

骨代謝

骨代謝は、カルシウム、リンといったミネラル・ホメオスタシスの中心軸であり、全身の代謝ネットワークを制御する動的な内分泌器官としての側面を持ちます。臨床医学において骨代謝を深く理解することは、骨粗鬆症による脆弱性骨折を防ぎ、高齢者の健康寿命、ひいては生命予後を左右する戦略的意義を有しています。

骨は、生体の構造維持から生命維持に直結する造血・代謝調節まで、多面的な役割を担います。骨は、強靱な皮質骨と、網目状の海綿骨に大別されます。皮質骨は、物理的強度を司り、大腿骨頸部や前腕骨（遠位 1/3）に多いです。海綿骨は、表面積が大きく代謝回転が速いため、ホルモンの影響を鋭敏に受け、椎体の約 60%を占めます。解剖学的な視点では、骨外膜が骨の太さに関与するのに対し、全身的な代謝の影響は内膜側でより顕著に現れます。臨床において骨密度を測定する際、椎体（海綿骨主体）は代謝変化の早期把握に適し、大腿骨や前腕骨は皮質骨の強度評価に適するという使い分けが必要となります。

骨の強度は骨密度と骨質で決定されます。骨の構成三要素として、石灰化骨（欠乏はくる病・骨軟化症）、骨基質タンパク（約 90%が 1 型コラーゲン で、コラーゲン異常は骨形成不全症）、細胞成分（破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞）があります。骨の石灰化は促進と抑制のバランスの上に成り立ち、ピロリン酸は、生理的な石灰化のブレーキ、ALP は骨芽細胞が発現し、ピロリン酸を分解することで石灰化を促進します。ALP の遺伝的欠損である低フォスファターゼ症では、石灰化不全により重度の骨量減少と骨折が生じます。骨代謝の動的平衡は、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞の連携によって維持されています。骨芽細胞は、間葉系幹細胞から分化し、機能として、1 型コラーゲンや ALP の産生、石灰化を起こします。破骨細胞は造血幹細胞（単球・マクロファージ系）由来で、M-CSF、NFATc1、DC-STAMP によって分化、多核化が進み、RANKL はその分化・活性調節に重要です。抗 RANKL 抗体は、この経路を遮断することで骨吸収を強力に抑制し、骨粗鬆症や癌の骨転移治療に用いられます。骨細胞は、骨基質に埋め込まれた骨芽細胞の最終分化した細胞で、その機能は、メカニカルセンサー、スクレロスチンや FGF23 を分泌する内分泌細胞でもあります。抗スクレロスチン抗体は、骨形成促進薬として使用されています。

骨は常に新陳代謝を繰り返す動く臓器です。破骨細胞による骨吸収から骨芽細胞による骨形成への一連のプロセスは、ヒトにおいて 約 3~4 ヶ月の周期で行われます。この時間的経過を理解していなければ、骨代謝マーカーや薬物療法の評価時期（数ヶ月単位での評価）を誤ることになります。骨代謝を評価す

るために、骨代謝マーカーが測定されます。骨吸収を評価するためには、破骨細胞に特異的な酵素である TRAP5b、1 型コラーゲンの分解産物があり、骨形成マーカーとして、1 型コラーゲンが合成される際に出る P1NP、骨型 ALP があり、病態が高回転型（吸収が過剰）か低回転型（形成が低下）かを評価できます。

骨形成に対して、骨吸収が優位な状態が続くと骨粗鬆症の病態が進行します。内分泌異常による骨粗鬆症には様々なものがあります。閉経やエストロゲン欠乏では、IL-1 や TNF といった骨吸収促進サイトカインが増加し、RANKL 発現を増大させ、高回転型骨粗鬆症を引き起こします。グルココルチコイド過剰では、主に骨形成抑制作用が見られ、高用量では骨吸収も促進する病態を呈します。PTH の持続的な過剰は骨吸収を促進します。GH 分泌不全は、低回転型骨粗鬆症の一因となります。甲状腺ホルモン過剰では高回転型の骨量減少を来します。患者数の多い骨粗鬆症の診療では、骨代謝を細胞や代謝のレベルで分析することができれば、より個々の患者さんに適した治療方針を立てることができます。