

骨粗鬆症を合併したリウマチ脊椎病変への対応策

寺田 和正 国立病院機構 九州医療センター 整形外科
(2011年、第12回博多リウマチセミナー)

骨粗鬆症は、「骨量の減少、骨の微細構造の劣化、骨折頻度の増加を来たす全身性の骨疾患」である。加齢に伴ってその有病率が高まるが、関節リウマチ(RA)患者は、より若年層から骨粗鬆化が始まる。骨粗鬆症を背景として発生する骨折は「脆弱性骨折」と呼ばれ、交通事故などの大きな外力ではなく、軽微な外力で発生した骨折を言う。大腿骨近位部骨折や上肢の骨折は、一般的には転倒によって発生する。脊椎椎体骨折は、しりもちや重量物の挙上原因となることが多いが、重症の骨粗鬆症では、明らかな外傷などの原因なく発生することも少なくない。骨折を来たすと、日常生活動作(activity of daily living, ADL)や生活の質(quality of life, QOL)が著しく障害され、骨折が治癒しても骨折前の生活レベルまで回復することは困難で、生命予後まで悪化させるといわれる。骨粗鬆症のリスクの高いRAでは、ADLやQOL障害をさらに増悪させる骨折を予防するために、骨粗鬆症の予防・治療はきわめて重要である。

関節リウマチと骨粗鬆症

RAの骨粗鬆症は、罹患関節周囲の傍関節性骨粗鬆症と全身性骨粗鬆症がある。傍関節性骨粗鬆症は、滑膜炎によって大量に産生されるTNFなどの炎症性サイトカインが、破骨細胞を活性化し骨吸収が亢進した結果、発生し、RA発症初期よりX線上認められる。疼痛や腫脹による局所の不動も骨粗鬆化を助長する。RAに伴う全身性骨粗鬆症および脆弱性骨折の頻度は、同年齢の対象の約2倍といわれる。その要因として、ステロイド薬、加齢や閉経、各種のホルモン異常(副甲状腺ホルモンの高値など)やビタミン欠乏(活性型ビタミンD低値など)、活動性低下などが考えられるが、ステロイド薬がその主因と考えられている。

RAの骨粗鬆症に対しては、傍関節性骨粗鬆症と全身性骨粗鬆症、両方の評価および治療が必要である。

ステロイド性骨粗鬆症

1996年の米国リウマチ学会の調査により、全米の骨粗鬆症患者2,000万人のうち、20%(400万人)がステロイド性であり、ステロイド長期使用患者の25%が骨折するという報告がなされた。それ以来、ステロイド性骨粗鬆症への関心が高まり、本邦でも、2004年に「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が策定された。

ステロイド性骨粗鬆症の発症には骨形成低下と骨吸収亢進が関与しているが、骨吸収亢進は比較的大量投与後の一定期間にみられると考えられ、骨形成低下が主たる病態と理解されている。ステロイドは直接骨芽細胞に作用し、その増殖を抑制して骨形成を低下させる他、骨芽細胞の起源である多分化性幹細胞からの骨芽細胞への分化を抑制し、脂肪細胞への分化を促進させる。さらにステロイドは骨芽細胞、骨細胞のアポトーシスを誘導し、骨量を減少させるとともに骨質も劣化させる。

ステロイドは、腸管からのCa吸収低下と尿中Ca排泄増加を起こし、Caバランスが負となり、二次性副甲状腺機能亢進症をきたす。さらに下垂体抑制による性ホルモンの分泌を抑制することで、骨吸収亢進状態が惹起され、骨粗鬆症が加速する。

ステロイド性骨粗鬆症の临床上重要な点は、退行期や閉経後以外でも、あらゆる年齢で性別を問わず発症することである。さらにステロイドのさまざまな副作用の多くは、ステロイドを中止することで回復可能であるが、いったん失われた骨量はステロイドを中止しても回復できない。ステロイド性骨粗鬆症では、ステロイド

投与初期の 3~6 ヶ月に骨量が急激に減少し、その後は緩やかな減少に移行する 2 相性を示すといわれる。よって長期間ステロイドが投与され、骨量が減少してしまった時期に治療を開始しても、すでに「時、遅し」である。骨粗鬆症のハイリスクの患者に、ステロイドを 3 ヶ月以上投与する場合には、投与と同時ないし投与初期から治療を開始することがきわめて重要である。

リウマチ胸腰椎病変の X 線変化

RA 患者の腰椎の単純 X 線学的検討の報告はいくつかあるが、川口らは、106 例の RA 患者の腰椎の X 線上の形態変化を詳細に検討した。脊柱配列異常（側彎変形やすべりの有無）、椎間板腔狭小化、椎体終板の侵蝕像、椎間関節びらん、骨棘形成、骨粗鬆症の程度を調査し、何らかの異常を認めるものが 57% 存在した。椎間板腔狭小化が 37%、側彎が 28%、すべりが 23% と頻度が高く、椎体終板の侵蝕像、椎間関節びらん、高度の骨粗鬆症も約 20% に認められた。反面、骨棘形成の所見はきわめて少なく、5% のみであった。X 線所見のなかで、骨棘形成を伴わない椎間板腔狭小化と椎体終板の侵蝕像が、RA 胸腰椎病変に特徴的な所見であるとされている。

骨粗鬆症を有する頻度の高い RA 患者には、胸腰椎の単純 X 線で椎体骨折による椎体の変形がしばしば認められる。一般に椎体骨折は胸腰椎移行部に多発するが、RA 患者では、胸腰椎移行部のみならず、中位胸椎や下位腰椎にも発生すること、椎体圧潰や偽関節に陥りやすいこと、多発例が多いことが特徴であると思われる。

脊椎椎体骨折に関する注意点

骨粗鬆症が進行すると、立ち上がりやほんの少し背中を曲げたというような日常の動作でも、脊椎椎体骨折を起こし得る。高齢者が、ある日突然高度の腰痛で体位変換が困難な状態に陥ったら、脊椎椎体骨折を疑うべきである。骨折しても、安静時や臥床時には痛みがないことや、いったん立位をとれば歩行は可能であることから、患者も医者も骨折を疑わない場合もある。発症直後の X 線では、整形外科医でも診断困難な場合も多く、坐位と臥位（側面像は仰臥位で横抜き）の X 線での椎体の高さや前方骨皮質の形状を比較することや MRI が診断に有用である。

適切な早期診断、早期治療が行われないと、椎体の圧潰が進行する。一度潰れた椎体を元に戻すのはきわめて困難で、さらに偽関節や遅発性神経麻痺を発生することもある。仮に骨癒合が得られても、後彎変形が遺残する。後彎変形は、腰背部痛が持続するのに加え、体重心が前方にシフトし、わずかな前屈強制でも、新たな骨折をきたすリスクを高める。よって、椎体変形を最小限に抑えた確実な骨癒合の獲得が重要である。

従来、コルセット装着を中心とした保存的治療で予後良好とされてきたが、偽関節の発生率が予想以上に高率であることが報告されている。その原因として、早期社会復帰をよしとする現在の医療情勢、保存的治療の明確な指針の欠如などが考えられ、受傷早期に必要な 2 週間程度のベッド上安静による非加重の維持の重要性が再認識されている。

RA 患者が脊椎椎体骨折をきたすと、「寝たきり状態」に陥るのではないかとの恐怖から、安静臥床を許容できず、疼痛を必死に我慢しながら少しでも早くリハビリを開始しようとする傾向がある。受傷早期の加重下での過度のリハビリは、椎体の圧潰を進行させ、骨癒合にも有利には働かない。骨折椎体の骨癒合を獲得するには、どのような治療法を用いても約 3 ヶ月の期間が必要である。必要期間以上の安静臥床は、全身性骨粗鬆症を進行させるため慎むべきだが、受傷早期のベッド上安静による非加重の維持と、コルセット装着下での段階的なリハビリが重要である。圧迫骨折の治療目的は、いかに早期に社会復帰させるかではなく、多少の時間がかかっても椎体変形を最小限に抑えた確実な骨癒合の獲得にあることを強調したい。

保存的治療

骨粗鬆症を合併したりウマチ脊椎病変の治療の第一選択は保存的治療である。重量物挙上や同一姿勢保持を控える、転倒に注意する、Ca 摂取や適度な運動などの ADL 指導、薬物療法、神経ブロック療法、装具、理学療法などを行う。腰背部痛の軽減を目的とした薬物療法としての NSAIDs (外用剤、内服、坐薬) はもともと投与されていることが多い。RA 患者の椎体骨折は圧潰や偽関節に陥りやすく、また腰椎の側彎・後彎変形も短期間に進行しやすいため、胸腰椎軟性コルセットや骨盤ベルトのより厳密な装着が必要と思われる。

上述したように傍関節性骨粗鬆症の治療には、MTX などの抗リウマチ薬や各種の生物的製剤による病勢のコントロールが重要なのは言うまでもない。

ステロイド内服の有無にかかわらず、重要なのが全身性骨粗鬆症の予防および治療である。特にステロイド薬を 3 ヶ月以上使用中か使用予定の患者に関しては、日本骨代謝学会は、 . 既存骨折があるか、治療中の新規骨折がある、 . がなくても骨密度が若年成人平均値の 80% 未満、 . がなくてもプレドニゾロン 5mg/日以上使用の際には、ビスホスフォネートの投与を推奨している。ビスホスフォネートは、閉経や加齢に伴う原発性骨粗鬆症にエビデンスが明確な骨吸収阻害剤であるが、ステロイド性骨粗鬆症に対しても腰椎、大腿骨頸部の骨量改善と脊椎圧迫骨折の抑制効果が明確であり、薬物療法の第一選択である。上部消化管症状の副作用があるが、週 1 回製剤の使用で服薬しやすくなった。今後は、月 1 回製剤や年 1 回製剤も開発されている。ビスホスフォネート以外では、活性型ビタミン D3 やビタミン K が骨粗鬆症治療薬として推奨されている。RA 患者は、40~50 歳という比較的若い年齢でもすでに骨塩量が低いことがまれではなく、骨質の劣化で非 RA 患者と同じ骨量であっても骨折を来しやすく、また、一般成人女性と比較すると 8 倍以上のスピードで骨強度が減少するとの報告もある。脆弱性骨折の予防や、将来、必要になるかもしれない人工関節手術や脊椎の instrumentation surgery における金属材料の緩みを回避するためにもより早期からの治療が望ましいと思われる。

手術的治療

進行した RA 胸腰椎病変は高度の不安定性、脊柱変形、脊柱管狭窄による神経組織の圧迫が存在することが多く、その手術の目的は、支持性の獲得と神経除圧であり、instrument を併用した固定術を選択することが多い。その手術適応は、体動や歩行が困難なほどの保存的治療に抵抗性する耐え難い腰痛、下肢痛と進行する下肢麻痺、膀胱直腸障害である。

近年、RA 胸腰椎病変に対する手術的治療の報告は増加傾向にある。instrumentation の有効性を述べるものが多い一方で、手術を行ったが合併症の発生によって難渋した症例の報告もある。臨床症状の改善や骨癒合率は良好であるが、非 RA 患者に比べると周術期の合併症が多い傾向がある。

術式選択については、すべりや不安定性が軽度で椎体や椎間板の破壊がないものには除圧術が採用される。

高度の前方すべりや側方すべりを有する例、椎間不安定性の強い例、椎間板腔の消失によって椎間孔狭窄をきたした例、高度の側彎・後彎変形を有する例などで、骨性終板が保たれているものには PLIF が選択される。

高度の椎体圧潰、椎体終板や椎体の高度破壊例で、PLIF で対応できない場合には、anterior support が必要で前後合併手術が理想ではあるが、全身状態が不良な RA 患者の場合には手術侵襲が大きすぎて施行困難なことが多い。後方侵入を選択せざるを得ない場合には、椎体形成術単独、後方固定併用の椎体形成術、脊椎短縮術などのオプションがあるが、固定範囲の決定に関しても慎重を要する。

高度の骨粗鬆症で骨脆弱性が存在する症例では、高率に pedicle screw の loosening や cage sinking が発生する。pedicle screw の刺入孔に HA stick を使用し screw の初期固定性を高めたり、pedicle screw に hook や超高分子ポリエチレン製のテープによる sublaminar wiring を併用するなど、instrumentation failure を

可及的に防止する工夫が必要である。

骨癒合が完成し良好な術後経過をたどったとしても、安心できないのが RA 胸腰椎病変である。症例によっては、変性疾患における固定術後の隣接椎間障害とは比較にならないほど早期に隣接椎間障害や上下の椎体骨折をきたすことも少なくなく、嚴重な経過観察が必要である。

最後に

RA は自己免疫疾患のなかでも患者数が多く、発症初期から関節破壊が生じ、適切に診断・治療されないと重度の ADL 障害を引き起こす。加えて、骨粗鬆症が進行し、脆弱性骨折をきたすとさらに状況は悪化する。整形外科領域では、近年、人工関節や脊椎の instrumentation surgery は飛躍的に進歩しているが、骨粗鬆症が重症化し、あまりに骨が弱いと術後にさまざまな合併症を引き起こし、これらの手術の恩恵が受けられなくなる。RA は続発性骨粗鬆症の代表的疾患で、ステロイドによる骨量減少は常識であることから、RA 診療に携わる医師には、患者の骨粗鬆症の状態を常に管理・治療し重症化させないという重い責任がある。

参考文献

- 1) Sakamoto K, Kasagi F, Masunari N et al. : Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. J Orthop Sci, 11: 127-134, 2006
- 2) Kado DM, Duong T, Stone KL et al. : Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Osteoporosis Int, 14: 589-594, 2003
- 3) 田中良哉: 各種疾患と骨粗鬆症, 関節リウマチ. 臨床と研究 87(7) : 899-902, 2010
- 4) 高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症. 臨床と研究 87(7) : 912-916, 2010
- 5) Nawata H, Soen S, Takayanagi R et al.: Guideline on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). J Bone Miner Metab. 23: 105-109, 2005
- 6) 土井俊郎、岩本幸英: 脊椎圧迫骨折に対する椎体形成術. 臨床と研究 87(7) : 941-945, 2010
- 7) 種市 洋、金田清志、小熊忠教ほか: 骨粗鬆症性椎体圧壊(偽関節)発生のリスクファクター解析. 臨床整形外科 37 : 437-442, 2002
- 8) 岸川陽一、作本慎一、城戸亮輔: 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の初期治療における非加重安静期間の重要性. 日本脊椎脊髄病学会誌 20: 54, 2009
- 9) 宗圓 聡: ビスホスフォネート製剤・顎骨壊死への対策. 臨床と研究 87(7) : 933-937, 2010
- 10) 松原祐二、川上紀明、金村徳相ほか: RA 腰椎病変に対する手術例の検討. 脊椎・脊髄神経手術手技 6 : 128-132, 2004
- 11) 和田明人、高橋 寛、金井ゆりかほか: 関節リウマチ患者の胸腰椎圧迫骨折・椎体圧潰に対する手術的治療. 整形外科 56 : 383-387, 2005
- 12) 須田義朗、斉藤正史、塩田匡宣ほか: 関節リウマチ腰椎病変に対する手術的治療. 整形外科 55 : 509-513, 2004
- 13) 圓尾圭史、夫 徳秀、李 一浩ほか: 第4腰椎椎体圧潰の脊椎固定術後、上位椎に多発性脊椎圧迫骨折をきたした関節リウマチ患者の1例. 日本腰痛会誌 11 : 126-130, 2005