

もう悩まない！ 骨粗鬆症診療

改訂
第2版

あなたの疑問にお答えします

虎の門病院副院長・内分泌センター長

竹内靖博 編



07

続発性とも違う「骨粗鬆症もどき」 はどう見わけるか？

Point

- 原発性/続発性骨粗鬆症以外にも骨密度低下や易骨折性をきたす疾患群がある。
- 低リン血症性骨軟化症は非常に激しい疼痛を伴い、時に寝たきりに至る。
- 低リン血症性骨軟化症の鑑別には線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor ; FGF) 23測定が有用。
- ビタミンD欠乏症の診断は $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 測定では不可能。

症例をもとに考えてみよう！

症例1 64歳女性

- 腰痛で近医を受診し、胸腰椎多発骨折と骨粗鬆症を指摘された。1年間テリパラチドで加療するも改善せず紹介受診。
 - 初診時検査(表1)では高カルシウム血症、高カルシウム尿症、intact PTH (iPTH) の抑制、高度尿蛋白を認めた。本症例の骨X線像を示す(図1)。
- ▶補正Ca, P, iPTHの異常や著しい骨代謝マーカーの異常、骨粗鬆症として非典型的な骨画像所見などを認める場合には、積極的に続発性骨粗鬆症〔2章06(p34~)〕や骨粗鬆症もどき、すなわち骨粗鬆症類縁疾患(表2)を鑑別するようにしたい。

診断

- iPTH抑制を伴う高カルシウム血症、高カルシウム尿症や著明な尿蛋白、および骨X線での骨髓腔内の多発腫瘍性病変を疑う所見から多発性骨髓腫(multiple myeloma: MM)を疑った。尿蛋白免疫固定電気泳動法でベンスジョーンズ蛋白λが陽性であった。骨髓穿刺で確定診断し、血液内科へ転科して化学療法、自己末梢血幹細胞移植を施行した。
- ▶MMでは、炎症性サイトカインによる破骨細胞活性化で骨量が低下する。また腫瘍細胞が骨に直接浸潤することでも骨量低下、易骨折性が生じる。
- ▶検査、画像所見などからMMを強く疑う場合や、他の確定診断が得られず確実に

表1 症例1の初診時検査結果

| 血算 | | 骨代謝マーカー | | 内分泌 | |
|-------|---------------------------------|--|---|------------------------------------|----------------------|
| WBC | 2,900/ μ L 〔3,500~9,800〕 | BAP | 24.8 μ g/L 〔3.8~22.6:閉経後女性〕 | intact PTH | 12pg/mL 〔10~65〕 |
| Hb | 10.2 g/dL | TRACP-5b | 1,010 mU/dL 〔120~420: 30~40歳の閉経前女性〕 | 1,25(OH) ₂ D | 6.8 pg/mL 〔20~60〕 |
| Plt | 276,000/ μ L | | | 甲状腺・副腎・性腺は正常範囲内 | |
| 血液生化学 | | 尿生化学 | | 骨密度 | |
| TP | 7.4 g/dL | Ca | 450 mg/gCr 〔<200〕 | 正常:YAM80%以上 あるいは Tスコア -1.0以上 | |
| Alb | 4.9 g/dL | TP | 10,370.8 mg/gCr 〔<150〕 | 大腿骨頸部 | YAM 66% |
| ALP | 119 IU/L 〔38~113〕 | | | Tスコア | -2.5 |
| Cr | 0.61 mg/dL | 〔 〕内は基準値 青太字:基準値より低値 黒太字:基準値より高値 | | | |
| Ca | 11.5 mg/dL 〔8.4~10.2〕 | | | | |
| P | 3.7 mg/dL | | | | |

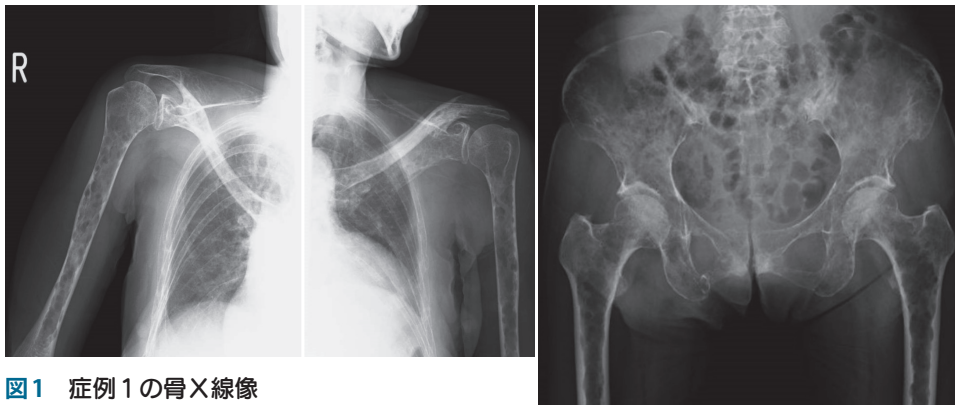


図1 症例1の骨X線像

表2 骨粗鬆症もどき—骨粗鬆症類縁疾患

原発性骨粗鬆症，続発性骨粗鬆症以外で骨密度低下または易骨折性を示す疾患

| | |
|---------------------|--|
| 骨軟化症 | FGF23関連低リン血症（腫瘍性骨軟化症，X染色体連鎖性低リン血症性くる病（XLH）など） ファンコーニ症候群 ビタミンD依存症，欠乏症 低ホスファターゼ症 など |
| 多発性骨髄腫 | |
| 線維性骨異形成症 | |
| 局所の骨密度低下，易骨折性をきたす疾患 | 悪性腫瘍の骨転移 強直性脊椎炎 脊椎血管腫，化膿性脊椎炎，脊椎カリエス など |
| 易骨折性をきたす骨代謝疾患，骨系統疾患 | 骨パジェット病 骨大理石病 |

MMを除外したい場合には、通常の電気泳動より感度の高い免疫固定電気泳動法を選択する。

症例2 66歳女性

- 15年前より全身の骨痛を認め、10年前より腎機能障害が増悪。1カ月前より車椅子移動となり紹介受診。
- 初診時検査(表3)では、低リン血症、iPTH高値、著明な高アルカリホスファターゼ血症、尿細管性アシドーシス、尿蛋白を認めた。本症の骨シンチグラフィ画像を示す(図2)。

▶骨軟化症は慢性低リン血症により骨を構成するハイドロキシアパタイトが産生できず、石灰化骨の減少と類骨の増生をきたす骨粗鬆症とは異なる病態である。低リン血症性骨軟化症では偽骨折、骨折による激しい骨痛を生じ、寝たきりとなる症例も多い。偽骨折は肋骨、骨盤、大腿骨頭、大腿骨/脛骨/腓骨骨幹部、踵骨、中足骨などの荷重骨に多発して生じることが特徴である。しかし関節リウマチ、

表3 症例2の初診時検査結果

| 血液生化学 | | 骨代謝マーカー | | 血液ガス(静脈) | | | |
|---------|---------------------------|--------------------------------------|---|---|------------------------|------|-----------|
| Alb | 3.6 g/dL | BAP | 105.0 µg/L 〔3.8~22.6:閉経後女性〕 | pH | 7.159 〔7.35~7.45〕 | | |
| ALP | 436 IU/L 〔38~113〕 | TRACP-5b | 563 mU/dL 〔120~420: 30~40歳の閉経前女性〕 | PCO ₂ | 35.4 mmHg | | |
| UA | 1.7 mg/dL 〔2.5~7.0〕 | 内分泌 | | HCO ₃ ⁻ | 13.0 mmol/L 〔23~28〕 | | |
| Cr | 1.99 mg/dL 〔0.50~1.20〕 | | | intact PTH | 116 pg/mL 〔10~65〕 | AG | 12 mmol/L |
| Ca | 8.3 mg/dL 〔8.4~10.2〕 | | | 1,25(OH) ₂ D | 31.6 pg/mL 〔20~60〕 | | |
| P | 2.5 mg/dL 〔3.0~4.7〕 | | | FGF23 | 5.0 pg/mL以下 〔10~50〕 | | |
| 尿定性 | | | | | | | |
| 蛋白 | 2+〔-〕 | | | | | | |
| 糖 | 3+〔-〕 | | | | | | |
| 汎アミノ酸 | +〔-〕 | | | | | | |
| 尿生化学 | | 骨密度 | | 甲状腺・副腎・性腺は正常範囲内 〔 〕内は基準値 青太字: 基準値より低値 黒太字: 基準値より高値 | | | |
| TP | 2,300 mg/gCr 〔< 150〕 | 正常: YAM80%以上 あるいは Tスコア - 1.0以上 | | | | | |
| FeUA | 94.4%〔< 10〕 | 腰椎 | YAM | | | 54% | |
| TmP/GFR | 1.79 mg/dL 〔2.3~4.3〕 | | Tスコア | | | -4.3 | |

甲状腺・副腎・性腺は正常範囲内
〔 〕内は基準値
青太字: 基準値より低値
黒太字: 基準値より高値



図2 症例2の骨シンチグラフィ画像

両側肋骨，両側肩甲骨，右寛骨，両側大腿骨近位に軽度～中等度の集積増加域があり，骨軟化症として典型的な画像所見である。

強直性脊椎炎，線維筋痛症，その他神経筋疾患や心療内科/精神科疾患と誤診されている例が少なくない。低リン血症性骨軟化症であれば，活性型ビタミンDや経口リン製剤の投薬で症状は改善する。また，原因によっては腫瘍切除や抗FGF23抗体医薬，ALP酵素補充，原因薬剤の中止などで完治またはそれに近い状態までの改善が見込める。

- ▶慢性低リン血症の病因鑑別フローチャートを図3に示す。FGF23は血清Pの生理的調整ホルモンであり，尿細管P排泄促進と1,25(OH)₂D産生抑制を介して血清P濃度を低下させる作用を持つ。骨シンチでの明らかな骨軟化症所見を伴う慢性低リン血症下でFGF23が30pg/mL未満に抑制されていなければ，FGF23関連低リン血症（腫瘍性骨軟化症，XLHなど）を疑う。

診断

- FGF23抑制を伴う慢性低リン血症，腎性尿糖，汎アミノ酸尿，尿細管性アシドーシスから，ファンコーニ症候群と診断した（図3）。また，IgM高値，血清Cu高値から抗ミトコンドリアM2抗体（antimitochondrial antibody；AMA）を測定したところ強陽性であり，AMA関連ファンコーニ症候群¹⁾と診断した。活性型ビタミンDと経口リン製剤投与にて4カ月で自立歩行可能となった。
- ▶ファンコーニ症候群の原因疾患を表4に示す。最近ではB型肝炎やHIV感染症に対して使用されている抗ウイルス薬，アデホビル，テノホビル，デフェラシロクスな

17

どのような患者に骨形成薬 ファーストを推奨するか？

Point

- 骨形成促進薬であるテリパラチド、アバロパラチド、ロモソズマブは骨折の危険性の高い骨粗鬆症(表1)に対して使用する。
- 各薬剤の投薬期間はテリパラチドが2年、アバロパラチドは1年半、ロモソズマブは1年までに限定されており、いずれの薬剤も終了後は骨吸収抑制薬による後治療が必要である。
- テリパラチドやアバロパラチドは大腿骨近位部骨折の抑制効果が実証されていないため、主に椎体骨折と非椎体骨折の予防に用いる。
- ロモソズマブは椎体骨折と非椎体骨折に加え、アレンドロン酸による後療法を加えた逐次療法において大腿骨近位部骨折の抑制効果が示されている。

表1 骨折の危険性の高い骨粗鬆症の基準

- ・骨密度が $-2.5SD$ 以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
- ・腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満
- ・既存椎体骨折の数が2個以上
- ・既存椎体骨折の半定量的評価法結果がグレード3

症例をもとに考えてみよう！

症例1 67歳男性

- COPD (GOLD 3期) で7年前から在宅酸素療法中、肺炎球菌性肺炎で入院。BMI $15.9\text{kg}/\text{m}^2$ と著明なうを認め、62歳時に左肋骨骨折の既往があり、入院時のX線で椎体骨折が判明した(図1矢印)。
 - 血液生化学検査では、明らかな内分泌代謝異常は認めない(表2)。
 - 喫煙歴は20本/日、20~62歳。機会飲酒。
 - β_2 刺激薬とステロイドの吸入薬を使用中。
- ▶ 75歳未満の男性で骨折や骨密度低下を認め、骨粗鬆症と診断された場合、続発性骨粗鬆症を考慮する。逆に、一般に有病率の高い糖尿病やCOPD、慢性腎臓病

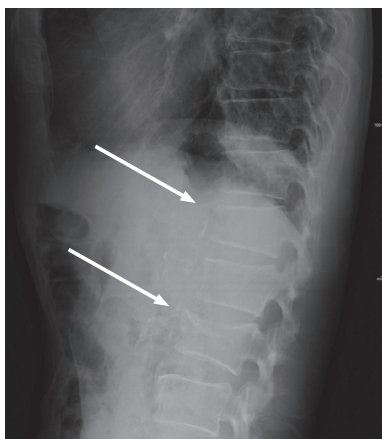


図1 症例1の胸腰椎移行部の側面X線写真

表2 症例1の検査所見

| 血液生化学 | | 内分泌 | | 骨密度 | | | | |
|-------|------------|-------------------------|------------------------|------------|-------------------------|-------|------|--------------------------|
| Alb | 4.3 g/dL | intact PTH | 46 pg/mL | 腰椎 (L1-L4) | YAM | 73% | | |
| Cr | 0.9 mg/dL | 1,25(OH) ₂ D | 46.8 pg/mL | | Tスコア | -1.9 | | |
| Ca | 9.1 mg/dL | 25(OH)D | 11 ng/mL | 大腿骨近位部 | YAM | 54% | | |
| IP | 2.8 mg/dL | 骨代謝マーカー | | | Tスコア | -3.3 | | |
| 尿生化学 | | | | BAP | 12.6 μg/L [3.7~20.9] | 大腿骨頸部 | YAM | 47% |
| Ca | 0.22 g/gCr | | | | | | P1NP | 29.7 μg/L [18.1~74.1] |
| | | TRACP-5b | 288 mU/dL [170~590] | | | | | |

[]内は基準値
青太字：基準値より低値

(chronic kidney disease ; CKD) など，明らかな骨粗鬆症の原因疾患については積極的に骨粗鬆症合併の可能性を検討する。

診断

- 75歳未満の男性で椎体および肋骨骨折の既往とともに低骨密度を認め，骨粗鬆症の診断基準を満たす。続発性骨粗鬆症の原因疾患としてCOPDが考えられる。
- 骨代謝マーカーについては，骨吸収，骨形成マーカーともに基準値内であった。
- ビタミンD 11ng/mL (<20ng/mL) とビタミンD欠乏を合併している。
- 既に禁煙しているが，過去の喫煙も骨粗鬆症のリスクとなる。
- 呼吸不全を合併するような重症COPDでは，やせの頻度が高く，本症例にみられた著明な低体重は骨密度低値に関連していると考えられる。

治療

- ビタミンD欠乏に対しては、サプリメントによる天然型ビタミンDの補充を指導した。
- 本症例では骨形成促進薬で治療を開始し、骨吸収抑制薬への変更が望ましい。

症例2 59歳女性

- 好酸球性多発血管性肉芽腫症，糸球体腎炎に対して約5年前にグルココルチコイド使用歴（パルス療法＋後療法）があり，現在は生物学的製剤（リツキシマブ）のみ使用し寛解している。
 - 40歳代前半に2型糖尿病と診断され，現在は持効型インスリンおよびGLP-1受容体作動薬で治療中である。血糖マネジメント不十分のため紹介受診した（表3）。
- ▶ 閉経後女性でグルココルチコイド使用歴があり，2型糖尿病やCKDなども合併していることから骨粗鬆症スクリーニングは必須である。
- ▶ グルココルチコイド使用中の骨粗鬆症に対する予防的治療は不十分であった可能性がある。
- ▶ 閉経後6年，2型糖尿病およびBMI 31.2kg/m²の肥満にもかかわらず骨密度は低値であった。
- ▶ ビタミンD欠乏および続発性副甲状腺機能亢進症も合併している。
- ▶ eGFR 30mL/分/1.73m²台であり，今後使用できる骨粗鬆症治療薬は限定される。

表3 症例2の検査所見

| 血液生化学 | | 内分泌 | | 骨密度 | | |
|----------|------------------------------|------------|----------------------------|-------------|------|-------------|
| Alb | 4.3 g/dL | intact PTH | 96 pg/mL 〔10~65〕 | 腰椎(L1-L4) | YAM | 59% |
| CK | 62 U/L | 25(OH)D | 15.7 ng/mL | | Tスコア | -4.1 |
| TG | 192 mg/dL | 免疫血清的検査 | | 大腿骨近位部 | YAM | 75% |
| HDL-chol | 60 mg/dL | CRP | 1.0 mg/dL | | Tスコア | -2.0 |
| LDL-chol | 154 mg/dL | MPO-ANCA | 1.2(<3.5)U/mL | 大腿骨頸部 | YAM | 61% |
| Cr | 1.30 mg/dL | GADAb | <5.0 U/mL | | Tスコア | -2.8 |
| eGFR | 33.4 mL/分/1.73m ² | 骨代謝マーカー | | 〔 〕内は基準値 | | |
| Ca | 9.8 mg/dL | BAP | 13.8 μg/L 〔3.8~22.6〕 | 青太字：基準値より低値 | | |
| IP | 3.5 mg/dL | P1NP | 42.6 μg/L 〔26.4~98.2〕 | 黒太字：基準値より高値 | | |
| Glu | 113 mg/dL | TRACP-5b | 298 mU/dL 〔120~420〕 | | | |
| HbA1c | 7.4% | | | | | |
| 尿生化学 | | | | | | |
| Ca | 0.19 g/gCr | | | | | |
| Prot | 1.4 g/gCr | | | | | |

〔 〕内は基準値
青太字：基準値より低値
黒太字：基準値より高値

診断

- 骨折既往はないが、著明な骨密度低下から骨粗鬆症と診断した。
- 閉経後間もない時期にグルココルチコイド使用歴があり、骨密度低下が進行したものと考えられる。
- 2型糖尿病やCKD、ビタミンD欠乏、続発性副甲状腺機能亢進症はすべて骨粗鬆症の増悪因子と考えられた。

治療

- サプリメントによる天然型ビタミンD補充とともに骨形成促進薬での治療開始が望ましい。
- eGFR 35mL/分/1.73m²前後で推移しているため、骨形成促進薬終了後の後療法としては、ビスホスホネート (BP) 製剤を使用可能な期間で用いる予定である。
- その他、骨代謝に悪影響を与えているであろう血糖マネジメントの改善を図るとともに、CKDに対する治療強化も必要である。

1 骨形成薬の種類

① PTH1 受容体作動薬

- ▶ 原発性副甲状腺機能亢進症における持続的な副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone ; PTH) 作用の過剰状態は骨密度減少をもたらす。しかし、テリパラチド〔ヒトPTH1-34〕やアバロパラチド (ヒトPTH関連蛋白誘導体) の間欠的投与は骨密度を増加させ、骨折を抑制する。
- ▶ テリパラチドには1日1回の皮下注射製剤である遺伝子組換えテリパラチドとわが国で開発された週1回または週2回の皮下注射製剤であるテリパラチド酢酸塩がある。週1回製剤は医療機関での実施が必要だが、他の薬剤は自己注射が可能である。
- ▶ アバロパラチド酢酸塩は遺伝子組換えテリパラチドと同様に1日1回の自己皮下注射製剤である。
- ▶ 遺伝子組換えテリパラチド¹⁾、テリパラチド酢酸塩²⁾、アバロパラチド³⁾のすべてのPTH1受容体作動薬で、腰椎および大腿骨頸部骨密度の有意な増加が示されている。また、男性の原発性骨粗鬆症に対しても有効である^{4, 5)}。
- ▶ PTH1受容体作動薬による椎体骨折および非椎体骨折の抑制効果は示されているが、大腿骨近位部骨折単独での抑制効果は証明されていない。
- ▶ PTH1受容体シグナル活性化作用の違いによりアバロパラチドはテリパラチドより骨密度増加および骨折抑制効果が大きい可能性がある³⁾。