

心臓・血管病から道民の健康と明るい生活を守ります

すこやか ハート



No.148

2023・6月



一般財団法人 北海道心臓協会

心不全と骨粗鬆症

札幌医科大学大学院 医学研究科

札幌医科大学附属病院 リハビリテーション部

大学院生 沼澤 暲 氏

札幌医科大学附属病院 リハビリテーション部

理療専門員 片野 峻敏 氏

はじめに

日本は世界でも高齢者の割合が高い国で、2025年には65歳以上の人口が30%を超えることが予測されています。このような高齢化社会において、心不全の患者さんが急増している状態、いわゆる「心不全パンデミック」が大きな問題となっています(図1)。

高齢の心不全患者さんは循環器の疾患だけでなく、他の疾患も同時に抱えていることが多いのが特徴です。例えば、「フレイル」という加齢により健康状態が悪くなり、身体能力や機能が低下している状態や、「サルコペニア」という筋肉量や筋力が低下している状態があります。いずれも、多くの高齢者に見られ、転倒や骨折、疾患などのリスクが高まる原因として知られており、適切に対応することが健康の維持に重要です。今回は、高齢者に多い疾患のひとつである骨粗鬆症について、心不全との関係や診断方法、治療方法について概説します。

骨粗鬆症は骨の密度が低くなることが特徴の疾患であり、世界保健機関(WHO)は「骨量が減少し、骨の構造が異常になり、骨折しやすくなる疾患」と定義しています。骨粗鬆症は、男女ともに年齢と

もに増加し、特に女性では閉経後に急激に増えます。

また、骨粗鬆症による高齢者の骨折の中で、特に日常生活動作の低下や予後に関係する大腿骨の骨折は、年々増加しており、2017年には女性で年間約14万人、男性でも約4万人が大腿骨を骨折していると推定されています(図2)。

循環器疾患と骨は、以前から関係性が知られています。例えば、「骨-血管連関」と呼ばれる骨から溶けだしたカルシウムが血管に沈着して、血管が石灰化することにより心血管の問題が起こることがあります。

また、高血圧や糖尿病を持っている患者さんは、そうでない患者さんと比べて、骨粗鬆症や骨折の発生率が高いことが分かっています。したがって、循環器の疾患と骨粗鬆症は密接な関係があると言えます。

心不全と骨粗鬆症の関係

近年、心不全と骨折の関係が明らかになり、心不全の患者さんは健常な方に比べて骨折が起こりやすいことがわかっています。骨粗鬆症は、高齢者の骨折の主な原因となっており、入院している心不全の

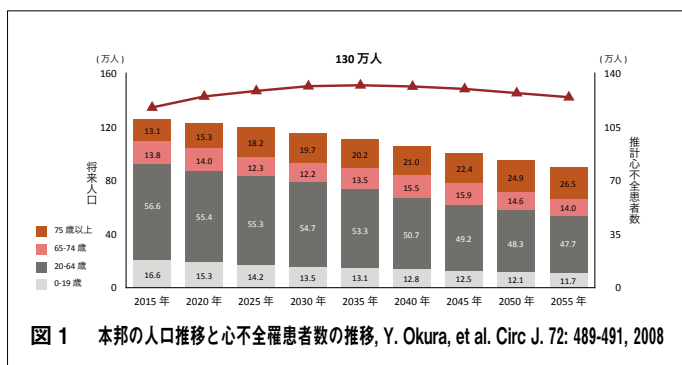


図1 本邦の人口推移と心不全罹患患者数の推移, Y. Okura, et al. Circ J. 72: 489-491, 2008

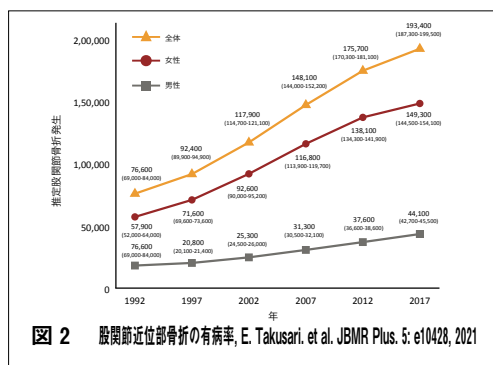


図2 股関節近位部骨折の有病率, E. Takasari, et al. JBMR Plus. 5: e10428, 2021

患者さんの40%が骨粗鬆症を抱えていることがわかっています。この割合は、地域在住の高齢者よりも高い数値です。

骨粗鬆症は、加齢や閉経によるエストロゲンの減少が原因のものと、生活習慣や薬剤、疾患に伴うものとに大別されます。本来、骨は「骨吸収」と呼ばれる古くなった骨を吸収する過程と、「骨形成」と呼ばれる新たな骨を作る過程を繰り返しています。このように骨吸収と骨形成が繰り返されることを「骨リモデリング」といい、この過程により骨の強度を維持しています。

しかし、加齢やさまざまな疾患によって骨リモデリングのバランスが崩れ、骨吸収の速さが骨形成の速さを上回ることによって骨密度が低下し、骨粗鬆症になります。心不全の患者さんが骨粗鬆症になりやすい理由は、一般的なりリスク因子である加齢や腎機能障害、運動不足に加えて、内分泌系の因子であるレニンアンジオテンシアルドステロン系の活性化による破骨細胞の賦活化、ビタミンD欠乏による腸管からのカルシウムの吸収の低下、さらには、内分泌系以外の因子である組織低灌流、低栄養状態、酸化ストレスや炎症性サイトカインによる骨吸収の活性化の影響が関与していると考えられています。また、心不全の患者さんが使用する薬剤の中には、骨密度を低下させる恐れのあるものがあります。

特に、尿の排出を促進する「ループ利尿薬」には腎臓でのカルシウムの排出を増やす作用があり、血漿を固まりにくくする「ワルファリン」にはビタミン

Kの働きを妨げる作用があります。これらの作用はいずれも骨粗鬆症のリスクを増やすことが分かっています。

以上のことから、心不全の患者さんの骨粗鬆症リスクは、心不全の病態や症状と密接に関係していることが良くわかります。

心不全における骨粗鬆症は、骨折の原因だけでなく、死亡や再入院のリスクも増加させます。骨粗鬆症を診断する際は、腰椎（腰の骨）または股関節近くにある太い骨の部位などの骨密度を計測しますが、骨密度が低く骨粗鬆症になっている部位が多いほど、予後が悪いことが報告されています（図3）。骨粗鬆症が心不全の予後に関わる理由としては、骨折による要介護状態や日常生活能力の大きな低下による死亡だけでなく、「悪液質」の影響も考えられます。悪液質とは、心不全やがんなどの慢性的な炎症を引き起こす疾患において、エネルギーバランスがマイナスに傾き、筋肉量や脂肪などが減少することで筋力や運動耐性、免疫力の低下が生じる状態です。これは、予後が悪い病態とされています。心不全の患者さんを対象にした研究では、この悪液質の状態で骨密度が減少することが分かっており、心不全における骨粗鬆症は悪液質の一面と捉えることができます。

そのため、心不全の患者さんの健康寿命を延ばしたり、骨折による介護が必要な状態を避けるためにも、骨粗鬆症を早期に発見し、適切な対策を行うことが重要だと考えられます。

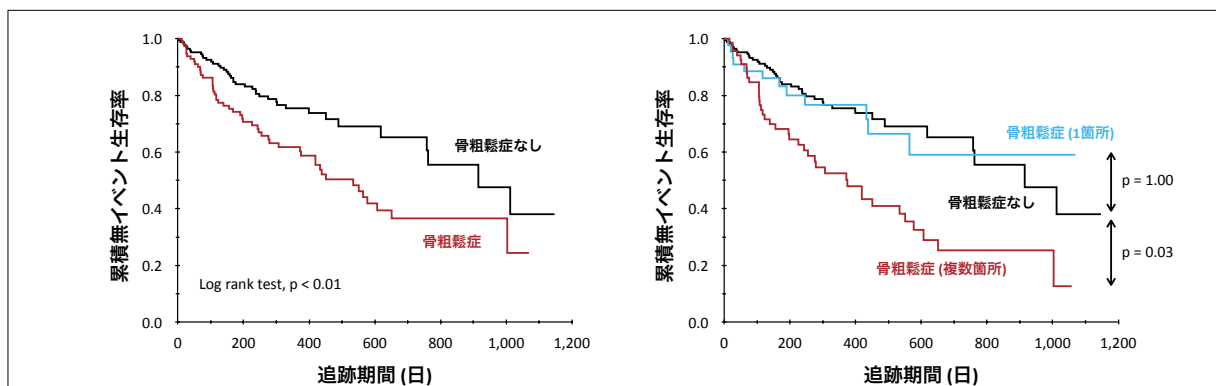


図3 骨粗鬆症のある心不全症例と骨粗鬆症のない心不全症例の生存時間分析, S Katano. et al. Circ J. 84: 2224-2234, 2020.

骨粗鬆症の診断

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2015年版）では、骨粗鬆症による骨折の有無と、二重エネルギーX線吸収法（Dual-energy X-ray absorptiometry: DEXA法）という方法で大腿骨や腰椎の骨密度を測定して診断することが、最も信頼性の高い方法とされています。

大腿骨や腰椎に骨折の既往があれば、その時点で骨粗鬆症と診断します。骨折の既往がない場合は、測定した骨密度が若い世代の平均値と比べて70%以下（%YAM 70%以下）、または、標準偏差を-2.5倍した値よりも少ない（T score -2.5 以下）状態であれば、骨粗鬆症と診断します（図4）。

さらに、骨粗鬆症による骨折のリスクを評価するために「FRAX Fracture Risk Assessment Tool）」というツールがあります（<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=jp>）。FRAXでは、骨粗鬆症のリスク因子や骨折の既往歴などから、大腿骨の近位部骨折や骨粗鬆症による骨折について向こう10年間の発生確率を計算することができます。

心不全の場合、女性や低体重といった一般的なリスク因子に加えて、筋肉量の減少や身体機能の低下

といった重度の心不全に見られる徴候、また、心不全の患者さんによく使われる薬剤（ループ利尿剤、ワルファリンなど）が、骨粗鬆症と関連することが報告されています。そのため、このような特徴を持つ心不全の患者さんは、一度骨密度測定ができる専門の医療機関を受診してみていることを検討する必要があると考えられます。

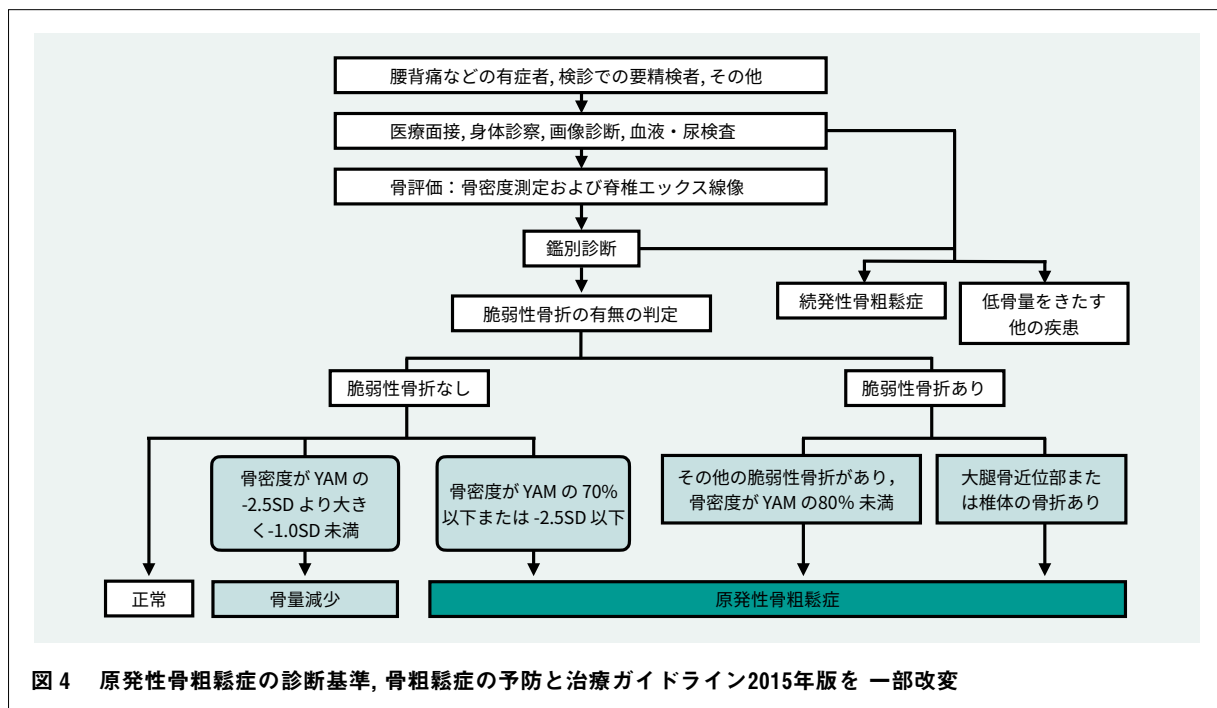
骨粗鬆症の治療はどうすればいいの？

骨粗鬆症の治療には、薬物療法、運動療法、栄養療法の3つの大切な柱があります。

薬物療法ではカルシウム製剤や骨を強くする薬（活性型ビタミンD3製剤、副甲状腺ホルモン）や骨吸収を抑える薬（女性ホルモン薬、カルシトニン、ビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン受容体調整薬、抗RANKL抗体）があります（図5）。

運動療法や栄養療法の、骨密度を維持し、筋力を強化することで骨折を防ぐ効果があります。

心不全の患者さんに対しては、心臓リハビリテーションをはじめとする運動療法が、生命予後や心不全の再入院を抑制する効果があることが知られています。また、継続的な運動療法によって骨密度が増加することも期待できます。Bonaiutiらの報告によ



ると、閉経後の高齢女性において、有酸素性の荷重運動を行うことで、腰椎の骨密度が1.79%増え、ウォーキングにより腰椎と大腿骨近位部の骨密度がそれぞれ1.31%、0.92%増えたと報告されています。

さらにHoweらの報告では、運動により大腿骨近位部と腰椎の骨密度がそれぞれ1.03%、0.85%増加することが明らかにされています。このような知見から、特に閉経後の女性では骨密度の維持上昇には、骨への荷重運動が重要であることが示唆されています。これらの研究は地域在住の高齢者を対象に行われているため、心不全患者さんでも運動によって骨密度が増加するかどうかについては、さらなる検討が必要です。

しかし、高齢の心不全患者さんで骨粗鬆症が疑われる場合には、心臓リハビリテーションによる運動療法、特にウォーキングなど骨に荷重がかかる方法での運動療法が有効である可能性があります。

骨粗鬆症の治療において、大切な栄養素としてカルシウムとビタミンDがあります。カルシウムは骨を構成するミネラル成分として重要な役割を果たしています。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2015年版)では、骨粗鬆症の予防と治療のため、カルシウムを一日に700-800mg摂取することが推奨されて

います。しかし、骨粗鬆症を抱える心不全の患者さんに対して、カルシウム摂取が骨密度の改善や骨折の予防に有効であるかはまだ明確にはされていません。ある報告では、糖尿病を抱える心不全の患者さんでは、カルシウムのサプリメントでの摂取が入院の機会を増やしたことが報告されています。そのため、心不全の患者さんの骨粗鬆症を改善する目的でのカルシウム摂取には注意が必要です。

ビタミンDはカルシウムの吸収を助けることから、ビタミンDの摂取はカルシウムと並んで骨粗鬆症に対する重要な栄養療法です。一般的に高齢者ではビタミンDが不足しているため、1日に400-800IU(10-20 μ g)のビタミンDの摂取が推奨されています。また、ビタミンDは紫外線に当たることで皮膚でも作られることが知られているため、1日15分程度の適度な日光浴も骨粗鬆症の予防に役立ちます。

まとめ

さいごに、高齢化が進む日本で、心不全と骨粗鬆症はますます重要な問題となっています。心不全患者さんの健康寿命を延ばし、生活の質を向上させるためには、日常の診察で骨粗鬆症を早期に見つけ、適切に治療することが重要です。

骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧						
分類	薬物名	投与形式	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム薬	レアスバラギン酸カルシウム	内服	B	B	B	C
骨形成促進	アルファカルシトール	内服	B	B	B	C
	カルシトリオール	内服	B	B	B	C
	エルデカルシトール	内服	A	A	B	C
	副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド(遺伝子組換え)	皮下注	A	A	C
		テリパラチド酢酸塩	皮下注	A	C	C
女性ホルモン薬	エストラジオール	内服	A	B	B	C
カルシトニン	エルカトニン	筋注	B	B	C	C
骨吸収抑制	ビスホスホネート	アレンドロン酸	内服	A	A	A
		イバンドロン酸	静注	A	B	C
	選択的エストロゲン受容体調整薬	ラロキシフェン	内服	A	B	C
		パゼドキシフェン	内服	A	B	C
抗RANKL抗体	デノスマブ	皮下注	A	A	A	A
骨密度上昇効果			骨折発生抑制効果(椎体、非椎体、大腿骨近位部それぞれについて)			
A：上昇効果がある			A：抑制する			
B：上昇するとの報告がある			B：抑制するとの報告がある			
C：上昇するとの報告はない			C：抑制するとの報告はない			

図5 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版を 一部改変

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学
大学院生 門坂 崇秀氏

第72回米国心臓病学会学術集会

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学

大学院生 數井 翔 氏

第72回米国心臓病学会学術集会が2023年3月4日～6日にルイジアナ州ニューオーリンズで開催され、私は「心臓サルコイドーシス患者における心筋トロポニンの経時的推移と予後との関連」という演題を発表しました。

サルコイドーシスは全身のあらゆる臓器に非乾酪性肉芽腫を形成する炎症性疾患です。発症機序は諸説あるものの不明であり、自然寛解も見られ基本的には良性疾患で予後は良好ですが、心臓病変の存在（心臓サルコイドーシス）は致死性不整脈や重症心不全をきたし、突然死の原因ともなり、サルコイドーシス患者の予後を大きく左右することが知られています。心臓サルコイドーシスの治療は副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法が主流であり、臨床においてはガイドラインのプロトコールに沿ってプレドニゾロン（PSL）を調整することが多いとされています。

一方、心筋トロポニンT（Cardiac Troponin T：cTnT）はあらゆる心筋障害で血中濃度が上昇することが知られています。心臓サルコイドーシス診断時においてもcTnTが上昇しており、免疫抑制療法開始により速やかに血中濃度が低下することが報告されていますが、臨床においては免疫抑制療法を行っても持続的にcTnTが高値を示す症例が存在します。

また心臓サルコイドーシスの活動性を評価するマーカーとして高感度心筋トロポニンが有用である可能性が小規模研究で報告されていますが、cTnT値の経時的推移と有害事象の関連について検討した報告はこれまでにありませんでした。

以上から本研究では心臓サルコイドーシス患者における免疫抑制療法開始前後のcTnTの経過と合併症イベントの関連性を明らかにすることを目的としました。本研究は後ろ向き観察研究であり、北海道

大学病院に通院している免疫抑制療法を行っている心臓サルコイドーシス患者を対象としました。cTnTは患者が入院中のPSL開始前と開始1ヵ月後の時点で測定し、退院後6ヵ月間は4～6週おき、その後は8～12週おきに測定しました。これらの経時的なcTnTの軌跡（Trajectory）から曲線下面積（Area Under the Curve：AUC）を算出することによりcTnTの推移を評価し、1ヵ月あたりのAUCの中央値により2群に分け、検討を行いました。主要評価項目は持続性心室頻拍または心室細動、心不全入院、および心臓突然死の複合有害事象としました。解析対象は2013年12月から2022年10月の間に心臓サルコイドーシスと確定診断され、免疫抑制療法が行われ、かつ経時的にcTnTが測定された60症例としました。中央値26.9ヶ月の観察期間内に、12人（20%）の患者に有害事象が発生し、経時的なcTnTのTrajectoryから算出されたAUC高値群において、有害事象の発生が有意に多くなりました（ $P = 0.031$ ）。また、既報における臨床的に重要な交絡因子（心室頻拍/心室細動の既往、Brain Natriuretic Peptide（BNP）値、左室駆出率、診断後の心室頻拍に対するアブレーションの既往）で調整後も、c-TnTのTrajectoryは複合有害事象の発生と有意に関連していました（ハザード比 [95%信頼区間] 6.14 [1.93-19.5]、3.95 [1.42-10.5]、3.85 [1.42-10.5]、4.44 [1.62-12.2]）。一方、免疫抑制療法の開始前と開始1ヵ月後のcTnT、およびこれらの変化量に関しては、両群間で有意な差を認めませんでした。

以上のように、心臓サルコイドーシス患者において、経時的に測定されたcTnTは有害事象の発生と有意に関連していました。cTnTの経時的なフォローアップが、心臓サルコイドーシス患者における免疫抑制療法導入後早期のリスク層別に有用である可能性が示唆されました。

末筆ではございますが、本学会参加にあたり研究開発調査助成を賜りました一般財団法人北海道心臓協会に心より厚く御礼申し上げます。

北海道心臓協会 市民フォーラム2023

10月28日(土)道新ホール (札幌市中央区大通西3)

＜無料健康相談＞11:30～13:00

医師、看護師、薬剤師、栄養士による循環器疾患に関する無料相談

＜講演＞13:10開場、13:30開演、16:00終演

第一部

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室

教授 安斉俊久氏

第二部

国立病院機構函館病院

名誉院長 伊藤一輔氏

※ 詳細は本誌次号と北海道新聞紙上でお知らせします。

令和5年度料理教室開催予定

光塩学園女子短期大学様のご協力により開催している料理教室は3年ぶりの開催を予定しています。開催日時などの詳細は決まり次第、当協会ホームページにてお知らせいたします。

編集委員長	竹中 孝 (北海道医療センター副院長)
副委員長	石森 直樹 (北海道大学心不全医薬連携開発学分野特任准教授)
委員	神谷 究 (北海道大学循環病態内科学助教)
同	武田 充人 (北海道大学病院小児科講師循環器グループチーフ)
同	松井 裕 (斗南病院副診療部長循環器内科科長)
同	蓑島 暁帆 (旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学分野助教)
同	矢野 俊之 (札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講師)
同	湯田 聡 (手稲溪仁会病院心臓血管センター循環器内科主任部長)
同	善岡 信博 (札幌循環器病院院長)

北海道心臓協会のご案内とお願い

一般財団法人北海道心臓協会は予防啓発や研究、調査に対する研究助成などの活動を通して、心臓血管病の予防、制圧に努めています。本協会は1981年に創設され、一貫して皆様の賛助会費やご寄付により運営されています。ご協力をお願いします。何口でも結構です。

賛助会費 (口/年額) 一般会員 1,000円 個人会員 3,000円 法人会員 10,000円

心臓・血管病を防ぎ、健康と明るい生活を守ります

一般財団法人 北海道心臓協会

〒060-0004 札幌市中央区北4条西4丁目1番地 (株)伊藤組内

TEL 011-241-9766 FAX 011-232-4678

mail: sinzoukyoukai@aurora-net.or.jp

URL: <http://www.aurora-net.or.jp/life/heart/>

北海道心臓協会

検索 ←

表紙

「阿寒に朝がくる」
藤倉 英幸