

症例・プライマリー・ケア(救急)

Case Study and Primary Care Medicine

骨粗鬆症

Osteoporosis

はじめに

卵巣ホルモンのエストロゲンは45歳頃から徐々に低下し始め、50歳で閉経を迎える。エストロゲン濃度の低下はさまざまな病態を惹起するが、最も早期に発症するのは更年期障害であり、閉経の前から顔のほてりや発汗などの症状が出現してくる。従来、更年期障害は5年程度経過すると治癒すると考えられてきたが、最近になり閉経後10年以上経過し、骨粗鬆症や動脈硬化性疾患など生活習慣病のリスクが増加することがわかってきた。しかし、これらの疾患群は無症状で長期間経過することから、骨折や心筋梗塞あるいは脳卒中などを発症してはじめて気づくことから重大な問題となっている。

この項ではとくに骨粗鬆症に焦点を当てて、その病態や診断基準、さらには治療、予防方法について概説する。

骨粗鬆症の診断基準と頻度

骨粗鬆症とは骨量が減少し、骨微細構造の劣化により骨強度が低下し、骨折を起こしやすくなった全身的疾患と定義されており¹⁾、その性別、年齢別発症頻度をみると女性の場合、閉経年齢である50歳を超えると急激にその頻度が増加し、男性の6～8倍高率になるといわれている。したがって、エストロゲン濃度の減少が骨量減少と関連する可能性が示唆される。

日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会によれば、低骨量の評価は原則として腰椎骨密度を、脊椎X線は骨密度の測定または評価が困難な場合に用い、腰椎骨密度が適当でないと判断される場合には、大腿骨頸部や第二中手骨あるいは踵骨の骨密度を用いるとされている。骨密度を用いた場合、20～44歳の若年成人平均値の80%以上が正常、80%未満70%以上が骨量減少、70%未満が骨粗鬆症と定義されている(表1)²⁾。また骨量を測定する場合には、骨代謝マーカーも同時に測定するべきである。骨代謝マーカーは骨量が減少する前から変化することが知られており、骨量減少症や骨粗鬆症の病態や治療効果判定に有用である。骨吸収マーカーとしては尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)とデオキシピリジノリン(DPD)、骨形成マーカーとしては骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)などが保険適応となっており、6カ月に1回程度の検査が望まれる。

閉経後の骨量と骨代謝の変化

骨量は骨形成と骨吸収のバランスにより規定されている。骨量の経年的変化をみると、男女ともに最大骨量である30～40歳頃まで増加し、その後減少する。骨量はどの年代でも女性に比較し男性が多く、女性の場合には、50歳を過ぎると急激に減少する。したがって、閉経後骨粗鬆症の最大の原因はエストロゲン濃度の減少であり、好発部位は腰椎や橈骨末端といわれている。

閉経後に骨量減少する際の骨代謝は骨吸収も骨形成も亢進する高回転型であることが知られているが、骨吸収の割合が骨形成に比較して圧倒的に多いために骨量は減少する³⁾。

(表1) 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年改訂案)

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条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折(注1)あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値(注2)	脊椎X線像での骨粗鬆症化(注3)
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上～80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり
YAM: 若年性成人平均値(20～44歳)		
注1 脆弱性骨折: 低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆症化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。		
注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でない判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。		
注3 脊椎X線像での骨粗鬆症の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。		
脊椎X線像での骨粗鬆化		従来の骨萎縮度判定基準
なし		骨萎縮なし
疑いあり		骨萎縮度Ⅰ度
あり		骨萎縮度Ⅱ度以上

1. エストロゲン低下による骨吸収亢進の機序

1) サイトカインを介する作用

IL-1, TNF, GM-CSFなどのサイトカインは単球-マクロファージ系の破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促し、骨吸収を促進すると報告されている。これらのサイトカインは、閉経後や卵巣摘除後、有意に上昇し、骨吸収は亢進するといわれており、エストロゲンを補充すると、サイトカイン濃度は低下し、骨吸収も抑制されることが明らかにされている⁴⁾。したがって、エストロゲン欠乏により上昇したサイトカインにより、骨吸収が亢進すると考えられる。IL-1の骨吸収作用としては、コラゲナーゼ産生の亢進、PGE2の分泌亢進、また、他のサイトカインであるIL-6の産生も促進するといわれている。IL-6はIL-1と同様に、破骨細胞の形成を促進するといわれており⁵⁾、IL-6ノックアウトマウスを用いた実験では、卵巣摘除を行っても骨吸収の亢進も骨量減少もみられないことが証明されている⁶⁾。このようにエストロゲンはサイトカインを中心とした局所因子にも影響を与え、間接的に骨代謝に関与している。

2) 副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミンD₃、カルシトニンを介する作用

低エストロゲン環境になると、骨吸収の亢進に引き続き血中カルシウム濃度が高値となるため、腸管からのカルシウム(Ca)の吸収促進作用を有する1.25(OH₂)D₃産生も低下する。また副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌も低下するため骨芽細胞機能が低下し、骨量が減少する。一方、カルシトニンは破骨細胞に受容体が存在し、破骨細胞に直接作用して、骨吸収を抑制する。エストロゲン欠乏はカルシトニンの分泌を抑制することから、骨吸収は亢進される。このようにエストロゲンはPTH、カルシトニンなどのホルモンやビタミンDなどに作用して、間接的に骨代謝や骨量に影響を及ぼす。

2006年3月

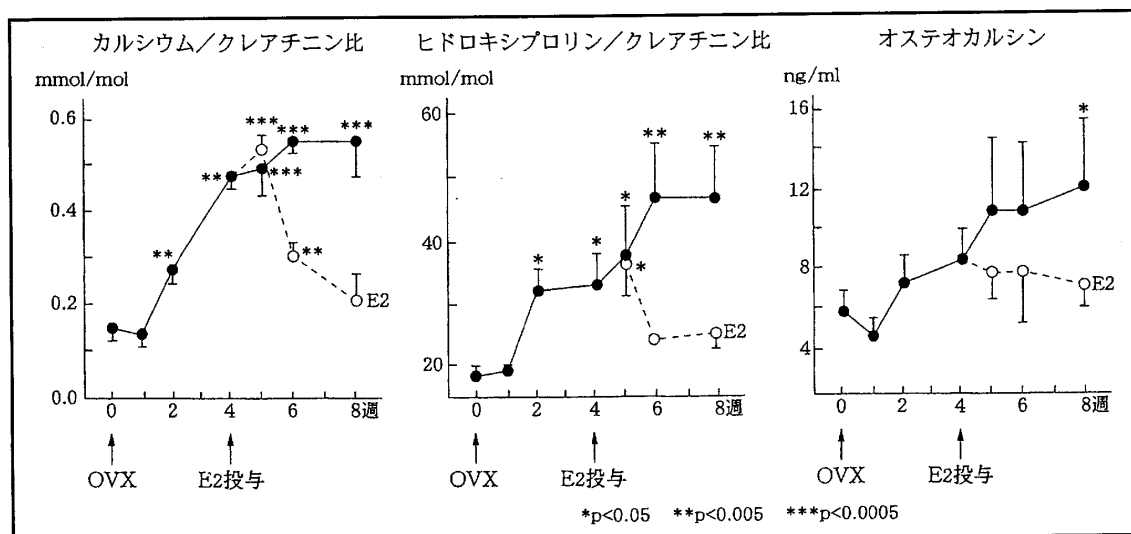


図1 卵摘による各種骨代謝マーカーとエストロゲン投与による経時的変化 [Pacifici ら (1991) より改変]

○：エストロゲン処理，●：エストロゲン未処理

卵巣摘除により，尿中の吸収マーカーの指標であるカルシウム/クレアチニン比，ヒドロキシプロリン/クレアチニン比および骨形成マーカーの指標であるオステオカルシンはいずれも上昇し，エストロゲンを投与すると，いずれのマーカーも低下する。

OVX：卵巣摘除，E2：エストラジオール

2. 閉経後骨粗鬆症が高回転型である理由

Pacifici et al. による動物実験の成績によれば⁴⁾，ラットの両側卵巣を摘出し，低エストロゲン環境にすると，2週間後より骨吸収マーカーであるカルシウム/クレアチニン比やヒドロキシプロリン/クレアチニン比が上昇する。さらにその6週間後にはじめて骨形成マーカーであるオステオカルシンが上昇する(図1)。したがって，エストロゲン濃度が減少するとまず，骨吸収が亢進し，その後骨形成が亢進する。この理由としてはエストロゲン濃度が低下して骨吸収が亢進する要因としては前述の如くであるが，骨吸収に伴い骨基質内に存在した骨形成サイトカインである TGF- β や IGF-1 などが遊離してくるために骨吸収に遅れて一過性に骨形成も亢進する⁷⁾。しかし，2次的に亢進した骨形成よりも骨吸収亢進の程度が大きいため骨量は減少する。

骨粗鬆症の治療，予防薬

1. 骨吸収抑制剤

エストロゲン製剤，ビスフォスフォネート製剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)，カルシトニン，ビタミンD，K2，カルシウムなどがある。

1) エストロゲン製剤

閉経後女性にエストロゲンを補充すると骨量が増加することが多くの疫学試験で明らかにされている。エストロゲンには骨吸収抑制作用があり，腰椎のみならず大腿骨頸部の骨量も増加させることが報告されている⁸⁾。さらに骨粗鬆症の治療あるいは予防のエンドポイントである骨折も明らかに減少できることが多くの疫学試験で証明されている。このため，これまでは閉経後骨粗鬆症の第一選択薬にエストロゲンが挙げられたが，最近行われた前向き2重盲検試験の Women's Health Initiative(WHI)により⁹⁾，ホルモン補充療法(HRT)は骨折や結腸癌のリスクを低下させる一方，乳癌，血栓症や冠動脈疾患，脳卒中のリスクを増加させるとの結果が報告されたため，デメリットがメリットを上回ると判断

され、残念ながら現時点では骨粗鬆症の積極的適応とはならない。米国の Food and Drug Administration (FDA) によれば HRT を施行する場合、骨粗鬆症のリスクの予防が HRT のリスクを上回る場合にのみ適応としている。ただし更年期障害を有する症例には HRT が適応となるので、この場合には HRT の骨量増加効果が期待できる。

2) ビスフォスフォネート製剤

HRT が選択しにくくなった現在、強力な骨吸収抑制作用と著明な骨量増加や骨折抑制作用を有するビスフォスフォネート製剤が閉経後骨粗鬆症の第一選択薬となりつつある。疫学的にもアレンドロネートやリセドロネートの骨折予防効果が Fracture intervention trial (FIT)¹⁰⁾ や Vertebral risedronate therapy (VERT)¹¹⁾ で報告されている。

一方、ビスフォスフォネート製剤は朝食前に内服する必要があるなど内服方法が煩雑で、コンプライアンスが悪いなどの欠点がある。また胃腸障害の副作用も存在するが、最近、週に 1 回内服の薬剤が開発中であり、強い期待がよせられている。

3) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

閉経後骨粗鬆症の治療・予防を目的として最近市販されていた薬剤である。SERM の臨床試験として Multiple outcome of raloxifene evaluation (MORE) 試験がある。MORE 試験によれば、骨粗鬆症と診断された閉経後女性に対し、ラロキシフェンを 3 年間投与した結果、骨折が有意に抑制されたと報告されており、SERM の有効性が証明されている。

SERM で興味深い点はエストロゲンのアゴニスト作用とアンタゴニスト作用の両者を備え持つことである。例えば血管系や骨にはアゴニスチックに乳腺や子宮内膜には逆にアンタゴニスチックに作用する。したがって、SERM は骨量を増加するのみならず、心血管系のリスクを減少することも報告されており、さらに乳癌のリスクも有意に低下させることが知られている。このように SERM は骨量増加や骨折予防のみならず副次的好影響も有するので、女性のトータルヘルスケアの面から有望な薬剤となりうる。しかし、更年期障害の症状を悪化させる可能性も指摘されており、閉経直後の使用には適当ではない。また若干ながら血栓症の頻度も増加するといわれているため、血栓症の高リスクの女性には適応とならない。

2. 骨形成促進剤

蛋白同化ホルモン、ビタミン K2、PTH などがある。蛋白同化ホルモンに関しては効果を証明する臨床データがない。ビタミン K2 は骨基質の合成促進作用があるといわれているが、明らかにその効果を証明できるデータはない。一方、PTH に関しては間欠投与により海綿骨の骨形成促進作用を示し、骨折を予防できたとの報告がある¹³⁾。

おわりに

閉経後骨粗鬆症の原因はエストロゲン低下であることはすでに明らかにされている。しかし、骨量が減少しても無症状のため放置し、最終的に骨折で気付く女性も少なくない。腰椎や大腿骨の骨折から寝たきりになると死亡率は急激に増加するといわれている。したがって、閉経直後からの骨量のスクリーニングをするべきで、骨量減少の予防が最も重要である。

一方、エストロゲンはつい最近まで閉経後骨粗鬆症の第一選択薬であったが、前述したように WHI の報告で HRT のリスクが多かったとの結論から積極的使用は控えられるようになり、現時点ではビスフォスフォネートあるいは SERM を使用する機会が増えてきた。

以前はすべての閉経後女性に HRT を推奨していたが最近では逆に副作用ばかりが目立ち、患者のみならず医療従事者までが HRT を敬遠するようになってきた。しかし、HRT は更年期障害には著明な効果があるほか、さまざまな好影響を有する。我々の研究により HRT の心血管疾患に対する悪影響は投与ルートを経口から経皮に変更することや、経口エストロゲン量を減量することで回避できることもわかってきた¹³⁾¹⁴⁾。近い将来、エストロゲンの好影響が温存され、しかも副作用の少ない新しい HRT の確立が望まれる。

《参考文献》

1. Consensus development conference : Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991 ; 90 : 107—110
2. 折茂 肇, 他. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日本骨代謝学会誌* 2001 ; 18 : 76—82
3. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1342—1346
4. Pacifici R, et al. The effects of surgical menopause and replacement on cytokine release from human blood monocytes. *Proc Acad Sci USA* 1989 ; 88 : 5134—5138
5. Jilka RL, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss : Mediation by interleukin-6. *Science* 1992 ; 257 : 88—91
6. Poli V, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J* 1994 ; 8 : S130
7. Pfeilschifter J, et al. Characterization of the latent transforming growth factor β complex in bone. *J Bone Min Res* 1990 ; 5 : 49—58
8. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density : results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996 ; 276 : 1389—96
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321—333
10. Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 2077—82
11. Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 83—91
12. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1434—41
13. Wakatsuki A, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002 ; 106 : 1771—1776
14. Wakatsuki A, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2003 ; 108 : 808—813

〈若槻 明彦*〉

*Akihiko WAKATSUKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

Key words : Postmenopausal women · Estrogen · Bone mineral density