

骨粗鬆症に対する Bisphosphonates (Clinical Therapeutics) NEJM, Nov. 18. 2010

著者: Murray J. Favus, M.D. シカゴ大学医学部

西伊豆病院早朝カンファランス 仲田和正

先週までの 2 週間、当院に東京北社会保険病院の南郷栄秀先生が研修に来られました。

こちらが教えるどころか逆に大いに勉強させてもらいました。

南郷先生は日本の EBM 教育の第 1 人者です。

SPELL という先生のホームページに、今までの研究成果がまとめられています。

<http://spell.umin.jp/>

(南郷栄秀先生の EBM 教育のホームページ SPELL、素晴らしいです)

南郷先生は骨粗鬆症に対する bisphosphonate の大規模トライアルを詳細に検討されており、その結論は以下の通りです。

一言で言うと「ビス剤は 3 年以上使用すべきでない」とのことです。

- ・ビス剤は骨粗鬆症の治療に一定の効果がある。
- ・骨折既往のある高リスク患者で椎体骨折、大腿骨頸部骨折に効果がある。
- ・骨折既往のない患者でビス剤は椎体骨折に有効。
- ・骨折既往のない患者でビス剤は大腿骨頸部骨折に無効である。
- ・ビス開始 1 年は効果なく 2 年目、3 年目で効果あり。
- ・ビス剤 3 年以上で却って骨折が増える。
- ・ビス剤は 3 年以上使用すべきでない！

以前、NEJM、2008 年 3 月 20 日号に alendronate (ボナロン、フォサマック)

長期投与後に起こった大腿骨転子下骨折 9 例、大腿骨骨幹部骨折 3 例の報告がありました (TFC080323009)。

骨大理石病という病気があります。破骨細胞不全によるもので、骨皮質骨が非常に厚くなるにも関わらずチョークのように簡単に骨折を起こす疾患です。トドも皮質骨が大変厚いと言われています。ビス剤は破骨細胞機能を障害するものです。

トドと言えば、昔、長女が幼稚園の頃、一緒に水族館に行ったところトドがいたので、「ねえ、みーちゃん、あのトド、何だか(体形が)ママに似てない?」と聞いたところ「ぜーんぜん似てない。ママの方がよっぽど怖い」と真顔で申しておりました。

骨の強さは骨量のみでなく骨の質が重要です。

南郷先生のお話では骨のコラーゲン同士の架橋がビス剤により、AGEs (advanced glycation end products) に変化する為に骨のしなやかさが失われチョークのようになるのだそうです。

たまたま、NEJM の今週号 (Nov.18,2010) の Clinical Therapeutics が「骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート: Bisphosphonates for Osteoporosis」でした。手に取るのももどかしく読んでみました。

こういう NEJM や the Lancet の総説を「Narrative Review」というのだそうです。論文で最も信頼が置けるのが大規模 random control trial です。NEJM、the Lancet の総説は当代世界一流のドクター達が執筆していますが random trial を全て分析しているわけではないし私見も当然入って来ます。

今回の総説を書いているのはシカゴ大学医学部の Murray J.Favus というドクターです。このドクターは CVS Caremark 社 (マツモトキヨシみたいな米国の薬販売チェーン) と Amgen 社 (エリスロポエチン、エンブレルの製薬会社) からコンサルト料をもらっている (総説の文末に書いてある) ので、その分、割り引いて読む必要があります。この論文の最重要点は「ビス投与後 5 年で中止も考えよ！」です。

骨粗鬆症で一番多いのはエストロゲン減少によるものですが二次性骨粗鬆症を否定せよとのことです。二次性とは VD 欠乏 (25hydroxyvitaminD を計測します。SRL で測れます)、副甲状腺機能亢進症 (Ca 測定、PTH 測定します)、高 Ca 尿症、甲状腺機能亢進症、骨髄腫、Celiac 病などです。甲状腺機能亢進は考えたことなかったなあと思いました。

大腿骨頸部骨折で 50% が歩行障害、25% が独立生活不能になり、頸部骨折後 3 カ月以内は死亡率が 5 倍から 8 倍にもなるとのこと。これはムンテラに使えるなと思いました。

閉経で何が起こるのかというと RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) が増えるのだそうです。RANKL は破骨細胞表面の RANK に結合して破骨細胞を活性化し骨吸収が始まり骨粗鬆症となります。なお閉経の定義は無月経が 12 カ月続くことであり、無月経が 3 カ月続くと impending (切迫) だそうです。

今まで、ビス剤はどれも似たようなものだろうと思ってましたが、そうではありませんでした。どのビス剤も椎体骨骨折には有効なのですが、大腿骨頸部骨折に有効なのは alendronate (フォサマック、ボナロン) と risedronate (ベネット、アクトネル) のみです。

ダイドロネルとアレディアの頸部骨折予防効果は確認されていないのだそうです。骨粗鬆症で最も ADL を障害するのは何と言っても頸部骨折ですから何としても頸部骨折を予防できる薬にしたいところです。本日当直ですがまた頸部骨折が入院してきました。

また小生、閉経後骨粗鬆症に SERM(エビスタ)を使用しておりますが、エビスタは椎体骨骨折は予防しますが大腿骨頸部骨折予防効果はないのだそうです。

またカルシトニンの椎体骨骨折予防効果はわずかだし頸部骨折予防効果はないとのことでした。

FRAX は WHO により開発されたツールで今後 10 年の頸部骨折、その他の骨粗鬆症による大骨折を予測できます。

以下に FRAX 計算のサイトを貼っておきます。

骨密度が分からなくても予測できますので皆様も自分の骨折を予測してみたいかたがでしょう。

小生の今後 10 年間の大腿骨頸部骨折発生の可能性は 0.5%、大骨折発生は 4.1%でした。

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=jp>

(WHO の FRAX 計算サイト)

この著者によると患者を FRAX で計算し頸部骨折 3%、大骨折 20%を超えたら治療を開始するそうです。

ビス禁忌はアレルギー、Cr clearance<35ml/分、VD 欠、低 Ca、嚥下困難、食道疾患です。

小生、ビス剤投与前に VD(25OHvitaminD)は測定したことがありませんでした。

また、ビス投与前に腎障害(Cr クリアランス < 35ml/分)も余り考えたことがなかったので深く反省です。

クレアチンクリアランスの予測式のサイトは以下の通りです。

http://www.ne.jp/asahi/akira/imakura/Creatinine_Clearance.htm

(クレアチンクリアランス予測式)

ビス剤投与後 5 年経って骨粗鬆症がひどくなければビス剤中止を考慮します。

ビス剤長期投与で非定型的大腿骨骨折(転子下骨折、骨幹部骨折)が起こる可能性があるからです。

無論骨粗鬆症がない患者にビス剤は決して予防投与してはなりません。

顎骨壊死の 95%はゾメタ、アレディア静注の 10 回以上投与例だそうです。

今まで、ビス剤投与していればカルシウム製剤や VD は要らないのかと思ってましたがカルシウムは 1200mg/日以上摂り、VD は 25OHvitaminD が低値なら補充するそうです。

この筆者がどのように患者をフォローしているかという、ビス剤開始後 3、6 か月で骨代謝マーカー (CTX、osteocalcin)測定、1 年、3 年、5 年で骨密度測定し、5 年でビス剤中止を考慮するそうです。

NEJM 総説「骨粗鬆症に対するビス剤」要点は以下の 23 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

NEJM 総説「骨粗鬆症に対するビス剤」要点

1. 骨粗鬆症の最大の原因はエストロゲン減少。
2. 二次性骨粗鬆症を否定せよ。
3. 二次性は VD 欠乏、副甲状腺機能亢進、Celiac 病、高 Ca 尿症、甲状腺機能亢進、骨髄腫。
4. 大腿骨頸部骨折で 50% が歩行障害、25% が独立生活不能になる。
5. 大腿骨頸部骨折後 3 カ月内は死亡率 5 倍から 8 倍になる。

6. 閉経でエストロゲン減少は RANKL を増加させる。
7. RANKL は破骨細胞表面の RANK に結合し破骨細胞活性化、骨吸収起る。
8. ビス剤は破骨細胞に入り骨との接着を阻害する。
9. alendronate(フォサマック、ボナロン)は椎体骨、大腿骨頸部骨折予防有用。
10. risedronate(ベネット、アクトネル)も椎体骨、大腿骨頸部骨折予防に有用。

11. ダイドロネルとアレディアの頸部骨折予防効果は確認されていない。
12. DXA の T score - 2.5 以下 (YAM の 70%) は骨粗鬆症で治療開始。
13. 治療決定に FRAX 有用 (www.sheffield.ac.uk/FRAX/)
14. FRAX で頸部骨折予測 3%、それ以外の大骨折 20% で治療開始。
15. SERM(エビスタ)は頸部骨折予防効果はない。

16. カルシトニンの椎体骨骨折予防効果は限られ頸部骨折予防効果はない。
17. ビス禁忌はアレルギー、Cr clearance<35ml/分、VD 欠、低 Ca、嚥下困難、食道疾患。
18. 筆者は 3、6 か月で骨代謝マーカー測定、1 年、3 年、5 年で骨密度。
19. 5 年で骨粗鬆症ひどくなければ中止も考慮。
20. 顎骨壊死の 95% はゾメタ、アレディアの 10 回以上投与例。

21. ビス剤長期投与で大腿骨転子下骨折、骨幹部骨折起ることあり。
22. DXA で Tscore - 1.5 以上は治療すべきでない。
23. ビス剤に加え Ca1200mg/日以上摂取、25OHvitaminD 不足なら補充。

骨粗鬆症に対する Bisphosphonates (Clinical Therapeutics) NEJM, Nov. 18, 2010

著者: Murray J. Favus, M.D. シカゴ大学医学部

西伊豆病院早朝カンファランス 仲田和正

症例

67歳女性が骨粗鬆症と進行性の骨減少で紹介された。

1年前に HRT (Hormone-replacement therapy) を中断している。

以後、腰部正中の腰痛と 3.8cm の身長短縮があった。

DXA (Dual x-ray absorptiometry) では T score は腰椎で - 3.1、

大腿骨頸部で - 2.8 であり骨粗鬆症である (T score - 2.5 が若年成人平均

の 70% に相当しこれ以下が骨粗鬆症)。1年後、腰椎骨密度は 5.4% 減少し

第 11 胸椎圧迫骨折が起こった。血液、尿検査では二次性骨粗鬆症は否定された。

椎体骨骨折予防のため経口 bisphosphonate 投与が勧められた。

1. The Clinical Problem

骨粗鬆症の最も多い原因は閉経期のエストロゲン減少であるが、二次性骨粗鬆症も否定しなければならぬ。

< 二次性骨粗鬆症の原因 >

- ・ビタミン D 欠乏: 血清 25hydroxyvitaminD 測れ。
- ・Primary hyperparathyroidism: 血清 Ca、PTH 測れ。
- ・Celiac disease: 血清 tissue glutaminase、total IgA、gliadin 測定。
- ・Idiopathic hypercalciuria: Ca のサブリを中止し 24 時間尿中 Ca 排泄量測定。
- ・Hyperthyroidism: 血清 thyrotropin、thyroxine 測定。
- ・Myeloma: 血清・尿免疫電気泳動

米国では骨粗鬆症 (osteoporosis) 患者は 1000 万人、骨減少症 (osteopenia)

患者は 3300 万人いると推定される。

これにより年間 200 万件の骨折があり、30 万人が大腿骨頸部骨折、

54 万 7 千人が椎体骨骨折、13 万 5 千人が骨盤骨折を起こしている。

骨粗鬆症により閉経後白人の 40% が、最低 1 ヶ所骨折の生涯リスクを負っている。

特に大腿骨頸部骨折は高い死亡率 (mortality) と ADL 低下 (morbidity) を起こす。

大腿骨頸部骨折患者の 50% 近くまでが歩行障害、25% は独立生活ができなくなる。

男性、女性とも大腿骨頸部骨折後 3 カ月は原因が何であれ死亡率が 5 倍から 8 倍になる。

2. 病態生理と治療効果

閉経によりエストロゲンが減少すると、骨髄間質細胞と骨芽細胞から RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) が産生される。RANKL は破骨細胞表面の RANK (receptor nuclear factor κ B) に結合する。これにより破骨細胞の増殖、分化、成熟が始まる。

この為骨の turnover が加速し骨吸収窩 (resorption pits) の深さと数が増加する。破骨細胞により骨梁が断裂し、骨芽細胞による骨埋め戻しが間に合わず骨減少が起こる。Bisphosphonate は骨吸収を抑制する。

Bisphosphonate の分子構造 (P-C-P) は天然の pyrophosphate (P-O-P) と似ているが、C から二つの側鎖 (R1、R2) が出る。R1 が骨との親和性を決め R2 が抗骨吸収性を決める。Alendronate (フォサマック、ボナロン、オンクラスト、テイロック)、risedronate (ベネット、アクトネル)、zoledronate (ゾメタ) の R2 鎖は N (窒素) を含み抗骨吸収性、抗骨折性を持つ。

側鎖により bisphosphonate の性質 (骨との結合力、骨内分布、治療終了後の骨内遺残時間) が決まる。

骨内では bisphosphonate は hydroxyapatite mineral phase として存在し、骨吸収されているエリアではその濃度は 8 倍にもなる。

N 含有 bisphosphonate は破骨細胞に入り FPPS (farnesyl pyrophosphate synthase) を阻害する。これは mevalonate-to-cholesterol pathway の酵素である。

FPPS 阻害により破骨細胞波状縁 (ruffled border) での GTPase (guanosine triphosphatases) の isoprenylation が阻害され破骨細胞が骨に接着できなくなる。

3. Clinical Evidence

骨粗鬆症治療の phase3 trials で重要なトライアルが 3 つある。これらのトライアルの 1 次エンドポイントは骨折減少であり、2 次エンドポイントは腰椎骨密度上昇と骨代謝マーカー減少である。

(1) The Fracture Intervention Trial (FIT)

このトライアルでは 2027 人の大腿骨頸部骨密度が低くて最低 1 ヶ所椎体骨折のある閉経後女性を、プラセボと alendronate (フォサマック、ボナロン) に割り振った。

Alendronate 投与量は最初の 24 カ月が 5mg (日本の投与量はフォサマック、ボナロンは 5mg/日または 35mg/週)、次の 12 カ月が 10mg である。

36 か月後、プラセボ内服の 15.0%、alendronate 内服の 8.0%で 1ヶ所または 2 か所の椎体骨骨折が起こった ($p = 0.001$)。大腿骨頸部骨折はプラセボで 2.1%、alendronate 群で 1.1%だった ($p = 0.05$)。

(2) The Vertebral Efficacy with Risedronate Trial (VERT)

このトライアルでは、最低 1ヶ所の椎体骨骨折があるか、DXA で椎体骨 T score が - 2.0 未満の閉経後婦人 2458 人を、プラセボと risedronate (ベネット、アクトネル:日本では 2.5mg/日または 17.5mg/週) 2.5mg または 5.0mg/日投与群の 3 つに分けた。トライアル途中で 2.5mg は 5.0mg に比し効果不十分であることがわかったので 2.5mg 群は中止した。

3 年後、risedronate (ベネット、アクトネル) 5mg 投与群で椎体骨骨折は 11.3%、プラセボ群で 16.3% ($p = 0.003$) であった。引き続き行われた。スタディで risedronate は、大腿骨頸部骨折にも有効であることがわかった。

(3) The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly trial (Horizon)

このトライアルでは椎体骨骨折のある T score が - 2.5 または - 1.5 未満の 7765 人の閉経後婦人で、zoledronic acid (ゾメタ) 5mg を 0 カ月、12 カ月後、24 カ月後に投与し、プラセボと比較した。36 カ月後、新たな椎体骨骨折は zoledronic acid 群で 3.3%、プラセボ群で 10.9% ($p < 0.001$) であった。大腿骨頸部骨折は zoledronic acid 群で 52 例 1.4%、プラセボ群で 88 例 2.5%起こった ($p < 0.001$)。

その他の bisphosphonate 薬の ibandronate、clodronate、etidronate (ガイドロネル) でのランダムトライアル(プラセボと比較)では、椎体骨骨折の減少は見られるが大腿骨頸部骨折減少までは確認されなかった。

従って大腿骨頸部骨折を予防できるかどうかは現在のところわからない。

Pamidronate (アレディア) は大腿骨頸部骨折発生のプラセボと比較したランダムトライアルが行われていない。

4 . Clinical Use

骨粗鬆症 (osteoporosis) の WHO の定義は、DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) Scan で T-score (偏差値) が - 2.5 未満 (YAM: 若年成人平均の 70% に相当) である。

T-score が - 2.5 未満なら長期の骨折予防策を講じるべきである。

一方、骨減少症 (osteopenia) は T score (偏差値) が - 1.0 から - 2.5 までである。

膨大な数の骨減少症の患者を治療するかどうかの決定は難しい。

骨減少症の閉経後患者でも骨折は多い。これらの患者では骨密度とは独立したリスク因子により骨折していると思われる。

著者は治療決定に WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX: www.sheffield.ac.uk/FRAX)を用いている。

これは骨密度とともにリスク因子を計算し今後 10 年間の骨折可能性を予測するものである。筆者は FRAX で大腿骨頸部骨折の可能性が 3%、骨粗鬆症による大骨折が 20%を超えたら薬物療法を開始している。

また筆者は、患者のライフスタイルも考慮し、スポーツ(テニス、サイクリング、スキー、ランニング)をしている老人は骨折リスクが高いので薬物療法を開始する。

治療開始に当たり考慮すべきは大腿骨頸部骨折のリスクである。

FDA で認可された治療はすべて椎体骨骨折には効果がある。

しかし大腿骨頸部骨折予防にはすべてが効果があるわけではない。

大腿骨頸部の骨濃度が低い場合、著者は大腿骨頸部骨折予防効果がトリアルで実証された薬剤を使用している。

だから経口摂取が可能なら alendronate (フォサマック、ボナロン)または risedronate(ベネット、アクトネル)を選択する。

経口摂取が出来ない場合は zoledronic acid(ゾメタ)の静注を行う。

Ibandronate 静注の大腿骨頸部骨折減少効果は確認されていない。

Bisphosphonates の代替薬としては teriparatide (parathyroid hormone)があるが、PTH は椎体骨骨折を減少させるが大腿骨頸部骨折を減らさない。

また PTH は高価であり毎日の注射が必要である。

Estrogen は椎体骨骨折を減少させるが乳がん、心血管疾患を増加させる。

Raloxifene(エビスタ)は selective estrogen receptor modulator (SERM)であり椎体骨骨折を 40 から 49%減少させるが非椎体骨の骨折リスクは減少しない。

カルシトニンは経鼻スプレーで投与するが、椎体骨骨折予防効果は限られており大腿骨頸部骨折予防効果はない。

Bisphosphonate は夜間絶食の後週 1 回投与する。

Alendronate(フォサマック、ボナロン)は 70mg/週(日本では 35mg/週)、

risedronate (ベネット、アクトネル)は 35mg/週(日本では 17.5mg/週)投与する。

月 1 回の場合は ibandronate (日本にはない) は 150mg、risedronate は 150mg (ベネット、アクトネル: 日本では月 1 回投与はされていない) である。

錠剤は 180ml から 240ml の水で飲み下し最低 30 分は臥位にならない。

胃食道逆流を防ぐためである。吸収促進のため、水以外の飲料、食事、薬は最低 30 分から 45 分は摂らない。

Bisphosphonate の静注製剤としては ibandronate (日本にはない) を 3 カ月毎 3mg、zoledronic acid (ゾメタ: 日本ではガン、骨髄腫のみの適応) を 12 カ月毎 5mg 投与する。

経口または静注 bisphosphonate が禁忌となるのは、アレルギーがあるとき、クレアチンクリアランスが 35ml/分以下の時 ($Ccr = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / 72 \times \text{血清クレアチニン}$ 、女性はこれを 0.85 倍する)、VD 欠乏 (血清 25hydroxyvitaminD が 30ng/ml 以上あること)、骨軟化症 (VD 欠乏または mineralization 減少)、低カルシウム血症。

経口 bisphosphonate は嚥下困難や食道疾患 (achalasia、食毒静脈瘤、重症胃食道逆流) があるときは禁忌である。ビス剤と他の薬剤との相互反応は知られていない。

筆者はビス剤投与後、1 カ月で再診させ、以後 3 カ月、6 か月、12 カ月でフォローしている。3 カ月と 6 カ月で、osteocalcin や CTX (C-terminal telopeptide of type 1 collagen) などの骨代謝マーカーを測定している。

1 年後、2 年後に DXA による骨密度測定を行っている。

骨密度が増加しないのは問題ないが、減少する場合は再評価が必要である。

服薬 12 カ月以後、骨量減少、新たな骨折発生、骨代謝マーカー高値の場合は、患者の服薬コンプライアンス不良が疑われる。

キチッと内服しているにも関わらず治療失敗した場合、静注製剤に変更したり teriparatide (PTH 製剤) に変更する。

ビス製剤を何時まで続ければよいのかは分かっていない。

しかし投与後 5 年で中止するか、drug holiday (飲まない日を設ける) を設けることには害はなくむしろ好ましいかもしれない。

特に骨量減少が重度でなければ薬を中止しても骨折を起こす危険は少ないので 1 年か 2 年の drug holiday は好ましい。

2008 年に alendronate のゾロ (generic) が出てコストは月 4 ドルないし 40 ドルの間になった (日本: フォサマック、ボナロンは 5mg 錠 135.1 円、35mg 錠が 805.3 円)。

Risedronate は現在、月 60 ドルから 120 ドルである (日本: ベネット、アクトネルは 2.5mg 錠が 135.5 円、17.5mg 錠が 809 円)。

Zoledronic acid (ゾメタ) は 1 回静注で 1300 ドルである (日本: 4mg/A で 38321 円)。

5. 副作用

Bisphosphonate 静注で急性反応として発熱、筋肉痛、骨痛、疲労感が 20% でみられ、少数ながら経口投与でも見られる。

Alendronate (フォサマック、ボナロン) や risedronate (ベネット、アクトネル) の連日経口投与で糜烂性食道炎 (erosive esophagitis)、食道潰瘍、食道出血が見られることがあるが連日でなければ稀である。

Risedronate の週 1 回や月 1 回投与で胸やけ (heartburn)、胸痛、しゃがれ声、声帯刺激が起こることがある。食道がんとの関連の症例報告があるがまだ実証されていない。

急速静注で一過性の腎障害が起こることがある。

静注には 15 分以上かけること、血中ピーク濃度を下げること、クレアチニンクリアランスが 35ml/分以下では使用すべきでない。

Stage CKD (予測 GFR が 59 から 30ml/分/1.73m² 体表面積) では bisphosphonate を減量する。

日本人の GFR 推算式は

http://nu-lotan.jp/secure/related_info/ckd.html

軽度一過性の低カルシウム血症は静注 bisphosphonate 製剤の稀な合併症であり中止する必要もある。血清 Ca 値が正常に戻れば再開できる。

重度の低 Ca 値は投与禁忌である。

顎骨壊死は長期の bisphosphonate 投与で自然発生することもあれば歯科処置後に起こることもある。壊死顎骨が露出し、難治性粘膜病変、慢性感染が数週から年余に亘って続く。

顎骨壊死の 95% は静注製剤の zoledronic acid (ゾメタ) か pamidronate (アレディア) を 10 回から 12 回投与された患者で起こっている。

bisphosphonate 製剤で大腿骨転子下骨折や大腿骨骨幹部骨折などの非定型的な大腿骨骨折が起こった症例が報告されている。

デンマークの alendronate、zeledronic acid のスタディでは、その関連は否定されたが決定的なものではなく更に調査が必要である。

6. まだよくわからないこと、ガイドライン

最近の retrospective study、症例報告では、ビス剤の長期投与で骨代謝が抑制され骨が脆弱性となり非定型的な大腿骨骨折 (atypical femur fracture) が起こる可能性がある。

骨代謝マーカーでの予測も限られている。

ビス剤の長期投与の prospective study が必要であり、ビス剤の有用性と長期投与のリスクとのバランスが必要である。

また DXA で T score が - 2.5 以下の場合、骨粗鬆症として治療が必要であるが、1.5 以上の場合には骨粗鬆症の証拠がない限り治療すべきでない。

7 . Recommendations

さて冒頭症例に対して・・・

「67 歳女性が骨粗鬆症と進行性の骨減少で紹介された。

1 年前に HRT (Hormone-replacement therapy) を中断している。

以後、腰部正中の腰痛と 3.8cm の身長短縮があった。

DXA (Dual x-ray absorptiometry) では T score は腰椎で - 3.1、大腿骨頸部で - 2.8 であり骨粗鬆症である。

1 年後、腰椎骨密度は 5.4% 減少し第 11 胸椎圧迫骨折が起こった。

血液、尿検査では二次性骨粗鬆症は否定された。

椎体骨骨折予防のため経口 bisphosphonate 投与が勧められた。」

患者は大腿骨頸部骨折、脊椎骨折を予防できるような治療が必要である。

筆者は alendronate (フォサマック、ボナロン) か risedronate (ベネット、アクトネル) で開始する。

5 年後に、まだ骨折のハイリスクがあるかどうかでビス剤を継続、または中止する。

毎日 1200mg 以上のカルシウム摂取を食事かサプリで摂ることを勧める。

血清 25hydroxyvitaminD を測定しビタミン D 摂取を決める。

荷重運動を促す。

骨密度は治療開始後、1 年後、以後は 2 年ごとに測定する。

.....

NEJM 総説「骨粗鬆症に対するビス剤」要点

1. 骨粗鬆症の最大の原因はエストロゲン減少。
2. 二次性骨粗鬆症を否定せよ。
3. 二次性は VD 欠乏、副甲状腺機能亢進、Celiac 病、高 Ca 尿症、甲状腺機能亢進、骨髄腫。
4. 大腿骨頸部骨折で 50% が歩行障害、25% が独立生活不能になる。
5. 大腿骨頸部骨折後 3 カ月内は死亡率 5 倍から 8 倍になる。

6. 閉経でエストロゲン減少は RANKL を増加させる。
7. RANKL は破骨細胞表面の RANK に結合し破骨細胞活性化、骨吸収起こる。
8. ビス剤は破骨細胞に入り骨との接着を阻害する。
9. alendronate(フォサマック、ボナロン)は椎体骨、大腿骨頸部骨折予防有用。
10. risedronate(ベネット、アクトネル)も椎体骨、大腿骨頸部骨折予防に有用。

11. ダイドロネルとアレディアの頸部骨折予防効果は確認されていない。
12. DXA の T score - 2.5 以下 (YAM の 70%) は骨粗鬆症で治療開始。
13. 治療決定に FRAX 有用 (www.sheffield.ac.uk/FRAX/)
14. FRAX で頸部骨折予測 3%、それ以外の大骨折 20% で治療開始。
15. SERM(エビスタ)は頸部骨折予防効果はない。

16. カルシトニンの椎体骨骨折予防効果は限られ頸部骨折予防効果はない。
17. ビス禁忌はアレルギー、Cr clearance<35ml/分、VD 欠、低 Ca、嚥下困難、食道疾患。
18. 筆者は 3、6 か月で骨代謝マーカー測定、1 年、3 年、5 年で骨密度。
19. 5 年で骨粗鬆症ひどくなければ中止も考慮。
20. 顎骨壊死の 95% はゾメタ、アレディアの 10 回以上投与例。

21. ビス剤長期投与で大腿骨転子下骨折、骨幹部骨折起こることあり。
22. DXA で Tscore - 1.5 以上は治療すべきでない。
23. ビス剤に加え Ca1200mg/日以上摂取、25OHvitaminD 不足なら補充。