
シンポジウム

骨粗鬆症の病態と治療

Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis

第554回新潟医学会

日時 平成11年11月20日(土)

会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 下条文武教授(第二内科)

演者 遠藤直人(整形外科), 風間順一郎(第二内科), 倉林 工(産婦人科), 伊藤 聡(第二内科)

発言者 小山 眞(桑名病院)

司会 さっそく医学会のシンポジウムに入らせていただきます。今日のシンポジウムは既にご案内しましたように「骨粗鬆症の病態と治療」です。ご存知のように高齢化社会が到来しまして、骨粗鬆症すなわちオステオポロシスが大きな問題となっております。現在骨粗鬆症の発生の頻度についてはいくつかの集計があります。我が国では500万人から1000万人ほどの患者さんが骨粗鬆症で悩んでいるといわれます。この病態はQOLを損ねるという意味でも重要です。例えばオステオポロシスが原因で大腿骨頸部骨折を一度発症して入院すると約40%の人は退院できずに経過し、またそのうちの割から二割の人は一年以内に骨折が原因で死亡するというとの報告もあります。そういった意味でこの疾患は医療経済的に大きな負担にもなっております。一部では1兆3千万円くらいの医療負担がこの疾患に対して必要になっているという分析報告もあります。高齢化は今後更に進みますので30年後には2倍以上に骨粗鬆症の患者さんが増えると予測され、社会的に関心も高いわけでありませ

骨粗鬆症はご存知のように原発性と続発性に分けて考えられます。原発性はいわゆる老人性で、加齢に伴って起こってくるもの、あるいは女性でありますと閉経後に起こってくるこういう原発性のものです。続発性は慢性関節リウマチ、あるいは腎不全、また副腎皮質ステロイド薬治療にともなって起こってくるものです。いずれのタイプの骨粗鬆症においても、治療・予防をきちっと行うには、やはり各病変の骨代謝がどういった状態にあるか、その研究成果は現状ではどうであるかということを理解して考えなければなりません。また、近年骨粗鬆症に対する新しい治療薬がいくつか登場してきてきました。今日はそういった多くの話題をお話下さるよう4人のシンポジストにお願いしてございます。前置きはこれくらいにして、まず、整形外科の遠藤直人先生から骨代謝のメカニズムとその病態についてご講演をお願いします。また発表した後、討論にもご参加願いたいと思います。それでは遠藤先生お願いします。

1) 骨粗鬆症の病態：骨形成系細胞の面から

新潟大学医学部整形外科 遠藤直人

Pathogenesis of Osteoporosis: Reduced Osteoblastic Function

Naoto ENDO

*Department of Orthopedic Surgery,
Niigata University School of Medicine*

Osteoporosis is the one of the major concerns in Japan, because decreased bone mass and deterioration of the bone structure result in fracture and bedridden states in osteoporotic patients.

The number of the osteoprogenitor cells is decreasing and adipocytes volume is increasing in ilium with advancing age. These suggest that decreased bone formation is related to increased adipocytic differentiation in osteoporosis.

Key words: Osteoprogenitor cell, Adipocyte, remodeling
骨原細胞数, 脂肪細胞分化, 骨形成低下

現在の日本は高齢者化社会です。近年、高齢化は急速に進んでおります。高齢化率（65歳以上の人口が総人口に占める割合）で見ますと日本全体では17.3%で、新潟県は21.2%です。高齢者社会では高齢に伴う疾患が増加しております。骨粗鬆症患者数の増加、寝たきり・自立性の低下に伴う介護への対処が大きな社会問題です。特に骨粗鬆症は大きな問題です。骨粗鬆症の有病率は28から36%程度で、日本全国で800から1000万人の患者数と推定されます。さらに21世紀に入り、生活の質の向上が求められております。生活の質が高いとは自立した活動性の高い生活のことです。高齢者では特にその希望が強くあります。「健康長寿」をめざすことが重要です。

骨粗鬆症の定義, 症状

骨粗鬆症は「骨量が減少し、かつ骨組織の微細構造が変化し、骨の脆弱性が増し、骨折しやすくなった病態」

です。骨粗鬆症でみられる骨折は大腿骨頸部骨折、脊椎椎体の圧迫骨折、その他に上腕骨頸部、橈骨遠位端、まれに肋骨、恥骨、仙骨骨折です。特に大腿骨頸部骨折は年齢とともに急激にその発生率を増します。そのうちで、大腿骨頸部骨折をおこした方のおよそ25%は寝たきりに至るものと推定されています。脊椎圧迫骨折は女性（50歳における生涯リスク）の3分の1の方が生涯で骨折を起こすと推定されています。脊椎椎体骨折が多数あるいは高度では後弯変形をきたします。とくに高齢で強い後弯の方では食道炎などの消化器症状を示すこともあります。

骨粗鬆症の病態

組織レベルでは、骨粗鬆症患者の骨組織で骨梁 trabecle の細小化、途絶が認められます。骨組織・細胞動態の面からみますと骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、骨吸収が増します。その結果、骨梁の連続性の途絶、

Reprint requests to: Naoto ENDO,
Department of Orthopedic Surgery, Niigata
University School of Medicine, Niigata
city, 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り一番町
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学
講座 整形外科学分野
新潟大学医学部整形外科 遠藤直人

表1 診断基準：2000年度版

	骨密度値脊椎	X線像での骨粗鬆化
正常	YAM80%以上	なし
骨量減少	YAM70-80%	疑い有り
骨粗鬆症	YAM70%未満	あり

細小化に至ります。このように骨構造が変化し、骨量減少、骨脆弱性が亢進します(リモデリングの異常)。

骨形成の変化について検討いたしました。まず骨形成と加齢との関係です。骨形成を司る細胞は骨芽細胞で、骨髄中には骨芽細胞へと分化する未分化な細胞が有ります(骨原細胞)。この骨原細胞に注目しました。ヒト腸骨骨髄から、骨髄液を採取し、そのなかの骨原細胞数をしらべ、さらにその形質、機能の解析と脂肪細胞への分化について検討致しました。骨髄中の骨原細胞は骨芽細胞としての形質を発現し、さらにその骨原細胞の数は年齢に伴い、減少を示しました。加齢とともに脂肪組織、細胞の増加が認められました。

これらのことから加齢により骨髄中の骨形成細胞数が減り、同時に脂肪細胞の増加が起こることが示唆されました。

ま と め

骨粗鬆症の病態から考えますと骨吸収と骨形成のバランスが崩れている。骨形成が低下し、脂肪細胞への分化が亢進している可能性が示唆された。

整形外科医をはじめ多くの科の先生方が骨粗鬆症の病態解明と治療にあたっておられます。関連する多くの科の医師が連携して骨粗鬆症の診断から治療、そして予防に努めることが大切と考えます。

参 考 文 献

- 1) 遠藤直人, 高橋栄明: 骨粗鬆症の組織学的骨動態 医学のあゆみ 152: 303-306, 1990.
- 2) Nishida, S., Endo, N., Yamagiwa, H., Tanizawa, T. and Takahashi, H.E.: Number of osteoprogenitor cells in human bone marrow markedly

decreases after skeletal maturation J Bone Miner Metab 1999; 17: 171-177.

- 3) Iga, T., Dohmae, Y., Endo, N. and Takahashi, H.E.: The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur has been increasing in Niigata, Japan J Bone Miner Metab 1999; 17: 224-231.
- 4) 遠藤直人, 高橋栄明: 骨粗鬆症, Molecular Medicine 32: 220-223, 1995.
- 5) Endo, N., Yamagiwa, H., Nishida, S., Tokunaga, K., Kinto, N., Hayami, T., Horikoshi, T., Zhang, L., Tanizawa, T. and Takahashi, H.E.: Characterization of osteoblast progenitor cells in human iliac bone marrow. Mechanical Loading of bone and joints HE Takahashi (ed) pp279-286, Springer-Verlag Tokyo 1999.
- 6) Sato, M., Grasser, W., Endo, N., Akins, R., Simmons, H., Thompson, D., Golub, E. and Rodan, G.A.: Bisphosphonate action: Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure J Clin Invest., 88: 2095-2105, 1991.
- 7) Endo, N., Rutledge, Su. Jane., Opas, E., Vogel, R., Rodan, G.A. and Schmidt, A.: Human protein tyrosine phosphatase delta: alternative splicing and inhibition by bisphosphonate J Bone and Miner Res 1996., 11: 535-543.
- 8) Schmidt, A., Rutledge, S.J., Endo, N., et al.: Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate Proc Natl Sci USA 93: 3068-3073, 1996.
- 9) Rodan, G.A.: Bone mass homeostasis and bisphosphonate action Bone., 20: 1-4, 1997.
- 10) Black, D.M., Cummings, S.R., Karf D.B., et al.: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures Lancet., 348: 1535-1541, 1996.

風間 大変面白いお話ありがとうございました。骨芽細胞の分化の過程で、途中より脂肪細胞への分化にすすむとなると一番気になるのは CBFA 1 ですが、80歳の人と若い人と発現があまり変わってなかったように思うんですが、これに関して何かいまお持ちの仮説みたいなものがありますでしょうか？

遠藤 差はありませんでした。しかし PCR レベルでの検討ですから、これで量の多寡を計るのは難しいと思います。CBFA 1 も関与していると思うのですが、他にもたとえば、PPR γ の発現とか脂肪系細胞そのものに対する影響も考える必要があると思います。

倉林 興味あるお話をありがとうございます。最初のテーマの方の細胞の件についてですが、あれは男女比でわけた場合はどうでしょうか？

遠藤 これは全部女性です。女性の骨髄中の細胞の検討結果です。

倉林 わかりました。エストロゲンの影響というのはでてないですか？

遠藤 いつも質問を受ける点です。ちょうど婦人科の先生方が一番対象とする女性で閉経前後のころ、もうちょっと変化するのではないかと期待していました。実際には20歳以降はわずかに減少するものの閉経期で著明な変化はしていません。おそらく培養系にうつしていますから、たとえばチャコールストリップの血清(エストロゲン除去)を使用していれば、もうちょっと差が出るのかもし

れません。

倉林 後半の方のアディポサイトの関係で、年を取ってくるとアディポサイトの数が増えて大きさはどうなるか、もう一つは骨吸収とのパラメーターとの関連はなかったのかという点でいかがでしょうか？

遠藤 脂肪細胞のサイズに関しては検討しておりませんので、わかりません。ただ印象としては脂肪量が多いほど脂肪細胞中の脂肪滴が大きい傾向はあるように思います。それを定量的に計っていません。吸収系のパラメーターとは相関する傾向、つまり負の弱い相関はあります。

司会 最近老化遺伝子 klotho が発見されました。klotho 遺伝子のノックアウトマウスをみますと、骨粗鬆症が非常に強くでてくるということです。先生のお話で骨形成細胞が分化の過程で一方では脂肪細胞にいく、一方では骨芽細胞に分化していく。その分化の方向性というのは今後の研究課題であるという興味ある事を拝聴した次第であります。ご意見あるかと思いますが、時間の関係で次の第二席に移らせていただきます。第二席は第二内科の風間順一郎先生から「骨の病態をめぐって」ということで、骨芽細胞から破骨細胞へメッセージの機序について分子レベルからお話をいただきます。この分野は去年から今年にかけて注目されておりますが、腎疾患との病態についてもあわせてお話しをお願いします。