

クリニカルカンファレンス(生殖内分泌領域)：4. 更年期～閉経期の健康管理

2) 骨粗鬆症～薬剤選択の仕方および有効な投与期間～

座長：弘前大学教授
水沼 英樹大阪医科大学産婦人科学教室
主任教授
大道 正英獨協医科大学越谷病院教授
大藏 健義

はじめに

女性の平均寿命が85歳を超え、中・高年女性のQOLの維持・向上のためには閉経後に生じやすい種々の疾患の管理が重要である。65歳以上の女性では実に約3割の女性が骨粗鬆症を呈している。閉経後骨粗鬆症とは、閉経時に骨代謝が高回転になり骨吸収が骨形成を上回り著しい骨量減少をきたすのがその病態であるので、その治療は骨吸収抑制剤であるエストロゲン、選択的エストロゲン受容体調節薬(selective estrogen receptor modulator: SERM)であるラロキシフェン、ビスフォスフォネート系薬剤が主になる。これら骨吸収抑制剤の選択の仕方は、骨密度・骨代謝マーカーの絶対値および推移が参考になる。さらに、閉経後は癌、心・血管疾患が生じやすいので、それら疾患への影響を考慮する必要がある。また、骨吸収抑制剤はいつまで投与すべきかのコンセンサスはない。up to dateな成績を紹介し、骨吸収抑制剤の選択の仕方および推奨される投与期間を考察する。

定義・頻度

骨粗鬆症は骨強度の低下によって、骨折のリスクが高くなる骨の障害と定義される。骨強度の約70%は骨密度に依存し、約30%は骨質に依存する。骨密度はBMDにより測定し、骨質は骨代謝回転により評価するのが实际的である。骨粗鬆症の男女比は女性が約3倍多く、65歳以上では実に約3割の女性が腰椎骨密度がYAM70%未満で骨粗鬆症を呈している。

治療開始基準と効果判定

骨粗鬆症になると骨折発生率は高くなるが、骨折患者数では骨減少症を呈する方の占める割合が多く、骨減少症の時期から治療が必要であるといわれている。そこで図1のよ

Osteoporosis～Recommended Medicines and Treatment Duration～

Masahide OHMICH

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka

Key words : Osteoporosis・BMD・Biochemical markers of bone remodeling・
Raloxifene・Bisphosphonate

うな治療開始基準が2006年のガイドラインで取り決められた。脆弱性骨折がある場合は50歳以上で、脆弱性骨折がなくてもBMDがYAM70%未満であれば、さらにBMDがYAM70~80%でも閉経後女性であれば治療開始基準になっている。なお、骨代謝マーカーを治療開始の基準に取り入れるには、今後のエビデンスの集積を待つ必要があるといわれている。

効果判定は図2のように骨代謝マーカーを用いて行う。

閉経後骨粗鬆症

閉経時に骨代謝が高回転になり骨吸収が骨形成を上回り著しい骨量減少をきたすのがその病態である。閉経後しだいに椎体骨折のリスクが高くなり、65歳くらいより大腿骨頸部骨折のリスクが高くなる(図3)。この椎体骨折と大腿骨頸部骨折の死亡の相対リスクが高いので、その管理が重要である。

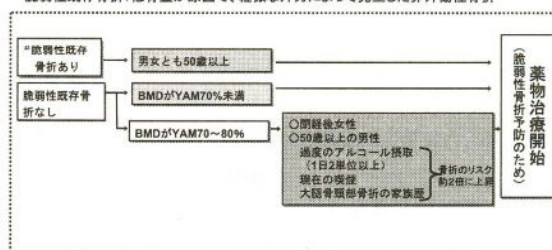
治療

1) 女性ホルモン：図4のようにホルモン補充療法(HRT)の大規模臨床試験であるWomen's Health Initiative(WHI)でも大腿骨骨折の発症を有意に下げることが明らかになった¹⁾²⁾。結合型エストロゲンに関しては、グレードAの骨密度増加・椎体骨折予防・非椎体骨折予防効果があるが、わ

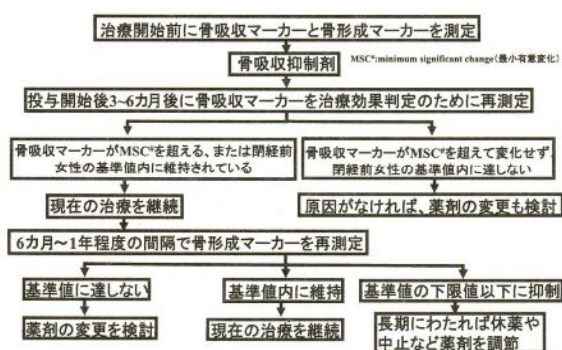
が国では骨粗鬆症に対する保険適応がない。保険適応があるエストリオール、 17β エストラジオールはエビデンスが極めて少ないため、総合評価はグレードCとなった。

2) ラロキシフェン：5年以上HRTで乳癌のリスクが高くなるといわれている。ラロキシフェンはエストロゲン受容体に結合するにもかかわらずエストロゲンと異なる組織選択的作用を発現する。ラロキシフェンは乳腺においてはエストロゲン受容体に結合後コリプレッサーをリクルートし標的遺伝子の転写活性を抑制し、エストロゲンアンタゴニスト作用を示す。実際、3つの大規模臨床試験(MORE, RUTH, STAR)でもラロキシフェンに

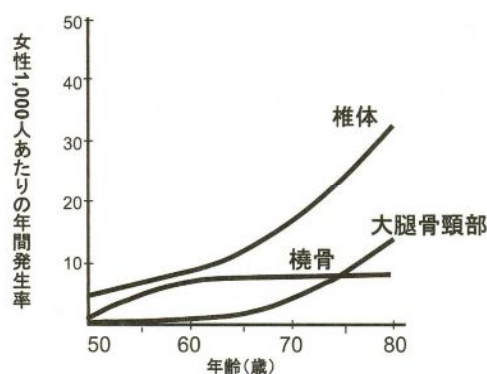
※脆弱性骨折：低骨量が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折



(図1) 薬物治療開始基準



(図2) 骨代謝マーカーを用いた治療効果判定



(図3) 骨粗鬆症における骨折発生率の年齢推移

より有意に乳癌の発症が抑制されている(図5)。一方、骨においてはエストロゲン受容体に結合後コアクチペーターをリクルートし標的遺伝子の転写活性を促進し、エストロゲンアゴニスト作用を示す。骨に対する作用としてグレードAの骨密度増加・椎体骨折予防効果がある。しかしながら、非椎体骨折予防効果のメタアナリシスはなくグレードBとなっている。CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) studyの結果4年間のラロキシフェンの投与を中断すると腰椎BMDが低下し、再開すると再上昇し、7年間安全にラロキシフェンの投与できることが報告された³⁾(図6)。

3) ビスフォスフォネート：アレンドロネート[®]、リセドロネート[®]ともグレードAの骨密度増加・椎体骨折予防・非椎体骨折予防効果があり、総合評価はグレードAである。閉経後骨粗鬆症へアレンドロネート[®]が10年間腰椎BMDを増加させ、安全に投与できることが報告された⁴⁾(図7)。

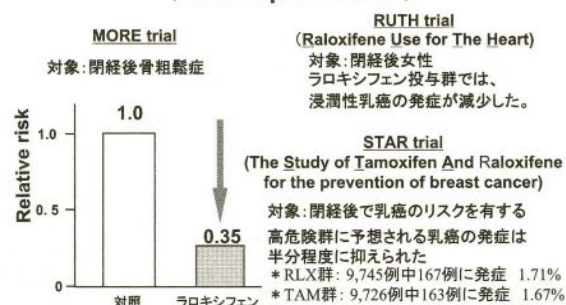
4) 活性型ビタミンD3：小腸からのカルシウム吸収を促すこと、および高齢者の転倒頻度を減少させるメタアナリシスの結果が出ている。骨においては骨密度増加・椎体骨折予防・非椎体骨折予防効果があり、総合評価はグレードBである。

活性型ビタミンD3とアレンドロネート[®]の併用効果を調べたALFA Studyでは、活性型ビタミンD3とアレンドロネート[®]を2年間併用投与すると有意に新規骨折(椎体・非椎体)発生数が低下した。また、活性型ビタミンD3と

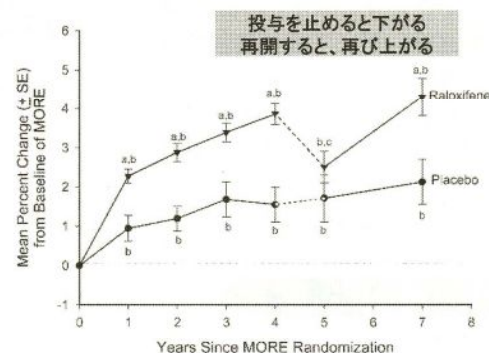
	HRT (CEE 0.625 mg, MPA 2.5 mg)	ERT (CEE 0.625 mg)
大腿骨骨折:	0.45~0.98 ↓	0.41~0.91 ↓

(図4) Women's Health Initiative(WHI)

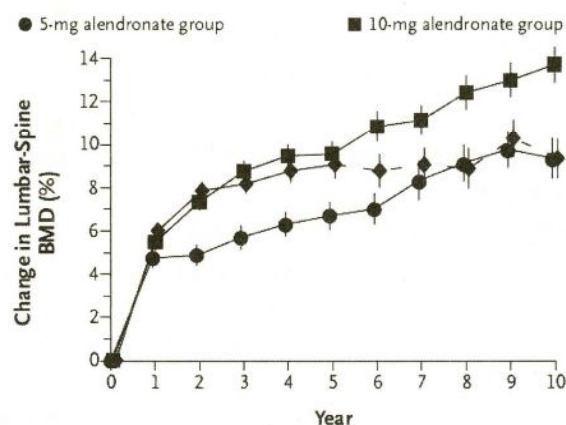
乳癌の化学予防 (Chemoprevention)



(図5) 乳癌化学予防としてのラロキシフェン



(図6) CORE trial



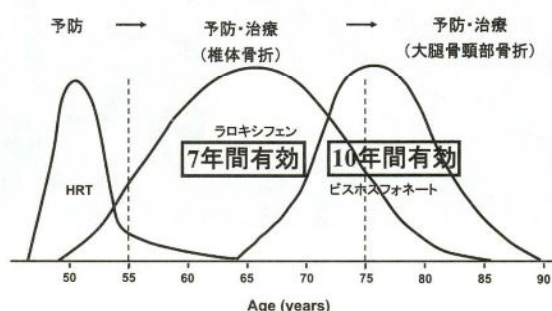
(図7) アレンドロネート[®]の有効期間

ラロキシフェンを併用するとBMDがより増加するという報告もある。

閉経後骨粗鬆症の 治療方針(図8)

閉経直後の更年期症状が生じる間はHRTを投与するが、5年以上のHRTで乳癌のリスクが高くなるといわれているので注意が必要である。その後椎体骨折のリスクが高くなる頃から予防効果のあるラロキシフェンの投与を考慮する。ラロキシ

フェンは7年間安全に投与できる。65歳以上になれば非椎体骨折のリスクが高くなり、その予防効果があるビスホスフォネートの投与を考慮する。アレンドロネート[®]は10年間安全に投与できる。なお、血中・尿中のカルシウムを測定し、カルシウム剤および活性型ビタミンD3を適宜投与する。



(図8) 閉経後骨粗鬆症の管理方針

総 括

- ①骨代謝マーカーは、治療薬の効果を評価する必須の手段である。
- ②BMDの増加はラロキシフェンの治療7年後、およびアレンドロネート[®]の治療10年後も維持された。
- ③ラロキシフェンは、乳癌のリスクのある方にも適している。
- ④活性型ビタミンD3は、転倒頻度の高い高齢者への使用が推奨され、併用投与の有効性も期待される。

《参考文献》

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321—333
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 29: 1701—1712
3. Continuing Outcomes Relevant to Evista(CORE) Investigators. Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista(CORE) Study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1514—1524
4. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med 2004; 350: 1189—1199