

骨折しやすい骨疾患 — 骨粗鬆症 —

大阪市立大学医学部第二内科教授 医学博士 森 井 浩 世

Hirotoishi MORII

骨粗鬆症は骨の容積が減少する疾患ですが、最近は老年人口の増加に伴って患者の数も増加してきており、我が国のみならず世界各国の最大の健康問題の一つとなってきました。

骨粗鬆症について説明する前に骨についての概略を示します。

【骨の構造】

骨は受胎後ほぼ16日で初期の脊柱が出現し、50日ぐらいすると軟骨性の椎骨が見られるようになります。その後2週ぐらいで骨化が始まります。新生児では約 350本の分離骨が認められますが、成人では一部癒合して 206本に減少します。これらの骨は大きさや形状が様々でそれぞれ機能に適した形態と特性を有しています。

骨は骨質、関節軟骨、骨膜、骨髓からなります。

骨質は骨基質の中に骨細胞が埋められたような構造になっています。

形態的な特徴からさらに次の2種類に分類されます。

- ① 皮質骨または緻密骨
- ② 骨梁骨または海綿骨

皮質骨は筒状の長管骨の骨幹部、すべての骨の表面部などに見られ、非常に硬く、その中に円筒状の層状構造があり、これは骨の基本構造としてオステオン osteon とよばれます。

骨梁骨は骨内面に骨梁が海綿のようにネットワークをつくり、その表面積は大きいものです。椎骨、長管骨の末端部などに見られます。骨梁は力学的に外力に対して抵抗力が大きくなるように配列されています。(図1)

オステオンは、骨の最小単位として骨のさまざまな機能を発揮しています。中心部にハバース管があり血管が走行しています。ハバース管から骨の外側に通ずるフォルクマン管があり血管もその中を通して外部に通じています。

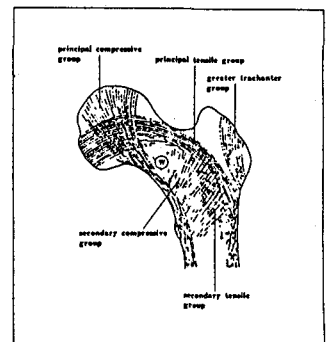


図1 大腿骨頭骨梁の
ネットワーク

【骨の成分】

骨の成分には有機成分と無機成分とがあります。

I. 有機成分には次のようなものがあります。

① コラーゲン：骨ではI型のものがみられます（種類として5種類ある）。

α_1 鎖二本と α_2 鎖一本が綱のようによりあわさっています。構造の単位をトロポコラーゲンといい、直径15Å、長さ 3,000Åの蛋白分子で分子量 285,000です。アミノ酸構成としてグリシン、プロリンが多いのですが、他の蛋白と異なるのはヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジンが多いこと、またそれぞれのトロポコラーゲンを結合するリジルピリジノリン、ヒドロキシリジルピリジノリンが含まれることです。

② 多糖体：プロテオグリカンは分子内にコンドロイチン硫酸を有し、骨結合組織の基質として水分、電解質代謝の調節、コラーゲン代謝の制御をしています。

③ 非コラーゲン蛋白

i) グラ蛋白：49個のアミノ酸からなり3個の γ -カルボキシグルタミン酸を含み骨形成に関係が深いと考えられています。ビタミンDおよびKに依存性です。

ii) オステオネクチン：分子量32,000の蛋白で骨石灰化に関係するといわれます。

II. 無機成分

① 水分

水分は若い海綿骨では30%を占めますが老年者では20%と著明な低下をみます（表1）。

② ミネラル

体重50kgの正常人では約 1,000 gのカルシウムが含まれ、その99%が骨にあります。カルシウムはリンとともにヒドロキシアパタイトの結晶として骨の主要な有機成分であるコラーゲンと結合しています。

生体内に存在するリン化合物はすべてオルトリン酸 H_3PO_4 またはそれが2分子結合したピロリン酸 $H_4P_2O_7$ の誘導体です。生理的な条件において（pH 7.4）血清中の無機リンの81%が HPO_4^{2-} 、19%が $H_2PO_4^-$ 、0.008%が PO_4^{3-} として存在します。析出しやすいのは第二リン酸カルシウムで生理的条件下で $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ が析出しますが、

pH 6.2以上ではアパタイトとよばれる結晶構造をしめします（図2）。

表1 骨の成分比（%）

	海綿骨		緻密骨
	若年者	老年者	
水	30	20	15
無機質	40.8	46.6	50
有機質 多糖体	6.2	8.4	5
蛋白質	23	25	30

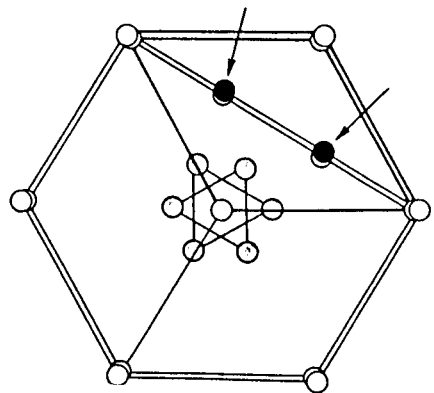


図2 ヒドロキシアパタイトの六方晶形

アパタイトapatiteという名は惑わすというギリシャ語 $\alpha\pi\alpha\tau\alpha\upsilon$ に由来し類似の構造を有しながら異なる多くの化合物があることを意味しています。骨ではハイドロキシアパタイトの構造になっています。

【骨の細胞とその機能】

骨には骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞の3種類の細胞があり、生体組織として骨の機能維持に重要な役割をはたしています。

- ① 骨芽細胞：骨組織の表面に配列し、骨基質の有機成分すなわちコラーゲン、グラ蛋白などを合成しています。ビタミンD、副甲状腺ホルモンその他のサイトカインの作用を直接に受けています（図3）。
- ② 骨細胞：骨芽細胞が自ら作った骨基質の中に埋め込まれると骨細胞になり、骨組織の生命維持に働き、骨細胞どうしが突起によってつながるほか、骨芽細胞とも結合して物質の輸送を担当します。ことにオステオンのハバース管の内壁には骨芽細胞が排列しており骨基質内に埋められている骨細胞との連絡を通じてカルシウムが骨から血中へと輸送されます。これを骨細胞・骨芽細胞複合体といいます。
- ③ 破骨細胞：骨髄細胞に起源を有し分化と融合によって多核の巨大細胞となります（図3）。酸と消化酵素を分泌し完成された骨組織を破壊します。これを骨吸収といいます。

骨のリモデリング

骨は骨芽細胞の作用によって形成され、ついで破骨細胞によって破壊されます。しかしこわされた組織は骨芽細胞の作用によって修復されてしまいます。この過程を骨のリモデリングといいます（図3）。

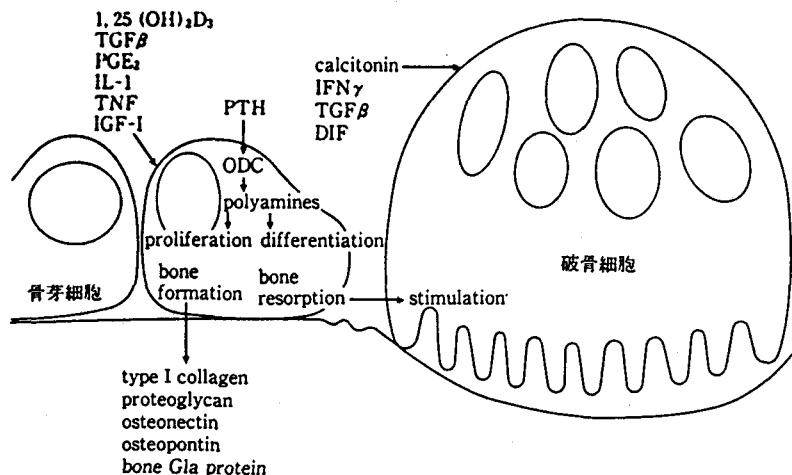


図3 骨芽細胞と破骨細胞の相互関係

このようにして骨はほかの組織と同様老朽化を防いでいます。年間の入れ替え率はほぼ10%程度です。

【カルシウム代謝】

骨の機能とカルシウム代謝は密接な関連を有しています。カルシウムは食品を中心に摂取され、消化管から吸収され、骨そのほかの組織に取り込まれ、再度血中に放出され、腎糸球体から濾過され、大部分が尿細管から再吸収され、残りが排泄されます。

① カルシウム摂取

食品によって吸収率がかなり異なっています。牛乳はほぼ50%、小型の魚は30%、植物では10~20%程度です。カルシウムの化合物を処方又は健康食品としても入手することができます。吸収の能力は個人差があり、放射性カルシウムで調べたところでは30~50%です。

摂取量に対して排泄量が負のバランスにならない最小量を所要量 recommended dietary allowance: RDA といいますが、日本人では 600mgに設定されています。しかしながら1960年に 389 mgであったのが1975年には 550mgに達した後、一度も 600mgに到達したことがありません。

② カルシウムの吸収

吸収促進因子の中でもっとも大きな作用を有するのはビタミンDです。ビタミンDは腎臓で水酸基を与えられて 1,25dihydroxyvitamin D となり、様々な作用を発揮しますがカルシウムを吸収する小腸ではカルシウム結合蛋白を合成し、これがカルシウム吸収を促進すると考えられています。

③ 血中のカルシウム

血中のカルシウムのレベルはほぼ10mg/dlに保たれています。そのうち蛋白などに結合している部分が50%ほどでそのほかはイオンの状態で存在しています。イオン化されたカルシウムが正常の状態では一定に保たれそれによって生体の恒常性が維持されます。

④ 細胞内のカルシウム

細胞膜に i) カルシウムポンプ ii) カルシウムチャンネル などがあって細胞内のカルシウム濃度は細胞外のほぼ一万分の一程度に維持されています。細胞の中にあるミクロゾームの膜にも同様の装置があって細胞質のカルシウム調節に作用しています。細胞質にカルシウムが増加することは細胞の機能の変化をもたらし、筋組織では収縮するので平滑筋を有する血管も収縮し血圧上昇の原因となります。

⑤ 尿中への排泄

カルシウムの摂取量が 600~ 1,200mgの場合、糸球体から濾過されるカルシウム量は10,800 mgに達します。しかし実際に尿中に排泄されるのは50~ 300mgほどで大部分は尿細管によって再吸収されます。

【骨カルシウムの代謝の調節機構】

骨のリモデリング、カルシウム代謝のそれぞれのプロセスに様々の調節因子がはたらき生体の恒常性を保っています。調節因子として次のようなものがあげられます。（図3）

① カルシウム調節ホルモン

副甲状腺ホルモン

カルシトニン

ビタミンD

② サイトカイン

インターロイキン I、IV、VI

プロスタグランدين

TGF α , β

【代謝性骨疾患】

以上のような骨カルシウム代謝の異常の結果として生じた骨疾患を代謝性骨疾患といいます。その代表的なものは骨粗鬆症、骨軟化症、副甲状腺機能亢進症などです。この中でも骨粗鬆症は現在最も重要な疾患と考えられており、これについて概説します。

【骨粗鬆症】

我が国の人口は一億二千万ですが、骨粗鬆症の患者は一千万人を越えると考えられています。ことに65歳以上の老年者において急激に増加し、骨折しやすく寝たきり老人を作る大きな原因の一つです。骨吸収過程が骨形成過程に対して優位の状態で生じます（図4）。

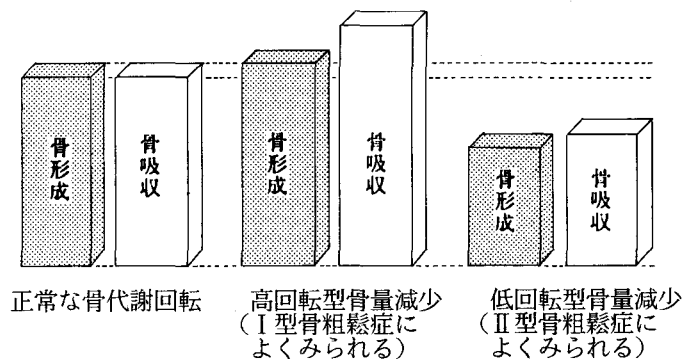


図4 骨粗鬆症における骨量減少の概念

- ① 定義：骨量減少ならびに骨微細構造の破壊をともし骨折率増加を来す疾患と定義されます。
- ② 合併症：腰痛、腰背部の圧迫感、身体の変形、身長短縮などの症状は椎骨の圧迫骨折と関連します。椎骨が後彎の状態になると亀背といいます。亀背は胸椎中央部、胸腰椎移行部に生じやすいのです。胸椎後彎角度は経年的に増加しますが腰椎前彎角度はほとんど変化しません。

亀背が進行すると、代償性の腰椎前彎は進行せず躯幹のバランスは股関節屈曲位、膝関節屈曲位によっておこなうことになります。その結果重心が前方に移動し、転倒しやすくなります。

椎体の様に皮質が薄く、海綿骨が多い骨では骨折しやすいのです。肋骨、長管骨の末端部なども同様に僅かの外力で骨折します。

大腿部は頸部、大転子部、Ward三角などに骨折を生じやすいのです。

骨折の頻度と骨量は正の相関関係をします。

③ 診 断

骨粗鬆症では骨折をしやすいか否かがもっとも重要な問題ですからこのような点を診断できれば理想的なのですが、直接確かめるわけにはいきませんから替わる方法が考えられています。

骨量を種々の方法で測定いたします。

i. 皮質幅の測定（X線像より）

ii. 放射線を用いる

single photon absorptiometry SPA

dual photon absorptiometry DPA

iii. 骨音波共鳴法

実験的には骨破砕装置によって易骨折性を観察します。

④ 治 療

i. リスクファクターへの対策

リスクファクターとして加齢、閉経がもっとも大きな要因ですが、遺伝、内分泌環境、生活習慣などにも影響を受けます。もっとも危険率の高いのは身体の小さい白人およびアジアの婦人、低いのは白人男性、黒人です。

早期閉経、カルシウム摂取不足、喫煙、大量飲酒などがあげられます。

ことにカルシウム摂取が日本人にとっては大きな問題です。

ii. 薬 物 療 法

骨吸収を抑制する薬剤か、骨形成を促進する薬剤のいずれかを選択しますが、現在は前者が主流をなしています。

骨吸収抑制剤

エストロジェン

カルシトニン

ビタミンD

ビスフォスフォネート

骨形成促進剤

ビタミンD

副甲状腺ホルモン

【参考文献】

1. 骨の科学

須 田 立 雄

小 沢 英 浩

高 橋 栄 明

医歯薬出版、昭60

2. 骨粗鬆症：臨床病型と病態生理 代謝 28：3、1991

中 塚 喜 義

西 沢 良 記

森 井 浩 世