

〔総説〕

閉 経 後 骨 粗 鬆 症

－ その病態と骨粗鬆症検診からみた現状 －

龍 野 一 郎¹⁾ 寺 野 隆²⁾ 高 田 啓 一²⁾
山 田 研 一²⁾ 磯 辺 雄 二²⁾ 中 村 貢²⁾
花 岡 和 明²⁾ 鈴 木 公 典³⁾ 窪 田 和 子⁴⁾
池 上 宏⁴⁾ 山 口 淳 一⁴⁾ 生 水 真紀夫⁵⁾

(2010年7月30日受付, 2010年9月9日受理)

要 旨

骨粗鬆症は高齢者のADLやQOLを阻害する代表的疾患のひとつで、わが国では約1,000万人が罹患していると推定される。骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分けられ、続発性骨粗鬆症にはステロイド骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症などがあげられるが、臨床的には原発性骨粗鬆症、中でも閉経後女性におこる閉経後骨粗鬆症が重要であり、50歳以上の女性では骨粗鬆症は約650～850万人にのぼると推定される。女性ホルモンのエストロゲンは骨代謝に重要な影響を及ぼしており、エストロゲンは骨芽細胞・破骨細胞の双方に作用し、骨吸収と骨形成のバランスをとることにより骨のリモデリングを定常状態に保って骨量を維持している。我が国では平成6年から婦人の健康診査の一環として骨粗鬆症検診が始まり、千葉市においては過去9年間（平成13年度～平成21年度）にのべ69,906名の方が千葉市骨粗鬆症検診を受診され、異常なしが51%、要指導が23%、要医療26%（内訳：骨量減少65%、骨粗鬆症35%）であった。骨粗鬆症検診での「要指導・要医療者」は半数にもおよび、今後 効率的かつ体系的な健康教育・健康指導・生活習慣介入・治療体制の確立が必要である。

Key words: 閉経後骨粗鬆症, 女性ホルモン, 骨密度, 骨粗鬆症検診

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

²⁾ 千葉市骨粗鬆症検診精度管理研究会（千葉市医師会）

³⁾ ちば県民保健予防財団

⁴⁾ 千葉市保健所

⁵⁾ 千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学

Ichiro Tatsuno¹⁾, Takashi Terano²⁾, Keiichi Takada²⁾, Kenichi Yamada²⁾, Yuji Isobe²⁾, Mitsugu Nakamura²⁾, Kazuaki Hanaoka²⁾, Kiminori Suzuki³⁾, Kazuko Kubota⁴⁾, Hiroshi Ikegami⁴⁾, Junichi Yamaguchi⁴⁾ and Makio Shozu⁵⁾: Post-menopausal osteoporosis – its pathogenesis and state in Chiba.

¹⁾ Department of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

²⁾ Chiba Osteoporosis Study Group, Chiba City Medical Association, Chiba 261-0001.

³⁾ Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention, Chiba 261-0002.

⁴⁾ Chiba City Public Health Office, Chiba 261-0001.

⁵⁾ Department of Reproductive Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University 260-8670.

Tel. 043-226-2092. Fax. 043-226-2095. E-mail: ichiro-tatsuno@faculty.chiba-u.jp

Received July 30, 2010, Accepted September 9, 2010.

I. はじめに

骨粗鬆症は高齢者のADLやQOLを阻害する代表的疾患のひとつで、わが国では約1,000万人が罹患していると推定される[1]。骨粗鬆症には原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症があり、続発性骨粗鬆症には副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、ステロイド骨粗鬆症[2,3]などが入るが、臨床的には原発性骨粗鬆症、中でも閉経後女性における閉経後骨粗鬆症が重要であり、50歳以上の女性では骨粗鬆症は約650～850万人にのぼると推定される。脂質異常症・痴呆症と合わせて閉経後女性の健康を脅かす三大疾患の一つとして、その予防・治療の重要性が認識されてきた[1]。

II. 骨粗鬆症

骨粗鬆症は1993年の香港におけるコンセンサス会議で「骨量の低下と骨微細構造の劣化を特徴とし、骨強度が低下し、骨折リスクの増大した状態」と定義づけられていたが、近年骨粗鬆症を考える上では、年齢・既存骨折の存在・骨代謝回転関与など骨折の発生に関わる危険因子全体を検討することが重要であると考えられるようになってきた。このような流れの中で2000年に開かれたNIH（米国国立衛生研究所）のコンセンサス会議では骨粗鬆症の定義が「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と改められた。「骨強度」は骨密度と骨質の二つの要因からなり、骨強度のほぼ70%は骨密度で、残りの30%は骨質で説明されるものとし、以前よりも骨質の重要性を強調したものとなっている。

III. 女性における骨密度の変化

女性の骨量は骨格の成長が完了する思春期まで増大し最大骨量（peak bone mass）に達する（図1）[4]。その後しばらくは定常状態が持続するが40代以後は男女ともに加齢に伴い骨容積は保たれたまま骨塩量の減少とそれに伴う骨強度の低下が進行していく。特に女性においては閉経前後の卵巣機能低下による女性ホルモン低下とともに海綿骨優位の急激な骨量の減少を認め（閉経後骨

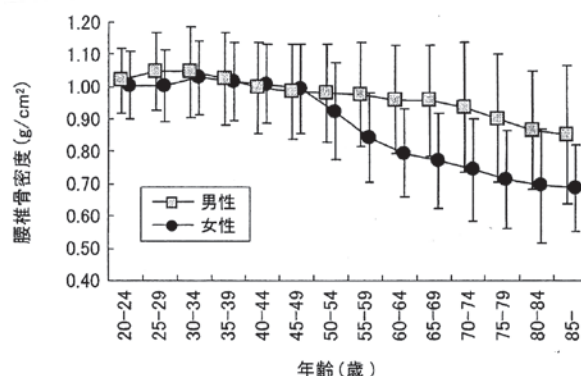


図1 腰椎骨密度の加齢による変化
(文献4より改変)

粗鬆症) その後は緩やかな減少が持続する。女性では生涯間に妊娠・出産・授乳などのイベントがあり、これらが骨代謝に影響を与えることが予想され、一時的な骨量減少の報告も見られるものの[5]、実際的には基礎疾患がなく妊娠前の骨密度が極端に不良でなければ、将来の骨粗鬆症のリスクファクターとはなりえないとされている。

女性ホルモンのうちエストロゲンは骨代謝に重要な影響を及ぼしている[6,7]。エストロゲンは骨芽細胞・破骨細胞の双方に作用し、骨吸収と骨形成のバランスをとることにより骨のリモデリングを定常状態に保って骨量を維持している（図2）。骨への作用も、他の器官への作用と同様に核内受容体を介して発現することが知られ、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞のいずれも生殖器官ほどではないが、エストロゲン受容体発現が認められている[6,7]。

骨芽細胞に対してはアポトーシスを抑制し、細胞の増殖を刺激するインスリン様成長因子I（IGF-I）およびその作用を制御するIGF結合蛋白の産生を調整する。またtransforming growth factor- β （TGF- β ）の産生も促進する。

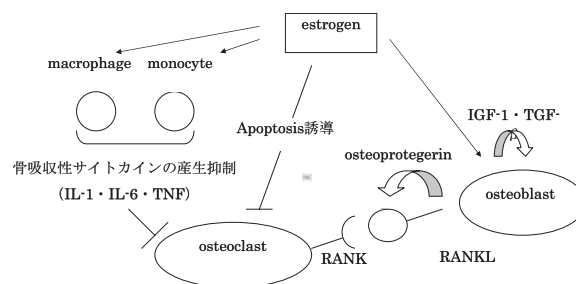


図2 エストロゲンの破骨細胞・骨芽細胞への作用

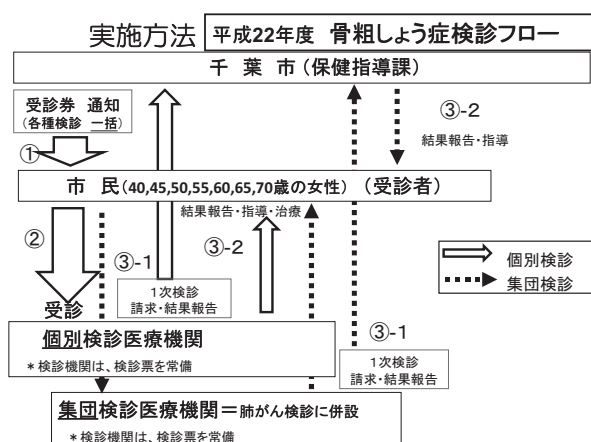


図3 千葉市骨粗鬆症検診の流れ

これらの成長因子は骨・軟骨でanabolic作用を有することより autocrine作用として骨量の増加作用を仲介していると考えられている。さらに骨芽細胞に対してRANKLのデコイ受容体となるosteoprotegerinの発現を促進させRANKL/RANK系を抑制し破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化を抑制する(図3)。破骨細胞に対してエストロゲンは直接的に作用し、逆にその活動を抑えてアポトーシスを促進することにより、骨吸収を抑制する(図3)[6.7]。

閉経後骨粗鬆症の発症はエストロゲン減少と加齢が関与している。特に前述したエストロゲン欠乏により破骨細胞の機能が亢進し骨吸収が促進される。それに対応して骨形成をつかさどる骨芽細胞機能も亢進するが、亢進した骨吸収は骨形成を上回り骨密度の低下によって骨粗鬆症をもたらす[6.7]。

IV. 骨粗鬆症の診断

骨粗鬆症の診断は日本骨代謝学会が提唱している診断基準に基づいて行われる[8]。まず骨量低下をきたす骨粗鬆症以外の疾患および続発性骨粗鬆症を除外が必要である。鑑別診断には、①問診、②血液・尿生化学検査、③画像診断を行う。原発性骨粗鬆症では、原則として血中Ca、P、ALP濃度は正常である。低アルブミン血症の症例では補正Caにおいて、またALPは肝障害を合併する場合を除き基準値の1.5倍以上を異常とする。整形外科領域の疾患鑑別のために単純X線撮影・

骨シンチグラフィー MRIなども行われる。

さらに脆弱性骨折の有無および骨密度値・脊椎X線像における骨粗鬆化の所見とあわせて診断を進めていく。脆弱性骨折とは低骨量が原因で立位以下の高さからの転倒など軽微な外力によって生じた非外傷性骨折と定義され、脊椎・大腿骨頸部・橈骨遠位などに好発し、脆弱性骨折があればそれだけで骨粗鬆症と診断できる。椎体以外の部分の脆弱性骨折は発症と同時に患者自身が疼痛を訴えるものの、椎体骨折は必ずしも自覚症状を伴うものではないことに注意する。骨密度測定に関しては原則として腰椎で行う。脊椎骨折、腹部大動脈の石灰化の著明な症例では大腿骨頸部、橈骨、第二中指骨などを測定する。脆弱性骨折がなくても骨密度測定値より若年成人平均（YAM）BMDが70%以下であれば骨粗鬆症、70～80%ならば骨量減少と診断できる。この数値は椎体骨折と非骨折の症例を感度と特異度より分離できる値を横断・縦断調査より求めたところYAM70%と決定され、また初期骨粗鬆化である骨萎縮度Ⅰ度と骨萎縮なしの症例を分離できるcut-off値がYAM80%と定められたことに基づく[6]。脊椎X線像での評価は骨粗鬆化により脊椎の骨梁数・走行・分布が変化することにより設定された骨萎縮度判定基準に基づき行われるが、骨量の判定は原則として脊椎X線像よりも骨密度を優先する。

V. 国内における骨粗鬆症検診

一千葦市骨粗鬆症検診の現状一

わが国では、平成6年から婦人の健康診査の一環として骨粗鬆症検診が始まり、平成12年には、老人保健法に基づく健康診査の一つとして、骨粗鬆症検診が独立し、40歳、50歳の女性を対象として始まった。平成17年度には対象が5歳刻みで40～70歳の女性に拡大され、平成20年度には老人保健法が廃止され、健康増進法に基づく検診となっている。平成19年度での全国市町村の実施率は63.4%であった。

一方、千葉市においても、婦人の健康診査の一環として平成7年に骨粗鬆症検診を行っていたが、平成13年9月には、老人保健法に基づく健康診査の一つとして、まず40歳、50歳女性を対象に

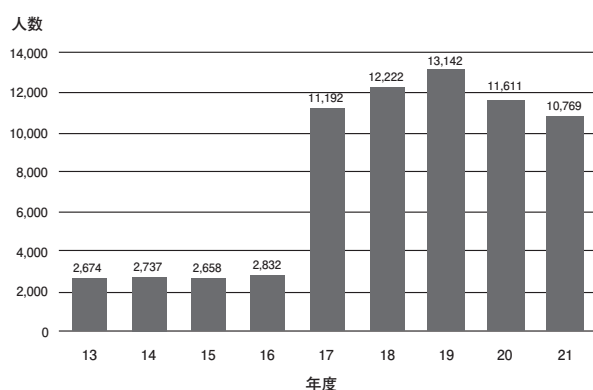


図4 年度別骨粗鬆症検診受診者数

骨粗鬆症検診が始まり、平成17年度には対象が5歳刻みで40～70歳の女性に対象を拡大している。この検診には千葉市と契約を取り交わして頂いた千葉市医師会に所属する医療機関（平成21年度220医療機関）が参加し（図3）、個別検診と集団検診を実施している。年度ごとの受診者数は平成13年度2,674名で開始し、その後平成17年は対象者拡大に伴い11,192名に増加し、それ以後は1万2千人前後（対象者の約28%程度）が受診している（図4）。過去9年間（平成13年度～平成21年度）にのべ69,906名の方が千葉市骨粗鬆症検診を受診されている。

骨粗鬆症検診における判定基準は厚生労働省通達に基づき、日本骨粗鬆症学会の骨粗鬆症診断の判定基準とは異なるもので、骨密度毎に;YAMの90%以上を「異常なし」、90%未満80%以上を「要指導」として保健所・区健康課において健康教育を行ない、日本骨粗鬆症学会の診断基準における骨量減少症+骨粗鬆症である80%未満を「要医療」として医療機関への受診を勧めている。これは健診では骨粗鬆症予防に重点を置いているため、判定にあたってはこの差異に注意が必要である。この平成13年度から平成21年度の9年間の骨粗鬆症検診の結果をまとめると、骨密度からみた場合、異常なしが51%、要指導が23%、要医療26%（この内訳は骨量減少65%、骨粗鬆症35%）であり、実に半分以上の受診者に何らかの介入が必要であった。

今後の課題としてこれら半数にもおよぶ「要指導・要医療者」への効率かつ体系的な健康教育・健康指導・生活習慣介入・治療体制は未確立であることがあげられる。この点においても千葉市の

骨粗鬆症検診データには骨折のリスクとしての素因として、年齢・性・身長・体重に加え、閉経・喫煙・飲酒・家族の骨折・薬などの多項目がデータサーバーに蓄積されており、これらをさらに解析することにより、千葉市独自の日本人の骨粗鬆症リスク因子を重視した健康教育や疾患治療体系を作る事が期待される。

VI. 終わりに

骨粗鬆症は高齢化社会にとって医療のみならず社会的にも重要な問題であり、今後臨床医学上の重要分野となると思われる。千葉市医師会では検診の有効性を高め、市民にその成果をフィードバックする目的で千葉市骨粗鬆症検診精度管理研究会をこの度立ち上げた。この研究会の活動を通して千葉市・千葉市医師会の連携をはかり、一体となって市民の骨粗鬆症への啓蒙や予防のための健康教育に努め、市民目線の新たな予防・治療体制を作るための活動を行なっていきたいと考えており、「千葉の骨を守る活動」に多くの先生方のご参加を期待している。

SUMMARY

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by compromised bone strength and an increased risk of fracture. Osteoporotic fractures have significant association with increase in morbidity and mortality. Postmenopausal osteoporosis is clinically important, and it is estimated that more than 6.5 million women over 50 years old have osteoporosis in Japan. The recent studies, especially using molecular biology, have demonstrated the critical roles of estrogen in bone remodeling of both bone formation and bone resorption. In Chiba city, the medical examination of osteoporosis for women over 40 years old has started in 2001. A total of 69906 women was examined measuring bone mineral density between 1986 and 2006, in which 35% of the examined women were diagnosed as having osteoporosis. The strategic approach for both prevention and treatment of osteoporosis should be necessary.

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版』, 東京: ライフサイエンス出版, 2006.

- 2) Sugiyama T, Tatsuno I, Suzuki S, Yoshida T, Tanaka T, Sueishi M, Saito Y. Symptomatic Vertebral Fracture with High-Dose Glucocorticoid Treatment in Chiba-Shimoshizu Rheumatic Cohort between 1986 and 2006. *Endocr J* 2009; 56: 591-9.
 - 3) Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, Tanaka T, Sueishi M, Saito Y. Age-dependent Early Complication of Symptomatic Vertebral Fracture with High-Dose Glucocorticoid in Treatment for Collagen Vascular Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1671-7.
 - 4) 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 (1996年度改訂版) 日本骨粗鬆症学会雑誌 1997; 14: 219-33.
 - 5) 岩元 一郎, 古謝 将一郎, 堂地 勉. 妊娠, 分娩, 産褥と骨代謝. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY VOL10* 2003; 10: 369-74.
 - 6) 龍野一郎. 性差と骨粗鬆症 閉経後骨粗鬆症と女性ホルモン補充療法の限界. *性差と医療* 2004; 1: 289-94.
 - 7) 永田あずさ, 龍野一郎. エストロゲンと骨脂質代謝. *産婦人科の実際* 2007; 56: 1155-9.
 - 8) 折茂 肇 他. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版) 日本骨代謝雑誌 2001; 18: 76-82.
-