

公益財団法人 骨粗鬆症財団主催

第67回

# 教育ゼミナール講演会記録

平成28年11月25日(金)

講演 / 1 ————— 1

## 橈骨骨密度測定による骨評価の位置づけ

川崎医科大学 放射線医学(核医学) 教授 曾根 照喜

講演 / 2 ————— 7

## 日常診療における橈骨DXAの活用：現状と問題点

額田記念病院 整形外科 漆原 信夫

## 橈骨骨密度測定による骨評価の位置づけ

川崎医科大学 放射線医学(核医学) 教授

曾根 照喜

### はじめに

これまで多くの疫学研究において、骨密度が骨粗鬆症による脆弱性骨折のリスクとなることが示されてきた。骨密度は腰椎、大腿骨近位部、橈骨、踵骨、全身骨等で測定されるが、各部位の骨密度測定値の相関は0.4~0.7程度である。また閉経や加齢に伴う減少パターンが部位により異なるため、その場合は相関係数がさらに低下する。したがって橈骨骨密度を用いて腰椎や大腿骨の骨密度を予測することは困難であるが、それを踏まえて本稿では、橈骨の骨密度測定あるいは骨評価、また、骨密度測定における橈骨DXAの位置づけについて、改めて考察する。

### 1. 骨量測定の歴史と測定部位

骨量測定の歴史は古く、1939年には前腕骨でX線フィルムの光学密度を測定するradiographic absorptiometry (RA) の方法が報告されており<sup>1)</sup>、1963年には $\gamma$ 線を用いたsingle photon absorptiometry (SPA) が発表された<sup>2)</sup>。その後、single-energy X-ray absorptiometry (SXA) およびdual-energy X-ray absorptiometry (DXA)<sup>3)</sup>やquantitative computed tomography (QCT)<sup>4)</sup>、超音波で定量するquantitative ultrasound sonography (QUS)<sup>5)</sup>といった、様々な測定法が開発された。分解能の高いperipheral QCT (pQCT) は、骨塩定量だけではなく骨強度の評価にも応用されている。

現在、骨量測定の方法は $\gamma$ 線を利用したSPA等から、より精度の高いX線を用いたDXAやQUSにほとんどが移行している。骨粗鬆症財団が集計した全国の骨密度測定装置数を1996年と2011年で比較すると、設置台数は1996年ではDXAの割合が高くQUSが少なかったが、2011年にはDXAとQUSが大部分を占めている<sup>6)</sup>。RAは設置台数こそ少ないものの、利用件数は多い。また、海外のDXAは躯幹骨用の装置が多いのに対し、本邦では末梢骨用のDXA装置が普及していることも特徴である。なお、骨量の測定にあたっては、造血髄の多い躯幹骨と脂肪髄がほとんどを占める末梢骨との違いや、荷重骨と非荷重骨の違い、また測定部位ごとに海綿骨と皮質骨の比率が異なること等にも留意する必要がある(図1)。

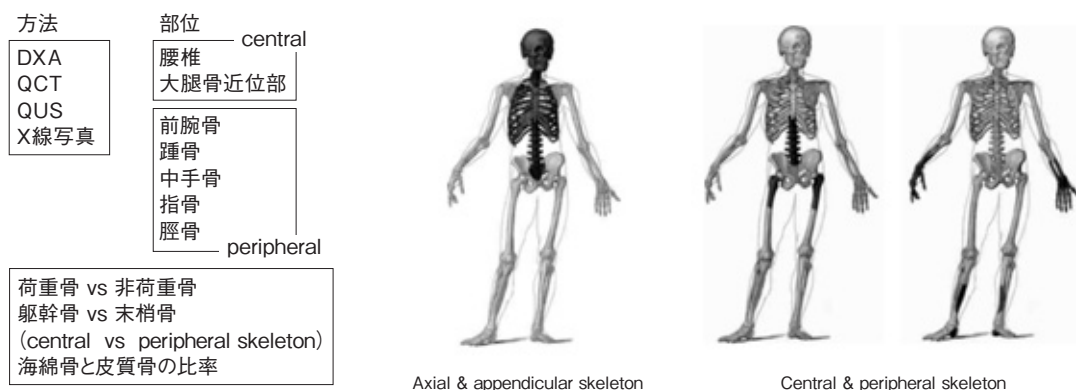


図1 骨量測定の方法と部位

## 2. 骨密度の加齢変化

骨密度は成人までに最大骨量を獲得したあと、女性では閉経期を境に減少する<sup>7)</sup>。骨粗鬆症では全身で骨密度が減少するが、最大骨量や減少速度は部位によって異なるため、骨密度の測定部位が骨粗鬆症の診断に影響すると考えられる。

実際に、骨粗鬆症の診断基準のデータで日本人女性の骨密度の加齢変化を部位別に比較すると、大腿骨頸部の骨密度は20代から低下するのに対し、腰椎では40代まではほぼ横ばいとなっている(図2)。橈骨の加齢変化は50~60代までは腰椎と近似しているが、それ以降は、橈骨の骨密度の方が大きく減少する。

一方、白人女性のデータでは、前腕骨(遠位1/3部位)のTスコアは70代まで腰椎と同様の推移を示し<sup>8)</sup>、50代で乖離し始める日本のデータと違いがみられる。これは、WHOの骨粗鬆症診断基準に橈骨のTスコアが採用されていることの根拠の一つである。

## 3. 腰椎と橈骨の骨密度の相関と原発性骨粗鬆症の診断基準

例えば、当院を受診した28~81歳(平均54.1歳)の325例を対象に、腰椎と橈骨の骨密度の相関について検討したところ、相関係数は0.637となり、腰椎の骨密度が $0.7\sim 0.8\text{g/cm}^2$ とほぼ正常域の患者でも、橈骨の骨密度は $0.5\text{g/cm}^2$ 前後まで減少することがわかる。

このような相関関係を踏まえ、現行の原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)では、原則として腰椎または大腿骨近位部の骨密度を用いている<sup>9)</sup>。これらの部位での測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみが使用される。

診断基準で橈骨が第二選択の扱いとされている一つの理由は、腰椎や大腿骨近位部が臨床的に重要な部位であるためである。腰椎は脊椎の圧迫骨折、大腿骨近位部は大腿骨の近位部骨折との関連がそれぞれ強く、QOLや生命予後とも関連する。もう一つの理由は、測定精度に優れ、経過観察に適した部位であるためである。これらのことから、腰椎および大腿骨近位部の測定が推奨されている。

## 4. 橈骨の骨密度測定の意義

橈骨の骨密度測定では、①異なる機種間に互換性があるか、②骨折リスク評価や骨粗鬆症の診断および薬物治療開始の判断に使えるか、③薬物治療効果の判定に使えるかという3点が重要である。

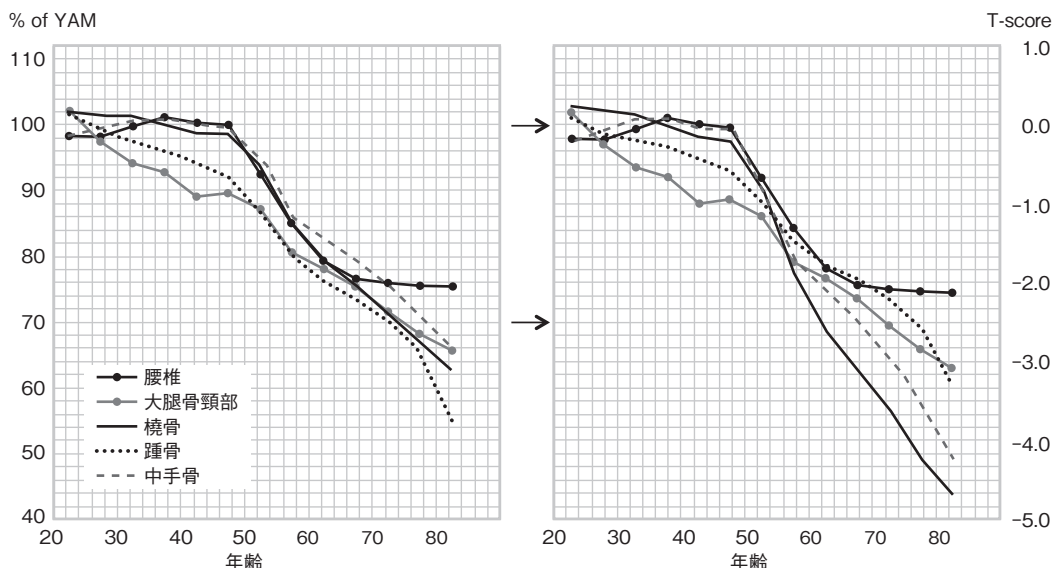


図2 日本人女性における骨密度の加齢変化

### ①機種間の互換性

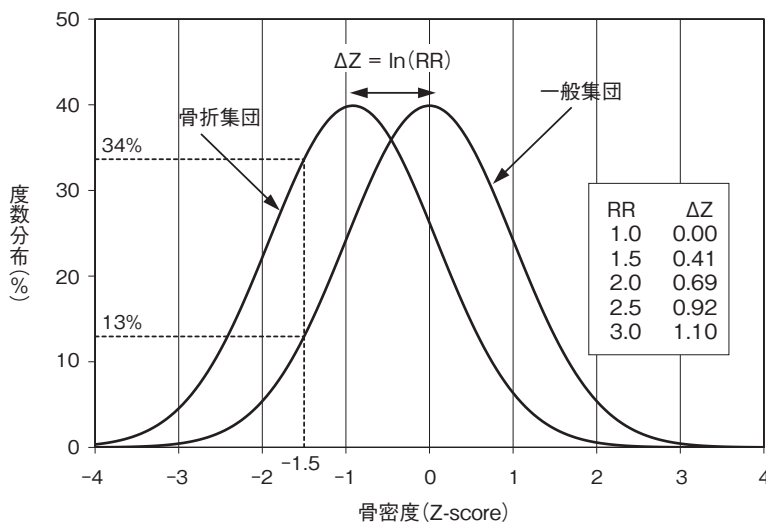
機種間の互換性には、機種ごとにキャリブレーション法やX線のジオメトリーが異なることが影響する<sup>10)</sup>。また測定部位、すなわちregion of interest (ROI) の設定位置や、橈骨、尺骨、橈尺骨のどれを用いるかも互換性に影響する。

前腕骨の測定は、遠位端から前腕長（尺骨茎状突起から肘頭までの距離）の4%、10%、33%、50%等の部位で行われ、一般的に4%付近がultradistal、10%付近がdistal、33%以上はproximalとされるが、機種間で統一されていない。一方、遠位4～5%部位では7割近くが海綿骨であるのに対し、33%部位ではほぼ皮質骨のみである等、部位により海綿骨と皮質骨の比率が大きく異なる。また遠位側では1～2mm程度の位置の差での骨の外径が大きく異なり、骨密度等の測定結果に影響する。このため、例えば一部のpQCT装置では10スライス測定して、形状が一致する8～9スライスのみで経時的変化を観察する等、測定精度を保つための工夫がされている。

### ②橈骨DXAによる骨折リスク評価

骨密度による骨折予測能については、骨密度が1SD低下すると骨折リスクは約2倍になることが知られている。一般集団と骨折集団の骨密度の度数分布はいずれも正規分布し、その分布の差が大きいほど、骨密度低下に対する骨折相対リスクの上昇が大きくなる（図3）<sup>11)</sup>。また、ROC解析において、骨密度のカットオフ値を一般集団の25%が陽性となるように設定すると、骨折集団では相対リスクが1.5の時は39%、2.0で51%、2.5で60%、3.0では66%が陽性となる。つまり、相対リスクが高いほど骨折予測能が高いと考えられる。

海外の報告で、65歳以上の女性9,704例を平均10.4年間（腰椎、大腿骨は8.5年）追跡し、大腿骨頸部、腰椎、橈骨遠位の骨密度とその後の骨折発生リスクを、骨折部位別に検討している<sup>12)</sup>。その結果、脊椎骨折は腰椎、大腿骨近位部骨折では大腿骨頸部の骨密度から算出した相対リスクがそれぞれ最も高くなり、効率よく骨折リスクを予測できることが示された。一方で、手関節骨折のリスク予測には橈骨遠位で測定した骨密度が有用であったが、上腕骨骨折では3つの測定部位に有意な差はみられなかった。このことから、橈骨の骨密度測定はglobal fracture riskの予測には有用であるが、腰椎や大腿骨近位部の骨折リスクを効率的に予測するには、それらの部位の骨密度がより有用と考えられる。



骨折集団では一般集団と同じSDで平均値が $\Delta Z (\Delta Z = \ln(RR))$ だけ左にずれた分布を示す。相対リスク(RR)が2.5の骨密度測定法を用いた場合、骨密度の値が-1.5以下を示す症例は、一般集団では13%、骨折集団では34%となる。

Blake GM, Fogelman I. Semin Nucl Med 2001; 31: 69-81.

図3 骨密度による骨折予測の効率：一般集団と骨折集団で想定される骨密度の度数分布

### ③薬物治療効果判定への応用

骨粗鬆症治療薬の効果は、骨密度の増加、骨代謝の改善、および骨折予防とQOLの維持・向上等により評価される。骨吸収抑制剤はnegative remodeling balanceの是正と同時に、activation frequencyの抑制および2次石灰化期間の延長を介して骨密度を増加させるという機序の薬剤である。

ビスホスホネート製剤は投与開始後1～2年で骨密度を増加させ、その後の増加は緩やかであるため、そのような微量の変化を検出するには高精度の測定法が求められる。骨密度変化の判定には、測定の再現性と統計学的信頼水準によって決まる指標である、最小有意変化 (least significant change: LSC) が用いられる。例えば、初回到測定した骨密度が $0.700\text{g/cm}^2$ で、LSCが $0.029$ の場合、経過観察中の骨密度が $0.700 \pm 0.029$  ( $0.671 \sim 0.729$ )  $\text{g/cm}^2$ の範囲は測定誤差と考えられ、 $\pm 0.029\text{g/cm}^2$ を超える変化がないと有意な変化とみなされない。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版では、骨粗鬆症の薬物治療後の骨量変化率に関するメタアナリシスの結果を、DXAの測定部位別にまとめている(表1)<sup>13)</sup>。多くの薬剤で、前腕骨は腰椎や大腿骨近位部に比べて薬物治療後の骨量変化率が小さく、治療の効果が捉えにくい。しかし、前腕骨遠位端の海綿骨が豊富な部位 (n-ROI) では、SXAで測定した薬物治療後の骨密度変化率が、腰椎DXAと同程度であったとする報告もみられる(図4)<sup>14)</sup>。このように、前腕骨でも、測定部位の工夫によって治療効果の判定が可能であることが示唆される。

また、pQCTを用いた検討でも、橈骨遠位4% (ultradistal) で測定したアレンドロネートによる骨密度変化率が、腰椎DXAと同程度であったことが報告されている<sup>15)</sup>。症例数が少ないためにばらつきは大きいものの、pQCTでのultradistalの評価によって、骨粗鬆症治療薬による骨密度の変化を捉えられる可能性が示唆される。

## 5. 橈骨の骨評価の意義

皮質骨の骨密度に特に影響を及ぼす疾患として、副甲状腺機能亢進症が知られている。原発性副甲状腺機能亢進症では、前腕骨で骨密度が低下するが、腰椎の骨密度は比較的保たれる傾向を示す<sup>16),17)</sup>。このような橈骨主体の骨密度低下は副甲状腺機能亢進症に特徴的であり、その診断に有用と考えられる。ただし、腺腫摘出術後は腰椎の骨密度が増加する一方で、前腕骨の骨密度低下は長期にわたり遷延する<sup>18),19)</sup>。

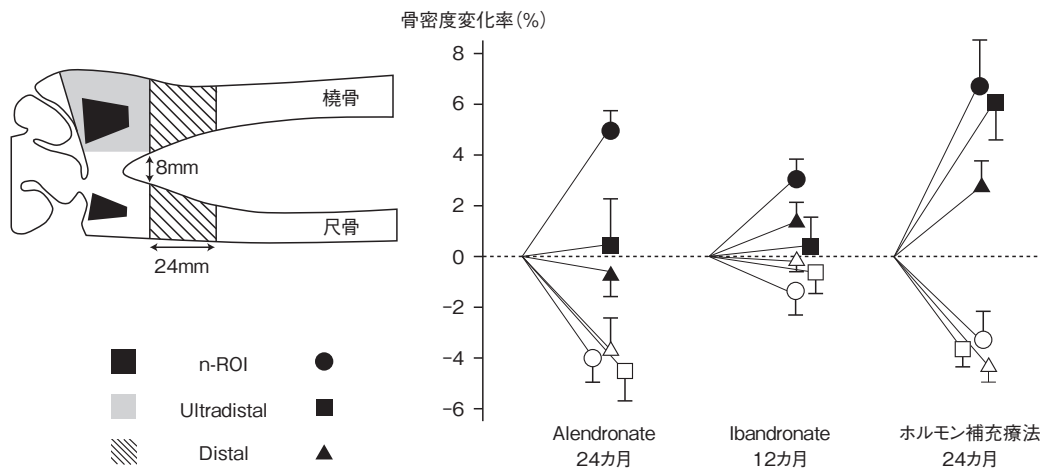
また、糖尿病における橈骨皮質骨評価の有用性も注目されている。糖尿病患者は腰椎の骨密度にかかわ

表1 DXA 測定部位による治療後骨量変化率の相違

	腰椎正面	大腿骨近位部	前腕骨	文献
アレンドロネート	7.48%/2～4年	4.24%/2年	2.08%/2～4年	Cranney A, et al. Endocr Rev 2002
リセドロネート	4.54%/1.5～3年	2.73%/1.5～3年	0.70%*/1.5年	Cranney A, et al. Endocr Rev 2002
ゾレロン酸	6.71%/3年	5.06～6.02%/3年		Black DM, et al. N Engl J Med 2007
ラロキシフェン	2.51%/2～3年	2.11%/2～3年	2.05%/2年	Cranney A, et al. Endocr Rev 2002
ホルモン補充療法	6.76%/2年	4.12%/2年	4.53%/2年	Cranney A, et al. Endocr Rev 2002
デノスマブ	9.2%/3年	6.0%/3年		Cummings SR, et al. N Engl J Med 2009
テリパラチド(連日投与)	8.6%/21ヵ月	3.5～3.7%/21ヵ月	-0.8～1.5%*/21ヵ月	Neer RM, et al. N Engl J Med 2001
テリパラチド(週1回投与)	6.4%/18ヵ月	2.3～3.0%/18ヵ月		Nakamura T, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012

変化率はプラセボとの差 (平均値) を示す。\*プラセボとの間に有意差なし。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版. ライフサイエンス出版, 2015.



Ravn P, et al. *Osteoporos Int* 1999; 9: 277-83.

図4 前腕骨SXAによる骨粗鬆症の薬物治療の効果判定

らず骨折リスクが高いことから、骨密度に反映されないが骨強度に影響を及ぼす、微細な構造的変化が起こっている可能性が指摘されている。皮質骨は加齢とともに菲薄化し、内部にcortical porosityと呼ばれる空洞ができるが、最近登場したhigh resolution (HR) pQCTによって、このような微細構造の描出が可能となった。

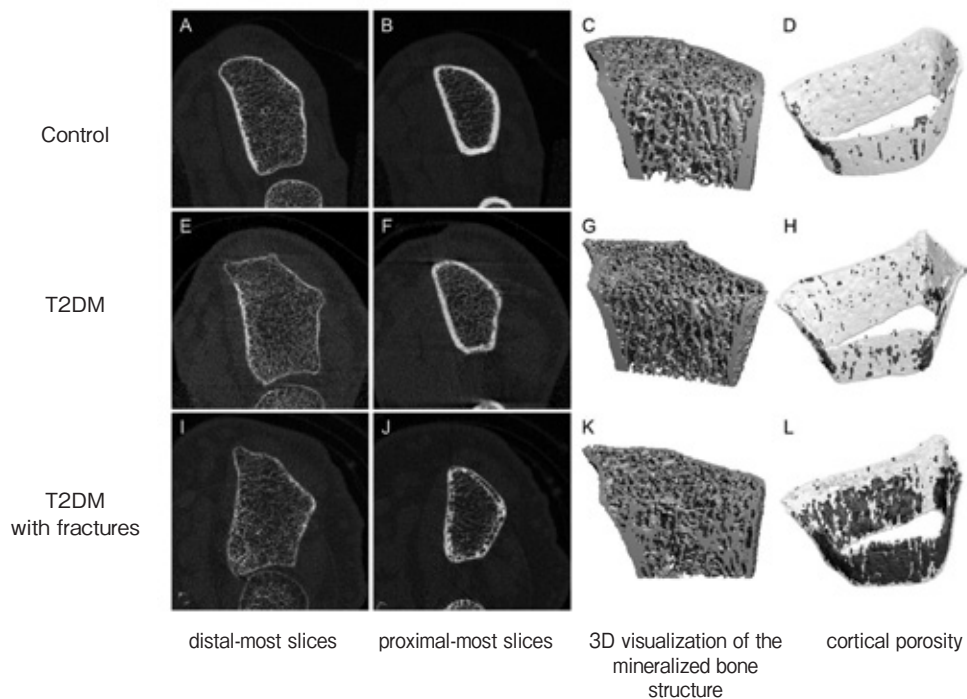
HR-pQCTを用いた海外の検討では、骨折を有する2型糖尿病患者は、非骨折2型糖尿病患者や非糖尿病患者と比べてcortical porosityが高頻度にみられる(図5)<sup>20)</sup>。また、2型糖尿病患者と非糖尿病患者を骨折の有無で分けた4群(各20例)の比較検討でも、骨折のある糖尿病患者では、腰椎や橈骨遠位部の骨密度には他の群と有意な差を認めなかったが、HR-pQCTで評価した橈骨遠位部の皮質骨微細構造には顕著な劣化が検出された<sup>21)</sup>。これらの検討から、通常の骨密度測定では検出されにくいcortical porosity等の微細構造の変化が糖尿病患者の骨脆弱性に関係している可能性が示唆され、その評価にはHR-pQCTが有用と考えられる。

### まとめ

橈骨の骨密度測定の意義および活用法として、まずglobal fracture riskの評価があり、全身の骨折予測に有用である。ただし大腿骨近位部骨折や椎体骨折といった臨床的に重要な骨折のリスク評価では効率が落ちるため、それらの目的には躯幹骨DXAの方が適している。橈骨DXAは、躯幹骨DXAが利用できない場合の代用として位置づけられている。

現在、日本で通常測定される橈骨遠位1/3部位はほとんどが皮質骨であり、薬物治療による変化が検出しにくい。より遠位の海綿骨の豊富な部位を測定する等の改善、工夫をすれば、橈骨骨密度による薬物治療効果の判定精度向上が期待できる。また、副甲状腺機能亢進症等、皮質骨優位の骨量低下を特徴とする疾患の評価における意義も高い。さらに、HR-pQCT等の最新の装置によって骨微細構造の観察が可能となった現在、皮質骨の構造劣化による骨の脆弱性を評価する上で、cortical porosity等の微細構造を評価できる装置には高い有用性が期待される。





Burghardt AJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045-55.

図5 HR-pQCTで測定した橈骨遠位部のcortical porosity

## 文献

- 1) Mack RB, et al. *Science* 1939; 89: 467.
- 2) Cammeron JR, Sorenson G. *Science* 1963; 142: 230-2.
- 3) Stein JA, et al. *Radiology* 1987; 165(suppl): 313.
- 4) R uegsegger P, et al. *Radiology* 1976; 121: 93-7.
- 5) Langton CM, et al. *Eng Med* 1984; 13: 89-91.
- 6) 山内広世. *Osteoporosis Jpn* 2013; 21: 62-3.
- 7) Orito S, et al. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 698-704.
- 8) Faulkner KG, et al. *J Clin Densitom* 1999; 2: 343-50.
- 9) 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会ほか. *Osteoporosis Jpn* 2013; 21: 9-21.
- 10) Shepherd JA, et al. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 734-45.
- 11) Blake GM, Fogelman I. *Semin Nucl Med* 2001; 31: 69-81.
- 12) Stone KL, et al. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1947-54.
- 13) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(編). *骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版*. ライフサイエンス出版, 2015.
- 14) Ravn P, et al. *Osteoporos Int* 1999; 9: 277-83.
- 15) Schneider PF, et al. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1387-93.
- 16) Silverberg SJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 723-8.
- 17) Silverberg SJ, et al. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-91.
- 18) Rao DS, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5415-22.
- 19) Silverberg SJ, et al. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-55.
- 20) Burghardt AJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045-55.
- 21) Patsch JM, et al. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 313-24.

## 日常診療における橈骨DXAの活用：現状と問題点

額田記念病院 整形外科

漆原 信夫

### はじめに

当院では、2012年2月よりDXA装置を用いて骨密度の測定を行っており、同装置は橈骨遠位1/3、1/6、1/10部位の自動検出が可能となっている。橈骨の海綿骨の比率は遠位1/3部位が5%、1/6部位が15～20%、1/10部位が50～60%であり、海綿骨の比率は、腰椎は60%と橈骨遠位1/10部位と同等、大腿骨頸部は25%と1/6部位よりやや多く有している<sup>1)</sup>。それを踏まえて、本講演では骨粗鬆症の日常診療における副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤、ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤、ビスホスホネート (BP) 製剤の副作用対策や、DXA装置による橈骨骨密度増加効果の評価、そして骨密度測定時の問題点について述べる。

### 1. 骨粗鬆症治療薬の副作用対策と骨密度増加効果

#### ①PTH製剤：テリパラチド

テリパラチド週1回製剤 (W-TPTD) は鎮痛効果が高いが、副作用発現率の高さが問題とされている。私見ではこの副作用は二相性であり、薬剤投与後約5分で発現して約2時間で消失する副作用をearly phase type (EPT)、投与後約1～2時間で発現して約6～8時間で消失する副作用をlate phase type (LPT) と捉えている。

EPTは悪心・嘔吐、めまい等を主症状として、末梢血管拡張作用に伴う血圧低下が原因とされている。LPTはEPTと同様の悪心・嘔吐、めまいのみならず、発熱や傾眠、気分不快、頭痛等の様々な症状が発現するが、原因は不明である。しかし、広中らがPTHがblood-brain interfaceを經由して脳細胞外液中へ移行して作用を発揮する可能性を報告していることから<sup>2)</sup>、中枢神経系由来の副作用と考えられる。一方、EPTより少し遅れて発現する悪心もあるが、水分摂取により改善することから、上部消化管にあるPTH受容体からの取り込みによって引き起こされるものと推測される。以上のことから、EPTとLPT以外にも両phaseにまたがる副作用があり、W-TPTDの副作用は三相性である可能性が考えられる。

当院ではW-TPTDを投与した73例中27例に副作用が発現した。そのうちLPTの副作用症状の残存が6例で認められ、副作用により4例 (EPT1例、LPT3例) が投与を中止している (表1)。投与部位別の副作用発現率は、上腕部注射で31例中14例 (45.2%)、腹部注射で42例中7例 (16.7%) となっており、W-TPTDの投与は腹部注射の方が望ましいことが示唆された。

そこで、上腕部から腹部への投与部位変更が及ぼす副作用への影響を検討したところ、EPTの悪心・嘔吐や両phaseにまたがる悪心は軽快もしくは消失したが、LPTは数例で悪心の改善が見られるのみで、発熱や傾眠、頭痛は改善しなかった。したがって、腹部注射はEPTおよび両phaseにまたがる副作用には有効な対策であるが、LPTの副作用に対する有効性は明確ではなく、LPTの副作用対策が重要といえる。EPTや両phaseにまたがる副作用に対しては、投与前の水分摂取および適度な運動が予防に有用である。一方、LPTの副作用は投与開始から副作用発現までの時間が症例個々でほぼ一定しているため、初回発現時は臥床で対処してその時間を明確にし、2回目以降は発現時期を考慮した制吐薬やNSAIDs等の使用や、症状発現前に帰宅させる等の工夫をしている。

なお、当院におけるW-TPTDの骨密度増加効果は、投与開始から18ヵ月後の骨密度は橈骨遠位1/10部



表1 W-TPTD年齢別副作用発現例数

\* : EPT # : LPT † : 両phase

年齢	副作用(-)	副作用(+)		副作用による中止	
		消失	残存		
70歳以下		3例 * ①EPTの悪心:1例 * ②EPTの悪心・嘔吐:1例 # ③傾眠:1例	1例 # LPTの悪心	1例 # LPTの悪心・嘔吐	女性
71~80歳	11例	6例 * ①EPTの悪心:1例 * ②EPTの悪心・嘔吐:1例 † ③両phaseにまたがる悪心:2例 # ④LPTの悪心:1例 # ⑤発熱・気分不快:1例	3例 # ①頭痛:1例 # ②発熱・傾眠:1例 # ③LPTの悪心:1例	1例 * EPTの嘔吐・浮腫	
81~90歳	29例	8例 * ①EPTの悪心:1例 † ②両phaseにまたがる悪心:2例 # ③LPTの悪心:1例 # ④気分不快:2例 # ⑤傾眠:2例	2例 # ①LPTの血圧低下:1例 # ②傾眠:1例	2例 # ①発熱:1例 # ②LPTの悪心:1例	男性
91歳以上	6例				
計	46例	17例	6例	4例	

※EPTの悪心・嘔吐消失例と発熱・傾眠残存例は同一症例

位だけではなく1/6部位においても有意に増加したが (p<0.01, p<0.001, t-test)、1/3部位では変化が見られなかった。

### ②ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体：デノスマブ

デノスマブは低カルシウム血症の副作用が問題とされており、当院ではデノスマブによる低カルシウム血症の予防対策として、血清カルシウム補正值が9.0mg/dL未満の症例に対しては本剤投与に1~2週間先行して活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を服用させており、定期的な血清カルシウム値の測定も行っている。その結果、低カルシウム血症を呈した症例を1例も経験していない。

デノスマブ投与開始から12ヵ月後の骨密度は、橈骨遠位1/3部位で0.440g/cm<sup>2</sup>から0.449g/cm<sup>2</sup>へと有意な増加が見られた (p<0.01, t-test)。1/6部位および1/10部位では、増加傾向があるものの有意な変動ではなかった。また、骨代謝マーカーTRACP-5bがデノスマブ投与3ヵ月後に正常値未満まで抑制された症例を経験している。山口らは、デノスマブはBP製剤よりも強い骨吸収抑制作用を有するため、顎骨壊死や非定型大腿骨折について注意が必要であると報告している<sup>3)</sup>。

### ③ビスホスホネート製剤

BP製剤は急性期反応 (APR) の副作用が問題とされており、Reidらは、APRの危険因子として若年であることや非喫煙、NSAIDsの使用、BP製剤未経験であることを挙げている<sup>4)</sup>。そこで、BP製剤での前治療歴がない症例のAPR発現率について、アレンドロネート (ALN) 週1回製剤およびミノドロロン酸 (MIN) 月1回製剤、ALN静注製剤の3剤で比較を行った<sup>5)</sup>。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤併用下において、ALN週1回製剤で2.68%、MIN月1回製剤で5.03%にAPRが発現した。ALN静注製剤の活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤併用下では8例のいずれもAPRを認めなかったが、単独投与の7例では、2例にAPRが発現した。APRの発現率は、BP製剤の1回あたりの投与量が増えるに従い高くなることが報告されており<sup>6)~8)</sup>、当院においても同様の傾向を示した。

APRが発現した群 (APR (+) 群) と発現しなかった群 (APR (-) 群) を比較した海外の検討では、APR (-) 群において血清カルシウム値が有意に高く (p<0.05, Willcoxon順位検定)、intact PTHは有意に低かった (p<0.05, 同)<sup>9)</sup>。血中25(OH)D<sub>3</sub>の平均値はAPR (-) 群では47.18±22.95ng/mLであるのに

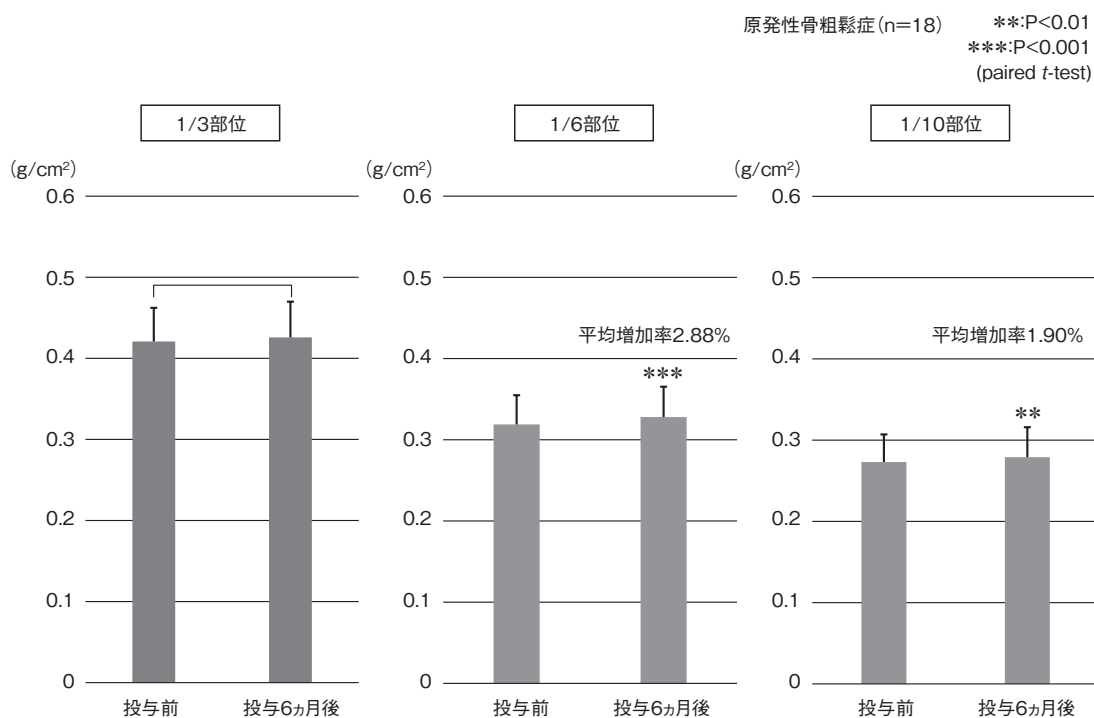
対し、APR (+) 群では $25.40 \pm 14.22 \text{ ng/mL}$ と有意に低く ( $p < 0.001$ , 同)、基準値の $30 \text{ ng/mL}$ を下回っており、ビタミンD不足が示唆された。したがって、BP製剤の投与期間中は血中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の測定が望ましいと考えられたが、骨粗鬆症に対しては保険が適用されていない。石島らがintact PTHと $25(\text{OH})\text{D}_3$ が相関することを報告していることから、当院ではintact PTHをAPR発現の指標としている。

イバンドロネート (IBN) 静注製剤によるAPR発現予防の対策として、当院ではBP製剤での前治療歴のない症例に対しては活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の先行投与を行っている。まずintact PTHを測定し、 $40 \text{ pg/mL}$ 未満の場合は活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を1週間先行服用させ、 $40 \text{ pg/mL}$ 以上の場合はAPR発現の可能性が高いため、同剤を3週間以上先行服用させてからIBN静注製剤を投与開始している<sup>5)</sup>。これまでに29例中2例 (6.89%) に倦怠感および筋肉痛のAPRが発現したものの、APRに関する事前説明を行っており、いずれも症状は軽度であったため治療は継続された。

また、BP剤の前治療歴がある症例でのAPR発現については、他のBP製剤からの変更、もしくはBP製剤の投与終了後IBN静注製剤投与までの期間が12ヵ月以内であった22例において、いずれもAPRの発現は見られなかった<sup>5)</sup>。同期間が24ヵ月以上の症例では4例中2例にAPRが発現したが、いずれも軽症でありAPR発現による治療離脱はなかった。以上より、APRに関する事前説明に加え、APRの症状を軽減させることにより治療の継続率が高まることが示唆された。

IBN静注製剤を投与した原発性骨粗鬆症の18例における6ヵ月後の骨密度は、橈骨遠位1/6部位および1/10部位で有意な増加を認め ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $t$ -test)、特に1/6部位での平均増加率が高かった (図1)<sup>5)</sup>。橋本らは、他のBP製剤からIBNへの切り替えにより、6ヵ月後の大腿骨頸部の骨密度が増加すると報告している<sup>10)</sup>。当院においても、他のBP製剤からIBN静注製剤への切り替えにより、橈骨遠位1/6部位で有意な増加が認められた ( $p < 0.05$ ,  $t$ -test)。

DuanらはIBN静注製剤の骨親和性は他のBP製剤より低いことを指摘しており<sup>11)</sup>、吸収されたBP製剤



漆原信夫. 新薬と臨牀 2016; 65: 812-25.

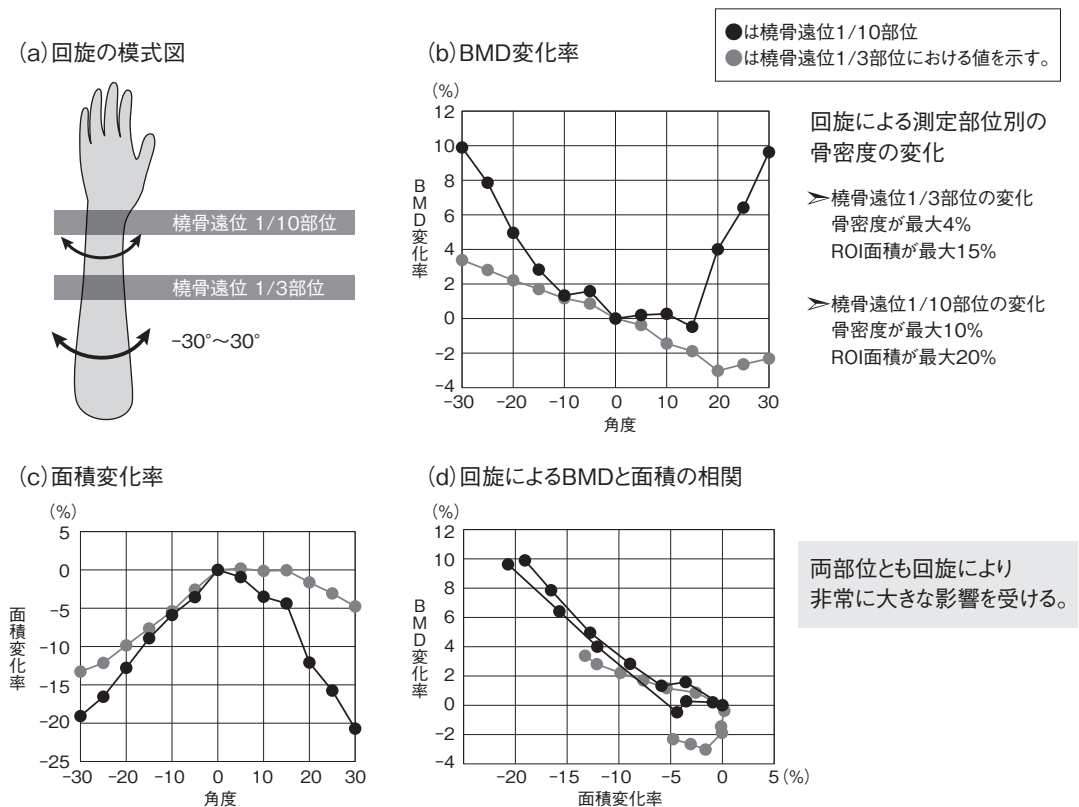
図1 IBN製剤投与における6ヵ月後の骨密度増加効果

が皮質骨内に到達することが大腿骨頸部の骨密度の増加に關与している可能性が示唆される<sup>10)</sup>。橈骨遠位1/6部位と大腿骨頸部の海綿骨と皮質骨の比率は類似していることから、前治療薬で橈骨遠位1/6部位の骨密度で効果不十分とされた症例は、IBNへ切り替えることにより大腿骨頸部の骨密度増加が期待できる。

## 2. 測定時の前腕の位置による骨密度への影響

過去に当院でDXA装置により橈骨骨密度測定を行った症例では、データにばらつきが多く有意な変動が見られなかった。そこで、手首のねじれによる前腕の回転運動(回旋)と前腕が斜めに置かれる前腕の横ずれ(傾斜)が橈骨の骨密度の測定値に与える影響について、人骨ファントムを用いて検討した。人骨ファントムを回内もしくは回外に30度回転させた場合を回旋、近位部を0~7度横に移動させた場合を傾斜として、DXA装置で骨密度を測定した<sup>12)</sup>。その結果、特に橈骨遠位1/10部位で回内・回外いずれの場合においても骨密度が増加した(図2)。また、傾斜角度が大きくなるにつれて同部位の骨密度が増加した(図3)。以上より、DXA装置による骨密度測定値は、回旋および傾斜により多大な影響を受けることが示された。

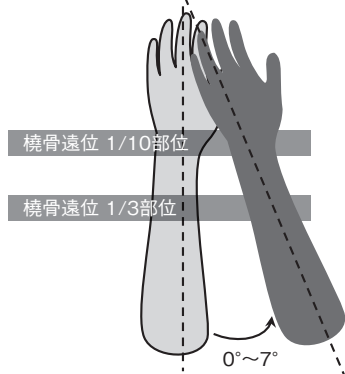
その対策として、傾斜がある場合は橈骨DXAスキャン画像を二次元で傾斜角と同じ角度だけ回転させると、7度までは補正が可能である<sup>12)</sup>。また、region of interest (ROI) 面積の変化率が5%以上の症例は解析から除外する。これらの補正により、橈骨遠位1/3部位では骨密度の有意な変動が見られなかったが、1/10部位では1.98%の有意な増加が認められた ( $p=0.001$ ,  $t$ -test)<sup>12)</sup>。しかし、回旋は補正ソフトを使用しても補正は不可能である。そのため、当院では測定時にスポンジを使用しており、スポンジに軽く当てるよ



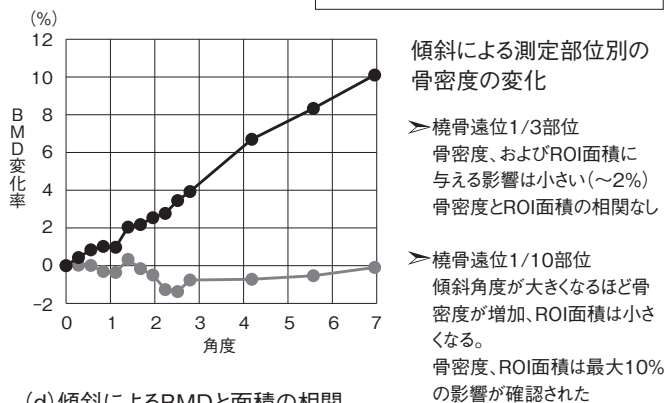
Urushibara N, et al. Springerplus 2014; 3: 238.

図2 BMDと面積に与える回旋の影響

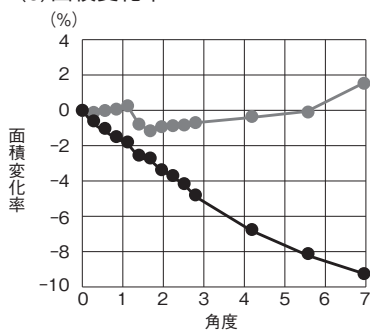
(a) 傾斜の模式図



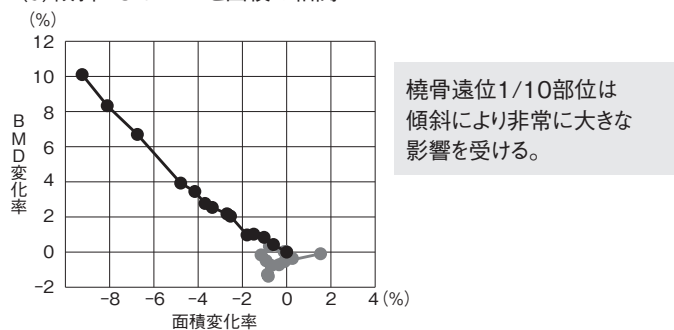
(b) BMD変化率



(c) 面積変化率



(d) 傾斜によるBMDと面積の相関



Urushibara N, et al. Springerplus 2014; 3: 238.

図3 BMDと面積に与える傾斜の影響

うに前腕を固定することにより、傾斜や回旋を防ぐ工夫をしている。

また、放射線技師間の測定データのばらつきも重要な問題である。肘の屈曲角度が90度未満の場合は実際の前腕長より長くなる傾向があるため、90度以上屈曲させることが重要である。前腕長の測定において、同一技師が測定した場合でも1~2mm、違う技師が測定した場合は1cm以上の誤差が出ることもある。当院の検討では、同一被験者を同一技師が測定したところ前腕長が1mm長くなり、ROI面積が減少した結果、橈骨遠位1/10部位の骨密度測定値が1.88%増加した。一方、同一被験者において、同じ前腕長で同一技師が2回の測定を行ったところ、2回目の測定で腕の置き方の指示をしなかった結果、ROI面積および骨密度にわずかな変化が見られた。

したがって、骨密度を測定する際は、前腕長を一致させて回旋および傾斜を防止するために腕の置き方の指示が毎回必要であり、何よりも同一技師が測定することが一番重要である。同一技師による測定が不可能な場合は、各医療機関のレントゲン技師間で実技講習会等を実施して、測定における個人差の発生予防に努めることが望ましい。

## まとめ

骨粗鬆症治療薬には複数の選択肢があるが、患者の状態に合わせた薬剤の選択が必要である。副作用の予防は治療継続につながるため、副作用対策を講じることが重要である。当院ではテリパラチドの副作用に対しては投与部位の変更や副作用症状に合わせた薬剤の投与等、デノスマブによる低カルシウム血症やIBN静注製剤のAPRに対しては活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の併用等を行っている。

また、non responderであることを早期に判断することにより、早期から薬剤の変更を考慮することができ、テーラーメイド治療につながるものと考えられる。したがって、non responderの見極めが重要であり、そのためには骨密度の変動が有意であるかどうかを明確にする厳密な測定が必要である。厳密に測定するためのポイントは3つあり、1つ目は測定時の前腕長を一致させることで、2回目以降の測定の際も前腕長を必ず実測して薬剤投与前の初回測定時の値に設定し、さらに実測値も同じ長さになるように位置を調整する。2つ目は、腕の置き方による影響を最小限にするために回旋・傾斜を防止することであり、測定の精度を高める工夫が必要である。3つ目は、可能な限り同一のポジションで測定を行うことであり、リラックスした状態で検査を行い、上腕をしっかりと接地させることが望ましい。

## 文献

- 1) 福永仁夫. 川崎医学会誌 2010; 36: 153-7.
- 2) 広中隆志ほか. 日本内分泌会誌 1988; 64: 636-44.
- 3) 山口高史. 整形外科 2015; 66: 606-9.
- 4) Reid IR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4380-7.
- 5) 漆原信夫. 新薬と臨牀 2016; 65: 812-25.
- 6) Nakamura T, et al. Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-46.
- 7) 吉田顕. 新薬と臨牀 2013; 62: 2073-82.
- 8) Bock O, et al. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007; 7: 144-8.
- 9) Bertoldo F, et al. J Bone Miner Res 2010; 25: 447-54.
- 10) 橋本三四郎ほか. Therapeutic Research 2015; 36: 267-72.
- 11) Duan X, et al. J Bone Miner Res 2010; 25: S347.
- 12) Urushibara N, et al. Springerplus 2014; 3: 238.

公益財団法人 骨粗鬆症財団 主催

## 第 67 回教育ゼミナール講演会記録

2017年3月1日発行（非売品）

企画 公益財団法人 骨粗鬆症財団  
東京都中央区日本橋小舟町 11-2  
〒103-0024 TEL 03 (5640) 1841

発行 公益財団法人 骨粗鬆症財団  
東京都中央区日本橋小舟町 11-2  
〒103-0024 TEL 03 (5640) 1841

制作 朝日メディコム  
東京都港区西新橋 1-17-6 高嶋ビル3F  
〒105-0003 TEL 03 (5511) 1177