

疾患別検査ガイド 骨粗鬆症2019 学術講演会報告

- 日時 令和元年6月14日(金) 19:00~21:00
- 会場 広島医師会館2階大講堂
- 座長 大久保 雅通 先生(広島市医師会臨床検査センター運営委員会 委員長)
- 演者 藤原 佐枝子 先生(安田女子大学 薬学科 教授)
沖本 信和 先生(沖本クリニック 院長)
- 共催 一般社団法人広島市医師会 臨床検査センター
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

講演会収録 DVD の貸出受付中*
コールセンターまでご連絡ください。
お問い合わせ：☎代表 0120-14-7191(フリーダイヤル)

*DVDの貸出は検査センターご利用施設に限ります。

「骨折リスク評価と薬物治療開始基準」

安田女子大学 薬学科 教授 藤原 佐枝子 先生



骨粗鬆症の定義は、骨強度の低下により骨折しやすくなった状態であり、骨強度は骨量と骨質によって規定されています。

骨粗鬆症性骨折のなかで、椎体骨折の発生率は50歳頃から増えはじめ、大腿骨頸部骨折は70歳以降に指数関数的に増加します(図1)。椎体骨折は症状が軽度なこともあり、医療機関を受診する椎体骨折(臨床椎体骨折という)は、X線検査で判定される椎体骨折(形態骨折という)の約1/3です。骨折発生率の男性・女性の比は、ほぼ、1対2です。初発骨折は、椎体骨折あるいは手首の骨折(橈骨遠位端骨折)で、その後に大腿骨近位部骨折を起こすということはよくあります。我々の放影研疫学調査から、ベースラインで既存椎体骨折があると、同じ年齢・同じ骨密度でも、将来、男性で4倍、女性で3倍椎体骨折を起こし、大腿骨

近位部骨折は5倍リスクが高くなります。
したがって、骨折既往歴を問診することはとても重要です。

骨粗鬆症の診断と治療開始基準の歴史を簡単にお話します。古くから、骨粗鬆症の診断はX線像で判定されていましたが、1987年にDEXAが開発され、骨密度が測定できるようになりました。1994年にWHOの骨粗鬆症診断基準として、骨密度Tスコア-2.5と決められ、日本でもそれに準じた診断基準やガイドラインが作られました。薬物治療開始基準は、骨密度に基づいていました。しかし、多くの疫学・臨床研究から、骨密度は骨折リスクを決める重要な因子ではあるけれど、骨密度のみで骨折発生が決まるわけではないことが報告され、骨折リスクを評価するツールとして、2008年に骨折リスク評価ツール(FRAX)が発表されました。それ以降は、骨折リスクを評価して治療を開始するようになりました。日本においても2011年に薬物治療開始基準にFRAXを追加し2015年のガイドラインに引き継がれています(図2)。図2の左半分は骨粗鬆症の診断基準で、それに加えて骨密度のYAM値が70より多く80未満であっても、骨折の家族歴、あるいは、FRAXが15%以上(75歳未満)であれば薬物治療開始に該当します。

著作権によりホームページでは掲載不可

図1

著作権によりホームページでは掲載不可

図2

著作権によりホームページでは掲載不可

図3

FRAXは、年齢、性別、体重、身長、骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙、糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症、アルコール、骨密度(BMD)(なければ身長、体重で代用)を入力すると10年以内の主要骨粗鬆症性骨折確率、大腿骨近位部骨折確率を求めることができます(図3)。

FRAXは、それぞれの危険因子に重み付けがされ、個人の骨折リスクを計算します。例えば、日本人女性65歳で平均的な体格では、主要骨粗鬆症性骨折確率は、危険因子がないと7.5%ですが、既存骨折があれば約2倍の15%になります(図4)。

骨粗鬆症治療薬の歴史をみると、1980年代にカルシトニン製剤、活性型ビタミンD製剤が保険適応になり、その後、2001年にはビスフォスフォネート、続いてSARM、PTH製剤、抗RANKL抗体、今年になって抗スクレロスチン抗体が承認されました(図5)。これらの薬は、骨折を低減させるという明らかなエビデンスがあります。多くの効果を示す薬剤が利用できるにも関わらず、わが国の大腿骨近位部骨折の発生率は、20年間、男女とも徐々に増えています(図6)。骨折の発生率が減らない一因として、治療率の低さ、治療継続率の低さが挙げられ、最近の骨粗鬆症診療における大きな課題となっています。

治療率の低さの一因として、骨粗鬆症の診断に骨密度検査が必須ですが、骨粗鬆症は症状がないことが多く、検査をうけていただくチャンスがないことが考えられます。今回のガイドで提案しているのは、骨密度測定が必要な患者を絞り込むことです。まず骨折既往の問診をしていただく(図7)。これは、高齢者を診ている内科の先生方にもお願いしたいことです。大腿骨近位部骨折、椎体骨折があれば、それだけで骨粗鬆症の薬物治療の該当になります。骨折がない場合には、FRAXを使って危険因子のみで骨折リスクを評価します。骨密度なしのFRAXを使って主要骨粗鬆症性骨折確率が15%以上あれば骨密度測定し、75歳以上で骨密度が70%以下、75歳

著作権によりホームページでは掲載不可

図4

著作権によりホームページでは掲載不可

図5

著作権によりホームページでは掲載不可

図6

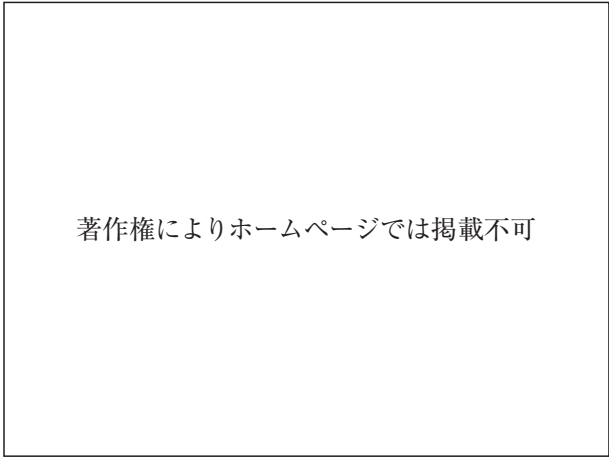
未満でYAM値80%未満の人は薬物治療に該当します。

ただFRAXも完璧なツールではありません。例えば転倒は骨折の重要な危険因子ですが、FRAXに含まれていません。糖質コルチコイドと骨折リスクは容量依存性がありますが、容量は入っていません。骨折数、骨折部位、2型の糖尿病、COPD、CKDも危険因子として含まれておらず、これらの危険因子を持つ人はリスクを過小評価している可能性があります。

さらに、最近特に注目されているのが、imminent fracture risk（差し迫ったリスク）です。骨折後に再骨折する人の約半分以上は、骨折後の1～2年で再骨折していました（図8左）。既存骨折者の平均の骨折リスクは約2倍ですが、骨折後の経過年数を考慮すると骨折後1～2年では7倍になります（図8右）。FRAXは骨折直後

のリスクを過小評価している可能性があります。このように、FRAXはいくつかの弱点があり、ゴールドスタンダードではありませんが、骨折リスクを評価するツールとして、国際的に妥当性が評価されています。

まとめますと、まずは、50歳以降の骨折既往歴を問診していただきたい。特に椎体骨折、大腿骨近位部骨折は次の骨折リスクが高くなります。既存骨折の回数が多いほど骨折リスクは高くなりますし、骨折後1～2年以内の方は骨折リスクが非常に高くなります。骨折既往がない方には、FRAXによる骨折リスクを評価し、埋もれた骨折高リスクの骨粗鬆症患者を見つける。見逃されていた高骨折リスク者を治療に繋げることで、骨折を予防することが期待されます。



著作権によりホームページでは掲載不可

図7



著作権によりホームページでは掲載不可

図8

「日常診療での骨粗鬆症の

問診、検査、治療の実際」

沖本クリニック 院長 沖本 信和 先生



はじめに

本稿では、臨床現場における骨粗鬆症治療、特に臨床検査のポイント、さらには治療薬の選択・継続の工夫、医療連携について概説する。いずれも骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年度版が基本である。

1. 骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症とは、骨強度低下を特徴とし、骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患である。ポイントは、骨粗鬆症を単なる老化と考え、放置しないことである。骨粗鬆症で生じる骨折、特に背骨の椎体骨折や大腿骨近位部の骨折は繰り返して生じる。そして、QOL、ADL（日常生活動作）を著しく低下させ、生命予後に大きく関与する。従って、見落とすことなく、確実に骨粗鬆症を診断しなければならない。

2. 診断基準

原発性骨粗鬆症を正確に診断するためには、DEXA装置が必要となるが、必ずしもそうではなく、背骨椎体骨折や大腿骨近位部の脆弱性骨折の既往があるということだけで、診断をすることができる。従って、DEXA装置の無い医療機関で最も重要なのは、骨折歴の既往を問診することである。脊椎や大腿骨近位部の脆弱性骨折の有無を問診することがポイントである。脊椎圧迫骨折の認識が無い、折れた記憶が無いという患者が多く存在する。この場合は、2cm以上の身長低下が有るかを確認する。身長低下に対しては積極的に胸椎・腰椎レントゲン側面像にて脊椎圧迫骨折の有無を確認する。

3. 骨折リスク評価(FRAX)計算ツール

骨折リスク評価ツール(FRAX)は10年以内の骨折発生リスクを簡便に予測できる優れたツールである。各医療機関でも、患者自身でも簡単にFRAXと打ち込んで、インターネットで計算することもできる。臨床検査センターの集配担当者にデータをお渡ししていただければ臨床検査センターで結果を反映することも可能である。

骨粗鬆症性骨折を起こした患者には「骨折が治ったとしても、原疾患である骨粗鬆症が治ったわけではない」と伝えていく必要がある。大腿骨近位部骨折の1年後の転帰をみると1年以内の死亡が20%、永続的な能力障害が30%、独歩不能が40%、ADLのうち1つも実施できない割合が80%と予後不良であることが明らかとなっている¹⁾。また、一度骨折すると繰り返し骨折を起こすリスクが高まる²⁾。したがって、骨折を起こす前段階での早期介入が必要であることも患者に説明しておく。

4. 続発性骨粗鬆症との鑑別(検体検査)

血液・生化学検査・免疫・尿検査を行い、原疾患や続発性骨粗鬆症の評価を行う。

血液検査においては末梢血液一般検査、生化学検査ではCa、P、ALP、肝機能・腎機能検査、コレステロール、血糖など、免疫ではCRP、尿では尿一般や尿中Caを測定する。

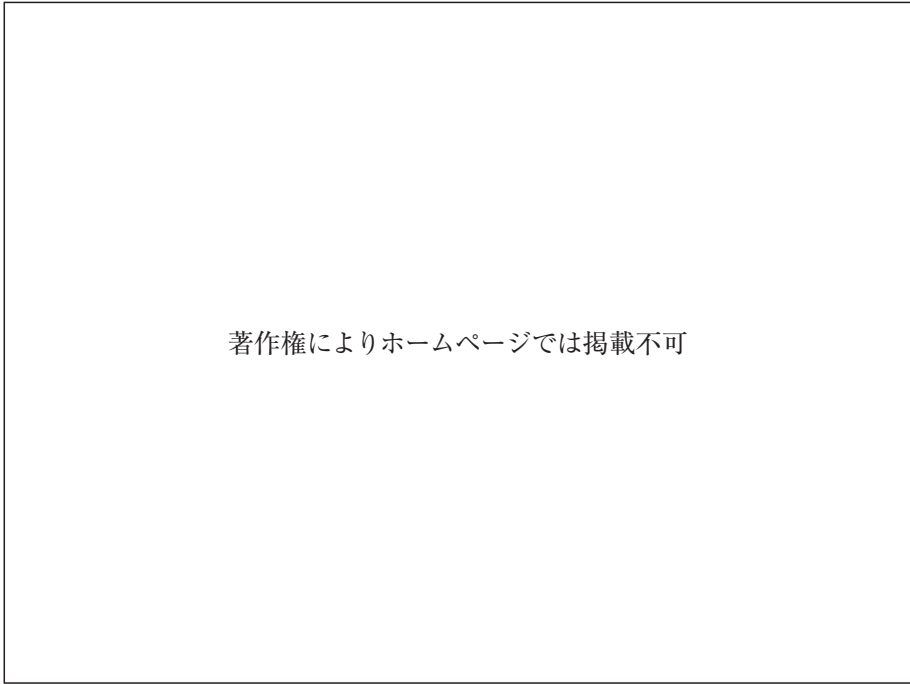
特に、骨の治療をしていないにも関わらず、高Ca血症を認めるようなケースでは副甲状腺機能異常を疑い必要に応じてintactPTHを追加測定する。

5. 骨代謝マーカー

骨代謝マーカー、血清25(OH)D濃度測定を行う。骨形成マーカーには、P1NP、骨ALPのいずれかを、骨吸収マーカーには血清TRACP5b値を用いることが一般的である。また、日本人の多くはビタミンD不足・欠乏であるため血清25(OH)D値測定を行うことが望ましい。骨代謝マーカー測定は①骨代謝状態(骨代謝回転)の評価 ②適切な骨粗鬆症治

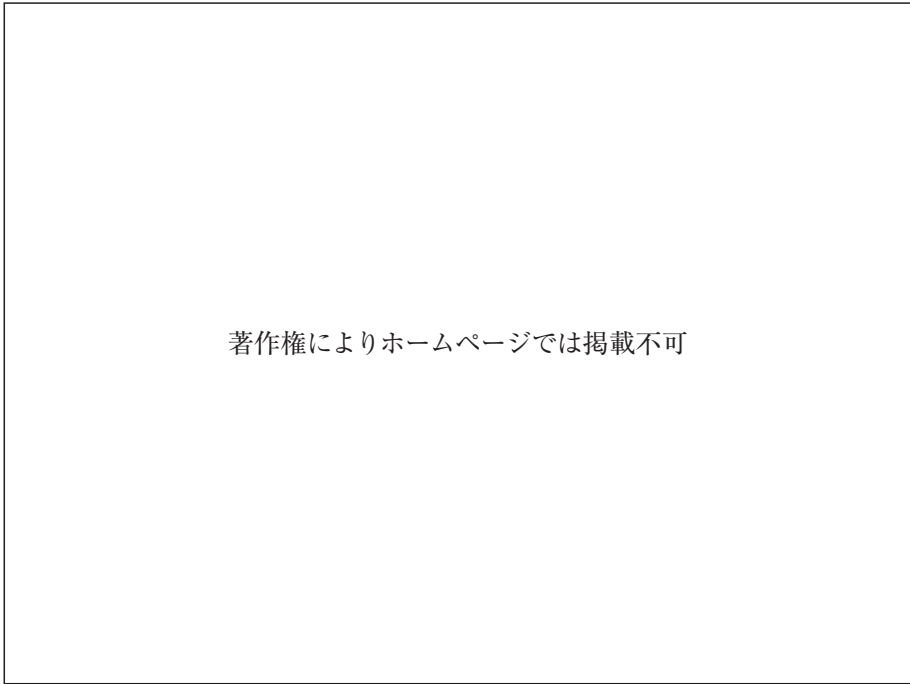
著作権によりホームページでは掲載不可

図1



著作権によりホームページでは掲載不可

図2



著作権によりホームページでは掲載不可

図3

療薬の選択 ③薬物治療効果の評価 ④服薬アドヒアランス向上に役立つ。

血清25(OH)D濃度測定は重要である。20未満であればビタミンD欠乏、30未満であればビタミンD不足である(図1)。特に日本はビタミンDの充足状態が国際的にみても低く、平均20.6ng/mLとの報告がなされている³⁾。一般住民を対象とした日本でのJPOSコホート研究において、50歳以上の女性の90.0%がビタミンD不足・欠乏状態であったこと(図2)、15年間のフォローアップで血清25(OH)D濃度が低いほど累積骨折発生率が高かったこと

(図3)が報告されている⁴⁾。さらに血清25(OH)D濃度が低いほど生存率が低下するという報告もある⁵⁾。実際に骨粗鬆症の患者で測定してみると多くの場合、25(OH)D濃度は20未満であることが多い。このような場合には食事やサプリメントで天然型ビタミンDを補充するのか、活性型ビタミンD3製剤を使用するのか判断する。天然型ビタミンDを補充した場合には血清25(OH)D濃度は上昇するが、活性型ビタミンD3製剤を使用した場合には血清25(OH)D濃度は上昇しないことを留意しておかねばならない。

6. 薬物開始基準・治療フローチャート

疾患別検査ガイドの図表のごとくであるが、必要に応じてDEXAによる骨密度測定を行う。医療機関で画像診断可能な場合は問題がないが、そうでない場合は医療連携を用いて検査可能な病院などに定期的に紹介することが望ましい。半年から1年ごとに検査依頼することが多いと思われる。

腰椎骨密度と大腿骨骨密度値に差があるケースに遭遇することもある。一般的には腰椎では、変形性関節症いわゆるOA変化や圧迫骨折して単位面積あたりの骨密度値が上昇する場合があります、その際には大腿骨骨密度値を基準に治療方針・効果を考えるのが良い。

7. 治療薬の選択・継続の工夫

(1)骨折歴や画像診断にて脊椎圧迫骨折が有るケース

エビデンスに基づいて、ビスホスホネート、抗RANKL抗体、SERM、活性型ビタミンD、テリパラチドなどの薬物治療を行う。治療薬選択には血液生化学検査、尿検査、骨代謝マーカー、血清25(OH)D濃度を参考にしている。

①ビスホスホネート

腎機能を考慮しながら、内服(錠剤、ゼリー剤)か注射剤か、連日か週1回か、月1回か年1回かなど、患者と相談し使用している。骨吸収マーカー高値の患者は良い適応と思われる。ビタミンDとの併用がほとんどである。顎骨骨壊死を考慮して医科歯科連携が必要な薬剤である。1回の投与量が多いほど急性期反応(インフルエンザ様症状)が生じる可能性があるためその際の初回投与時にはアセトアミノフェンなどの消炎鎮痛剤を用いて防止することもある。継続のポイントは、骨吸収マーカーの変動を患者に説明することでモチベーションを保つことである。

②抗RANKL抗体

半年に1回の皮下注射であり、ビタミンDとの併用が必要である。骨吸収マーカー高値の患者は良い適応と思われる。休薬後に生じるリバウンド現象⁶⁾によって多発脊椎圧迫骨折が生じる可能性があるため、安易に休薬することは避けなければならない。顎

骨骨壊死の際にも休薬は困難であることを考慮すれば医科歯科連携は必須な薬剤であると言える。使用に際しては休薬が困難なこと、休薬に際してはビスホスホネート製剤への切り替えが必要であることを患者に説明するべきである(薬品添付文章に記載されており、添付文章は医療裁判において重要な指針となる)。継続のポイントは骨吸収マーカーの変動を患者に説明することでモチベーションを保つこと、休薬が困難であることなどを説明することである。

③活性型ビタミンD

血清25(OH)D濃度測定が重要である。測定値20未満(ビタミンD欠乏)であれば使用している。測定値20以上30未満のビタミンD不足の場合には食事もしくはサプリメントによる天然型ビタミンDの補充もしくは活性型ビタミンDのいずれかを選択する。最も多く使用している薬剤であるが、高Ca血症に注意して、3ヶ月おきに血清Ca値と腎機能検査を行う。

④SERM

副作用が少なく、閉経後早期から長期にわたって使用することが多い。エストロゲンが関与すると思われる70歳未満の女性患者に用いている。

⑤テリパラチド

骨形成マーカー低値であるものや脊椎圧迫骨折後に使用することが多い。連日自己注射剤もしくは週1回皮下注射である。継続のポイントは嘔気などの副作用対策として、筋肉内注射にならないように確実に皮下注射することに注意することと、骨代謝マーカーを利用して、患者に治療効果を認識してもらうことである。いずれも休薬後はビスホスホネート、抗RANKL抗体などの強力な骨吸収抑制剤で逐次療法を行うことが重要である。

(2)骨粗鬆症治療における薬剤治療継続のポイント

- ①骨折既往歴や血液生化学・骨代謝マーカー・血清25(OH)D濃度・骨密度値などから患者自身の骨の状態を説明し、骨粗鬆症治療の必要性を認識していただくことである。
- ②ダイナミックな骨密度上昇などの効果が表れにくい場合でも、有効な骨代謝マーカー変動が生じていることの説明や、とりわけ新たな骨折が生じていないから元気に通院できていることを再認識していただくことも有用である。
- ③薬物治療に依存するだけでなく、日常からのバランスの良い栄養や適度な運動が重要であることを説明する。食事は色彩豊かな献立を、運動は何でも良いから、少しでも体を動かすように指導している。

8. 医療連携

(1) 病院から診療所に紹介を受けた場合

診療所では病院から骨粗鬆症治療継続の紹介を受けることも多い。紹介元の治療薬を継続することはもちろんであるが、可能な限り前述した血液、尿、マーカービタミンDなどを測定し、必要に応じた治療を行う。栄養、運動指導も重要である。紹介元と連携を取り、定期的にDEXAによる骨量測定やレントゲンによる骨折部位や新規骨折の評価を行う。

(2) 医科歯科連携と地域連携

ビスホスホネートや抗RANKL抗体が、顎骨骨髄炎・顎骨骨壊死に関与することは周知の事実である。顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016に強調されているのは、主治医である医師と歯科医師との緊密な連携である。

患者に顎骨骨髄炎・顎骨骨壊死が発生した際はもちろん、抜歯時におけるリスクマネジメントとしてだけでなく、理想的であるのは骨粗鬆症薬物治療開始時、投与中も医科歯科連携を行うことが重要である。しかしながら、医科、歯科お互いに、相手の顔が見えない、連携が取りづらい、煩雑である等の理由により連携がおろそかになっているのではないかと推測される。

地域連携におけるポイントとして、薬剤情報はお薬手帳からの情報が中心であるので、注射剤である一部のビスホスホネートや抗RANKL抗体やテリパラチドなどは注射剤であることからお薬手帳記載対象となりにくいので、できる限りお薬手帳に薬剤シールを貼ることが推奨される。正確な薬剤情報を得ることと薬剤重複を防止する意味でポイントである。

文献

- 1) Cooper C : The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med 103: 12S-17S ; discussion 17S-19S, 1997.
- 2) Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al : Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int 15: 175-179, 2004.
- 3) Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al : The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis : an international epidemiological investigation. J Intern Med 260:245-254, 2006.
- 4) Tamaki J, Iki M, Sato Y, et al : Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int 28:1903-1913, 2017.
- 5) Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, et al : Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. Eur J Clin Nutr 64:203-209, 2010.
- 6) Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al : Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 96:972-980, 2011.

疾患別検査ガイド 骨粗鬆症2019 学術講演会報告 ラウンドテーブルディスカッション

事前に頂戴したご質問に対して、藤原先生と沖本先生にご回答いただきました。

Q 骨密度測定のス tan d a r d は DXA 法ですが、検診では QUS (定量的超音波測定) 法をしばしば用います。この方法の位置付けについてご教示下さい。

A QUS 値は骨折を予測し、骨折リスクの高い人のスクリーニングになります。骨密度との関係は有意な相関関係は認められますが、散らばりが大きく、DXA による骨密度が標準となっている骨粗鬆症の診断には向いていません。また、再現性が高くないので経時的な薬物治療効果の判定に向いていないと考えられています。(回答：藤原先生)

Q FRAX には、危険因子として糖尿病が入っていません。糖尿病患者では骨質が悪いと言われますが、どのように考えたら良いのでしょうか？

A FRAX は 2 型糖尿病の人の骨折リスクは過小評価している可能性があります。2019 年生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイドでは、「脆弱性骨折なし」で「骨密度が YAM で 70% より多く 80% 未満」、かつ「2 型糖尿病で骨折リスクが高い(罹病歴 10 年以上、HbA1c 7.5% 以上、インスリン使用、閉経後女性チアゾリジン使用、喫煙、重症低血糖が危惧される薬剤使用、転倒リスクが高い)」場合には薬物治療開始することを試案として示しています。(回答：藤原先生)

Q 極端に体重が少ないのは骨密度の低下を招くのではないかと思います。肥満についてはどのように考えれば良いのでしょうか？

A 体重と骨密度は強い正の相関関係があります。体重が低いほど、骨粗鬆症のリスクは高く、骨粗鬆症性骨折リスクおよび大腿骨近位部骨折リスクは高くなります。しかし、骨折部位によって違いがあり、痩せ (BMI15) は脛骨・腓骨骨折の防御因子、肥満 (BMI35) は上腕骨折の危険因子と報告されています。(回答：藤原先生)

Q 閉経後の女性の方で、整形外科、婦人科、内科にかかっており、骨粗鬆症で進められる治療内容がそれぞれ異なるので困っていると相談を受けました。

どのように対応したら良いかご教示下さい。

A それぞれの科の長所がありますので、一般的にはそれぞれの方針を信用してよいと思います。しかし、骨密度が減っているとか新しく骨折したとか痛みがひどくなっている場合には検査機器のそろった総合病院などへの紹介がベターかもしれません。いずれにしても、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」を参照されることをお勧めします。

(回答：沖本先生)

Q ビスホスホネート製剤が出てから、カルシウム、ビタミンD、ビタミンKを使う頻度が減っています。処方薬剤数を減らしたいという気持ちもあるからですが、いかがでしょうか？

A 高齢者におけるポリファーマシーを解決するためには重要なことと思われま

1. 高齢者の骨粗鬆症のほとんどが軟化症（いわゆるビタミンD不足）と骨粗鬆症の合併です。したがって、25OHDを計測して、欠乏域20ng/ml未満であれば天然型もしくは活性型D3製剤を処方することをお勧めします。腎機能低下と高Ca血症に注意が必要です。これらの副作用が心配であれば低用量D3製剤もしくは天然型Dのサプリメントを考慮するのが良いと思われま
2. Ca剤については、天然型D内服の際には必要ですが、活性型D3内服の場合にはむしろ高Ca血症の危険が高いためCa剤を併用しないのが一般的です。食生活でCa欠乏が考えられる患者にのみ投与しています。
3. ビスホスホネート製剤やデノスマブ注射には、ビタミンDを併用した方が効果的です。
4. ビタミンKはワーファリン使用時には禁忌ですが、納豆を食べない患者には良いかもしれません。

(回答：沖本先生)

Q ビスホスホネートは顎骨壊死が問題になりますが、休薬期間が必要でしょうか？
また、長期治療となるため、薬剤の変更や中止のタイミングも併せてご教示下さい。

A 1. 顎骨壊死がない場合の予防的抜歯

ビスホスホネート休薬の意義は少ないと考えられています。感染徴候があれば休薬期間を設けずに早めに抜歯することが望ましいと思われます。最近では歯科の先生方の理解も進んでいます。

2. 顎骨壊死が生じた場合や存在する場合

骨折の危険性よりも顎骨壊死が問題であればビスホスホネートは休薬してもよいと思われれます。代替え薬としてPTH 製剤、テリパラチドの注射で対応できる可能性があります。

3. デノスマブ注射

休薬後に急激な骨密度低下により平均4個以上の多発椎体骨折を生じる可能性が知られています。いわゆる休薬が困難な薬剤です。上記、ビスホスホネート製剤についてだけでなく、むしろ、この休薬困難なデノスマブこそが、医科歯科連携で最も注意すべき薬剤と考えています。顎骨壊死が生じたからといって、簡単に休薬ができないということです。また、抜歯のための予防的休薬すら困難であるということです。

(回答：沖本先生)

Q 男性の骨粗鬆症の治療ポイントをご教示下さい。

A 男性骨粗鬆症にはエストロゲン欠乏が関与しません。原発性よりも、アルコール、COPD、ステロイド、消化管切除後、DM などからの続発性骨粗鬆症が多くみられます。原疾患の究明とその対策がポイントと思われます。(回答：沖本先生)