

Osteoporosis Case Files ～症例から読み解く骨粗鬆症～

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 内分泌内科)

小松 弥郷

要 旨

骨粗鬆症は老化による骨の劣化ではなく代謝異常に基づく疾患である。個々の症例を掘り下げて検討することにより、内分泌の観点から骨粗鬆症の病態を理解し正しい治療法の選択につながる。骨粗鬆症と骨軟化症の鑑別、骨質の劣化する疾患として骨形成不全症、性ホルモンの低下する疾患としてクラインフェルター症候群の症例について検討した。(京市病紀 2018 ; 38 (1) : 1-3)

Key words : 骨粗鬆症, 骨リモデリング, 骨形成不全症, 骨軟化症, 性ホルモン

はじめに

骨粗鬆症は加齢とともに増加し人口の高齢化にともない益々その対策が重要となる。骨粗鬆症は骨を形成する骨芽細胞の働きに対し、骨を吸収する破骨細胞の働きが上回ることによっておこるが、その原因は多岐に渡り、様々な治療薬の中から個々の病態に応じた最適な治療法の選択が求められる。「神は細部に宿る」という表現があるが、われわれ臨床医にとって個々の症例を掘り下げて詳細に検討することから病態の本質が見えてくると考えている。

1. 骨量と骨質

骨の構造を鉄筋コンクリート建築に例えると鉄筋に相当するのが骨梁でコラーゲン線維からなる。一方、コンクリート部分が石灰化と呼ばれるカルシウムリン酸塩の蓄積である(図1)。骨粗鬆症では鉄筋が細くなるとともに鉄筋の数が減少するため骨量の低下がおこる。骨質の劣化をきたす代表的な疾患として骨形成不全症があげられる。骨形成不全症は全身の骨の脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患であり、発生頻度は約2～3万人に1人と稀である。結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異(*COL1A1*, *COL1A2*)による。遺伝形式は、常染色体優性遺伝のものと常染色体劣性遺伝のものがある。I型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在し、*FKBP10*, *LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*, *SERPINH1*, *SERPINF1*, *BMP1*などの異常が報告されている¹⁾。骨形成不全症では骨量がそれほど低下していなくても骨質の劣化のために易骨折性を呈する。

一方、骨の石灰化障害をきたす疾患は骨軟化症で子供におこるとくる病となる。鉄筋は正常だがコンクリートが少ない状態と例えることができる。骨軟化症(くる病)では骨量は低下するが、骨粗鬆症とは治療法も異なるため別の疾患として区別する必要がある。骨軟化症では骨痛を伴い、ALPが上昇することから骨粗鬆症との鑑別は比較的容易である。骨軟化症の原因はカルシウム不足や

ビタミンD欠乏であるが、重度の肝障害や吸収不良症候群を背景におこることもある。最近では美白目的で極端に日光暴露を避けたために骨軟化症を発症したという報告もある。われわれは稀な腫瘍性骨軟化症(Tumor induced osteomalacia : TIO)の症例を経験した。腫瘍性骨軟化症は間葉系腫瘍からのfibroblast growth factor 23 (FGF23)産生により低リン血症性骨軟化症をきたす疾患であり、腫瘍摘出が唯一の根治的治療である²⁾。症例は55歳女性、40歳ころより背部痛と左踵痛を自覚した。徐々に全身に骨痛は拡大し、歩行困難となった。種々の医療機関を受診したが診断に至らず、47歳時に当院紹介受診となった。既往歴は33歳時に右卵巣のう腫瘍摘出術、家族歴は母に高血圧症、父に胃癌、骨疾患はない。初診時、身長148 cm、体重61 kg、血圧110/70 mmHg、ALP高値、Ca正常、低リン血症、1,25(OH)2VitD低値、FGF23高値を認めた。腸骨生検にて低リン性骨軟化症と診断した。腫瘍検索のため全身MRI、FDG-PET、全身表在静脈サンプリングによるFGF23測定を行ったが、原因腫瘍は同定できなかった。¹¹¹In-Octreotideシンチグラフィを実施したところ、左大腿骨頭部に集積を認め、同部位のMRIにてT1低信号、T2等信号、脂肪抑制にて高信号の10 mmの腫瘍を認めた(図2A, B, C)。左大腿骨頭置換術を施行し、左大腿骨頭部に18 mmの骨硬化を伴い血管に富んだ腫瘍を認め、病理診断は間葉系腫瘍

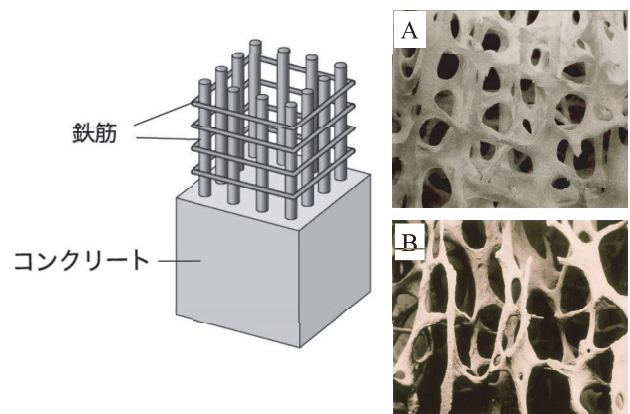


図1 骨の構造 A 正常骨 B 骨粗鬆症

だった(図2D)³⁾。

2. 性ホルモンの影響

女性の骨量は小児期から成人にかけて増加し、最大骨量に達する。女性ホルモンは妊娠、出産、授乳に備えるため女性の身体を変化させる。即ち、エネルギー源として内臓脂肪ではなく皮下脂肪として乳房や臀部を中心に蓄積させる。これは胎児と子宮のためのスペースを腹腔内に確保する目的もある。一方、しかし、50歳前後の閉経期を境に女性ホルモンが低下すると骨量は急速に減少しその減少量は10年間で約20%に達する(図3)⁴⁾。それでは男性の骨量の維持に重要なのは男性ホルモンか女性ホルモンのどちらだろうか？実は男性においても女性ホルモンが重要でアンドロゲンはアロマターゼという酵素の働きによって組織で自動的にエストロゲンに変換され女性ホルモン受容体と結合することで骨量増加作用を発揮する(図4)⁵⁾。男性ホルモン低下症をきたす代表的疾患としてクラインフェルター症候群がある⁶⁾。症例は55歳男性、昨年4-5回病的骨折を繰り返したため骨量測定

を行うと腰椎 L2-4BMD=0.730 g/cm², T=61% (-3.8SD), 大腿骨頸部 BMD=0.623 g/cm², T=66% (-2.5SD) と骨粗鬆症を認めた。身長 179 cm, 体重 77.9 kg, BMI 24.3 kg/m² と長身で手足が長く、女性化乳房を認め、精巣 3cc と萎縮していた。血液検査では LH 12.9 mIU/ml, FSH 33.09 mIU/ml, テストステロン 0.44 ng/ml (1.02-8.84), 遊離テストステロン 1.6 pg/ml と原発性性腺機能低下症を認めた。患者の同意を得て染色体検査を行い 47XXY と判明した(図5)。

3. その他

その他に骨粗鬆症をきたす代表的な内分泌疾患として原発性副甲状腺機能亢進症、バセドウ病、クッシング症候群があげられる。紙面の都合で詳細は割愛するが、それぞれPTH、甲状腺ホルモン、ステロイドホルモンの過剰状態により、骨吸収が骨形成を上回る骨リモデリングの不均衡を引き起こし骨粗鬆症に至る⁷⁾。

おわりに

骨は生きている臓器であり、他の臓器と同様に活発に活動している。骨の重要な役割として、1) 身体を支え重要臓器を保護する、2) カルシウムの貯蔵庫、3) 造

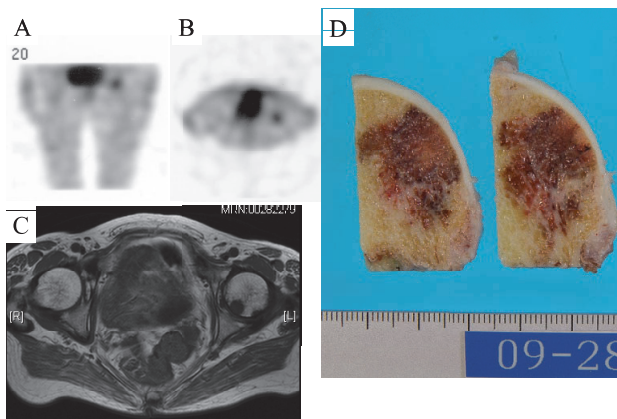


図2

左大腿骨頭部病変 A; ¹¹¹In-Octreotide シンチグラフィによる前額断像, B; 水平断像, 左大腿骨頭部に異常集積を認める。C; MRIにて左大腿骨頭部に T1 強調画像にて低信号の 1.5 cm の腫瘍を認める。D; マクロにて 22x18 mm の断面は赤色調の骨硬化病変を認めた。

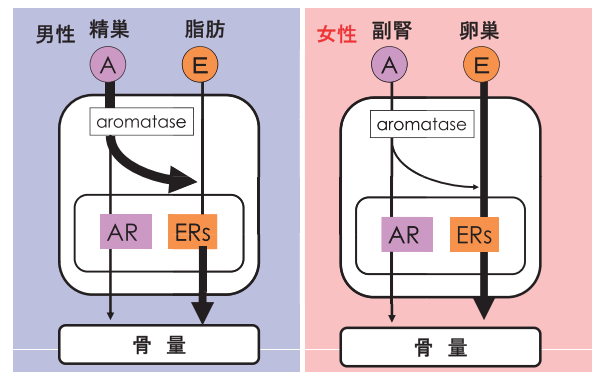


図4

性ホルモンの骨への作用 A; アンドロゲン, E; エストロゲン, AR; アンドロゲン受容体, ERs; エストロゲン受容体 (文献5より改変)

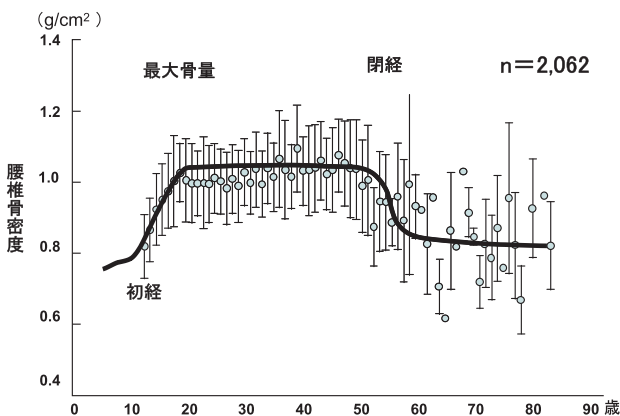


図3

女性における腰椎骨密度の年齢分布 (獲得から喪失まで) (文献4より改変)

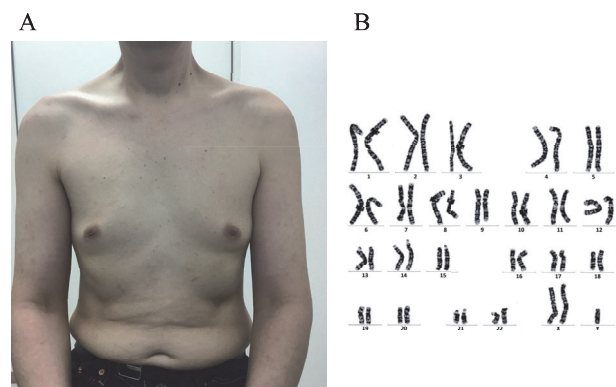


図5 クラインフェルター症候群 A 女性化乳房 B 染色体

血・免疫を担う骨髄に場所を提供することがあげられる。骨粗鬆症は老化に伴う慢性疾患であり、十数年に及ぶ治療が必要とされる。そのためには骨代謝について理解を深め、長期に渡って骨折から守り、自立した人生を過ごすことを目標に骨粗鬆症治療を行うことが重要である。

引用文献

- 1) Kaneto CM, Pereira Lima PS, Prata KL, et al: Gene expression profiling of bone marrow mesenchymal stem cells from Osteogenesis Imperfecta patients during osteoblast differentiation. *Eur J Med Genet* 2017; 60: 326-334.
- 2) 福本誠二: くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌 2015; 91S: 1-11.
- 3) 小松弥郷, 中所英樹, 籾谷雄二: 褐色細胞腫を合併した腫瘍随伴性骨軟化症の1例. *Osteoporos Jpn* 2010; 18: 504-507.
- 4) Yamauchi H, Fukunaga M, Nishikawa A, et al: Current status of hip bone densitometry in Japan: a nationwide survey. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 719-721.
- 5) Kawano H, Sato T, Yamada T, Matsumoto T, et al: Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9416-9421.
- 6) Chang S, Skakkebeak A, Trolle C, et al: Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E508-517.
- 7) 小松弥郷: 甲状腺ホルモンと骨代謝. 甲状腺疾患診断マニュアル改訂第2版, 田上哲也編, 東京, 診断と治療社, 2014, p154-155.

Abstract

Osteoporosis Case Files ~ Lessons from the Patients ~

Yasato Komatsu

Department of Endocrinology, Kyoto City Hospital

Osteoporosis refers to the disease in which thinning of the bones occurs with reduction in bone mass due to depletion of calcium and bone protein. Osteoporosis predisposes a person to fractures, which are often slow to heal and are poorly healed. I have examined patients with osteoporosis and revealed the essential of osteoporosis from the view point of endocrinology.

(J Kyoto City Hosp 2018; 38(1): 1-3)

Key words: Osteoporosis, Bone remodeling, Osteogenic imperfecta, Osteomalacia, Sex hormone