



(11) クリニカルカンファレンス(9)：更年期医療における問題点を克服する

1) 骨粗鬆症治療薬の選択

座長：東京医科歯科大学教授

麻生 武志

新潟市民病院

部長

倉林 工

国際医療福祉大学教授

五来 逸雄

はじめに

更年期医療の究極の目標は、「高齢者になってもぴんぴんと健康で長生きし、ころりと大往生する(ぴんぴんころり(PPK))」ような健康管理を行うことである。閉経後骨粗鬆症は更年期医療における重点疾患の一つであり、そのために産婦人科医として骨粗鬆症にどのように取り組むか、特に近年数多く登場した薬物療法をどのように選択するかを中心に解説する。

骨粗鬆症の診断と治療の開始

骨粗鬆症の診断は、まずX線写真で脆弱性骨折があれば骨粗鬆症、なくても骨密度が若年成人女性平均(YAM)の70%未満なら骨粗鬆症、70~80%未満なら骨量減少となる(原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版))。Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)法による腰椎骨密度測定が基本であるが、椎体骨折があれば大腿骨頸部、これらの部位の測定が困難ならば、橈骨、第2中指骨、踵骨でも可能である。

骨粗鬆症の診断がつけば、早期に薬物療法が必要である。骨量減少レベルの場合、食事・運動等のライフスタイルの指導を行い、半年から1年ごとに骨密度を再検する。年3%以上の骨密度の急速減少を示す場合や、ハイリスク女性(腰痛、骨粗鬆症の家族歴、やせ、副腎皮質ステロイド内服、甲状腺機能異常など)には薬物療法をすすめる。また更年期障害のある女性はHRTを開始する。

現在のところ、骨量減少の薬物療法の適否についてはグレーゾーンである。米国で行われたNORA研究では、一年以内の新規骨折発生率には末梢骨骨密度依存性があるが、発生数でみると骨粗鬆症のカットオフ値である成人の-2.5SDよりも高い骨密度領域、すなわち骨量減少や正常レベルの女性に全骨折の82%が発生した¹⁾。

The Choice of Drugs for Osteoporosis

Takumi KURABAYASHI

Obstetrics & Gynecology, Niigata City General Hospital, Niigata

Key words : Osteoporosis · Estrogen · Bisphosphonate · Raloxifene · Vitamin D

(表1) 骨粗鬆症治療薬のエビデンス (文献5より改変引用)

薬剤	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨頸部骨折
エストロゲン	A	A	A	A
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
エチドロネート	A	B	D	D
ラロキシフェン	A	A	—	—
カルシトリオール	C	C	C	—
アルファカルシドール	C	C	—	D
カルシウム	A	B	B	D
カルシウム+ビタミンD	A	—	A	A
イブリフラボン	B	—	—	—
メナテトレノン	B	B	—	—
カルシトニン(点鼻薬)	A	C	C	D

〔本邦で骨粗鬆症治療薬として承認されている薬剤を抽出〕

A: 十分な検出力がある1つ以上のRCTでエビデンスあり B: より小規模で限定的なRCTでエビデンスあり. C: RCTで結果が一定ではない. D: 観察研究でポジティブな成績がある.

—: 有効性が確立していない, または, 検討されていない.

カルシウム摂取の重要性

治療の第一歩は、まずカルシウム摂取を増やすことにある。我々は過去10年間にわたり、新潟県紫雲寺町においてDXA搭載骨密度検診車「いきいき号」を用いて、骨密度検診と、乳製品からのカルシウム摂取量(初回1日平均約200mg)の変化を調査研究した。45～60歳の閉経後女性について、調査開始3年後にはカルシウム摂取が100mg増えた群では骨密度がほとんど変化しなかったが、カルシウム摂取不変群(−29～+99mg)あるいは低下群(−30mg以下)では明らかに低下した²⁾。また、調査開始1～5年後の乳製品からのカルシウム摂取を調査すると、20～40歳代の閉経前女性は調査開始5年後でも1日のカルシウム摂取が50mg程度増加し継続していたが、周閉経期や閉経後女性では、1～3年目は15～20mg増加したものの、5年経つと初回のカルシウム量に戻ってしまった³⁾。

各種骨粗鬆症治療薬

(1) エストロゲン

WHI研究では、HRTによる心血管系疾患、脳卒中、血栓症、乳がんの増加が指摘され警鐘をならす結果となったため、HRTは閉経後骨粗鬆症治療の第1選択薬ではなくなった。しかし本研究では、HRTが大腿骨や腰椎骨折を2/3にすることが証明された⁴⁾。2003年に報告されたWHO technical reportでは、エストロゲンは骨密度のみでなくすべての骨折予防について、十分なエビデンスのあるA評価である(表1)⁵⁾。すなわち、更年期障害等でHRTを必要とし、かつ骨粗鬆症のある女性に対して、乳癌や子宮体癌に注意しつつ適切に使用すれば、HRTは現在でも有効な骨粗鬆症治療薬である。

(2) ビスフォスフォネート

強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートのうちアレンドロネートとリセドロ

ネートは、WHO technical report の全項目に A 評価であり、骨折予防のエビデンスが多数報告されている。閉経後骨粗鬆症女性にリセドロネートを3年間投与した HIP 研究では、大腿骨骨折を約40%減少した⁶⁾。またアレンドロネートに関する FIT 研究でも、年齢にかかわらず大腿骨、脊椎、手首の骨折を、40%減少した⁷⁾。アレンドロネートの長期投与について、10年間の投与に伴い腰椎骨密度の増加が認められ、5年で中止すると腰椎骨密度はそのまま維持される報告がある⁸⁾。さらに、最近の骨粗鬆症治療は骨折の予防のみでなく、QOL の改善にも注目されてきた。リセドロネート治療は、QOL スコア SF36において日常役割機能や体の痛み等の改善にも寄与していることが示された⁹⁾。アレンドロネートはこれまでの連日投与に加え、2006年秋頃には週1回投与の錠剤が発売される予定であり、コンプライアンスの改善も期待される。

(3) ラロキシフェン

Selective estrogen receptor modulator (SERM) のひとつであるラロキシフェンも閉経後骨粗鬆症治療薬の第1選択の骨吸収阻害薬である。WHO technical report では、骨密度と椎体骨折の予防効果は A 評価であるが、非椎体および大腿骨頸部骨折についてはまだ有効性が確立していない状態であった。ラロキシフェンとアレンドロネートのランダム化二重盲検試験比較を行った EVA 研究によると、骨密度の変化は腰椎・大腿骨ともラロキシフェンに比べアレンドロネートのほうが明らかに高値であったが、骨折率は腰椎・大腿骨ともに両者間に有意差はなかった¹⁰⁾。2000年の NIH コンセンサスステートメントでは、骨強度は単に骨密度に依存するのではなく骨質も重要な要因であると述べている。すなわち、骨密度の増加傾向の少ないラロキシフェンがアレンドロネートと同等の骨強度を示したとすれば、ラロキシフェンが骨質の改善に寄与したと考えられる。またラロキシフェンは、骨以外の作用も期待できることが特徴である。LDL コレステロールを低下させ、HRT と異なりハイリスク群の心血管系イベントや脳血管イベントを増やさず¹¹⁾、HRT の問題点である乳癌や子宮内膜肥厚を抑制する。ただし、まれであるが静脈血栓塞栓症や下肢痙攣が増えることには注意が必要である。現在の閉経後骨粗鬆症治療の第一選択薬であるビスフォスフォネートとラロキシフェンの違いは表2のようにまとめられる。

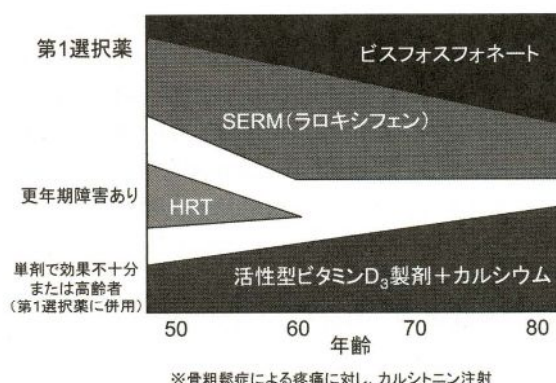
(4) ビタミン D3 製剤

腸管からのカルシウム吸収促進剤のビタミン D3 製剤は、単剤では骨粗鬆症治療薬としてのエビデンスに乏しく、カルシウムと天然型ビタミン D の併用では骨粗鬆症治療の効果が示されている。WHI 研究のサブ解析を行った報告では、1,000mg のカルシウムと400 IU のビタミン D を補充した群は、プラセボ群に比べ有意に大腿骨骨密度が高値であったが、腰椎骨密度やすべての部位の骨折率について差を認めなかった¹²⁾。最近ビタミン D が転倒防止に効果があるという報告が散見され、その理由としてビタミン D が筋力向上

(表2) ビスフォスフォネートとラロキシフェンの比較

	ビスフォスフォネート	ラロキシフェン
長所	・大腿骨頸部骨折抑制作用 ・既存骨折のある骨粗鬆症に有効	・脂質代謝改善作用 ・乳癌発症抑制 ・服用時間に制限無し
短所	・消化器系副作用の発症 ・早朝内服	・大腿骨頸部骨折抑制作用弱い? ・血栓症、血栓性静脈炎、下肢痙攣のリスク ・更年期症状(ほてり)の増強?
選択	既存骨折あり 主に骨折予防に期待	既存骨折なし 骨以外の作用にも期待

に寄与している可能性がある¹³⁾。Mizunuma et al. は、閉経後骨粗鬆症、骨量減少の女性に対し低用量HRTにアルファカルシドールを併用し、単剤に比べ有意な骨密度増加効果を認めている¹⁴⁾。また五来らは、閉経後骨粗鬆症、骨量減少の女性にビタミンD₃単独、ラロキシフェン単独、ラロキシフェン+ビタミンD併用の3群で比べたところ、ラロキシフェン単独、ラロキシフェン+ビタミンD併用の骨密度では基準値から有意に上昇し、群間に有意差はないものの併用群の骨密度変化率が最も高値を示した。



（図1） 閉経後骨粗鬆症治療薬の選択

閉経後骨粗鬆症の選択(まとめ)

現在までのエビデンスから、閉経後骨粗鬆症の選択について図1のようにまとめられる。すなわち、ビスフォスフォネートとラロキシフェンが第1選択薬であり、閉経直後はラロキシフェンの選択の可能性が高いが、70歳を過ぎて骨折のリスクが高くなるとビスフォスフォネートの選択の可能性が高くなると思われる。また閉経直後で更年期障害がある場合には、副作用に注意しつつHRTの選択もありえる。また単剤で効果のない場合や腸管からのカルシウム吸収能の低下した高齢者では、第1選択薬に活性型ビタミンD₃製剤とカルシウムの併用も試みるべき治療法と考える。

おわりに

近年、骨粗鬆症治療薬として新たな有効な薬が臨床現場に導入されエビデンスが蓄積されつつある。積極的な骨密度検診と、患者の病状に合わせた適切な薬物療法が必要である。

《参考文献》

1. Siris ES, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1108—1112
2. 倉林 工, 他. 骨密度健診による日常生活改善効果と骨密度増加効果の検討. Osteoporosis Japan 1999 ; 7 : 577—581
3. Kurabayashi T, et al. Effect of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphism on the relationship between dietary calcium and bone mineral density in Japanese women. J Bone Miner Metab 2004 ; 22 : 139—147
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigation. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002 ; 288 : 321—333
5. WHO scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. WHO technical report series 2003 ; 921 : 96—107
6. McClung MR, et al. Effect of rosedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001 ; 344 : 333—340