

骨粗鬆症の成因と病態

井上大輔

徳島大学医学部第一内科学教室

(平成11年9月24日受付)

はじめに

骨粗鬆症は骨量の減少および骨微細構造の破綻により骨の脆弱化が起り、骨折の危険が高まった病態と定義される症候群である。したがってその成因・病態は様々であり、またその発症には種々の危険因子が影響を及ぼす。骨粗鬆症治療の主目的は骨折の予防によるQOLの改善であり、診断も骨折そのものの存在あるいは骨折のリスクを最も良く反映する骨塩量の低下によりなされる(表1)。高齢化の進む現代社会にあつて、骨粗鬆症による骨折の予防・治療は臨床医にとって重要な課題である。現在、我々医師の有する骨粗鬆症の診断あるいは治療の手段は充分とはいえないが、骨粗鬆症の多様な病態・成因を理解することは適切な診断・治療を進める上で最も基本的な一歩となる。そこで本項では、まず骨粗

鬆症発症の危険因子および成因についてまとめた後に、内科臨床の立場からとりわけ重要と思われる退行期骨粗鬆症およびステロイド骨粗鬆症の病態生理について触れ、最後に適切な治療薬選択のための病態解析に有用な骨代謝マーカーについて概説する。

骨粗鬆症の危険因子

骨粗鬆症の成因は多様であるが、その発症危険率は様々な因子によって影響を受ける。このような骨粗鬆症の危険因子は大きく遺伝的因子および環境因子の2つに分類される(表2)。

双生児における相関関係などから¹⁾、遺伝的素因が強力な骨量規定因子であることは既に示されている。代表的な遺伝的因子には人種・性別などがあり、例えば黒人よりも白人、男性よりも女性で骨粗鬆症の発症率は高い。これらの危険因子は後に述べる環境因子とは異なり、本人の努力では改善し得ないものである。最近では、人種・性別といった明確な発現形質のみならず、遺伝子多型解析により遺伝子レベルでのわずかな相違から骨粗鬆症の

表1 原発性骨粗鬆症の診断基準(日本骨代謝学会による)

I. X線上椎体骨折を認める場合		
低骨量(骨萎縮度1度以上、あるいは骨塩量値が若年成人平均値(YAM)の80%以下)で非外傷性椎体骨折のある症例を骨粗鬆症とする。		
II. X線上椎体骨折を認めない場合		
	脊椎X線像	骨塩量値
正常	骨萎縮なし	
骨量減少	骨萎縮度I度	YAMの80%~70%
骨粗鬆症	骨萎縮度II度以上	YAMの70%未満

YAM: 若年成人平均値(20~44歳)

(注) 骨塩量は原則として腰椎の骨塩量とし、腰椎骨塩量の評価が困難な場合にのみ橈骨、第二中手骨、大腿骨頸部、踵骨の骨塩量値を用いる。

骨萎縮とは radiographic osteopenia に相当する。

表2 骨粗鬆症の危険因子

A. 遺伝的因子
人種・性別など
遺伝子の多型性(polymorphism)
B. 環境因子
食餌・嗜好
カルシウム・ビタミンDなどの摂取低下
アルコール・カフェイン・塩分などの多量摂取
喫煙
生活習慣
運動不足
日照不足

発症危険率を予測すると言う試みがある。遺伝子多型とは遺伝子の点突然変異などが、主に個体の表現型に大きな影響を及ぼさない非コード領域などに蓄積することにより生じた遺伝子の多様性である。これまでにビタミンD受容体^{2,3)}、I型プロコラーゲン⁴⁾、エストロゲン受容体⁵⁾、インターロイキン-6⁶⁾、TGF (transforming growth factor)- $\beta^7)$ など、骨代謝調節に関わる種々の遺伝子において、既に多くの遺伝子多型が骨量に有意な影響を及ぼす規定因子として報告されている。このように、これまで漠然と体質として捉えられてきた遺伝的背景が遺伝子レベルで明確にされつつある。さらに遺伝子多型は治療の有効性の予測にも有用であるとの報告もあり、遺伝子診断の有力な手法として臨床応用への期待が高まっている。しかしながら、現在のところ、既に明らかにされた遺伝子多型の全てを考慮しても骨量を規定する遺伝的素因のうち数%程度しか説明し得ないとされており、今後さらに多くの検討を積み重ねる必要がある。

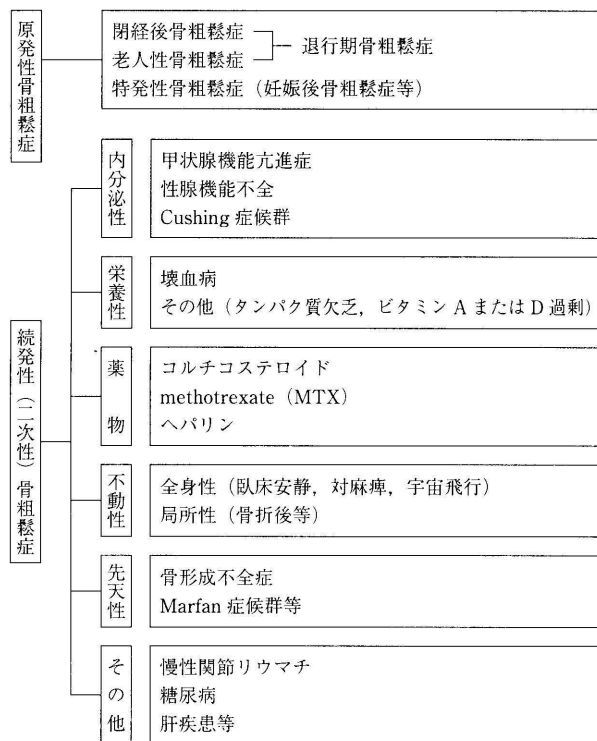
一方、骨粗鬆症発症の危険率を高める環境因子としてはカルシウム・ビタミンDなどの摂取低下、アルコール・カフェイン・塩分などの過剰摂取、喫煙などの食餌性因子に加え、運動・日照の不足などの生活習慣に関連した因子がある。これらの因子を強調する立場からは、骨粗鬆症は生活習慣病とも考えられており、このような生活習慣の改善を図ることが骨粗鬆症の発症予防の上で、医療経済的側面からも重要な意味を持つ。

骨粗鬆症の発症はこれらの遺伝的因子と環境因子の総和のみならず、これらの間の様々な相互作用により影響を受けると考えられ、今後そのような観点からも遺伝子診断などの確立に向けて検討を進めていくことが重要と思われる。

骨粗鬆症の成因分類

以上のような環境あるいは遺伝的背景のもとに様々な原因が加わって骨粗鬆症が発症する。骨粗鬆症はその成因により、閉経後、老人性などの加齢に伴う生理的变化による退行期骨粗鬆症および原因不明の特発性骨粗鬆症を含む原発性骨粗鬆症と、何らかの基礎疾患が原因となって二次的に起こる続発性骨粗鬆症とに分類される(表3)。これはいわば便宜上の分類であり、各々が必ずしも明確に単一の病態を指しているわけではない。以下に、内科臨床医の立場からとりわけ重要と思われる退行期骨粗鬆症およびステロイド骨粗鬆症の病態について

表3 骨粗鬆症の分類



現在までに得られている知見について概説する。

退行期骨粗鬆症

骨粗鬆症のうち少なくとも90%以上は原発性である。前述の如く骨粗鬆症の原因は多様であり、様々な危険因子が明らかにされているが、そのうち最大の危険因子は加齢である。したがって、退行期骨粗鬆症は骨粗鬆症の臨床上、最も重要な位置を占める。一般にヒトでは20代後半から30代にかけて骨量がピークに達した後、女性は一生のうちに皮質骨の35%、海綿骨の50%を失うとされている。一方男性においてはその2/3もしくはそれ以下の骨量喪失しか起こらないため、骨粗鬆症は女性にとってより重大な問題である。女性においてはとりわけ閉経直後に海綿骨優位の骨塩喪失が急速に起こり、この病態を一般に閉経後骨粗鬆症と呼ぶ。その後は一生にわたって緩徐に骨量が低下していく。一方、男性においては通常、女性のように急速な骨量減少をきたす時期は存在せず、加齢に伴って徐々に骨量低下が起こる。高齢男性における病態は、閉経後の急激な変化を経た後の緩徐な骨量減少相に類似しており、従来の Riggs らによる分類⁸⁾(表4)ではI型(閉経後骨粗鬆症)に対してII

表4 従来の骨粗鬆症の病型分類

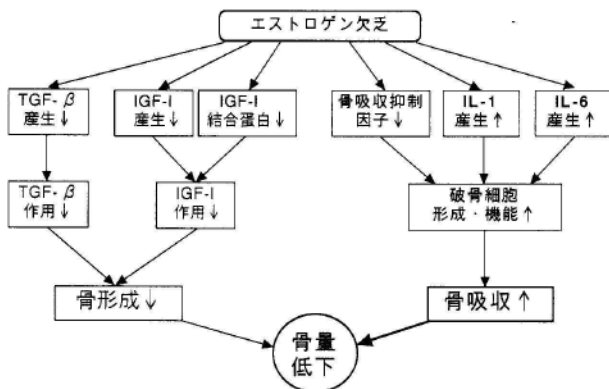
	I型 (閉経後)	II型 (老人性)
年齢	50 - 70	70以上
男女比	1 : 6	1 : 2
骨減少部位	骨梁 (海面骨)	骨梁および 骨皮質
主骨折部位	椎骨 (圧迫) radius 末端	椎骨 (楔型) 大腿骨頸部
骨代謝回転	亢進	低下
主原因	閉経	加齢

型 (老人性) 骨粗鬆症と命名されている。

閉経後骨粗鬆症の病態 (図1)

閉経後骨粗鬆症は閉経に伴うエストロゲンの低下によることが確立されており、一般に骨吸収・骨形成がともに亢進した骨代謝高回転の病態を呈する。その病態形成には多くの因子が関与しているが、中でもIL (interleukin)-6, IL-1, および(tumor necrosis factor)- α の3つの骨吸収性サイトカインが最も重要な役割を果たしているものと考えられている。IL-6 遺伝子欠失マウス⁹⁾, I型 IL-1 受容体遺伝子欠失マウス¹⁰⁾, 可溶性 TNF 受容体により TNF 作用を阻害したマウス¹¹⁾など、これらの各因子の作用が低下した動物モデルにおいては、卵巣摘除後の骨量減少が起らないことが示されている。一方, IGF (insulin-like growth factor)-1や TGF- β などの骨形成促進因子の作用低下も骨形成の相対的低下を招き, 急速な骨量減少に寄与するものと考えられる。

図1 閉経後骨粗鬆症の病態生理



老人性骨粗鬆症の病態 (図2)

骨代謝の高回転を特徴とする閉経後骨粗鬆症に対して, 老人性骨粗鬆症は主に骨形成の低下を主因とした低回転型骨粗鬆の病態をとるとされている。ここでも IGF-1や TGF- β などの骨形成性成長因子の作用低下や, 骨芽細胞による骨基質蛋白の産生低下などが原因として挙げられているが, その病態生理ははまだ明確にされていない。腎において25-水酸化ビタミンDから活性型ビタミンDを産生する1 α -水酸化酵素活性の低下に基づくビタミンD作用の低下によりカルシウムの負のバランスを招き, その結果生じた続発性副甲状腺機能亢進症による骨吸収の亢進も, 骨量の減少に寄与するものと考えられている。

退行期骨粗鬆症の一元論的モデル (図3)

Riggs らの上記のような分類は退行期骨粗鬆症の概念

図2 老人性骨粗鬆症の病態生理

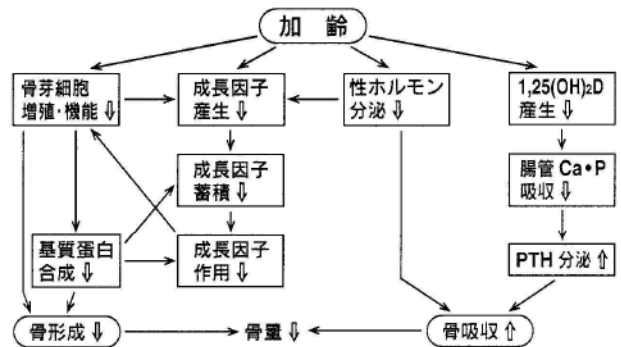
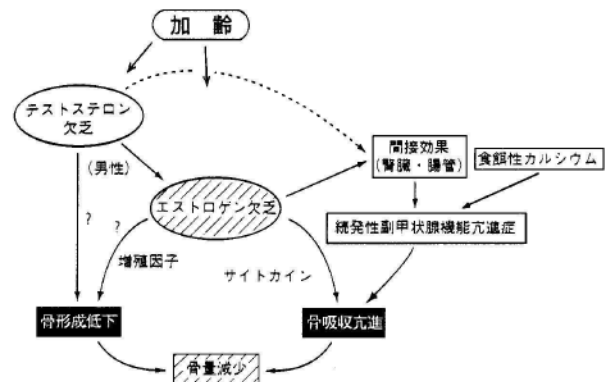


図3 退行期骨粗鬆症の一元論的病態モデル



的分類として少なくとも一部の典型例においては非常に良く病態を説明し得たが、その普遍性については疑問視する向きも多く、必ずしも実態にそぐわない形式的な分類であるとの批判がなされてきた。これを受けて彼らは最近、男女ともに退行期骨粗鬆症の病態生理にはエストロゲン作用の低下が中心的な役割を果たしているという一元論的モデルを提唱した¹²⁾。この背景にはエストロゲン受容体の変異¹³⁾やアンドロゲンをエストロゲンに変換するアロマターゼの異常¹⁴⁾により内因性エストロゲン作用の低下した男性で、骨粗鬆症が認められるという報告がある。これらの事実により男性の骨代謝におけるエストロゲンの重要性が大きく注目されている。Riggs らの新しい仮説では、男女どちらにおいても退行期にはエストロゲン作用の低下が腎や腸管などのカルシウム代謝臓器に対する間接効果を介してカルシウムバランスの低下をもたらし、その結果、主に続発性の副甲状腺機能亢進により骨量減少が起こるとされている。これは大変魅力的な仮説であるが、臨床的な証拠に乏しい面もあり今後の検討課題が多く残されている。

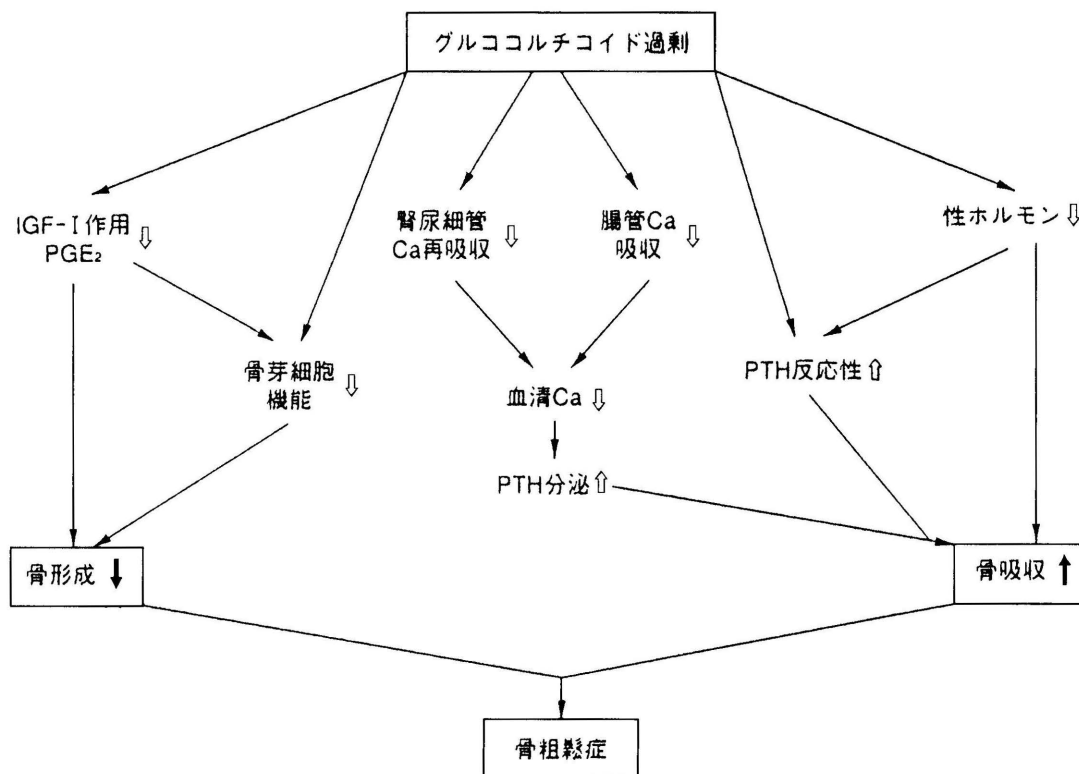
続発性骨粗鬆症

続発性骨粗鬆症の原因には内分泌性、栄養性、薬剤性、不動性、先天性の他、膠原病、慢性肝疾患、胃切除後などがある(表3)。内分泌性、栄養性など、これらの多くにおいては原病の治療が優先される。しかしながら、例えば薬剤性のもは医原性であり、とりわけステロイド治療に伴うコルチゾール過剰症は複数の作用機序により重症の骨粗鬆症を高頻度に起こすことから、適切な診断・治療が臨床的に重要となる。

ステロイド骨粗鬆症の病態(図4)

ステロイド骨粗鬆症とは内因性もしくは外因性グルココルチコイドの慢性的過剰により骨量が減少して病的骨折などを起こす症候群である。内因性のグルココルチコイド過剰症である Cushing 症候群は比較的稀な疾患であるが、グルココルチコイド過剰症の原因としてその大部分を占めるのはむしろ医原性のものであり、種々の腎疾患、肺疾患、膠原病などの治療のために長期かつ大量

図4 ステロイド骨粗鬆症の病態生理



のステロイド治療を行う場合に、骨粗鬆症が問題となる。

グルココルチコイドはカルシウム代謝に関わる諸臓器に様々な作用を及ぼし、それらの総和として骨吸収の亢進、骨形成の低下により急速な骨量減少をもたらす。ステロイド骨粗鬆症の重症度は一般に他の副作用の程度と相関し、製剤の種類にかかわらず主に投与総量と期間に依存する¹⁵⁾。慢性的なグルココルチコイド過剰は、まず骨に対する直接的作用によって骨形成を抑制する。これにはIGF-1やプロスタグランジンE₂などの産生低下を介した作用だけでなく、骨芽細胞機能の直接的な抑制も関与していると思われる。一方、グルココルチコイドは腸管からのカルシウム吸収および腎臓からのカルシウム再吸収を低下させることによりカルシウムバランスを負に傾け、続発性副甲状腺機能亢進症をもたらして骨吸収を亢進させる。これらの作用によりグルココルチコイド過剰においては骨吸収が亢進して骨形成が低下するアンカップリングの状態を呈し、急速に骨塩量が減少する。また、骨量の維持に重要な性ホルモンの作用低下も骨粗鬆症の病態形成に寄与しているものと思われる。

骨代謝マーカーによる病態診断

上記のように骨粗鬆症の成因は様々であり、有効な治療を行うためにはその病態を的確に把握することが非常に重要となる。骨代謝動態を生化学的に解析するために用いられるのが各種骨代謝マーカーである。骨粗鬆症における骨折の危険を推定するために現在最も有用な非侵襲的検査は骨塩定量であるが、骨塩量の変化を検知するには一般に半年もしくはそれ以上の期間を要するため、早期から治療方針の決定や治療効果の判定などに役立つ情報として臨床にフィードバックすることはできない。そこで、ある時点における骨代謝動態を把握するために血液あるいは尿中の骨代謝マーカーの測定が行われる。骨代謝マーカーにはコラーゲン関連物質を中心とした骨吸収マーカーと、骨芽細胞産物を主とする骨形成マーカーがある(表5)。これらのマーカーの測定値により後の骨量の変化およびその速度を予測することがある程度可能となる。したがって、骨代謝マーカー測定による生化学的診断は治療適応および方針決定、さらに治療効果の早期判定などにも有用と考えられる。

表5 骨代謝マーカー

骨吸収マーカー

コラーゲン代謝物

尿中ヒドロキシプロリン (HPr)

尿中ヒドロキシリジン配糖体

コラーゲン架橋成分

尿中ピリジノリン (Pyr)

尿中デオキシピリジノリン (D-Pyr)

I型コラーゲン架橋結合ペプチド

尿中・血清N端テロペプチド (NTx)

血清C端テロペプチド (ICTP)

尿中C端テロペプチド断片 (CrossLaps™)

破骨細胞産物

血漿酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRAP)

骨形成マーカー

血清骨型アルカリホスファターゼ (B-ALP)

血清オステオカルシン (BGP)

血清I型プロコラーゲンペプチド断片 (PICP, PINP)

骨吸収マーカー

骨基質蛋白の大部分はI型コラーゲンであることから、その代謝物のうち骨吸収の際に循環血中に放出されるもの、あるいはさらに尿中に排泄されるもの、とりわけ架橋部分を含む断片などが骨吸収の指標として用いられる。ヒドロキシプロリンやヒドロキシリジン配糖体はコラーゲンに特異性の高いアミノ酸であるが、以下に述べるコラーゲン架橋代謝産物に比して骨に対する組織特異性が低く、現在はあまり用いられていない。ピリジノリン (Pyr)、デオキシピリジノリン (D-Pyr) はコラーゲン分子の3重らせん構造を形成していないテロペプチド部分のリジンもしくはヒドロキシリジンが酸化的脱アミノ化を受けた後、隣接コラーゲン分子と架橋を形成することにより生ずる。とりわけD-Pyrは骨特異性が高く、また食餌の影響もほとんど受けないため、現在最も臨床的有用性の高い骨吸収マーカーの一つである。上述のピリジノリン架橋はコラーゲンのNおよびC末端のテロペプチド部分に存在するが、これらのテロペプチド断片の血中もしくは尿中濃度が特異的抗体によるイムノアッセイで測定され、骨吸収マーカーとして用いられる。とりわけ尿中に排泄されるC端テロペプチドの分解産物である尿中C端テロペプチド断片 (Crosslaps™) は種々の骨代謝異常において骨吸収マーカーとしての有用性が証明されており¹⁶⁾、今後、D-Pyrとともに臨床の場で汎用されるものと期待される。コラーゲン関連物

質の他には、破骨細胞の特異的産物である酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRAP) の血中濃度を骨吸収活性の指標とする試みもある。

骨形成マーカー

骨形成の最終段階、すなわちマトリックスの石灰化を直接反映するマーカーは存在しないため、骨芽細胞活性を反映するものとして骨芽細胞の産生する蛋白のうち細胞特異性の高いものが主に骨形成マーカーとして用いられる。アルカリフォスファターゼは種々の組織で広範に発現されるが、骨形成マーカーとして、そのうち骨芽細胞系細胞によって産生される骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP) の血中濃度が特異的抗体を用いた IRMA 法や EIA 法により測定される。オステオカルシンは49個のアミノ酸からなる骨特異的な基質蛋白で、ビタミン K 依存的に γ -カルボキシル化されるグルタミン酸残基 (Gla) を有するため、bone Gla protein (BGP) とも呼ばれる。骨芽細胞により合成・分泌された BGP のうち約 1/3 は血中に放出されるため、その血中濃度がマーカーとして用いられる。I 型プロコラーゲンペプチドは、骨芽細胞から産生・分泌された I 型プロコラーゲンの成熟過程において産生されるコラーゲンと等モル比でペプチダーゼ作用により切断・放出される N 端 (PINP)、C 端 (PICP) のペプチド断片である。とりわけ RIA または EIA 法で測定された PICP 血中濃度は骨芽細胞による骨形成速度と相関を示すことから、骨形成マーカーとしての有用性が期待されている。しかしながら一般に、骨吸収マーカーに比して骨形成マーカーの臨床的有用性を証明した検討成績は乏しい。

骨代謝マーカーの問題点

骨代謝マーカーには必ずしも完全に骨特異的でない、局所の骨代謝を評価することはできない、骨吸収や骨形成を直接反映しているわけではない、などの問題点もある。したがって、骨代謝マーカーを臨床の場で最大限に活用するためには、各種マーカーの特性および限界を熟知したうえで、複数のマーカーを測定することにより総合的に骨代謝動態を評価し、骨塩量定量と併せて骨折の危険や治療の適応を決定することが必要である。残念ながら、現時点では骨粗鬆症における骨代謝マーカーの測定は保険診療上認められていないが、今後、臨床で広く

用いられるようになるものと期待される。

おわりに

骨粗鬆症の適切かつ有効な治療を行うためには、ハイリスク患者の同定による効率的なスクリーニング、病態の正確な解析、および病態に応じた治療薬な選択が必要である。そのためには骨粗鬆症の多様な成因および病態の理解が不可欠であり、その手段として遺伝子多型、骨代謝マーカーなどの分子診断の手法が今後さらに発展し、実地診療の場で汎用されるようになることが望まれる。

文 献

1. Pocock, N.A., Eisman, J.A., Hopper, J.L., Yeates, M.G., et al.: Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J. Clin. Invest.*, 80: 706-710, 1987
2. Cooper, G.S., and Umbach, D.M.: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J. Bone Miner Res.*, 11: 1841-1849, 1996
3. Morrison, N.A., Qi, J.C., Tokita, A., Kelly, P.J., et al.: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature (Lond)*, 367: 284-287, 1994
4. Grant, S.F., Reid, D.M., Blake, G., Herd, R., et al.: Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp 1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat. Genet.*, 14: 203-205, 1996
5. Kobayashi, S., Inoue, S., Hosoi, T., Ouchi, Y., et al.: Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J. Bone Miner Res.*, 11: 306-11, 1996
6. Murray, R.E., McGuigan, F., Grant, S.F.A., Reid, D.M., et al.: Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone*, 21: 89-92, 1997
7. Langdahl, B.L., Knudsen, J.Y., Jensen, H.K., Gregersen, N., et al.: A sequence variation: 713-8 delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*, 20:

- 289-94, 1997
8. Riggs, B.L., and Melton, III L.J. : Involutional osteoporosis. *N. Eng. J. Med.*, 314 : 1676-1686, 1986
 9. Poli, V., Balena, R., Fattori, E., Markatos, A., et al. : Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.*, 13 : 1189-1196, 1994
 10. Lorenzo, J.A., Naprta, A., Rao, Y., Alander, C., et al. : Mice lacking the type I interleukin-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy. *Endocrinology*, 139 : 3022-5, 1998
 11. Ammann, P., Rizzoli, R., Bonjour, J.P., Bourrin, S., et al. : Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J. Clin. Invest.*, 99 : 1699-703, 1997
 12. Riggs, B.L., Khosla, S., and Melton, IJL : A unitary model for involutional osteoporosis : Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone Miner Res.*, 13 : 763-773, 1998
 13. Smith, E.P., Boyd, J., Frank, G.R., Takahashi, H., et al. : Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Eng. J. Med.*, 331 : 1056-61, 1994
 14. MacGillivray, M.H., Morishima, A., Conte, F., Grumbach, M., et al. : Pediatric endocrinology update : an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover : lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm. Res.*, 1 : 2-8, 1998
 15. Lukert, B.P., and Raisz, L.G. : Glucocorticoid-induced osteoporosis : pathogenesis and management. *Ann. Intern. Med.*, 112 : 352-64, 1990
 16. Garnero, P., Gineyts, E., Riou, J.P., and Delmas, P.D. : Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79 : 780-5, 1994

Pathogenesis and pathophysiology of osteoporosis

Daisuke Inoue

First Department of Internal Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima

SUMMARY

Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by low bone mineral density (BMD) and disorganized bone microarchitecture with increased probability for fractures. Substantial evidence obtained from genetic, biochemical and epidemiological analyses has identified a great number of genetic or environmental risk factors for osteoporosis. Identification of genetically high-risk patients and elimination of environmental risks is clinically important for prevention and treatment of osteoporosis especially from an economical point of view.

Osteoporosis is also multifactorial and complex in terms of pathophysiology, which often complicates its treatment. The disease is currently classified into two categories: primary osteoporosis including postmenopausal and senile osteoporosis; and secondary osteoporosis caused by various diseases such as endocrinological, nutritional and metabolic disorders. Understanding of the pathophysiology of osteoporosis is critical to effective treatment. Development of metabolic markers has enabled us to routinely analyze turnover of bone which is subject to continuous remodeling and to predict bone mass changes in the future.

This review focuses on the recent progress in understanding of the pathogenesis and the pathophysiology of osteoporosis.

Key words: gene polymorphism, bone turnover, cytokine, glucocorticoid