

「原発性骨粗鬆症の診断基準とステロイド性骨粗鬆症の管理・治療のガイドライン」

福永 仁夫, 曾根 照喜, 永井 清久, 三好 秀直, 吉川 邦彦

高齢者人口の増加とともに、骨粗鬆症の頻度は増加している。骨粗鬆症は、脆弱性骨折に導き、その結果 QOL の低下をきたすので、その早期診断、骨折リスクの評価や、予防と治療が重要である。

骨強度は第一義的には骨密度 (BMD) と骨質の統合を反映する。2000年、BMD に基づいた「原発性骨粗鬆症の診断基準」が定められた。

骨質は、構造、代謝、ダメージ蓄積と石灰化が関与する。また、「骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーのガイドライン」が作成された。

グルココルチコイドは、骨粗鬆症の合併症を惹起する。そのため、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が提唱された。

本総説では、これらの診断基準とガイドラインを記載した。本総説が骨粗鬆症の臨床実地に使用されることを期待する。

Diagnostic Criteria of Primary OP, and Guidelines on the Management and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis

Masao FUKUNAGA, Teruki SONE, Kiyohisa NAGAI,
Hidenao MIYOSHI and Kunihiro YOSHIKAWA

With increasing aged-population, the prevalence of osteoporosis is increasing. As osteoporosis leads to fragility fracture, and consequently decreased level of QOL, its early diagnosis, fracture risk assessment, and prevention and treatment are important. Bone strength primarily reflects the integration of bone density and bone quality. In 2000, "Diagnostic Criteria, BMD-based, for Primary Osteoporosis" in Japanese women was established.

Bone quality refers to architecture, turnover, damage accumulation (e.g. microfractures), and mineralization. In addition, "Guidelines for the Use Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis" was proposed. As glucocorticoid induces complication of osteoporosis frequently, "Guidelines on the Management and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis" was developed.

In this review, these criteria and guidelines have been described. We hope this review will be used for clinical practice of osteoporosis. *Kawasaki Igakkaishi* 31(2) : 71-78. 2005

く発生する骨折)に分けられる。椎体の骨折、変形は、視覚的な半定量法(SQ)⁴⁾または椎体の形態学的計測法から判定される。SQ法は、grade 0(正常)、grade 1(軽度変形:椎体の前縁高(A)、中央高(C)または後縁高(P)が20-25%低下し、椎体面積が10-20%低下)、grade 2(中等度変形、A、C、Pのいずれかが25-40%低下し、椎体面積が20-40%低下)、grade 3(高度変形:A、C、Pのいずれかが40%以上低下し、椎体面積も40%以上低下)に判定する(Fig. 2)。

形態学的計測法は、椎体の前縁、中央と後縁

の上下にpointingして、A、C、Pと、 A/P 、 C/A 、 C/P を求める⁵⁾。原発性骨粗鬆症の診断基準では、椎体の既存骨折の定義は、(1) C/A 、 C/P のいずれかが ≤ 0.8 未満、または(2) A/P が ≤ 0.75 未満、(3)扁平椎の場合は、判定椎体の上位または下位のA、C、Pよりも各々が20%以上減少、(4)臨床的に新鮮な骨折例ではX線写真上明らかに骨皮質の連続性が断たれたものとしている⁶⁾。

Figure 3に椎体の形態学的計測例を示す。椎体の形状と計測との関係を認識し、SQ法を骨粗鬆症の臨床に利用することが望まれる。

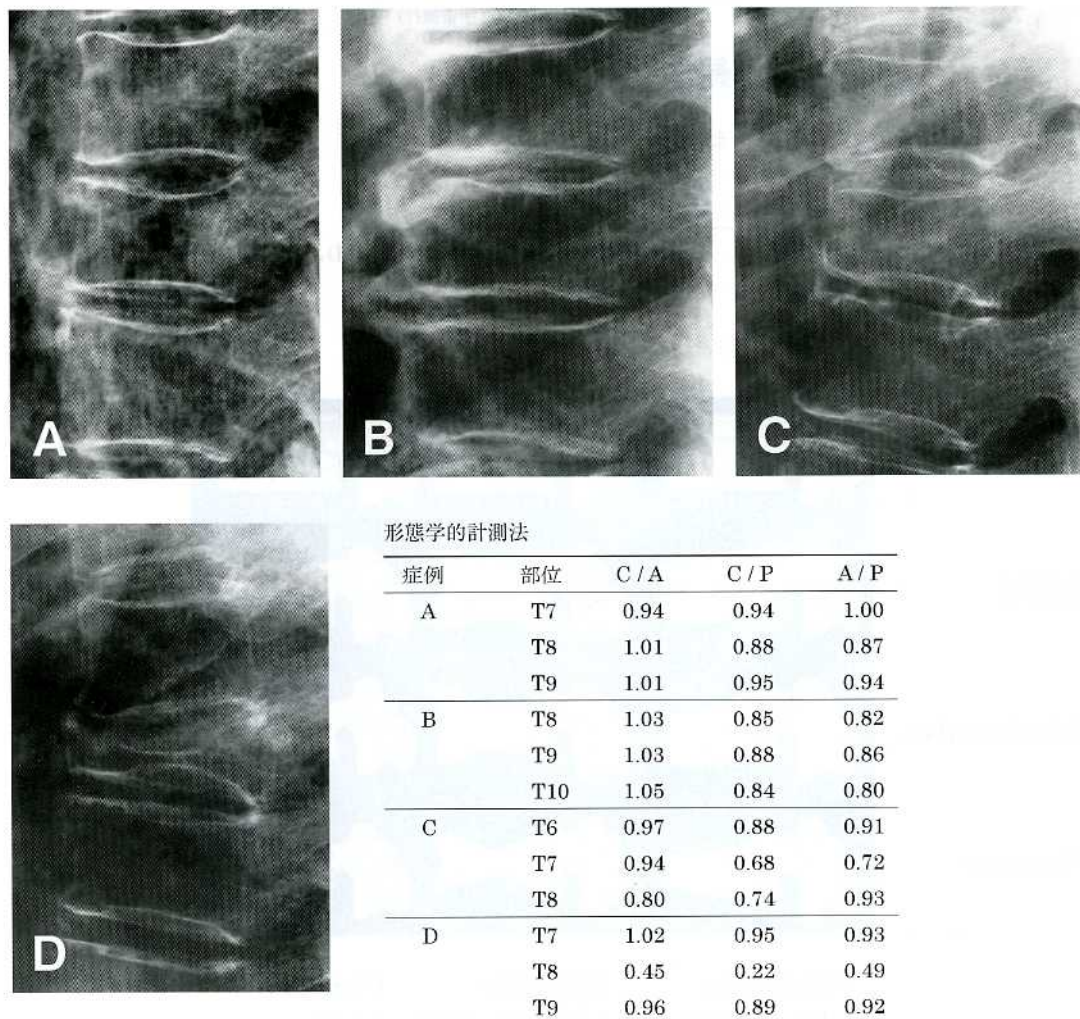


Fig. 3. 椎体の形態学的計測例 (A: grade 0, B: grade 1, C: grade 2, D: grade 3に相当)

なお、椎体骨折と鑑別が必要な疾患として、Hahn 溝、蝶形椎、Schmorl 結節、Scheuermann 病、椎体辺縁分離などの先天性異常のほか、椎間板ヘルニア、脊椎異形成症、変形性脊椎症、悪性腫瘍の溶骨性転移、多発性骨髄腫、脊椎血管腫、脊椎カリエス、化膿性脊椎炎、骨軟化症、副甲状腺機能亢進症、外傷などが挙げられる。単純 X 線写真だけでなく、CT、MRI、骨シンチグラフィなどの画像診断が必要ながある。

低骨量の判定は、BMD 測定または脊椎 X 線写真での骨粗鬆化の有無から行うように定められているが、客観的なデータは BMD 測定から得られる。

脆弱性骨折なしの場合、骨粗鬆症と判定する BMD の cut-off 値は、YAM の 70% とされたが、この値未満では骨折のリスクが増加するというデータに基づく³⁾。他方、YAM の 80% 以上では、殆ど骨折は生じないので正常とされる。なお、YAM の 70-80% は、脊椎 X 線写真での骨粗鬆化の疑いありで、骨量減少と定められた。

本院で使用している BMD 測定法の YAM、その 80% 値と 70% 値を Table 2 に示す。

これら一連の手順は、診断マニュアルに従って行う (Fig. 4)。

男性の原発性骨粗鬆症の診断基準については、大腿骨頸部 BMDの方が腰椎 BMDよりも骨折と非骨折の判別に有用であり、また女性と同様の YAM の cut-off 値 (70%) が使用できるものと思われる³⁾。

新規骨折の定義は、① SQ 法による grade の増加、または②椎体高の 15% 以上の低下かつ椎体高の 3 mm または 4 mm の低下の場合とさ

Table 2. 性別、部位別の BMD の YAM、その 80% 値と 70% 値。

性別	部位	方法	機種	YAM (g/cm ²)	80% 値 (g/cm ²)	70% 値 (g/cm ²)
女性	腰椎	DXA	QDR	1.011	0.809	0.708
			大腿骨	DXA	0.787	0.630
	トータル	DXA	QDR	0.863	0.690	0.604
			腕骨	DXA	0.646	0.517
男性	腰椎	DXA	QDR	1.016	0.813	0.711
			大腿骨	DXA	0.863	0.690
	トータル	DXA	QDR	0.960	0.768	0.672
			腕骨	DXA	0.772	0.618

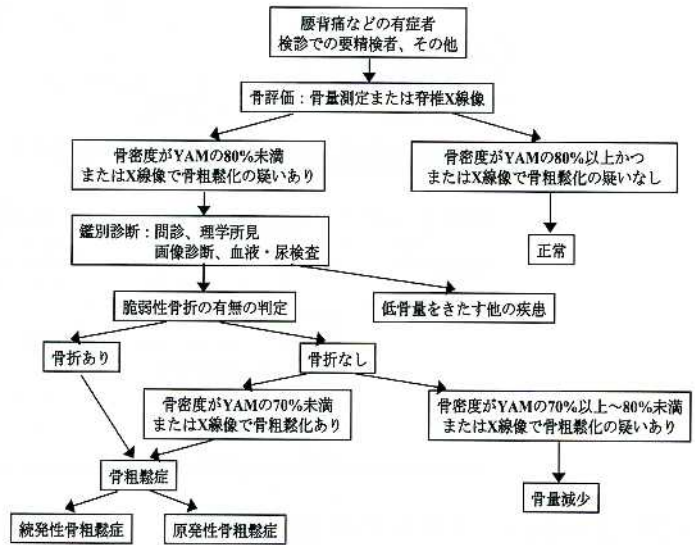


Fig. 4. 原発性骨粗鬆症の診断マニュアル (文献 3) から引用)。

れる⁷⁾。

Ⅲ. 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

骨代謝マーカーは、BMD とは独立した骨折のリスク因子である。つまり、骨粗鬆症の治療により、骨代謝マーカーが低下すると骨折の相対リスクは低下すると報告されている⁸⁾。

日本骨粗鬆症学会は、骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会を組織し、そのガイドラインを発表している (Fig. 5)⁹⁾。

骨代謝マーカーは、性差があり、また閉経の

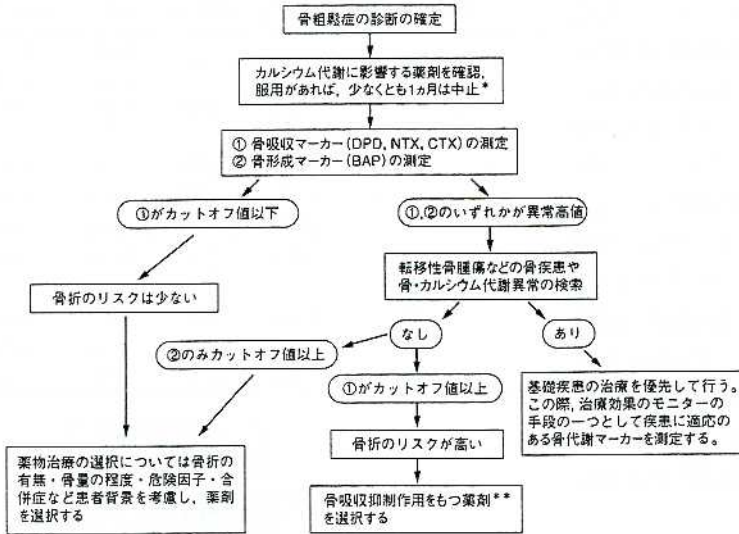


Fig. 5. 骨粗鬆症の診断および治療薬剤の選択時における骨代謝マーカーの測定 (文献9) から引用).

Table 3. 転移性骨腫瘍などの骨疾患や骨・Ca代謝異常を検索すべき骨代謝マーカーの測定値 (文献8) から引用).

		単位	男性	閉経前女性	閉経後女性
骨吸収マーカー	DPD	nmol/mmol・Cr	5.6<	7.6<	13.1<
	NTX (尿)	nmolBCE/mmol・Cr	66.2<	54.3<	89.0<
	NTX (血清)	nmolBCE/L	17.7<	16.5<	24.0<
	CTX (尿)	μg/mmol・Cr	346.1<	301.4<	564.8<
骨形成マーカー	BAP	U/L	44.0<	29.0<	75.7<
	PINP	ng/mL	78<	59.9<	106.5

有無により基準値が異なるので注意が必要である。異常高値を示す症例では、骨転移などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症などの骨・Ca代謝異常疾患を疑う必要がある (Table 3)⁹⁾。

椎体骨折のリスクが高いと予想される骨代謝マーカーの cut-off 値は、尿中 DPD が 7.6 nmol/mmol・Cr、尿中 NTX が 54.3 nmol BCE/mmol・Cr、血中 NTX が 16.5 nmol BCE/L、尿中 CTX が 301.4 μg/mmol・Cr と報告されている⁹⁾。

なお、骨代謝マーカーの測定値で骨粗鬆症の経過観察や治療効果を評価する場合、その変動が有意かどうかは、測定系の最小有意変化 (MSC) と比較して判断する必要がある。MSC は、BAP が 23.1%、尿中 DPD が 29.6%、尿中 CTX が 51.1%、尿中 NTX が 35.0%、血中 NTX が 14.2% であり、これ以上の増減があ

れば有意と判定できる⁹⁾。

また、治療効果の判定においては、減少率とともに絶対値が基準値域に復するかが重要である。

Ⅳ. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン

ステロイド (グルココルチコイド) は、多くの疾患の治療に使用されている。ステロイドの骨合併症として、骨粗鬆症と骨壊死が知られている。特に、ステロイド骨粗鬆症は、最も頻度が高い続発性骨粗鬆症であり、その予防と治療は重要である¹⁰⁾。そのため、欧米では、予防や治療に対するガイドラインが発表されている^{11), 12)}。

そこで、日本骨代謝学会は、ステロイド性骨

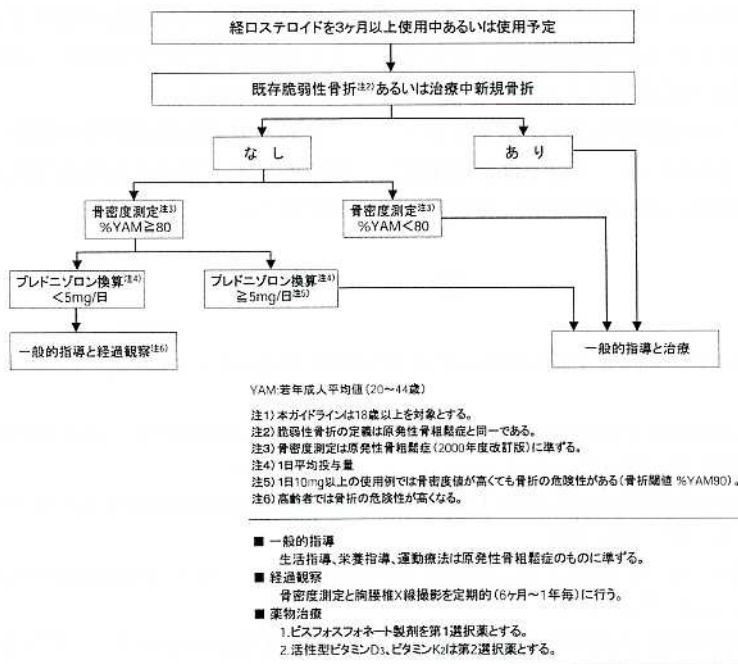


Fig. 6. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004年度版) (文献13) から引用)。

粗鬆症診断基準検討小委員会を組織し、わが国におけるステロイド投与者のBMDと骨折の調査を行った。その成果を、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004年度版)として報告した (Fig. 6)¹³⁾。

このガイドラインでは、(1)対象は18歳以上、(2)経口のステロイドの使用、(3)投与期間は3カ月以上、(4)脆弱性骨折または新規骨折の存在、(5) BMDがYAMの80%、(6)投与量はプレドニゾン換算5mg/日を基準として管理と治療の指針を示している。

ステロイド性骨粗鬆症は、原発性よりもBMDが高値で椎体骨折を生じる¹³⁾。これは、過剰な仮骨形成に基づく椎体周辺の濃度上昇を反映しているものと思われる (Fig. 7)。なお、ガイドラインではBMDの測定部位は腰椎であり、他部位についてはデータがない。

本ガイドラインに基づいて、(1)一般的指導、(2)経過観察、または(3)薬物治療を決定する (Fig. 5)。



Fig. 7. ステロイド性骨粗鬆症. L3, 4の椎体上部は変形し濃度が増加している。

V. おわりに

骨粗鬆症は、整形外科、内科、老年科、婦人科、放射線科など多岐の診療科で遭遇する疾患である。骨粗鬆症の合併症である脆弱性骨折は、

患者のQOLを損ない、余命にも影響を与える。したがって、骨折リスクを早期に知り、そして診断、予防や治療に対処することが重要である。

現在、骨粗鬆症の分野でも診療に関するガイドラインが作成されている。本稿では、原発性骨粗鬆症の診断基準、骨代謝マーカーの使用、

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインを概説した。骨粗鬆症の臨床に利用されることが望まれる。

なお、原発性骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドラインも発表されていることを付記する¹⁴⁾。

文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285 : 785 - 795, 2001
- 2) Wasnich RD, Miller PD : Anti-fracture efficacy of antiresorptive agents are related to change in bone density. J Clin Endocrinol Metab 85 : 231 - 236, 2000
- 3) Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al : Diagnostic criteria for primary osteoporosis : year 2000 revision. J Bone Miner Metab 19 : 331 - 337, 2001
- 4) Genant HK, Wu CY, van Kujik, et al : Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 8 : 1137 - 1148, 1993
- 5) 山本吉蔵, 井上哲郎, 高橋栄明 : 椎体計測のための野線設定とpointingの基準. 整形外科 46 : 5 - 17, 1995
- 6) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫ほか : 原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年度改訂版). 日骨代謝誌 14 : 219 - 233, 1997
- 7) Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, et al : Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. J Bone Miner Metab 22 : 104 - 110, 2004
- 8) Hochberg MC, Greenspan S, Wasnick RD, et al : Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 87 : 1586 - 1592, 2002
- 9) Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al : Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). J Bone Miner Metab 23 : 97 - 104, 2005
- 10) Sambrook PN : Glucocorticoid osteoporosis. Curr Pharm Design 8 : 1877 - 1883, 2002
- 11) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis : Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum 44 : 1496 - 1503, 2001
- 12) The Bone and Tooth Society, The National Osteoporosis Society, and the Royal College of Physicians : Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London, RCP, 2002
- 13) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al : Guidelines on management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). J Bone Miner Metab 23 : 105 - 109, 2005
- 14) 折茂 肇, 太田博明, 岸本英彰ほか : 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン - 2002年度改訂版 -. Osteoporosis Jpn 10 : 635 - 709, 2002.