The Japanese Association of Rehabilitation Medicine

骨粗鬆症治療の治療目標と薬剤のRCT

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（医学部整形外科学教室）/同地域予防医学講座リハビリテーション医学
遠藤　直人

新潟大学大学院地域予防医学講座リハビリテーション医学分野/医歯学総合病院リハビリテーションセンター
佐久間真由美，木村　慎二

はじめに

運動器とは骨，関節，脊椎・脊髄など随意運動を司る器官を称し，随意的に動かし，人としての活動・移動に主要な役割を担う．まさに人間としての自立性を維持する基本的に重要な器官である．骨粗鬆症をはじめとする運動器の脆弱化，あるいは障害では自立性を失う（自立喪失）．特に高齢者社会の現在，“運動器疾患による自立喪失とその支援への負担”は家族レベル，社会レベルで莫大である．

骨粗鬆症の治療目標

骨粗鬆症は骨脆弱により骨折を引き起こす自立喪失疾患である．したがって健康寿命を延伸し，質の高い生活を維持する上で個人レベル，社会レベルで骨粗鬆症を基盤とする骨折を予防し，危険因子のスクリーニングとその対応が重要不可欠である．

骨粗鬆症を基盤とした骨折後の生命予後は骨折のない方に比べ，不良である．また骨折のみならず，骨折治癒後も脊柱の後弯変形などをきたし，日常生活動作（ADL），生活の質（QOL）を低下させる．さらに再度の転倒や次なる骨折を心配するなどの心理的問題も生じる．骨粗鬆症患者さんは多彩な症状を呈し，病態も多様である．骨粗鬆症の治療と予防においては危険因子のスクリーニングと早期発見，高リスク者に対する介入・治療を行う必要がある．身体的および心理的障害に対応し，骨脆弱性の改善さらにQOLの維持・向上までを図ることが基本方針であり，その際，患者さん個別に病態を評価し，個別に目標を設定するというきめこまかな対応が必要である（**図1，2，表1～3**）．

健康寿命の障害因子
骨粗鬆症:特に大腿骨頸部骨折

図1　骨粗鬆症の位置づけ
健康寿命を阻害する因子として捉えられる．

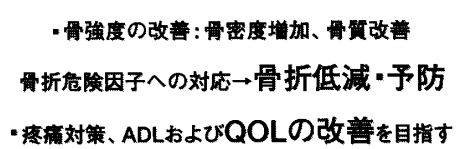

図2　骨折治療の目指すところ

表1　骨粗鬆症の定義

骨折リスクを増すような骨強度上の問題
（compromized bone strength）を
すでに持っている人に起こる骨格の疾患
（2000年NIH）

骨強度＝骨密度（BMD）＋骨質（bone quality）

表2　骨折危険因子

低骨量：骨密度の低下
既存骨折
既存脊椎骨折：新規脊椎骨折発生リスク
ステロイド使用
年齢：70歳以上
骨吸収亢進：吸収マーカー高値
体格：やせている
家族歴：母親
喫煙
運動性：動揺性，歩行速度低下

表3　臨床の場での薬剤治療の効果判定指標

・骨密度：改善，増加
・骨折抑制
脊椎椎体
股関節（大腿骨頸部）
その他の部位
・疼痛，ADL
QOL：疼痛・臥床期間，QOL改善
・筋力，動揺性→転倒予防

NII-Electronic Library Service

The Japanese Association of Rehabilitation Medicine

	骨密度	椎体	非椎体	股関節骨折
ビタミンD+Ca	A		A	A
ビタミンD	C	C		
Alendronate	A	A	A	A
EHDP	A	B	D	D
Risedronate	A	A	A	A
Calcitonin:ECT 除痛	A	C	C	D
SERM : Raloxifen	A	A		
ビタミンK2	B	B		

A:十分なEBM　B:サンプルサイズ小　C:結果が一定せず　D:臨床観察のみ

図3　薬剤別効果一覧
WHO technical note から一部修正（文献9より引用）

治療の基本

治療として栄養，運動療法が基本で必要に応じ薬物療法を行う．栄養面では日本では多くの方でカルシウム摂取が不足している．とくに高齢者，とくに施設入居者ではその割合は高率である．

運動療法は重要である．虚弱高齢者個別にどの程度の運動を，処方することが適切かについての指針はまだ確立していない．

1. 薬物療法：ビタミンD

WHO Technical report では Calcitrol, Alfacalcidol いずれも骨密度増強作用，脊椎骨折防止効果，非脊椎あるいは大腿骨頸部骨折防止効果についてはC（結果が一定しない）ランクである（**図3**）．日本では骨粗鬆症の治療薬として活性型ビタミンD製剤 $1,25(OH)_2D_3$ と $1\alpha(OH)D_3$ が，長年使用され，臨床的にその有用性を経験している．加えて，最近，Tilyard らはエビデンスのある報告で既存の椎体骨折患者（女性）において3年間のビタミンD投与は，椎体骨折発生の有意な抑制を示した．また Tanizawa らは新潟県の佐渡島の住民約1万人を対象にビタミンD服用が大腿骨頸部骨折発生リスクを低減することを示した．そのほかにもビタミンDの脊椎椎体骨折への影響にについてエビデンスのある臨床試験成績の報告のメタ解析結果（8試験で1,130患者総数，Pooled estimate）では相対骨折リスク0.63（0.45～0.88，$p<0.01$）であった．一方，非椎体骨折では

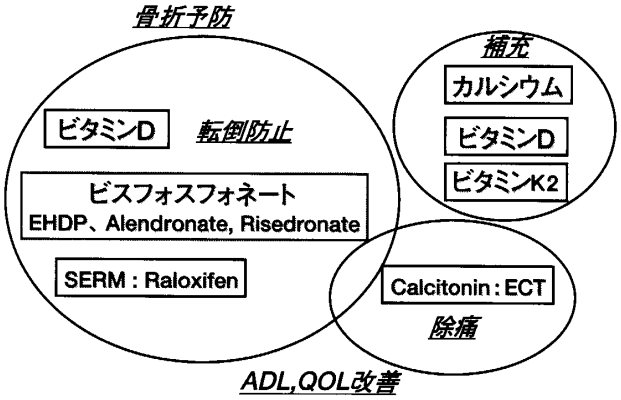

図4　薬剤の効果

（6,187患者総数，Pooled estimate）では相対骨折リスク0.77（0.57～1.04，$p=0.09$）であり，結果として抑制傾向のみであった．骨密度増加効果については明確なエビデンスは得られなかった．

以上のことよりビタミンDは著明な骨密度増加作用はないものの，骨折防止効果はすくなくとも脊椎骨折についてはエビデンスがある結果であった（図3，**図4**）．

2. ビタミンDの動揺性，転倒への影響

高齢者で易転倒性，動揺性，筋力低下などは骨折の大きな危険因子である（表2）．エビデンスのある5つの試験（1,237総患者数）を総合したメタ解析ではビタミンDによる転倒予防効果は相対リスク0.78（0.64～0.92）であった．メカニズムについてはビタミンDが重心動揺性を減少させ，筋力を改善し，その結果，転倒リスクを減少させると考えられている．

NII-Electronic Library Service

The Japanese Association of Rehabilitation Medicine

以上のことからビタミンD,カルシウムの補充は有用であると思われる．岡野らは日本人ではビタミンD不足：血液中25(OH)レベルの低値の方がとくに高齢者，施設入居者に高率であることを報告している．佐久間らは新潟県佐渡市（一島一市，総人口70,011人，高齢化率34％）大腿骨頸部骨折症例において血液中25(OH)Dレベルが低値であることを報告した．

3. ビスフォスフォネート

現在，エチドロネート，アレンドロネート，リセドロネートが市販されている．いずれも骨吸収を強力に抑制し，骨密度を高めるものである．骨密度増強効果は大きく，現在市販されている骨粗鬆症薬剤の中でもっとも大きい．骨折予防効果についても脊椎骨折，大腿骨頸部骨折ともに抑制効果があることがエビデンスのある大規模研究で明らかにされている．また近年，ステロイド性骨粗鬆症ガイドラインで第一選択薬として取り上げられている．アレンドロネート，リセドロネート投与では新規椎体骨折の相対危険率が0.5～0.6程度であることがメタ解析で示されている．加えて両薬剤はQOLを高めることも示されている．ビスフォスフォネートは骨密度，骨折抑制，そしてQOLの維持・向上まで含めた効果判定指標でいずれも高いエビデンスのある評価が示されている（表3，図3）．

4. SERM

選択的エストロゲン受容体モヂュレーター（selective estrogen receptor modulator，SERM）は臓器，組織により選択的にエストロゲンあるいは抗エストロゲン作用を示すもので，日本では現在Raloxifenが臨床に用いられている．世界的な大規模試験であるMORE研究が行われ，そこで骨密度増加，骨折防止効果を示した．特に既存骨折のある方，既存骨折のない方においても新規の骨折防止効果が認められた．これらの報告はいずれもエビデンスの高い研究成果である（図3）．

5. カルシトニン

骨密度増強については有意に増加することが報告されているものの，脊椎椎体骨折についてはCランクである（図3，4）．骨折抑制については必ずしもエビデンスのある報告は得られていないが，臨床的には除痛に優れていることが知られている．

おわりに

運動器は活動性，自立性を維持する上で重要な器官でその障害は自立性を喪失する．高齢者社会の現在，自立性を維持し，健康寿命を延伸することが求められる．

骨粗鬆症は高齢者に多く，基礎疾患，合併症，運動能力，生活環境も異なる．一人ひとりに合わせた生活指導（運動，栄養療法），薬物治療が必要である．薬物治療については骨密度，骨折予防の面でEBMのある結果が集積されつつある．

本稿は第42回日本リハビリテーション医学会学術集会パネルディスカッション「運動器の10年―運動器疾患のEvidence―」の講演をまとめたものである．

文　献

1) 平成16年度厚生労働白書（厚生労働省 監修），ぎょうせい，東京，2004
2) Morita Y, Endo N, Iga T, Tokunaga K, Ohkawa Y : The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 2002 ; **20** : 311–318
3) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis : Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 update. Arthritis Rheum 2001 ; **44** : 1496–1503
4) Fukuhara S, Ikegami N, Torrance GW, Nishimura S, Drummond D, Schbert F : The development and use of quality of life measures to evaluate health outcomes in Japan. Pharmacoeconomics 2002 ; **20** : 17–23
5) 骨粗鬆症患者QOL評価質問表．日本骨代謝学会雑誌 2001 ; **8** : 85–101
6) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）．日本骨代謝学会雑誌 2001 ; **8** : 76–82
7) 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 Japan 2002 ; **10** : 251–261
8) 骨粗鬆症の治療（薬物治療）に関するガイドライン作成ワーキンググループ：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 Japan 2002 ; **10** : 637–709
9) WHO technical report 921 : Prevention and management of osteoporosis 2003
10) ビタミンDの食事摂取基準日本人の食事摂取基準（概

NII-Electronic Library Service

The Japanese Association of Rehabilitation Medicine

要）http://ww.mhlw.go.jp.houdou/2004/11/h1122-2c.html
11) Bischoff HA, et al : Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls. J Bone Miner Res 2003 ; **18** : 343–351
12) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al : Effect of 1α-hydroxy vitamin D_3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1994 ; **54** : 370–376
13) Tilyard MW, Spears GF, Thompson J, Dovey S : Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitrol or calcium. N Eng J Med 1992 ; **326** : 357–62
14) Cranney A, Guyatt G, Griffith L,Wells G, et al : Summary of meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocrine Reviews 2002 ; **23** : 570–578
15) Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al : Treatment with active vitamin D metabolism and concurrent treatment in the prevention of hip fractures : a retrospective study. Osteoporosis Int 1999 ; **9** : 163–170
16) Bishoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004 ; **291** : 1999–2006
17) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al : Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fracture among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Exp Clin Endocriol Diabetes 2001 ; **109** : 87–92
18) 伊木雅之：地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン．日本公衆衛生協会，東京，2004
19) 岡野登志夫，津川尚子，須原義智ら：高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について．Osteoporosis Japan 2004 ; **12** : 77–79
20) 佐久間真由美，遠藤栄之助，生沼武男，速水　正，遠藤直人：大腿骨頸部骨折の発生は血清25(OH)Dと関係する第23回日本骨代謝学会抄録集，2005 ; 195
21) The Record Trial Group : Oral vitamin D_3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomized evaluation of calcium or vitamin D, RECORD) : a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005 ; **365** : 1621–1628
22) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Ⅸ : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002 ; **23** : 570–578
23) Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P : Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004 ; **350** : 1189–1199
24) Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A : Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004 ; **75** : 469–476
25) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al : Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : MORE investigators. JAMA 1999 ; **282** : 637–645

運動器疾患のガイドライン策定
―日本整形外科学会の活動―

自治医科大学整形外科/リハビリテーションセンター
星野　雄一

はじめに：運動器とは

そもそも「運動器」という用語は，循環器・呼吸器・消化器など旧来からあった機能単位を意識して，2002年に日本整形外科学会（以下，日整会）が提唱したものである．作成の理由は，後述する「The Bone and Joint Decade」の訳として用いていた「骨・関節の10年」という文言が，骨・関節・筋・腱・脊柱・神経・血管・皮膚など身体の支持および運動を受け持つ器官を網羅していないことによるが，これらを含んだより包括的な診療概念の必要性が再認識されたからでもある．運動器という包括的な概念で疾患を捉えるとき，その治療法として整形外科手術以外の保存的治療法の比重が高いことが実感され，さらには整形外科手術においてもその後療法としての保存的治療が手術とは不可分のものであることに容易に思い当たる．また，運動器障害を有する者をより全人的な視点で捉えるとき，社会復帰までに数多のプロセスを必要とする重要な診療領域であることが理解できる．

黒川高秀東大整形外科名誉教授は，身体機能のうち随意性を持って自己を表出するには運動器の果たす役割が極めて大きいと指摘した．自己を表出することは人としての尊厳に深くかかわる行為であり，この行為に必要である運動器に障害のある者の苦悩は，想像に難くない．つまり，運動器に障害を持ちながら人としての尊厳を保っている者は，その事実だけでも尊敬に値するのである．このような障害を有する者が尊厳を保つことができるように，すべての医療人は全力で協力しなければならない，と我々後輩に教えたことをまず伝えておきたい．

NII-Electronic Library Service