

生活習慣病としての骨粗鬆症の診断

柴田 洋孝** 森木 隆典** 辻岡三南子**
藤井 香** 齋藤 圭美** 松本 可愛**
玄葉 道子** 齋藤 郁夫**

はじめに

骨粗鬆症とは、1991年の Consensus Development Conference¹⁾において「骨量の低下、骨組織の微細構造の劣化を特徴とし、骨の脆弱性とその結果骨折の危険の増大を来す全身性の疾患」と定義されて以来、全世界で広く認識されている。

当保健管理センターは、平成10年度から40歳以上の女性を対象に²⁾、また平成12年度からは女子高校3年生を対象に骨健康診断を施行している³⁾。方法としては、まず一次健診としては、超音波法を用いた踵骨骨密度検査に加えて、問診票による食事からのカルシウム摂取量、月経周期の有無や異常、初経発来時期、骨折や腰痛の既往、過去の最高身長、定期的な運動習慣、骨粗鬆症の家族歴などの調査を実施している。40歳以上の女性対象に対しては、さらにこの中で骨量減少や骨粗鬆症が疑われたり、または問診票の解析から骨粗鬆症の危険因子を多く認める方を対象に、二次健診を施行している。二次健診としては、X線を用いる二重X線骨塩定量測定装置 (Dual energy X-ray absorptiometry; DXA) を用いて腰椎骨密度を測定し、同時に血液・尿検査により骨代謝マーカーの測

定を行い、骨代謝の状態を検査している。そして、その結果に基づいて面接を個別に行い、食事指導や薬物療法を行っている。

1. なぜ骨粗鬆症の早期診断・治療が重要か？

骨粗鬆症に基づく大腿骨頸部骨折や脊椎骨折は、Quality of Life (QOL) を大きく障害し、さまざまな合併症や死亡の原因となることに加えて、医療費の上昇をまねくことが問題となっている。大腿骨頸部骨折をおこすと、一人での歩行、移動、階段の昇降などの日常の基本的な動作が不可能となる。また脊椎骨折をおこすと背中痛み、呼吸障害、消化不良、運動障害、うつ病などを生じる。米国女性の骨粗鬆症による骨折の年間発生件数は、心臓発作、脳卒中、乳癌よりもはるかに高い⁴⁾。また、大腿骨頸部骨折は今後、特にアジアとアメリカにおいて著しく増加することが予測されている⁵⁾ことから、骨粗鬆症に基づく骨折の増加は世界的な問題となっている。

2. 本邦女性の骨密度に関する疫学

(1) 日本人の年齢別の骨密度

本邦女性の年齢別の腰椎骨密度平均値は、20-

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中央臨床検査部

44歳まではほとんど差はなく、DXA法の機種による差はあるが、若年成人女性の平均骨密度は1.01-1.19 g/cm²である⁶⁾。45-49歳頃から骨密度は下がりはじめ、70-74歳女性の骨密度平均値は、若年女性の約70%になる。

(2) 骨密度の国際比較

同じ遺伝的背景をもった移民とその母国人との比較により、生活習慣による影響を検討できる。アメリカ生まれの日系アメリカ人と比べて、日本人女性の骨密度は低いが、体重、初経年齢、閉経年齢を調整するとほとんど差が認められなくなることから、日本人と日系アメリカ人の骨密度の差は、食生活の違いによる体格、初経、閉経年齢の差により生じたと考えられる⁷⁾。

3. 骨粗鬆症の分類⁸⁾

(1) 発症要因による分類

骨粗鬆症は発症原因となる基礎疾患の有無により、原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分けられる。原発性とは現時点では原因が不明のもので、主に閉経後の女性あるいは高齢者にみられる退行期骨粗鬆症が約90%を占める。この中では、閉経後で老年期に達する前の女性に発症する閉経後骨粗鬆症 (postmenopausal osteoporosis) と、老年期 (65歳以上) に発症する老人性骨粗鬆症 (senile osteoporosis) に分けられている。

一方、続発性骨粗鬆症とは何らかの基礎疾患により生じた二次的な骨粗鬆症である。内分泌性の原因として、甲状腺機能亢進症、性腺機能不全、クッシング症候群などがある。また薬剤性の原因としては、糖質コルチコイドによるステロイド骨粗鬆症の頻度が高い。また、麻痺や長期臥床による不動性も原因として知られている。

(2) 骨代謝回転による分類

また、骨粗鬆症は骨代謝回転が亢進している

高回転型と、低下している低回転型に分けられる。閉経後骨粗鬆症は高回転型、老人性骨粗鬆症は低回転型が多いが、必ずしもそうではないこともあり、骨代謝マーカーを測定して骨代謝回転を評価することが重要である。続発性の原因の中では、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、性腺機能不全などは高回転型に属する。

4. 骨粗鬆症診断のフローチャート

(1) 骨折の予知因子としての骨密度

骨密度が、骨折リスクを予知する重要な要因であることは広く認められている。骨密度測定が普及することにより、骨密度に関する疫学調査が急速に進んでいる。骨密度をカットオフ値として使った骨粗鬆症の診断基準を使うと、日本人閉経後女性の骨粗鬆症の割合は約24%と推計される。

(2) 骨粗鬆症の診断基準⁹⁾

骨粗鬆症の診断は、骨量低下の有無を明らかにすることと鑑別診断からなる。わが国では日本骨代謝学会によって作成された診断基準がある。

骨粗鬆症の治療の目的は、骨の脆弱性に基づく骨折を予防することである。骨粗鬆症は、患者あるいはその疑いがもたれる受診者が、整形外科、内科、産婦人科などの異なる診療科を訪れる点が特徴的であり、そのような状況のなかで、疾患に対する概念や診断基準が異なっていないではない。わが国では厚生省長寿科学研究「骨粗鬆症の予防と治療に関する研究班」(折茂肇班長)があり、退行期骨粗鬆症の診断に際して骨量の減少と臨床症状の2つを重視して、診断基準を提唱してきたが、これをもとにして、日本骨代謝学会の専門委員により検討がなされて、1996年版の改訂版が公表された。さらに、同委員会により検討が加えられ、現在は2000年度改訂版が用いられている(図1)。

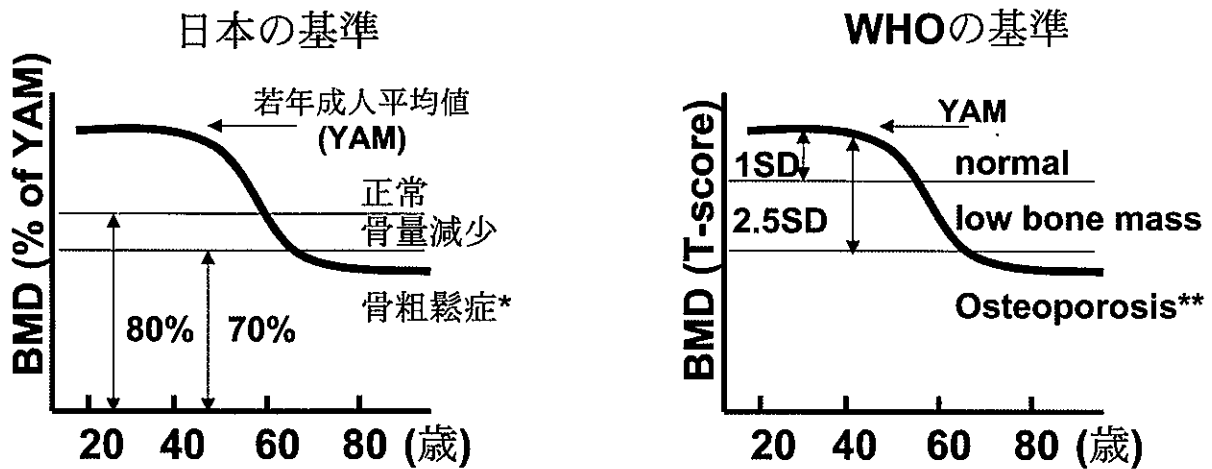


図 1 骨粗鬆症の診断基準

日本と世界保健機関 (WHO) の骨粗鬆症の診断基準の比較, BMD: bone mineral density (骨塩量),
 * 脆弱性骨折を有する場合は BMD が YAM の 80% 以下で骨粗鬆症とする (日本の基準)。
 ** 脆弱性骨折を有する場合は severe osteoporosis (established osteoporosis) とする (WHO の基準)。

わが国の診断基準は、骨量の診断基準とともに、鑑別診断の重要性を強調している点特徴的である。骨量のカットオフ値は、1996年度版では骨折の有無を判別する値を横断調査による解析により得られたものである。一方、世界保健機関 (WHO) の診断基準では生涯骨折危険率をもとにカットオフ値が決められていることから、疫学的な側面があるのに対して、わが国のカットオフ値はより臨床的な値と考えられる (図 1)。そして、2000年度版の作成において、この値の妥当性が縦断調査により確認された。その結果、2000年度改訂版においても数値的には変更はなかった。

2000年度改訂版を設定する際の基本的な考え方として以下のことを考慮に入れている。

- (a) 低骨量の判定は、原則的に骨塩定量装置での骨密度値を X 線写真からの判定に優先させている。そして、原則として腰椎の骨密度を用い、その評価が困難な場合にのみ橈骨、第二中手骨、大腿骨頸部、踵骨の骨密度値を用いる。
- (b) 脆弱性骨折のある症例または骨密度値が若年成人平均値 (YAM) の 70% 未満の症例に

ついては、まず鑑別診断により本症以外の低骨量をきたす疾患を除外する。

- (c) 鑑別診断を行った後に診断基準を用いて本症と診断する。したがって、本症の診断は除外診断によりなされる (図 2)。

さらに、男性における原発性骨粗鬆症やステロイド骨粗鬆症の診断基準については、現時点では女性の診断基準と同じでよいとされている。

(3) 骨粗鬆症診断のプロセス (図 3)

骨粗鬆症の診断では、その定義 (2000年度改訂版) に従って骨密度の測定を施行するとともに、骨脆弱性について情報を得ることも大切である。日本骨代謝学会により定められた診断基準では、脆弱性骨折の有無を確認することになる。脆弱性と判定するためには、骨折発症の状況のみならず、骨量減少が背景にあることを確認する。骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% 以上であれば正常と判断し、それ以外では問診などにより低骨量をきたす疾患の除外診断を行う。そして、脆弱性骨折があれば骨粗鬆症と診断し、脆弱性骨折がなくても骨密度値が YAM の 70% 以上、80% 未満、または X 線像

低骨量を呈する疾患

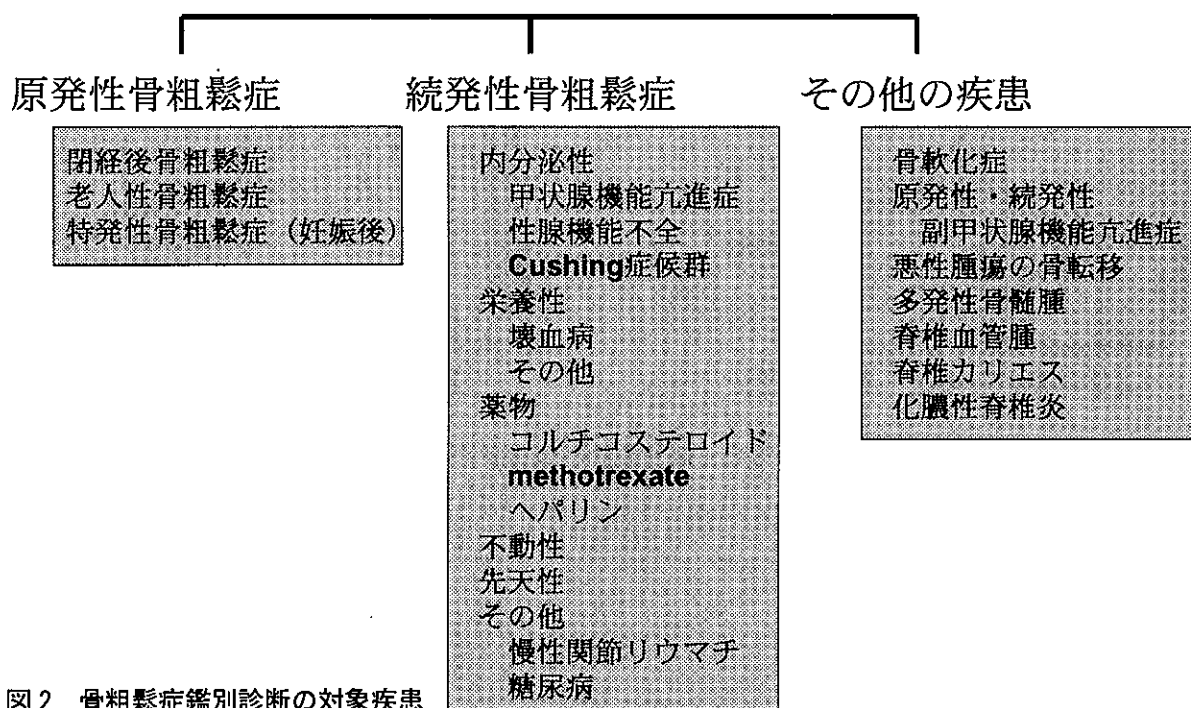


図2 骨粗鬆症鑑別診断の対象疾患

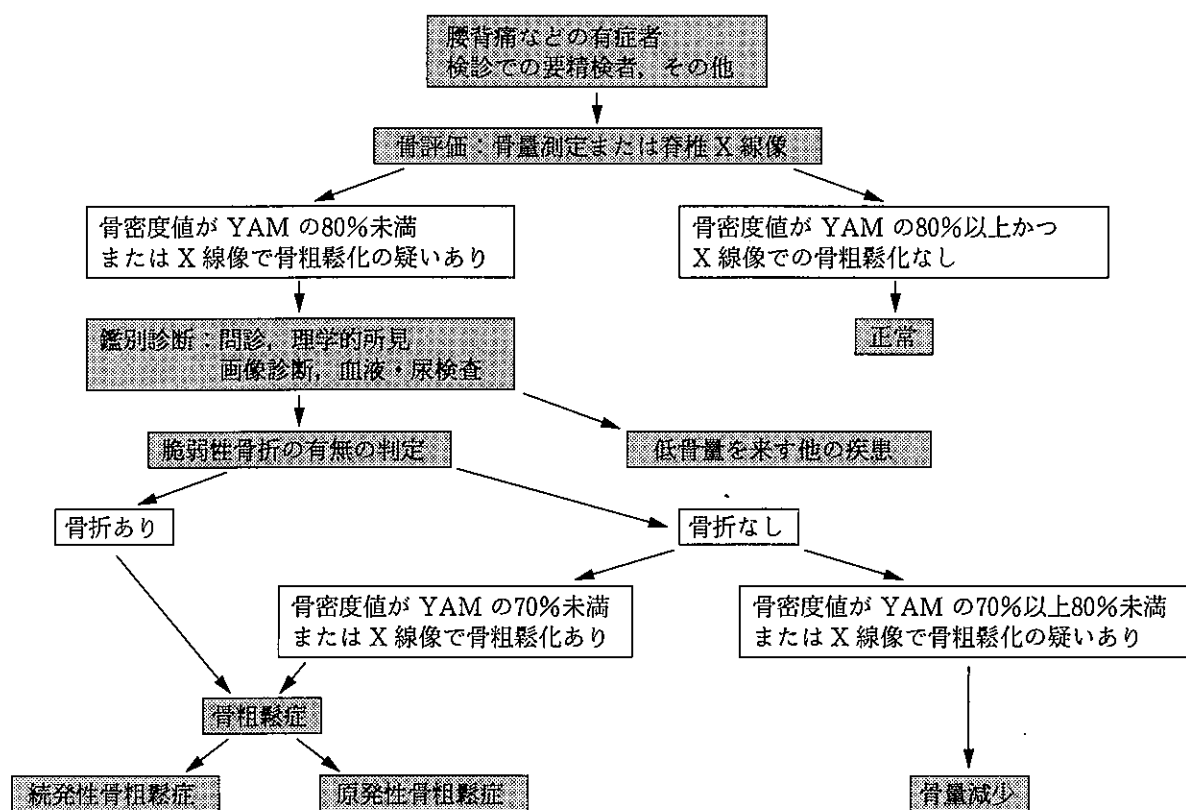


図3 原発性骨粗鬆症診断マニュアル

で骨粗鬆化の疑いがあれば骨量減少と診断する。

1) 測定部位により判定結果が異なる場合の取り扱い^{10, 11)}

骨密度は、前述のように腰椎、大腿骨頸部、橈骨、踵骨などで測定されるが、測定部位間での骨密度値の相関は一般に $r = 0.6 \sim 0.7$ とされており、このため測定部位の相違により診断率が異なり、多部位の骨密度測定を行うと骨粗鬆症の有病率が増加することになる。腰椎の骨密度値が70%以下で、踵骨が70%以上のような症例は、骨密度値からは骨粗鬆症と判定される。しかし、反対に踵骨で70%以下で、腰椎で70%以上となった症例では、腰椎骨密度値を修飾するような変化の有無を確認し、可能であれば大腿骨近位部骨密度の測定も追加する必要がある場合もある。しかし、それでも異常がなければ現在の診断基準では原発性骨粗鬆症とは診断されない。しかし、将来的には全身のどこかの骨に骨折が起こるリスクがやや高いことは十分に考えられ、経過観察は必要と思われる。

2) 踵骨超音波法による骨密度測定¹²⁾

前述の骨粗鬆症の診断基準に基づけば、全部の症例に腰椎 DXA 法による検査を施行すべきであるが、医療経済的なことと、スクリーニングの観点から当センターでは一次健診としては非侵襲的な骨塩定量法として定量的超音波法 (quantitative ultrasound: QUS) を用いている。QUS は、超音波伝播速度 (speed of sound: SOS, m/sec) が測定部位の密度に比例することを基本原理とした測定法であり、わが国では1991年に導入されて以来、集団健診などに広く利用されている。踵骨を測定対象とする QUS 装置には多くの機種があり、当センターでは AOS-100 (Aloka 社) を用いている。AOS-100では、SOS 以外に透過指標 (transmission index: TI) お

よび音響的骨評価値 (osteò-sono assessment index: OSI $\times 10^6$) が得られる。TI は DXA 法による骨密度と高い相関性を示し、一方 OSI は骨強度を表す指標である。

骨粗鬆症治療薬は、骨量を維持もしくは増加させて、骨粗鬆症に伴う骨折のリスクを低下させることを目的としている。現在、骨量測定による薬剤効果の判定には、DXA 法による腰椎骨密度がわが国では多用されているが、QUS による骨量の薬剤反応性はいまだ定まっていない。当センターでは、実際に骨粗鬆症治療薬服用者に対して、QUS による評価も今後検討していく予定である。

QUS は、X 線を使用した DXA 装置と異なり、放射線被曝を伴わない唯一の骨量測定法である。また、装置は比較的小型で持ち運びも可能であり、測定と解析が自動化されていることから集団健診などには適していると考えられる。臨床的有用性はわが国では十分に評価されてないことから、今後診断基準値などを解明していくことが大いに期待される。

3) 骨代謝マーカー¹³⁾

骨粗鬆症の管理においては、骨代謝回転の把握が重要であり、骨代謝を評価し得る生化学的マーカーが検討され、一部が実際に骨粗鬆症の臨床評価において応用されている。骨粗鬆症診療において、骨代謝マーカーは、骨量測定を組み合わせた骨折リスク評価や治療効果判定に用いることが期待される。

骨は常に、破骨細部による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を繰り返す動的組織であり、骨の再構築 (リモデリング) の程度 (骨代謝回転) により骨代謝は評価される。正常では、骨吸収と骨形成はカップリングしているが、成長期、加齢、代謝性骨疾患、治療薬介入などにより骨代謝回転の不均衡が生じる。そして、この不均衡が長期化すれば X 線写真や

骨密度値でとらえられる程度の骨量や骨構造の変化をきたす。

骨は石灰化された有機的基質（90%がI型コラーゲン，10%が骨 Gla 蛋白（オステオカルシン）などの非コラーゲン蛋白）から形成されている。

(1) 骨形成マーカー

1) 骨型アルカリホスファターゼ (BAP)

アルカリホスファターゼは，類骨形成および石灰化作用に重要な酵素であり，血清アルカリホスファターゼ活性は骨以外の多くの組織にも存在し，主に血清中の総活性の50%が肝臓に由来し，50%が骨に由来する。近年，この骨芽細胞が産生する骨型アルカリホスファターゼ (BAP) が骨形成のマーカーとなりうることから，保険適応にもなっている。閉経前後の骨代謝回転亢進により，この BAP は増加することが知られている。

2) オステオカルシン

オステオカルシンは，骨，歯にのみ存在する49個のアミノ酸からなる蛋白質であり，骨芽細胞が特異的に産生することから，やはり骨形成マーカーとして用いられている。これは，bone Gla protein (BGP) ともいわれ，グルタミン酸が gamma carboxylation した Gla という特異的なアミノ酸を3個もつ。このオステオカルシン合成にビタミン K が関与しており，骨粗鬆症治療薬としてビタミン K が用いられていることから注目されている。

(2) 骨吸収マーカー

1) 尿中I型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド (NTX)

NTX は，骨表面で破骨細胞が骨破壊を起こす際に直接産生されることから，骨吸収マーカーとして保険適応で用いられている。

NTX 量が骨吸収面積の増加と相関することから破骨細胞による骨吸収を直接反映すると考えられている。NTX には日内変動があり，深夜から早朝にかけて高値となり，昼から夜にかけて低下する。また尿の濃度補正のために尿中クレアチニンで補正され，nmolBCE/mmol Cr の単位が用いられる。BCE は骨コラーゲン相当量 (bone collagen equivalent) の略で骨コラーゲン 1 mol が分解したときに生成する NTX 量を 1 mol として算定している。最近では，血清 NTX も保険適応となっている。

2) 尿中デキオキピリジノリン (DPD)

ピリジノリンやデオキシピリジノリンは骨のコラーゲンに限局しており，これも骨吸収の特異的マーカーとして保険適応で用いられている。

5. 生活習慣病としての骨粗鬆症の治療と将来展望

わが国の21世紀の国民健康づくり運動，いわゆる「健康日本21」は健康増進と生活習慣病の一次予防を包括的に実践し，健康寿命の延伸および QOL の向上を図ることを目的として推進されつつある。この健康日本21の中で骨粗鬆症は肥満，高脂血症，高血圧，糖尿病，虚血性心疾患，脳卒中および一部の癌（大腸癌，乳癌，胃癌）とともに生活習慣病として位置づけられていて，食生活との関連が深いとされている¹⁴⁾。そして，特に骨粗鬆症に対する栄養素レベルのリスクファクターとしてカルシウム摂取不足を取り上げている。したがって，骨粗鬆症の一次予防，二次予防のためには食生活の改善を中心とした栄養療法がまず第一に重要である。

骨粗鬆症に対する治療には，食事や運動などの患者自身による予防的治療，不足しているカルシウムやビタミン D の補充的治療，本格的

な薬物療法に分類される。特に薬物療法としては、更年期骨粗鬆症において骨吸収が急激に亢進することから、その骨吸収抑制を目的としたビスホスフォネート製剤が骨粗鬆症治療の主流となっている¹⁵⁻¹⁷⁾。当センターにおいても今後、踵骨超音波法による骨密度検査をさらに用いてより広くスクリーニングを行い、骨量減少者および骨粗鬆症者に対して、食事指導に加えてビスホスフォネート製剤を中心とした薬物療法を行い、骨粗鬆症の治療を進めていきたい。

文 献

- 1) Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90: 107-110, 1991
- 2) 吉田 正, 他: 骨粗鬆症におけるライフスタイルと遺伝子多型に関する検討. *慶應保健研究*, 17: 19-28, 1999
- 3) 柴田 洋孝, 他: 女子高校生における骨密度と生活習慣の検討. *慶應保健研究*, 19: 47-54, 2001
- 4) Riggs BL and Melton LJ 3rd: The worldwide problem of osteoporosis: insight afforded by epidemiology. *Bone* 17: 505S-511S, 1995
- 5) Cooper C et al: Hip fractures in the elderly: a world-wide protection. *Osteoporosis Int.* 2: 285-289, 1992
- 6) Orimo H et al: Diagnostic criteria of primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 16: 139-150, 1998
- 7) Huang C et al: Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese descent living in Hawaii. *Bone.* 18: 437-442, 1996
- 8) 猪飼哲夫: 原発性骨粗鬆症の診断基準と分類. *日本臨床* 60: 263-269, 2002
- 9) 折茂 肇: 原発性骨粗鬆症の診断基準. *Osteoporosis Jpn* 9: 9-14, 2001
- 10) 曾根照喜: 骨塩定量による骨粗鬆症の診断. *臨床医* 28: 1808-1811, 2002
- 11) Marshall D et al: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259, 1996
- 12) 友光達志: 踵骨超音波法. *日本臨床* 60: 197-203, 2002
- 13) 日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症診療における骨粗鬆症マーカーの適正使用に関する指針検討委員会: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用・ガイドライン2002年度版. *Osteoporosis Jpn* 10: 107-117, 2002
- 14) 塚原典子: 骨粗鬆症の治療——栄養療法. *日本臨床* 60: 391-397, 2002
- 15) 柴田洋孝, 齊藤郁夫: エストロゲンと生活習慣病. *慶應保健研究* 20: 1-6, 2002
- 16) Cranney A et al: Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23: 517-523, 2002
- 17) Cranney A et al: Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 23: 508-516, 2002