

## 2013 年日本薬剤師会学術大会より

今年の日本薬剤師会学術大会は 9 月 22 日～23 日にかけて大阪で開催されました。その中で医師による骨粗鬆症関連の講演を 2 題聞いてきましたので、殴り書きのメモと早くも薄れかけた記憶を頼りにまとめてみました。

### 「骨粗鬆症の治療に関する報告」

#### ①FRAX の利用

FRAX とは WHO が開発した 10 年以内に大腿部近位骨折やその他骨粗鬆症性骨折の起こる確率を骨密度以外の因子も含めて導き出すプログラム。2011 年ガイドラインでは、各種骨折はないが、骨密度が若年平均値の 70% 超え 80% 未満の人でも FRAX が 15% 以上だと薬物治療を開始するという基準が設定されている。FRAX には下記の URL で利用が可能。

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=3>

#### ②治療目標について

骨粗鬆症の治療目標は「骨密度・骨代謝マーカーを改善し、骨折を予防して、QOL を維持・改善し、最終的には生命予後の維持・改善をはかる」となる。この構成は一般的な疾患の治療の目標にもあてはまる。

1) 検査値の改善 → 2) 症状の改善 → 3) QOL の維持・改善 → 4) 生命予後の維持・改善

1) と 2) は疾患により異なる。たとえば高血圧だと 1) 血圧の正常化、2) 心血管イベントの発症予防となり、3) と 4) の各疾患共通の目標につながっていく。

理想的な薬物治療とは以上 4 つの項目をすべて満たす薬物による治療になるが、骨粗鬆症治療薬ですべての条件を満たすのは海外で骨粗鬆症の適応をもっているゾレドロン酸(\*)のみだそうで、日本で発売されている各薬剤は、理想の薬剤像には今一つ及ばない。

(\*)ゾレドロン酸：本邦ではゾメタ静注®で悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症薬として発売。

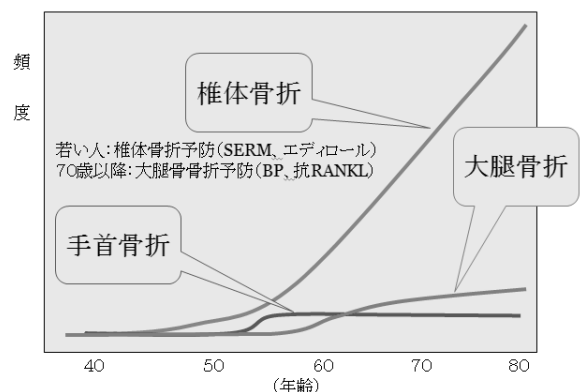
#### ③骨折の傾向と治療薬の選択

椎体骨折は女性では閉経直後、男性でも 50 歳くらいから増加し始め、特に女性の場合は急速に増えてくる。手首の骨折は閉経後から増えるが 60 歳ころから一定率に落ち着く。ところが大腿骨近位部骨折は 65 歳付近から増加し、以降増加傾向が続く。

治療効果によるエビデンス(次表)により、概ね下記のような治療薬の使い分けをすれば良いとされる。

50 歳前後以降の若年層：椎体骨折予防にエビデンスのある SERM とエルデカルシトール

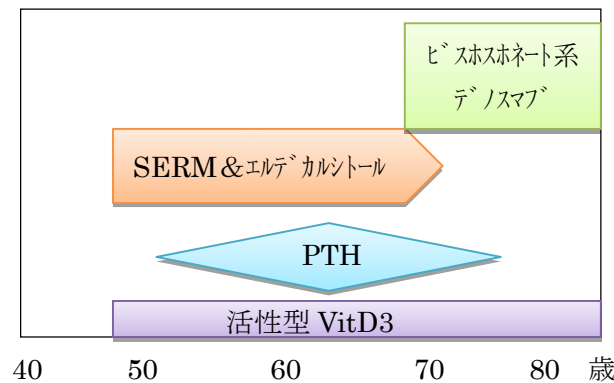
70 歳以降：大腿骨近位骨折予防にエビデンスのあるビスホスホネート系と抗 RANKL 製剤



但し、ビスホスホネート系でもアレンドロン酸とリセドロン酸の2つに限定。

- \*PTH 製剤(フォルテオ皮下注)；骨を形成する内部の海綿骨を強力に改善する。しかし骨表面の硬く緻密な皮骨部への作用は弱く、逆に劣化は起こりうるとされ、大腿骨近位骨折予防のエビデンスは低い。従って、若年層から70歳までの間の利用が推奨される。
- \*活性型ビタミン D3 製剤；全年齢層に渡り Ca 補給の意味で重要な位置付けとなる。ただし、骨折予防効果はエルデカルシトール(エテール®)の椎体骨折予防のみである。
- \*閉経後の女性ホルモン量；閉経後の女性のエストロゲン量の減少は著しく、男性が元々有しているエストロゲン量よりも低値になるくらいに減少する。
- \*注射薬による治療；フォルテオと同一製剤テリボン注やビスホスホネート系注射薬で骨粗鬆症適応のあるボナロン点滴注やボンビバ注、さらにプラリア注は病院での注射となる。保険薬局でこれらの注射歴を把握するのは必ずしも容易ではないが、病院で発行される明細書には注射名、手技などの記載があるので患者の同意を得て見せてもらうことができれば併用薬チェックのための参考資料になる。

### 【年齢別薬剤選択の指標】



### 【2011年ガイドラインよりAを含む薬剤のみ選択したエビデンス表】

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
女性ホルモン薬	結合型エストロゲン(適応無し)	A	A	A	A
	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミンD3	アルファカルシドール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸(タイドレル)	A	B	C	C
	アレンドロン酸(フォサマック等)	A	A	A	A
	リセドロン酸(アケネル等)	A	A	A	A
	ミノドロン酸(ホリテオ等)	A	A	C	C
SERM	ラロキシフェン(エビスタ)	A	A	B	C
	バゼドキシフェン(ビビアント)	A	A	B	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド(フォルテオ、テリボン)	A	A	A	C
抗RANKL製剤(*)	デノスマブ(プラリア注)	A	A	A	A

エビデンスレベル⇒A：強く推薦できる、B：推薦できる、C：推薦するだけの根拠が明確でない。

(\*)2011年ガイドラインでの記載は無いが、各種報告等によりAとした。

- 非椎体骨折とは：椎体骨折以外という意味になるので、大腿骨近位骨折のデータも含まれるが、他の様々な骨折のデータも含まれるためエビデンス評価として妥当かどうかは疑問も投げかけられている。

#### ④骨吸収抑制薬による顎骨壊死について

頻度は1万人に2.8人/年(2011年ガイドラインでは8.5人)という報告がある。ビスホスホネート以外にも骨吸収を強力に抑制するデノスマブ(抗RANKL阻害薬)でも報告されている。米国歯科学会では抜歯処置時のビスホスホネート使用は有益性が危険性を上回る判断をしており、休薬による骨折リスクを十分考慮するようになってきているが、日本では歯科侵襲治療では直ぐにビスホスホネートを休薬という処置がとられている現状がある。

発症の原因としては(1)歯科侵襲治療によって傷ついた顎骨の修復がビスホスホネートによって骨の代謝回転が阻害されているため骨の修復が遅れる。(2)ビスホスホネートによる血管新生の抑制作用で栄養分到達が遅れ骨の修復が遅れるなどの説があったが、今回の講演では大きな原因として(3)細菌感染が上げられた。

顎骨壊死はアクチノマイセスやグラム陽性菌の増殖が原因となる感染症である。細菌の表面にはアドヘシン(MSCRAMM)と呼ばれる蛋白質があり、生体のフィブロネクチン、フィブリノーゲン、コラーゲン等の成分を特異的に認識し結合する。またアドヘシンはビスホスホネートとも結合が可能であり骨表面のビスホスホネートと細菌が結合して細菌感染を悪化させ顎骨壊死に至るとするものである。

歯科治療に伴う休薬期間は歯科治療の前後3カ月間が適当とされているが、ビスホスホネートの6カ月の休薬による骨折リスクは2倍に上昇するとされている。またビスホスホネートが骨から完全に除去されるまでには5年近くを要するとも言われている。したがって、安易な休薬は骨折リスクを上昇させるため好ましくないとされる。3年未満の服用で顎骨壊死の危険因子が無い場合は原則休薬しない、服用期間が3年以上の場合や3年未満でも顎骨壊死の危険因子がある場合は、骨折リスクの上昇などを考慮して医師と歯科医師が事前に話しあって方針を決めるのが良いとされる。

顎骨壊死になった場合は**テリパラチド(フォルテオ注など)**の使用により2カ月以内に多くの症例で治るという報告がある。

#### ⑤骨吸収抑制薬による大腿骨の非定型骨折について

ビスホスホネートやデノスマブで報告のある副作用だが、ビスホスホネートを長期投与されている患者の1万人に5人/年という頻度とされる。しかし、非定型骨折の定義が厳しいという話もあり現在定義の変更が検討されており、頻度の数値は更に下がる可能性がある。

大腿骨骨折予防効果はアレンドロン酸で18カ月、リセドロン酸で24か月連続投与でプラセボとの有意な差が出るとされているので、ビスホスホネートは少なくとも2年間連続投与しないと大腿骨の骨折予防は出てこない。長期服用で非定型骨折の起こる可能性はあるが、継続して服用することも大切な薬剤である。

海外では骨折リスクの低い患者の場合にビスホスホネートを非定型骨折を避けるために3~5年で休薬するという国もある。わが国では5年で休薬、10年で休薬など様々な意見もあるが一定の見解が得られていない段階である。これらの副作用は発生頻度が極めて少なく骨折リスク防止の有用性が勝る製剤なため、休薬については慎重に考慮しなければならないとされている。

#### ⑥骨粗鬆症と急性心筋梗塞

骨吸収の高い人は心血管イベントが増加する報告がある。骨粗鬆症は心血管イベントの発症リスクを3.5倍に上昇する。心血管イベントの既往者の発症リスクは5.0倍であるが、喫煙者2.7倍、高血圧2.6倍、脂質異常症1.9倍と比較すると骨粗鬆症はリスクが高いことが分かる。また透析患者でも骨粗鬆症のある人の死亡率が高い結果が知られている。一方でビスホスホネートを長期服用している患者の場合、急性心筋梗塞の発症を1/3~1/4に抑制する結果が報告されている。

骨吸収が高まり心血管イベントが増加する例として、透析患者もしくは腎機能低下患者に伴う異所

性石灰化を例にして急性心筋梗塞の起こる仕組みを説明する。

腎機能が低下すると血液中のリン(P)を腎排泄しにくくなる。そのため血液中のP濃度が高くなる。血液中のカルシウム(Ca)濃度と血中P濃度の積値はほぼ一定を保つため、P濃度が高くなるとCa値が減少しようとする。血液中のCa濃度は厳格に一定値を取ろうとするため副甲状腺が感知して副甲状腺ホルモン(PTH)を合成し血液中に放出する。PTHは骨芽細胞に作用してRANKリガンド(RANKL)を合成する。RANKLが破骨細胞の前駆細胞表面上に発現している受容体RANKに結合すると前駆細胞は破骨細胞へと分化・成熟する。そして破骨細胞は骨を溶かし出す(骨吸収)。

骨吸収が起こるとCaと共にPも血液中に溶け出してくる(何らかの原因で骨吸収が優勢になった場合もこれ以降は同じ現象が起こると考える)。当初はCa値とP値の積(Ca・P積値)は一定を保とうとするがやがてCa・P積値は次第に高い値を取り始め60を超すと血液中にCaやPが溶け込んでいられなくなり体の様々な部分にCaとPの複合体が析出し付着して異所性石灰化という現象を引き起こす。関節に沈着すると関節痛、皮膚に沈着すると掻痒症、動脈血管に付着・沈着すると動脈硬化を引き起こし、急性心筋梗塞の誘因となる。

異所性石灰化はCa値上昇が原因で起こると考えがちであるが、動物実験などで血中Ca値を一定にしておき、P値のみ高くした際に異所性石灰化が起こった結果からみて、どうもP値の上昇がきっかけとなって異所性石灰化が起こるといことが分かってきた。

異所性石灰化の起こっている血管を調べたところ、血管平滑筋細胞が骨芽細胞に置き換わっている部分が発見され、骨髄を伴う成熟骨や軟骨化している部分も観察されている。単なるCaやPが沈着する石灰化ではなく血管自体が骨化しているのが異所性石灰化と考えられている。これらが動脈硬化を進展させる理由である。

一旦石灰化した血管は元に戻せないため、進展予防のためシナカルセト(レグパラ®錠)で石灰化抑制を図ることは可能である。

P値の上昇は慢性腎不全のステージ4(糸球体ろ過量が30mL/分)くらいから見られ、血中のPTH値も上昇し始める。腎症において検査値でコントロールすべき優先順位を上げるとすれば、P値>Ca値>PTHの順となる。従って、まずコントロールすべきはP値である。つまり、高リン血症治療薬「炭酸Ca(カルタン®)、セベラマー(フォスブロック/レナジェル®)、炭酸ランタン(ホスレノール®)、ビキサロマー(キックリン®)」で食事性のPの体内への流入を阻止する。

また破骨細胞による骨吸収抑制作用の強いビスホスホネートによる心筋梗塞の抑制効果がCaとPの血液中への過剰な溶出を防止して血管に良好に作用しているためであることも理解できる。

#### 【参考講演資料 (第46回日本薬剤師会学術大会)】

骨粗鬆症に対する薬物治療に関する最近の知見；近畿大学奈良病院整形外科リウマチ科教授 宗圓 聡  
高齢日本人で多いビタミンD欠乏症；大阪市立大学代謝内分泌内科学教授 稲葉 雅章

以上、二人の講演内容を適宜融合しながら構成しました。