

## 【総 説】

# 男性骨粗鬆症

森 聖二郎

東京都健康長寿医療センター

### 要約

男性では、骨粗鬆症の罹患率ならびに骨折発生率は、女性の約3分の1と推計される。しかし、骨折後の死亡リスクの上昇ならびに生活障害の度合いは、男性が女性より深刻である。男性では、加齢に伴う海綿骨の減少は主として骨形成の低下によりもたらされ、骨梁の菲薄化が生じるものの、骨梁の数ならびに骨梁の連結状態は比較的維持される。対照的に閉経後女性では、海綿骨の減少は主として骨吸収の亢進によってもたらされ、骨梁の数の低下、骨梁の連結状態の喪失、さらには骨梁穿孔が生じる。骨梁の菲薄化（男性型）も骨梁の数の減少（女性型）も、ともに骨密度の低下をもたらすが、後者の方がより甚大に骨強度を損なうことが、女性が男性に比較して骨折頻度が高くなる理由の一つと考えられる。男性では加齢に伴い、血中遊離エストロゲンも遊離テストステロンもともに有意に減少するが、骨量の減少は主としてエストロゲンの減少によりもたらされている。ビスフォスフォネート製剤あるいはPTH製剤の骨密度増加効果はほぼ女性と同等であり、椎骨骨折の予防効果を示唆する報告も少数ながらみられる。

キーワード：osteoporosis, fracture, estrogen, testosterone

### 1. はじめに

男性は女性と比較して最大骨量（peak bone mass）が高値であり、また女性特有の更年期を境とする急激な骨量減少を経験しないため、今まで骨粗鬆症と言えば、あたかもそれは女性の病気というイメージで扱われてきた。しかし、男性でも加齢とともに骨量は減少し、脆弱性骨折のリスクは増加する。とは言え、男女の間には骨折の頻度、骨量減少のパターン、性ホルモンに対する反応性に明らかな違いが認められる。本稿では、男性骨粗鬆症の疫学、診断、治療について、逐一女性と比較しつつ論じてみたい。なお本稿では、もっぱら加齢に伴う原発性骨粗鬆症について述べる。若年性（特発性）骨粗鬆症ないし続発性骨粗鬆症に関しては他の総説を参照されたい[1]。

### 2. 男性骨粗鬆症の頻度

そもそも男性において骨粗鬆症はどのくらいの頻度で存在するのであろうか。わが国における男性骨粗鬆症のカットオフ値は女性同様、若年者（20～44歳）の平均骨密度（young adult mean: YAM）の70%未満とされている。山本はこの診断基準を用いて、性別年代別に骨粗鬆症の頻度を求め、骨粗鬆症の有病者数を西暦2000年

人口で換算し、男性226万人、女性783万人と推定している[2]。男女とも年齢とともに有病率が増加するが、女性は男性より約3倍頻度が高い。

海外の文献をあたると、3rd National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) の調査では、50歳以上のアメリカ人男性の3-6%に骨粗鬆症が認められ、28-47%に骨減少症が認められたとしている[3]。ここで用いられた診断基準では、大腿骨頸部の骨密度が20-29歳の白人男性の平均値の-2.5標準偏差未満であれば骨粗鬆症、-1標準偏差未満かつ-2.5標準偏差以上であれば骨減少症としている。大腿骨頸部だけでなく、椎骨ならびに橈骨の骨密度も含めて解析したMeltonら[4]の報告では、50歳以上のアメリカ人女性の35%、男性の19%に骨粗鬆症が認められたとしている。そして、女性と同様に、男性でも骨密度が骨折リスクを予測するとしている。

### 3. 男性骨粗鬆症と骨折

わが国における大腿骨頸部骨折については、2002年の調査結果で発生数は117,900人（男性25,300人、女性92,600人）と推定されている[5]。これを年代別でみると、骨折発生率は年齢とともに上昇し、女性は男性より約3倍頻度が高い。大腿骨頸部骨折が女性で男性の約3倍の頻度で発生するという状況は、洋の東西を問わず認められる[6]。たとえばDiamond [7]は、50歳以上の白人では椎骨骨折の発生頻度が男性で5%、女性で16%、大腿骨頸部骨折の発生頻度が男性で6%、女性で18%と推計できたとしている。発生頻度は女性の約3分の1とは言え、実

連絡先：〒173-0015

東京都板橋区栄町35-2

Tel: 03-3964-1141

Fax: 03-3964-1982

E-mail: seimori1106@gmail.com

際に大腿骨頸部骨折が発生してしまうと、骨折後の長期死亡率ならびに生活障害の度合いは、女性に比較して男性の方がより深刻であることが報告されている[8]。その意味で、男性骨粗鬆症は決して見過ごすところのできない病気であることが理解される。

骨粗鬆症の合併症である骨折により、その後の死亡リスクが有意に増加することは確立した疫学的事実であるが、なぜそうなるのか、という点については未だ十分には解明されていない。最近、オーストラリアのDubboという地域で行われた大規模縦断調査の結果が報告された[9]。それによると、男女とも骨粗鬆症性骨折の発生後に、年齢・性別標準化死亡率比 (age- and sex-specific standardized mortality ratio: SMR)の上昇を認めた。全年齢層、全骨折について、死亡率上昇との関連が存在したが、たとえば大腿骨頸部骨折の場合、女性ではSMRが2.43、男性ではSMRが3.51、すなわち女性では死亡率が一般住民の2.43倍、男性では3.51倍に増加したことになる(表1)。死亡リスクの上昇は、全骨折では5年間、大腿骨頸部骨折では最長10年間持続した。骨折後の死亡に関する予測因子は、男女ともに、年齢、大腿四頭筋の筋力低下、そして再骨折であったが、併存疾患は予測因子ではなかった。骨折が基礎疾患ないし併存疾患を増悪させて死亡リスクを高めるという報告[10]もあるが、本研究ではそのような事実は観察されなかった。そのため、男性が女性に比較して骨折後の死亡リスクの上昇がより大きいという理由は、現時点では不明と言わざるを得ない。

#### 4. 男性における骨量減少の特徴

骨は皮質骨(緻密骨)と海綿骨の2種の存在様式を示す。緻密骨は密な骨質であり極めて丈夫であるが、骨が緻密骨だけでできていると、われわれの身体は非常に重くなってしまう。そのため、大きな骨では外層だけが緻密骨で出来ているため、緻密骨は皮質骨とも呼ばれる。海綿骨は網目をなす骨質の薄い板(骨梁)が疎に配列した

ものである。骨梁は、その主成分がそこに負荷される機械力の向きに合致するような組立を示す。

加齢に伴う骨構造の変化には男女差が見られる(表2)。男性では、海綿骨の減少は主として骨形成の低下によりもたらされるため、骨梁の非薄化が生じるものの、骨梁の数ならびに骨梁の連結状態は比較的維持される。対照的に閉経後女性では、海綿骨の減少は主として骨吸収の亢進によってもたらされるため、骨梁の数の低下、骨梁の連結状態の喪失、さらには骨梁穿孔が生じる[11]。骨梁の非薄化(男性型)も骨梁の数の減少(女性型)も、ともに骨密度の低下をもたらすが、後者の方がより甚大に骨強度を損なうことが、女性が男性に比較して骨折頻度が高くなる理由の一つと考えられている[12]。

海綿骨に比較して皮質骨の骨量は壮年期には良く保たれており、加齢にともなう減少が明らかとなるのは男女とも65歳前後からと言われている。その後の減少は男女とも、ほぼ直線的であるが、減少速度は女性の方が速い[13]。皮質骨では骨内腔での骨吸収と同時に骨周囲での骨形成が平行して生じており、皮質骨の骨量はそれらのバランスで決定される。骨内腔での骨吸収は男女ともほぼ同等であるが、骨周囲での骨形成は男性の方が多いとする報告がみられ[14]、このことも、女性が男性に比較して骨折頻度が高くなる理由の一つかも知れない。

#### 5. 性ホルモンの影響

性ホルモンは血中では性ホルモン結合グロブリン(sex hormone binding globulin: SHBG)に結合している画分と遊離している画分とがあり、実際のホルモン作用は遊離ホルモンによって発揮される。男性では加齢に伴い、遊離エストロゲンも遊離テストステロンもともに有意に減少するが、一方でSHBGは増加する(表3)[15]。男性にとって主たる性ホルモンはテストステロンであるため、男性の加齢に伴う骨量の減少は主としてテストステロンの減少に起因するように一見思われるが、実際は男性においても、骨量の減少はエストロゲンの減

表1 骨折の種類別にみた死亡リスクの上昇

オーストラリアのDubboという地域で行われた大規模縦断調査の結果、男女とも骨粗鬆症性骨折の発生後に、年齢・性別標準化死亡率比(SMR)の上昇を認めた。

	骨折者数	死亡者数	人・年	死亡率 (/100人・年)	SMR (95%信頼範囲)
(女性)					
一般住民		1,609	37,406	4.30	
全骨折	952	461	5928	7.78	1.76 (1.59 - 1.95)
大腿骨頸部骨折	183	118	765	15.42	2.43 (2.02 - 2.93)
脊椎骨折	283	133	1,483	8.97	1.82 (1.52 - 2.17)
(男性)					
一般住民		1,514	27,409	5.52	
全骨折	343	197	1,744	11.30	1.96 (1.69 - 2.28)
大腿骨頸部骨折	63	50	195	25.64	3.51 (2.65 - 4.66)
脊椎骨折	107	65	429	15.15	2.12 (1.66 - 2.72)

(文献9から改変引用)

**表2 加齢に伴う骨量減少パターンの相違**

男性では、加齢に伴う海綿骨の減少は主として骨形成の低下によってもたらされ、対照的に閉経後女性では、海綿骨の減少は主として骨吸収の亢進によってもたらされる。

海綿骨		
骨梁の数・連結状態	男性>女性	
骨梁の菲薄化	男性=女性	
皮質骨		
骨内腔での骨吸収	男性=女性	
骨周囲での骨形成	男性>女性	

(文献11、14より改変引用)

少によりもたらされていることが明らかとなってきた。

Slemendaら[16]は健康な55歳以上の男性93名の骨密度と性ホルモン値を測定した結果、骨密度と血清エストロゲン値との間に有意な正の相関が認められたが、一方で血清テストステロン値との間には負の相関が認められたと報告している。さらにKhoslaら[17]は60歳から90歳までの男性の骨密度と性ホルモン値を4年間追跡調査した結果、骨密度の減少は血清遊離エストロゲン値が低いほど大きく、性ホルモンの影響は遊離テストステロンよりも遊離エストロゲンの方が強かったと報告している。興味深いことに、遊離エストロゲン値には骨密度減少において閾値が存在し、11 pg/mlより低値では骨密度減少率と遊離エストロゲン値の間には相関が認められるが、それ以上では両者の間に相関は認められなかったとしている。遊離エストロゲン11 pg/mlという値は、ちょうど遊離エストロゲン値としては中央値に相当し、また、この値は血中総エストロゲンにすれば31 pg/mlに相当する。総エストロゲンの正常値は10~50 pg/mlであるので、31 pg/mlという値はやはり中央値にあたる。すなわち、血中エストロゲンレベルが中央値以上あれば骨密度には殆ど影響はないが、中央値以下に低下すると、低下の度合いに応じて骨密度が減少するという解釈が可能である。

加齢に伴い成長ホルモンの分泌も減少することが知られており、それに伴いソマトメジンC (insulin-like growth factor I: IGF-I) の産生も減少する。少なくとも20歳から40歳の男性を対象にした研究では、血中IGF-Iレベルが低下すると骨梁の厚さが減少するという報告があるため[18]、加齢に伴うIGF-Iの減少が男性骨粗鬆症の発症に多少とも関与している可能性は否定できない。しかしながら、IGF-Iには肝臓でのSHBGの産生を抑制する作用があり、男性では血中IGF-I値とSHBG値との間には負の相関が認められるため[19]、加齢に伴うIGF-Iの減少は、むしろSHBGの増加を介して、性ホルモンの作用に影響を及ぼしている可能性が高い。

## 6. 治療

骨粗鬆症の治療に関しては、女性に比較して男性の場合、そもそも介入研究の数が少ないこと、研究対象集団

**表3 男性における血清中の性ホルモンの加齢に伴う変化**

米国ロチェスター在住の23歳から90歳の男性346名における検討。男性では加齢に伴い、遊離エストロゲンも遊離テストステロンもともに有意に減少するが、一方でSHBGは増加する。

ホルモン	パーセント変化	有意水準
遊離エストロゲン	-47	P < 0.005
遊離テストステロン	-64	P < 0.005
SHBG	+124	P < 0.005
黄体形成ホルモン	+285	P < 0.005
卵胞刺激ホルモン	+505	P < 0.005

SHBG: sex hormone binding globulin(性ホルモン結合グロブリン)

(文献15から改変引用)

のサイズが小さいこと、殆どの研究でエンドポイントが骨密度変化であること等の理由から、薬物療法の骨折予防効果を判定するだけの十分なエビデンスに乏しい[20]。しかしながら、欧米で現在最も汎用されているビスフォスフォネート製剤ならびに副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤については、女性とほぼ同等に治療効果が得られたと報告されている。

### 1) ビスフォスフォネート製剤

ビスフォスフォネート製剤は骨基質に強い親和性を持っており、体に取り込まれるとすみやかに骨組織に集積する。そして、骨吸収の過程で破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の機能障害やアポトーシスを誘発することによって骨吸収の抑制がおこると考えられている。代表的なビスフォスフォネート製剤であるアレンドロネートを31~87歳の白人男性骨粗鬆症患者241人に投与した成績では、明らかな骨密度の増加が得られ、また椎骨骨折リスクも低下する可能性が示唆された[21]。欧米では同様の成績がリセドロネートについても報告されている[22]。わが国においては、65歳以上の脳卒中後の男性患者280名を対象に検討した結果、リセドロネートが大腿骨頸部骨折のリスクを減少させたと報告されている[23]。

### 2) PTH製剤

閉経後女性の骨粗鬆症は主として骨吸収の亢進によってもたらされるのに対し、男性の加齢に伴う骨粗鬆症は骨形成の減少が大きな役割を果たしていると考えられている。その意味では、男性骨粗鬆症の薬物療法として、骨形成促進作用を有するPTHの間欠投与は理に適っている。PTHは持続的に投与されると骨吸収促進作用を示すが、間欠的に投与されると骨芽細胞刺激効果が破骨細胞による骨吸収作用を凌駕して、結果的に骨形成促進作用を示すことが知られている。ヒトPTHは84アミノ酸からなるペプチドホルモンであるが、N末端の34アミノ酸だけで100%の受容体刺激活性が存在するため、現在は34アミノ酸からなるリコンビナントヒトPTH製剤 (teriparatide) が欧米で臨床に導入されている。わが国では未だ臨床導入はされていないが、欧米での成績を見ると、男女ともに骨粗鬆症治療薬としての有効性が確

認されている[24]。男性骨粗鬆症を対象にした検討では、骨密度増加のみならず、椎骨骨折リスクを減少させる可能性も報告されている[25]。

PTH製剤は骨形成促進作用を有するので、骨吸収抑制作用を有するビスフォスフォネート製剤と併用すると相乗効果が得られると思われるが、実際にはビスフォスフォネート製剤を併用するとPTH製剤の有効性は減弱することが報告されている。これは男性骨粗鬆症においても同様であり[26]、その理由としては、PTH製剤が骨形成作用を発揮する前提として、まずは骨吸収が必要であるため、と考えられている。

## 7. おわりに

男性骨粗鬆症について述べた。今までは閉経後骨粗鬆症の陰に埋もれて、医師からも患者からもあまり注目されてこなかった領域であるが、高齢者人口の増加とともに、その患者数は確実に増加しつつある。男性は女性に比較して骨折後の死亡リスクの上昇がより大きいことから、今後、男性骨粗鬆症は高齢者医療において重要なテーマになると思われる。

### 【文献】

1. Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men. *Endocrine Reviews* 29: 441-464, 2008.
2. 山本逸雄. 骨粗鬆症人口の推定. *Osteoporosis Jpn* 7: 10-11, 1999.
3. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al: Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12: 1761-1768, 1997.
4. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al: Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 13: 1915-1923, 1998.
5. 折茂肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績: 2002年における新発症患者数の推定と15年間の推移. *医事新報* 4180: 25-30, 2004.
6. Maggi S, Kelsey JL, Litvak J, et al: Incidence of hip fractures in the elderly: a cross-national analysis. *Osteoporos Int* 1: 232-241, 1991.
7. Diamond TH. Pharmacotherapy of osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother* 6: 45-58, 2005.
8. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353: 878-882, 1999.
9. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al: Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 301: 513-521, 2009.
10. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, et al: Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int* 18: 1463-1472, 2007.
11. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K: The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging and women. *Clin Orthop Relat Res* 215: 260-271, 1987.
12. Silva MJ, Gibson LJ: Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone* 21: 191-199, 1997.
13. Seeman E: Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 359: 1841-1850, 2002.
14. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, et al: Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 349: 327-334, 2003.
15. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2266-2274, 1998.
16. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, et al: Sex steroids and bone mass in older men: positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 100: 1755-1759, 1997.
17. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al: Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3555-3561, 2001.
18. Khosla S, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, et al: Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 885-91, 2006.
19. Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, et al: Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2534-2540, 1996.
20. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al: Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 148: 197-213, 2008.
21. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343: 604-610, 2000.
22. Bobba R, Adachi JD: Review of the safety and efficacy of risedronate for the treatment of male osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2: 275-

- 282, 2007.
23. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al: Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 165: 1743-1748, 2005.
24. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al: Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3069-3076, 2000.
25. Gagnon C, Li V, Ebeling PR: Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. *Clin Interv Aging* 3: 635-645, 2008.
26. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1216-1226, 2003.

## Male osteoporosis

Seijiro Mori

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan

As compared with postmenopausal osteoporosis, male osteoporosis is not common: approximately one third of the female osteoporosis in frequency, but is an increasingly recognized problem with associated fracture morbidity and mortality. As opposed to postmenopausal women, reduced bone formation is the predominant mechanism of age-related bone loss in men. Although both serum free testosterone and free estradiol levels decline with age in men, it has been proved that estrogen plays an important role in maintaining bone mass in men. For the most common osteoporosis therapies (bisphosphonates and PTH) the effects in men appear very similar to those in women.

Keywords: osteoporosis, fracture, estrogen, testosterone