最適な使用期間は決定されなかったものの、ビスホスホネートで治療中のすべての患者は治療継続の必要性を定期的に評価されなければならない。骨折リスクの低い患者は3~5年の使用の後、休薬を考慮すべきである」と記載された。ただし、休薬した場合は定期的に骨折リスクの再評価を行うことが勧められている。

具体的なビスホスホネートの休薬条件

具体的な休薬条件についての考え方が複数示されているが、共通するのは、既存骨折がなく大腿骨近位部の骨密度が骨粗鬆症領域を脱すれば休薬するという考え方である。英国では、さらにFRAX®の骨折危険率が介入閾値以下に

図4 UK National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 によるビスホスホネート (BP) 製剤の休薬に関する提唱



Compston J et al : Maturitas 75 : 392-396, 2013

なる条件も追加されている (図4)。

骨粗鬆症の治療目標

高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症、関節リウマチなど様々な疾患の治療目標が設定されている。現在米国骨代謝学会を中心とするタスクフォースにおいて治療目標値の設定に関する検討が行われている。現在治療効果の判定に用いら

れているのは骨密度と骨代謝マーカーであるが、骨代謝マーカーが基準値内に入れば使用している薬剤に反応していることは間違いがないが、そのことが骨折危険性の十分な低下を示しているという証拠はない。一方、骨密度が骨粗鬆症領域を脱した場合や骨折危険率が治療介入閾値を下回れば骨折の危険性が十分に低下したとすることができる。先の英国の休薬の条件はまさにこの条件であり、治療目標値を休薬と同じ条件で考えることが妥当と思われる。 **MA**

ASAHI
Medical

information

投稿募集 ふるってご参加ください!

投稿先 E-mailの場合: medical@asahi.com

郵送の場合: 〒104-8011 東京都中央区築地5-3-2 朝日新聞社 企画事業本部「メディカル朝日」編集

※採用させていただいた方には、薄謝を進呈いたします。採用の場合は連絡を差し上げます。

写真など、お送りいただいたものの返却はできません。ご了承ください。

■本音に迫る 医見×異見

医学・医療に関する日常の疑問や提言などを、本音で迫る欄です。インフォームド・コンセント、セカンドオピニオン、保険審査、医療改革、介護、病院経営、薬剤、医療器具、看護など、実に様々な面で問題を抱えていることでしょう。医師、看護師、病院経営者、コメディカルの方々からの意見・提案などをお待ちしております。原稿は、1700字以内でお書きください。匿名ご希望の有無にかかわらず、ご連絡先を明記ください。



骨粗鬆症と 栄養



▶ 田中 清 (写真)

京都女子大学家政学部
食物栄養学科 教授

▶ 栗原晶子

大阪樟蔭女子大学
健康栄養学部
健康栄養学科 准教授



骨粗鬆症におけるビタミンDの重要性

骨の栄養は決してカルシウムだけではなく、近年ビタミンDが重要であることが注目されており、本稿ではビタミンDを中心に述べる。ビタミンD欠乏者は世界的にも頻度が極めて高いことが注目されており、海外ではpandemicであるとまで書かれている。ビタミンに関しては、欠乏(deficiency)と不足(insufficiency)という言葉が使い分けられる。欠乏は重症のものであり、ビタミンB₁欠乏による脚気、ビタミンC欠乏による壊血病のような、古典的欠乏症を起こす。骨はコラーゲンを中心とした蛋白質の枠組みのうえに、リン酸カルシウムが沈着してできる(骨の石灰化)。ビタミンDの最も基本的な役割は、腸管からのカルシウム・リン吸収促進であり、このためビタミンD欠乏の結果、石灰化障害であるクル病・骨軟化症が起こる。しかしこれより軽度のビタミンD不足であっても、負のカルシウムバランスを介して、骨折のリスクを増大させる。

当然のことだが、欠乏を回避するだけなら少量のビタミンDで十分であるが、不足対策も考えると、多くの量が必

要となる。日本人の食事摂取基準(以下、摂取基準)におけるビタミンDの目安量は以前には2.5 μ g(100IU)/日であり、これは欠乏対策だけを考えたものであった。徐々に不足のことも意識されるようになってきたが、最新の摂取基準2015年版においても成人の目安量は5.5 μ g(220IU)/日である。一方「骨粗鬆症の予防と治療とガイドライン」における評価と推奨では、ビタミンD(600~800IU;15~20 μ g)、と述べられており、随分異なっている(表)。

摂取基準の対象は基本的には健康人である。摂取基準2015年版では疾患の重症化予防という観点も取り入れられてきたが、明確に疾患を持つ例は、その疾患のガイドラインに従うこととされており、ビタミンDの目安量は骨折予防に基づいたものではないので、骨粗鬆症患者の診療においては、ガイドラインの数字に従うのが妥当であろう。

ビタミンD不足の危険因子・ ビタミンD栄養状態の指標

ビタミンは本来体内で合成できず、食事から摂取する必要のあるものであるが、ビタミンDは食品(特に脂質の豊富な魚に多い)の他、紫外線の作用下に、皮膚でも相当量産生されるという特徴があり、ビタミンD栄養状態の最も重要な規定因子は、魚の摂取と日照量である。高齢者では皮膚でのビタミンD産生能も低下していることもあり、外出機会の乏しい高齢者は特にリスクが高い。海外ではビタミンD介入による骨折抑制効果が示されている(図)。

なおビタミンDのもう一つの重要な特徴は代謝である。ビタミンDは肝臓で25(OH)D、次いで腎臓で活性型である1,25(OH)₂Dに代謝される。1,25(OH)₂Dは核受容体を介して、種々の遺伝子発現を制御するホルモンであり、その血中濃度は厳密に調節されており、ビタミンD欠乏・不足状態でも、血中1,25(OH)₂Dは低下しない。ビタミンD栄養状態の最も良い指標は血中25(OH)Dであるが、現時点では保険収載されていない(収載検討中)。なお1,25(OH)₂Dは保険収載されていることから、学会でも「血中1,25(OH)₂D濃度低下が見られず、本症例のビタミンD欠乏は否定され…」というような、誤った発表が散見され、注意を要する。

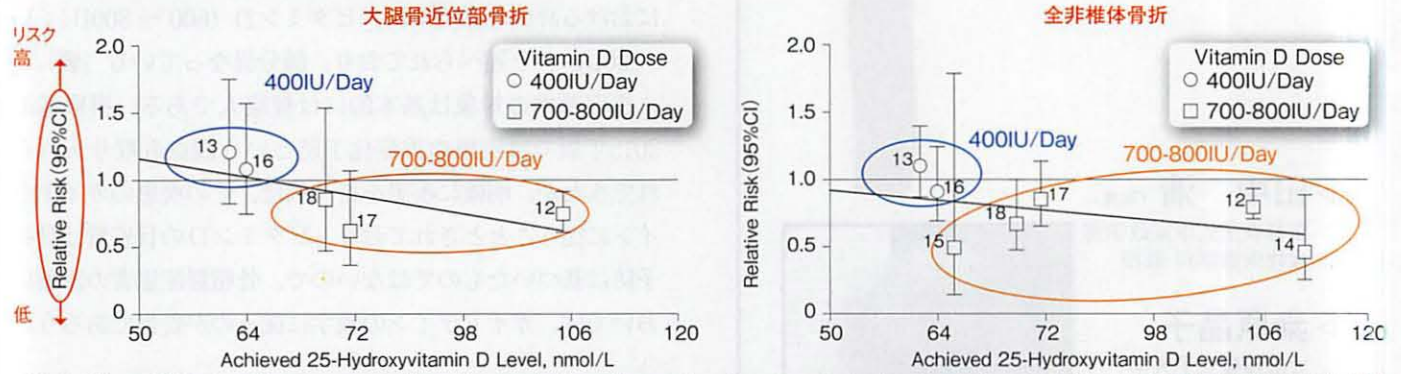
骨粗鬆症治療薬とビタミンD併用の意義

近年骨折予防のエビデンスを持った骨粗鬆症治療薬が多

表 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」 2015年版における評価と推奨

栄養素	摂取量
カルシウム	食品から700～800mg(サプリメント、カルシウム薬を使用する場合には注意が必要である。)(グレードB)
ビタミンD	600～800IU(15～20μg)(グレードB)
ビタミンK	250～300μg(グレードB)

図 ビタミンD介入による骨折予防効果 (400IU=10μg)



Bischoff-Ferrari HA et al : Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials : JAMA 293 : 2257-2264, 2005

く開発されているが、その根拠となった臨床治験のほぼすべてにおいて、カルシウム・ビタミンDが併用されている。すなわちこれら新薬の骨折予防効果は、これら栄養素が充足した状態で発揮されたものである。アレンドロン酸無効例は血清25(OH)D低値例に多いことが報告され、海外ではアレンドロン酸とビタミンDの合剤も用いられている。

なおこのような海外のデータは、活性型ではない栄養素としてのビタミンD (native D) を用いたものであるが、わが国では抗RANKL抗体(デノスマブ)治療時の併用薬として以外は、native Dは保険収載されていないので、医療機関からの処方としては、活性型ビタミンDが処方されることが多い。わが国においても、A-TOP研究会によるJOINT-02により、アレンドロン酸と活性型ビタミンD₃(アルファカルシドール)併用の有効性が示された。すなわち高齢者ではビタミンD欠乏/不足者の割合は非常に高いので、骨粗鬆症治療の基本として、これを補正しておくことの意義は大きい。

ビタミンK

ビタミンKは肝臓における血液凝固因子の活性化(Gla化)の補酵素として見いだされ、ドイツ語の凝固(Koagulation)に由来する。近年ビタミンKは、肝臓以外でも重要な役割を果たしていることが示され、その最も

重要なものが骨作用である。骨基質蛋白質として、コラーゲンに次いで豊富なオステオカルシンは、ビタミンK依存性にGla化される蛋白質であり、ビタミンK不足は骨折のリスク因子であることが報告されている。保険収載されている、血清ucOCはundercarboxylated osteocalcinすなわちGla化されていないオステオカルシンであり、骨におけるビタミンK作用不足の指標である。なおビタミンKに関して、摂取基準では成人で150μg/日が目安量とされているが、ビタミンKの骨作用は考慮されていないので、骨粗鬆症患者の診療においては、ガイドラインに準拠する(250～300μg/日:表)のが妥当であろう。

その他のビタミン

最近上記のカルシウム・ビタミンD・ビタミンK以外の栄養素も、骨に重要な意義を持つことが注目されている。斎藤充(東京慈恵会医科大学)による研究の結果、骨質に対する水溶性ビタミンの意義が明らかとなってきた(Osteoporos Int 21 : 195-214, 2010)。高ホモシステイン血症は骨質の低下を惹起し、骨密度とは独立した骨折の危険因子であることが示されている。血中ホモシステイン濃度はビタミンB₆・ビタミンB₁₂・葉酸の欠乏・不足によって上昇することから、これらの摂取も勧められる。

骨粗鬆症に関する 全国調査から見た 予防対策

▶ 伊木雅之
近畿大学医学部
公衆衛生学 教授



骨粗鬆症の有病者数は1200万人を超えるが、女性有病者の80%、男性では95%が治療を受けていない。その理由は、骨粗鬆症には自覚症状がないこと、そして潜行性疾患発見の頼みの綱である検診が機能していないことだ。現行では40歳から5歳刻みに70歳までの女性を対象とするが、より骨折リスクの高い高齢者は対象外だし、骨密度(BMD)測定を指定しているため、測定費用の問題で対象者の5%足らずしかカバーしていない。本稿では、筆者らが続けてきた疫学研究であるJapanese Population-based Osteoporosis (JPOS) コホート研究を紹介し、日本人女性の代表性のある集団の長期追跡から見てきた骨粗鬆症検診のあるべき姿について述べる。

JPOS コホート研究

JPOS研究は1996年に開始されたコホート研究で、全国7市町の住民基本台帳から15～79歳の女性を各地区650人、全体で4550人を無作為抽出して調査した。これが本研究の最大の強みで、日本人女性の状況を最も正しく表す研

究デザインとなっている。ベースラインでは3985人(87.6%)が受診し、二重エネルギーX線吸収法(DXA)による骨密度測定、骨代謝、並びに関連マーカーの測定、様々なリスク要因の聴取や測定、DXA画像、vertebral fracture assessment (VFA)画像、血清、血漿、DNAの保存等を行った。その後、7地域の内、5地域を15年間追跡し、アウトカムとしてその間の骨折と死亡の発生を把握している。

骨折リスク評価ツール FRAX® の有効性評価

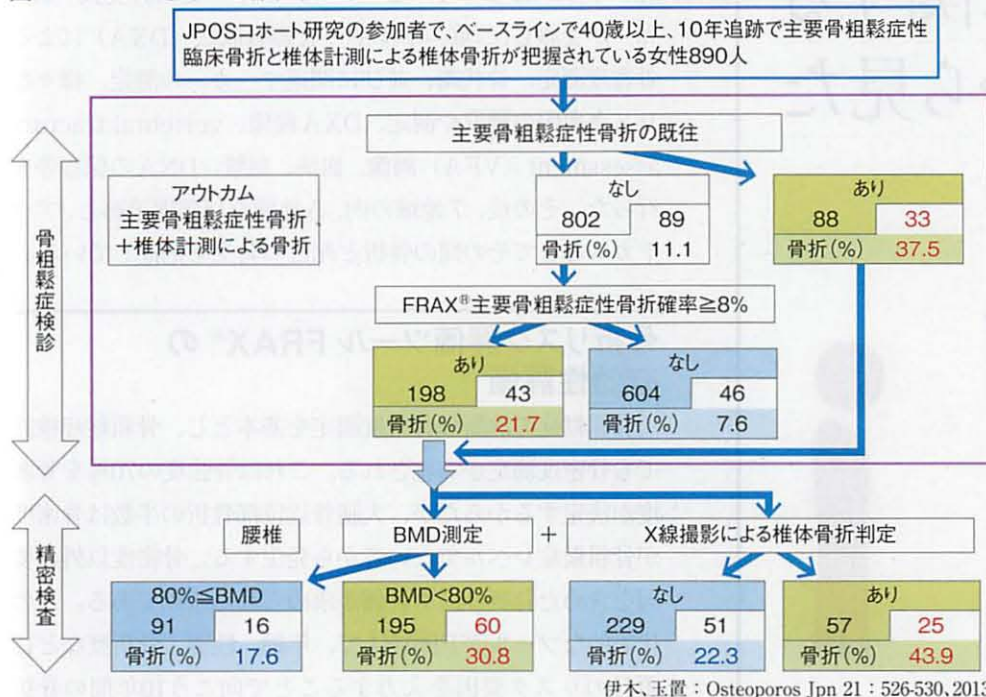
骨粗鬆症の診断は骨密度測定を基本とし、骨粗鬆症検診でも骨密度測定が実施される。これは骨強度の70%を骨密度が決定するからだが、大腿骨近位部骨折の半数は骨密度が骨粗鬆症レベルでない者から発生する。骨密度以外の要因を含めた骨折リスク評価が求められる所以である。この代表的なツールがFRAX®で、年齢、性別、骨折歴など12項目のリスク要因を入力することで向こう10年間の骨折確率が計算され、骨密度を使わずに計算することもできる。FRAX®はホームページ(図1)で公開されている。筆者らはJPOS研究のベースライン時点の情報からFRAX®を用いて骨折リスクを計算し、それで実際の骨折を予測できるかどうかを検討した。その結果、receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積(AUC)は0.69で、オリジナルのコホートの0.62と差はなく、FRAX®は日本人においても骨折予測に利用できることが示唆された。注目すべきは骨密度を用いないFRAX®でもAUCは0.67で、ほとんど変わらなかったことだ。となると、骨密度を測定し

図1 FRAX®日本版の入力画面



<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3>

図2 FRAX[®]を用いた骨粗鬆症検診の流れとJPOSコホート研究結果を用いたシミュレーション



なくても臨床的リスク要因11項目をアンケートや問診で取り、FRAX[®]による骨折リスクが高い者を精密検査にまわすという骨粗鬆症検診の枠組みが見えてくる。この11項目を特定健診や職場の定期健康診断の問診項目に追加すれば、骨粗鬆症検診のカバー率は飛躍的に改善する。

FRAX[®]を用いた骨粗鬆症検診のシミュレーション

図2はFRAX[®]を用いた検診スキームである。前半の骨粗鬆症検診部分では主要骨粗鬆症性骨折の既往がある者はそのまま精密検査にまわし、ない者にFRAX[®]を適用する。主要骨粗鬆症性骨折確率が8%以上の者を精密検査にまわす。精密検査は医療機関で実施し、骨密度測定と椎体骨折を判定するためのX線撮影を行い、骨密度が若年成人値の80%未満か椎体骨折ありについて治療を開始する。

同図には、JPOSコホートから10年間の追跡を完了した890人にこの検診スキームを適用したシミュレーションも示した。各段階の左の数字はその段階に至った人数、右の数字はその人数に占める10年間での骨折者数、その下は骨折者の割合である。例えば、主要骨粗鬆症性骨折既往ありは88人、内33人37.5%が10年間に骨折したことが分かる。

890人の内、前半部分の骨粗鬆症検診で、主要骨粗鬆症性

骨折既往ありの88人とFRAX[®]による骨折確率が8%以上だった198人の計286人(32.1%)が精密検査を受け、精密検査では209人が治療の対象となった。

この検診スキームの有効性指標として、感度・特異度に加えて、1人の骨折を減らすために何人の骨密度測定をしなければならぬかを表す数(number needed to screen: NNS)を、要治療者の治療継続率70%、治療による骨折の相対リスク低下を50%として推計した。10年間に骨折を起こした者は122人、内、要治療となっていた者は65人で、感度は53.3%、特異度は81.3%、NNSは13人となった。

感度は十分高いとは言えないが、全員に骨密度を測定するスキームでは骨折した122人中、要治療となっていた者は43人、感度は35.2%とさらに低く、NNSは59人だった。すなわち、FRAX[®]を用いた2段階検診スキームのほうが全員に骨密度測定するよりも感度は高く、NNSははるかに小さく、効率的であった。

FRAX[®]を活用した骨粗鬆症検診の課題

ただし、課題も多い。他のリスク要因を用いたスキームとの有効性の比較、FRAX[®]のカットオフ値8%の妥当性、精密検査の内容の妥当性、FRAX[®]の男性における妥当性、椎体計測による椎体骨折も含めたりリスク評価法の確立、費用対効果、感度の改善などが必要である。

まとめ

現行の骨粗鬆症検診が機能しているとは言い難い。そこで、コストがかからず、多くの住民をカバーできる検診法としてFRAX[®]を利用した検診のスキームを提案した。まだ改善が必要だが、現行の検診の欠点は相当に克服できている。骨粗鬆症予防政策へ組み入れる検討が望まれる。M4