

# もう悩まない! 骨粗鬆症診療

虎の門病院内分泌センター部長

竹内靖博 [編]

あなたの疑問にお答えします



## 20 男性骨粗鬆症の治療は？

### POINT

- ▶ 治療の前にまず正しい診断を！
- ▶ 男性骨粗鬆症では続発性を疑う。
- ▶ 男性骨粗鬆症では骨粗鬆症類縁疾患も疑う。
- ▶ 治療の基本は女性と同じ。(もちろん女性ホルモンとSERMはダメ！)

### 症例1 | 53歳男性

- 健診で低骨密度を指摘され受診。初診時の検査(表1)では、肝・腎機能異常を認めず、軽度の高カルシウム尿症以外、カルシウム・リン代謝に問題なし。甲状腺および副腎皮質ホルモンに問題なし。
- 内服薬なし、サプリメント摂取なし。

表1 症例1の初診時検査結果

血液生化学		骨代謝マーカー		骨密度	
Cr	0.64 mg/dL	BAP	7.1 $\mu\text{g/L}$	正常:YAM 80%以上 あるいは Tスコア -1.0以上	
Na	133 mmol/L [138~145]	P1NP	43.8 $\mu\text{g/L}$	腰椎L2-L4	YAM 58%
K	4.8 mmol/L	OC	16.4 ng/mL		Tスコア -3.7
Cl	98 mmol/L [101~108]	TRACP-5b	644 mU/dL [120~420: 30~40歳の閉経前女性]	大腿骨頸部	YAM 70%
Ca	9.2 mg/dL	NTX(尿)	72.6 nmolBCE/mmol·Cr [7.5~16.5: 40~45歳の閉経前女性]		Tスコア -2.0
P	4.2 mg/dL	内分泌		total hip	YAM 66%
Osm	271 mOsm/L [275~290]				intact PTH
尿生化学		25(OH)D	21.1 ng/mL	〔 〕内は基準値 青字:基準値より低値 赤字:基準値より高値	
Ca	250mg/gCr [<200]	ADH	0.7 pg/mL		
Osm	282mOsm/L	甲状腺・副腎・性腺は正常範囲内			

- 75歳未満の男性で低骨密度を指摘された場合、積極的に続発性骨粗鬆症の可能性を検討することが大切である<sup>1)</sup>。
- 骨代謝に影響する加齢以外の問題は、数多く存在し(表2)、臨床研究の進展に伴い、現在もその数は増加しつつある。低骨密度が契機となり初めて診断のつく疾患も含まれており、積極的な鑑別診断と適切な治療が望まれる。
- 問診では既往歴(胃全摘術、慢性炎症性腸疾患、慢性肝炎、前立腺癌術後など)、生活歴(アルコール多飲)、内服薬について十分に聴取する(表2)。
- 骨代謝マーカーとして、骨吸収マーカーと骨形成マーカーの評価を行い、生理的な骨代謝障害か否かを検討する。著しい骨代謝マーカーの異常は積極的に原発性骨粗鬆症以外の疾患を疑う根拠となる。
- 一般的な検体検査を行い、鑑別診断の手がかりを探す(表3)。

表2 続発性骨粗鬆症の原因

1. 内分泌疾患	副甲状腺、下垂体、副腎、甲状腺など
2. 栄養の欠乏	アルコール多飲、胃切除、吸収不良など
3. 薬物	糖質コルチコイド、ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体、化学療法後、チアゾリジン、ループ利尿薬、PPI、SSRIなど
4. 不動性	長期臥床、麻痺、廃用性萎縮、微小重力環境
5. 先天性	骨形成不全症など
6. その他	1型糖尿病、(重症)肝障害など

表3 骨粗鬆症診断時の効果的スクリーニング

血液検査	血算	正球形貧血→多発性骨髄腫
		小球性低色素性貧血→吸収不良症候群、摂食障害など
		白血球増加(好中球増加、好酸球減少)→クッシング症候群、ステロイド内服
	生化学	高カルシウム血症→原発性副甲状腺機能亢進症
		低カルシウム血症→ビタミンD欠乏症
		低リン血症→骨軟化症、ビタミンD欠乏症
		低ナトリウム血症→ADH不適切分泌症候群など
		高アルカリホスファターゼ血症 →原発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、骨軟化症、骨パジェット病
		肝機能異常→肝硬変などの重症肝疾患
		低コレステロール血症→甲状腺機能亢進症
高血糖→糖尿病、ステロイド内服		
血清	CRP高値→関節リウマチおよびその他の慢性炎症性疾患	
尿検査	一般尿検査	尿糖→糖尿病
	尿蛋白	尿蛋白→多発性骨髄腫(患者によっては陰性)

## 症例 1 | 診断

- 骨吸収マーカーの高値を認め、生化学検査では低ナトリウム血症(低浸透圧性)を認めた(表1)。内分泌検査では、甲状腺・副腎・性腺に異常を認めず、低浸透圧にもかかわらず抗利尿ホルモン(ADH)の分泌を認め、尿浸透圧が血清浸透圧よりも高いことから、ADH不適切分泌症候群(SIADH)と診断された。
- 健診履歴を確認すると、10年前から常に血清ナトリウム値は135mEq/L未満であり、慢性低ナトリウム血症による骨吸収亢進を原因とする骨粗鬆症と診断された。

■ 内分泌疾患では特に骨粗鬆症の原因となる病態が多い(表4)ので、その可能性を念頭に置くことが大切である<sup>2)</sup>。

表4 続発性骨粗鬆症の原因となる内分泌疾患

1. 原発性副甲状腺機能亢進症
2. クッシング病(症候群)
3. 下垂体性性腺機能低下症(男女とも)
4. 高プロラクチン血症(若年女性のみ)
5. 甲状腺機能亢進症(治療による甲状腺ホルモン過剰状態を含む)
6. 慢性低ナトリウム血症(ADH不適切分泌症候群など)
7. その他

## 症例 2 | 48歳男性

- 健診で低骨密度と高アルカリホスファターゼ血症を指摘され受診。
  - ALTとASTおよび腎機能に異常なし。血清電解質に異常なし。内服薬なし、サプリメント摂取なし。
- ALTとASTに著しい異常を認めず、高アルカリホスファターゼ血症を認める場合は、骨型ALPの評価が手がかりとなることが多い。
- 骨型ALP高値を認める場合は、原発性骨粗鬆症以外にも、前立腺癌骨転移、骨軟化症、骨パジェット病などの可能性がある(表5)。
- また、続発性骨粗鬆症の原因疾患としては、甲状腺機能亢進症や原発性副甲状腺機能亢進症の可能性を検討する。

表5 骨粗鬆症類縁疾患

1. 骨軟化症
2. 骨パジェット病
3. 多発性骨髄腫
4. 悪性腫瘍の骨転移
5. 線維性骨異形成症
6. 強直性脊椎炎
7. その他

## 症例2 診断

- 骨型ALPの高値と著明な骨吸収マーカーの高値を認めた。問診では、胃腸障害や食思不振を認めないにもかかわらず最近1カ月で2kgの体重減少ありとのことで、甲状腺ホルモンの評価を行ったところ、バセドウ病による甲状腺機能亢進症の診断に至った。

## 症例3 54歳男性

- 1年前に腰背部痛を主訴に他院受診。低骨密度を指摘され、骨粗鬆症治療のためビスホスホネート薬を処方された。1年の経過で骨密度の上昇なく、自覚症状の増悪と下肢筋力の低下を認めたため紹介となった。
- ビスホスホネート薬を内服中にもかかわらず骨型ALPの高値を認めた。
- ビスホスホネート薬が正しく内服されている場合、骨粗鬆症であれば半年後には骨型ALPの上昇を認めることはごく稀である。このような場合は、他の疾患を積極的に疑う(表5)。

## 症例3 診断

- 著しい低リン血症(1.8mg/dL)を認めた。低リン血症と骨型ALP高値から低リン血症性骨軟化症が疑われた<sup>3)</sup>。
- 骨シンチグラフィーでは骨軟化症に特徴的な所見が得られた(図1)。低リン血症の原因精査では、腎尿細管障害は認められず、ビタミンD欠乏症も否定的であったことから、腫瘍性低リン血症性骨軟化症が疑われた<sup>3)</sup>。
- 本症の原因である線維芽細胞増殖因子23(FGF23、保険未収載)の血中濃度が高値であり、原因腫瘍の検索に有効とされるインジウムペンテトレオチドを用いた核医学検査(オクトレオスキャン)で左下腿に責任病巣が同定された(図2)。
- 腫瘍の外科的切除により骨代謝障害は速やかに改善した。

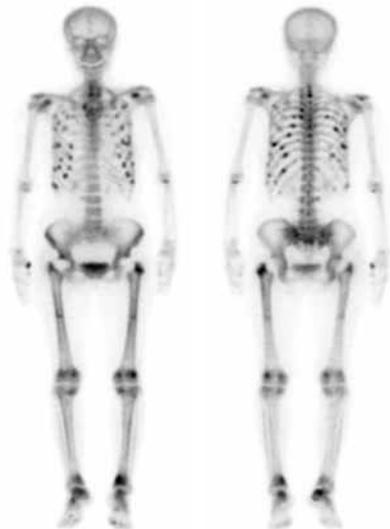


図1 骨軟化症の骨シンチグラフィー画像

## 31 非定型大腿骨骨折の予防はどうする？

### POINT

- ▶ 骨粗鬆症治療の第一選択薬ビスホスホネート (BP) 製剤は椎体骨折や非椎体骨折を抑制できる優れた薬剤であるが、骨密度の増加や脆弱性骨折の抑制を目標とした骨粗鬆症治療ではその使用が長期に及ぶことが多く、これに伴い、非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fractures : AFFs) の発生が増加する可能性が示唆されてきた。
- ▶ 最近では、デノスマブの使用によるAFFs発生も報告があり、BP製剤特有の合併症ではないことが明らかとなっている。
- ▶ AFFsの頻度はきわめて低いが、発生した際の治療に難渋することも知られている。
- ▶ AFFsの確実な予防方法は存在しないが、前駆症状を確実にとらえることで、AFFsを発見できる可能性がある。

### 1 骨粗鬆症治療と非定型大腿骨骨折

- 2005年Odvinaらが、BP製剤とAFFsとの関連性を初めて示唆した<sup>1)</sup>。BP製剤の1つであるアレンドロン酸投与中に、脆弱性骨折とは異なる特徴を持つ骨折が生じ、さらに遷延治癒や偽関節を生じ、組織学的には骨代謝回転が過度に抑制されていたというものである。それ以来、様々な視点からAFFsに関する研究が行われてきた。
- 米国骨代謝学会が2010年に非定型大腿骨骨折に関するタスクフォースレポートを発表し、さらに2014年にその改訂版が発表された。このタスクフォースレポートでは、単純X線所見を基にしたAFFsの定義を示している(表1)<sup>2)</sup>。典型的なAFFsの単純X線写真を示す(図1)。
- AFFsの診断に重要な項目の第一は、骨折部位が小転子遠位部直下から顆上部直上までという発生部位の限定が存在することである。その上で、主要項目 (major features) の5項目中4項目を満たさなければならない。副次項目 (minor features) は、AFFsに伴うことがある事項であり必須ではないが、AFFsを疑う上で特徴的な所見として重要である。
- 副次項目に「大腿骨骨幹部骨皮質の全体的な増加」という項目があるが、これは2010年のタスクフォースレポートでは、主要項目として取り入れられていた事項である。しかし、その後大腿骨骨幹部骨皮質幅は、AFFs例で特に肥厚していることはなく、

**表1** 非定型大腿骨骨折 (AFFs) の定義

AFFsの定義を満たすには、骨折部位が小転子遠位部直下から大腿骨頸上でなければならない。さらに、下記主要項目の中の4項目を満たさなければならない。一方で、副次項目は必須ではなく、AFFsに伴うことがある項目である。

<p>主要項目* (major features)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発生機転: 外傷なし、もしくは軽微な外傷(立位の高さからの転倒)</li> <li>2. 骨折線: 外側骨皮質に端を露し横骨折を示す。大腿骨内側に骨折線が抜ける斜骨折となることがある</li> <li>3. 骨折型: 両側骨皮質を貫通する完全骨折(内側スパイクを伴うことがある)。もしくは不完全骨折の場合は外側のみ</li> <li>4. 骨折型: 非粉碎骨折、もしくは粉碎があってもごくわずか</li> <li>5. 骨折部外側骨皮質の外骨膜もしくは内骨膜の限局性骨膜肥厚[「くちばし状 (beaking)」もしくは「フレア状 (flaring)」]</li> </ol>
<p>副次項目 (minor features)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大腿骨骨幹部皮質厚の全般的な増加</li> <li>● 片側性もしくは両側性の前駆症状: 鼠径部痛や大腿部のだるさ、鈍痛</li> <li>● 両側性的大腿骨骨幹部不全もしくは完全骨折</li> <li>● 骨折遷延治癒</li> </ul>

\*除外: 大腿骨頸部骨折、転子部骨折、転子下部まで及ぶ転子間螺旋骨折、インプラント周囲骨折、原発性もしくは転移性骨腫瘍そして分類不能な骨疾患 (Paget病、線維性骨異形成症など) に伴う病的骨折

(文献2より改変)



**図1** 非定型大腿骨骨折 (AFFs) の単純X線写真

**A. AFF完全骨折の症例**

大腿骨骨幹部の両側骨皮質を貫通する完全骨折で、骨折型は横骨折で粉碎はほとんど認めない。骨折部外側骨皮質の内骨膜の限局性骨膜肥厚「くちばし状 (beaking)」を認める (白矢印)。

**B. AFF不全骨折の症例**

大腿骨骨幹部外側骨皮質の内骨膜の限局性骨膜肥厚「くちばし状 (beaking)」を認める (白矢印)。

むしろ加齢とともに減少することが明らかとなり、改訂版では副次項目となった。さらにNiimiらが、BPを5年以上使用した患者と使用していない対照群の大腿骨骨幹部の骨皮質幅を計測比較したところ、両群間に統計学的な有意差は認められなかったとし、BP製剤により、大腿骨骨幹部の骨皮質の全体的な増加が引き起こされる可能性が低いことを報告した<sup>3)</sup>。そして、2010年のタスクフォースレポート<sup>4)</sup>では、AFFsの発症にBP製剤、ステロイド、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の内服歴があることを特徴の1つに挙げていたが、改訂版ではBP製剤など薬剤使用歴とAFFsの因果関係についての項目は除外された。これは、BP製剤とAFFsの関連を否定したわけではない。

- AFFsの病態はいまだに不明な点が多く、その病態解明に至っていない。しかし、単純X線像と臨床症状の所見からは、骨粗鬆症患者に発生する脆弱性骨折とは根本的に異なる骨折であることは明らかである。つまり、①下肢疲労骨折との共通性、②骨材質特性に対する骨リモデリングの影響、③疲労骨折の治癒過程に対する骨リモデリングの影響、④下肢アライメントとの関連といった視点から研究成果を加味すると、AFFsは疲労骨折としてとらえるべきであるという方向性は支持されていると言えよう。

## 2 非定型大腿骨骨折のリスク

- AFFsの発生の病態はいまだ不明な点が多いが、少しずつAFFsの発生リスクに関する報告が蓄積されてきている。AFFsはBP製剤の5年以上の長期使用例で発生する傾向にあり、BP製剤の使用中止でその発生頻度が低下する。よって、安易なBP製剤の長期使用は避けるべきと考えられる。また、BP製剤の非使用での発生例もあり、AFFsがBP製剤特有の合併症でないということも事実である。さらに、デノスマブ使用例でのAFFsの発生報告もあり、BP製剤に特有というよりも、骨吸収抑制薬と何らかの関連があると言えそうである。
- また、AFFs発生について、大腿骨の彎曲が対照群と比較して強い<sup>5)</sup>という報告や、発生頻度が人種により異なり、アジア人に発生頻度が高いという報告がある<sup>6)</sup>。また、AFFsは大腿骨小転子から大腿骨顆上部まで様々な箇所でも発生するが、大腿骨転子下骨折例と骨幹部骨折例では特徴が異なることが報告されている<sup>7)</sup>。
- 大腿骨転子下骨折例では、膠原病が基礎疾患として存在し、ステロイド内服のため、BP製剤を内服している傾向があり、骨幹部骨折例では一般的な閉経後骨粗鬆症例が多くを占める傾向にある。またAFFsは両側発生の報告があるが、この両側発生例では骨折高位が一致しており、立位下肢全長を撮影した単純X線像で評価した大腿脛骨角(femoro-tibial angle; FTA)と相関する<sup>8)</sup>。

- 上記のように、大腿骨の湾曲や下肢アライメントなどに伴う大腿骨への応力分布が AFFs の発生に関連している可能性や、アジア人に多いとの報告があることから、欧米を中心としたデータのみならず、わが国をはじめとした東洋人でのデータの蓄積と解析が待たれるところである。

### 3 BP 製剤と AFFs の発生頻度——BP 製剤のメリットとデメリット

- BP 製剤と AFFs に関連性があることが指摘されつつも、AFFs の発生に関する解析が進まない要因の 1 つに、AFFs の発生頻度がきわめて低いことが挙げられる。その発生頻度は、BP 製剤使用患者 100,000 人・年当たり 3.2~50 例と稀である<sup>9)</sup>。
- また、Black らは、BP で 3 年間骨粗鬆症治療をした際の、1 つの脆弱性骨折を防ぐために必要な患者数 (number needed to treat; NNT) と AFFs の発生数を比較すると、BP 製剤による骨折抑制効果は、AFFs の発生確率を優に上回る (表 2) ことを報告している<sup>10)</sup>。したがって、AFFs を危惧するがゆえに BP 製剤による骨粗鬆症治療をためらうことは、理にかなわないと言える。

表 2 ビスホスホネート (BP) 製剤による脆弱性骨折予防のための NNT と AFFs の発生頻度

[A] 事象	治療必要数 (3 年) (number needed to treat)	1,000 患者の 3 年間の 治療当たりの骨折防止数
非椎体骨折	35	29
大腿骨近位部骨折	90	11
椎体骨折 (形態学的)	14	71
脆弱性骨折		100
[B] 仮定する相対危険度 (relative risks)	害必要数 (3 年) (number needed to harm)	1,000 患者の 3 年間の治療当たりの非定型 大腿骨骨折 (AFFs) 発生数 (推定)
1.2	43,300	0.02
1.7	12,400	0.08
2.4	6,200	0.16
11.8	800	1.25

BP 製剤にて 3 年間治療をした際の、[A] 1 個の脆弱性骨折を防ぐための患者数 (number needed to treat; NNT) と [B] AFFs 推定発生数

(文献 10 より改変)

### 4 非定型大腿骨骨折を生じたら

- AFFs の前駆症状として、半数以上の患者に鼠径部痛と大腿部痛が認められており、BP 製剤をはじめとした骨吸収抑制薬を使用している患者に、この症状の有無を問診することは重要である。疑わしい症状がある場合には単純 X 線撮影を行う。皮質骨の