

## 閉経後骨粗鬆症 (Clinical Practice) 、 N Engl J Med, Jan.21,2016

H29.9 西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 仲田和正

Postmenopausal osteoporosis

著者

Dennis M. Black, Ph.D

カリフォルニア大学疫学・生物統計学科、サンフランシスコ

Clifford J. Rosen, M.D.

メイン医学センター研究所、スカルボロー、米国

N Engl J Med, Jan.21,2016 に閉経後骨粗鬆症の総説がありました。

最重要点は次の 12 点です。

- ・閉経後骨粗鬆症の第 1 選択はエストロゲンでなくビスである！
- ・SERMs (エビスタ、ビビアント) は椎体骨折に有効だが非椎体・大腿骨骨折に効果なし。
- ・65 歳前後で骨密度測定し禁煙、禁酒、運動勧めよ。
- ・カルシウムとビタミン D の骨折予防効果は疑問。
- ・ビタミン D は転倒予防効果がある。
  
- ・骨折全てに有効なのは Zoledronate、Alendronate、Risedronate、Denosumab。
- ・使うビスは Zoledronate、Alendronate、Risedronate のみ。
- ・ビス使用は Ccr35ml/分以上、かつ血中 25-OH VitaminD 正常の時。
- ・25-OH VD 低値の時、ビス投与は低 Ca 血症起こす。25-OH VD 計測せよ。
- ・ビスは 5 年内の使用なら害より利益が大きい、その後中止、5 年内に再開か？
  
- ・Denosumab(プロリア)は椎体・非椎体・大腿骨骨折に有効、腎障害でも使用可能。
- ・副甲状腺ホルモン(teriparatide)は大腿骨近位部骨折を減少させない。

著者は米国西海岸のカリフォルニア大学と、米国東海岸のメイン医学研究センターのドクターです。そう言えば、カフェオレ斑は、神経線維腫の場合は、スムーズな辺縁の「coast of California」、アルブライト症候群 (fibrous dysplasia) は、ギザギザした辺縁の「coast of Maine」と教わったよなあと思い、グーグル地図で地形を調べてみました。そしたらカリフォルニアは確かになだらかな波打ち際の砂浜、メイン医学研究センターの近くの海岸はギザギザした岩だらけの海岸でした。

このメイン医学研究センターはスカルボロー (Scarborough) という所にあります。変わった地名なので、一体どういう意味だろうと語源を調べてみました。スカルボローはもともと英国ヨークシャーにある地名でバイキングに由来し「スカルティという男の砦」という意味でした。

「-borough」は何とドイツ語のハンブルク、ザルツブルクの「burg」と同じで城や砦の意味です。

もっと驚いたのは、英国エジンバラ (Edinburgh) の-burgh も同じでした。ドイツ民族も北欧民族ももともとは同じアングロサクソン系です。

英国中部には AD800 年から 900 年頃にかけてスカンジナビアの民族が移住しました。このため、英語には北方言語の古代 Norse 語が約 900 語、今も残っているのだそうです。現在、英語で sk や sc で始まる言葉 (sky, skill, scrape) は古代 Norse 語由来とのこと。

2002 年の日韓ワールドカップの試合中、英国のサポーター全員が第 2 の英国国歌とされる「Rule Britannia」の 1 節を通奏低音 (basso continuo) のように繰り返し、繰り返し静かに歌っていて小生感動しました。ブリタニアはローマ時代の英国の呼称です。次のような歌詞です。

**Rule Britannia! Rule the waves. Britons never will be slaves.**

統 (す) べよ、ブリタニア! 大海原を支配せよ。ブリトンの民は断じて隷属しない。

そう言えばヒトラーもベルリンを改造して千年帝国の帝都ゲルマニアとすることを夢想していました。

## 1. 閉経後骨粗鬆症の第 1 選択はエストロゲンでなくビスである!

閉経後骨粗鬆症は、女性ホルモンが減少して起こるわけですから、小生、当然エストロゲンを補充すれば一番合理的なんだろうと思っていました。

エストロゲンは骨細胞、破骨細胞、骨芽細胞に影響し骨吸収を抑制し骨形成を維持するからです。たしかに Women's Health Initiative (WHI) 研究の、36,000 人の RCT で、Estrogen (±progesterone) は優位に椎体・非椎体・大腿骨近位部骨折を減らしました。

ところが「エストロゲンは、乳がん、冠動脈疾患、脳血管疾患、血栓を起こすので、閉経後骨粗鬆症の第 1 選択薬ではない!」というのです。

それでは、エストロゲン受容体を活性化する

SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators、エビスタ、ビビアント) なら良いのかというと、確かに SERMs は椎体骨折を減らしますが、それ以外の骨折には効果はありませんから今一つ役不足です。

また Raloxifene (エビスタ) には、乳がんリスクはありませんが血栓リスクがあります。なお、SERM の bezedoxifene (ビビアント) +estrogen は、米国では FDA により閉経後症状と骨粗鬆症予防に認可されましたが、骨粗鬆症単独には認可されていません。

## 2. 65 歳前後で骨密度測定し、禁煙、禁酒、運動勧めよ。

この総説では 65 歳前後での骨密度測定を推奨しています。

とくに股関節の低骨密度は将来の骨折の強いリスク因子になります。

測定のゴールドスタンダードは DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) です。

当、西伊豆健育会病院にはそんなしゃれたものはないので、原始的に MD 法

(第 2 中手骨皮質 X 線とアルミ階段の比較) で計測しています。

骨塩量の大体の見当しかつきません。

この MD 法と FRAX で治療を決めています。

日本の骨粗鬆症(osteoporosis) の定義は骨塩量が YAM (young adult mean、若年成人平均) の 70%以下の時です。

骨塩量が 70%と 80%の間は骨減少症 (osteopenia) と言いますが、既に骨折が存在する場合は、YAM の 80%以下でも骨粗鬆症 (osteoporosis) とします。

これが骨粗鬆症の定義です。

欧米では骨密度は T-score で表します。標準偏差値 (SD) です。

-2.5SD 以下を骨粗鬆症とします。

T-score の-2.5SD が、日本の YAM (young adult mean) の 70%に相当するようです。

T-score -1.7 から-1.8SD が YAM80%相当です。

一方、FRAX は WHO により作られた骨粗鬆症による骨折予測ツールです。

骨密度や色々なリスク因子を含み今後 10 年の大骨折、大腿骨近位部骨折発生を予測することができます。

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=jp>

(WHO FRAX)

小生、自分の FRAX を計算してみたら、今後 10 年の発生確率は、大骨折 4.6%、大腿骨近位部骨折 0.6%でした。皆様も是非、自分の FRAX を計算してみて下さい。

N Engl J Med, Nov18, 2010 にあった総説「骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート」の著者 Murray J Favus の expert opinion によると、FRAX で大骨折 20%、大腿骨近位部骨折 3%を越えたら治療を開始しているとのことで、小生もそれに倣っています。ただし expert opinion（専門家の意見）はエビデンス的には最低レベルの E です。

この FRAX の質問の中に、喫煙とアルコールが入っています。この総説で、へーと思ったのは、喫煙は BMD（骨密度）を減らすのだそうです。また、なぜアルコールがリスクになるのかというとアルコール過剰摂取で転倒リスクが増えるからです。

患者さんへの一般的注意としては、禁煙、アルコール制限の他には、抵抗運動、荷重運動を勧めます。運動により筋肉量と BMD（骨密度）が増加するからです。High resolution CT では荷重運動により骨格微細構造は改善します。

以前、外来で「ショッピングは体にええでなあ」と言う爺さんがいました。意味がよくわからないので、よくよく聞いたところジョギングのことでした。また、外来で豊屋さんが「ニンプを 2 人雇っている」というので、「どうしてまた妊婦を二人も？」と訊ねたところ、妊婦でなくて人夫でした。

そういえば昔、オーベンに「先生、僕もマッキントッシュを買いましたよ！」と言ったら怪訝な顔をして「喉頭鏡を買って何をするんですか？」と聞かれました。うーん、確かにマイ喉頭鏡じゃ使い道がないよなあ。

当、西伊豆健育会病院の事務職員が、ルームランナーで走り過ぎて膝が痛くなったと小生の外来にかかりました。「こんなに素晴らしい大自然の中に住んでいるのに、なぜルームランナーなんか？」と訊ねたところ、「いや、仕事が終わった夜は、道路は街燈がなく真っ暗だし、鹿やイノシシがいて、怖くてとても走れない」と言うのです。なるほど、田舎でこそルームランナーは必須なのかと、小生目からうろこでした。

常勤医の住宅の周りにいつも複数の鹿がウロウロしていて、女性研修医が、「わー、すごい。サファリパークみたい」と言っていました。最近では山林の管理が不十分で、杉木立が生い茂って林の下草が生えず、鹿の餌が無くなってしまいうため鹿が里に下りてくるのです。

また、転倒予防には筋トレだけでなくバランス訓練が重要です。特に太極拳（英語で taichi）やヨガが勧められています。太極拳には転倒予防のエビデンスがいくつもあります。中国語にお詳しい大森赤十字病院 大戸浩峰先生によると、太極拳は正確には taijiquan と言って最後は第 2 声で、尻上がりに発音するのだと教えて下さいました。

ユーチューブなどで太極拳を見て気付くのは、一本足で立ったり、横への移動動作が多いことです。このような動きを練習すれば良いのでしょうか。一方、NHKのラジオ体操では、こういった動きはほぼありません。

以前、たけしの番組で、異種格闘技と称して、太極拳対ボクシングってのがあり、太極拳をゆっくり舞っている横からボカボカー方的にやられてボクシングの圧勝でした。また水泳対剣道ってのがあり、用意ドンで、プールに飛び込んだ平泳ぎの泳者の頭を、防具、面を着けた剣道側が竹刀でひっぱたきます。剣道の圧勝かと思ったのですが、剣道側がプールサイドで滑って転がり落ち、何と水泳の勝ちでした。

フラダンスなんかも老人のバランス訓練としてまことに理想的なのかもしれません。数年前、ハワイ島のヒロというところに行ったのですが、毎年ここでフラダンスの競技大会が開かれ、日本からも参加しているようでした。

下記は、東日本大震災の鎮魂歌「花は咲く」のポリネシア語バージョンによるフラダンスです。

ハワイ島で車に乗っていた時、不意にラジオでこの曲が流れてきて深く感動しました。

<https://www.youtube.com/watch?v=9wkbE5wJRMs>

(「花は咲く」。ポリネシア語バージョンによるフラダンス)

以前、90歳過ぎで社交ダンスをやっている婆さんがいました。ターンをすると目が回るのでターンはしないとかで、笑ってしまいました。

下記は、中国の微博というSNSで紹介された大阪府立登美ヶ丘高校ダンス部のダンスです。神戸での全日本高校生ダンス選手権で2位になったものです。

最近、あつと言う間に全世界でこのように情報が共有されてしまうことに驚きます。

中国や韓国の中学、高校では、そもそもクラブ活動が存在せず、このように課外活動に熱中できる日本がとてもうらやましがられています。

中国、韓国では学校は受験勉強をするためだけの場所なのです。

<https://m.weibo.cn/status/FiqgNgtpW?luicode=20000061&lfid=4143940477099862>

(大阪府立登美ヶ丘高校ダンス部 微博)

### 3. カルシウムとビタミンDの骨折予防効果は疑問。

また、小生は骨粗鬆症にカルシウムとビタミンD投与は今まで当たり前とっていました。米国でも全カルシウム摂取1000-1500mg/日、全ビタミンD600-800IU/日の摂取が勧められているのですが、これらは医療機関で処方するのではなくサプリとして摂るようです。

ところがこの総説によると何とカルシウムとビタミン D の骨折予防効果は議論が多い (controversial) と言うのです。

Women's Health Initiative (WHI) の 36,000 人の RCT で、毎日カルシウム 1000mg とビタミン D (400IU) 摂取は骨折減少になんと有意な効果はなかった (subgroup 解析では 60 歳以上であり) と言うのです。

それどころか、カルシウム (1150 mg/日) + ビタミン D は腎臓結石リスクを 17% 増加させました。ましてビタミン D 単独投与には、骨折減少効果はなく BMD (骨密度) も増加させません。

またカルシウム単独投与はトライアルが小さすぎてその骨折予防効果は不明とのことで驚くばかりです。

ただ不思議なことにビタミン D は転倒リスクを有意に (modestly) 減らします。ビタミン D 治療 (400-1000IU/日) で、1 人あたりの転倒数は、コントロール (n= 1399) と比較して、発症率比 0.66 (CI 0.50-0.88) と有意な減少を示したのです。

#### 4. 骨折全てに有効なのは Zolendronate, Alendronate, Risedronate, Denosumab。

という訳で閉経後骨粗鬆症治療の第 1 選択は、やはりビス (bisphosphonate) ということになります。

ただ注意すべきは、ビスなら何でもよいわけではありません。

RCT で、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の全てを減少させるのは、3 つのビス剤と、抗 RANKL モノクローナル抗体、結合型エストロゲンだけです。推奨は次の薬剤です。

##### 【椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折全てを減少させる薬剤】

###### ① ビス剤

- ・ Alendronate (テイロック、フォサマック、ボナロン)
- ・ Risedronate (ベネット、アクトネル)
- ・ Zolendronate (点滴。ゾメタ、リクラスト) リクラストのみ骨粗鬆症に適応で年 1 回 15 分以上かけて点滴。

###### ② 抗 RANKL 抗体

- ・ Denosumab (ランマーク、プラリア) : プラリアのみ骨粗鬆症に適応あり。

###### ③ 結合型エストロゲン (プレマリン) : 国内では骨粗鬆症には適応外。保険適応がある Estriol(エストリール、ホーリン)、estradiol (エストラーナ) には大規模 RCT がない。

上記以外のビス剤、例えば **minodronic acid** (リカルボン、ボノテオ) や **ibandronate** (ボンビバ) は椎体骨折には有効ですが、非椎体骨折や大腿骨近位部骨折に対しての効果は証明されていませんので、選択肢としては不適切です。

**Alendronate** と **Risedronate** の効果は、FIT (Fracture Intervention Trial、2027 例、3-4 年フォロー) 研究によると、**Alendronate** (テイロック、フォサマック、ボナロン) は椎体骨折 50%減少、非椎体骨折 20%減少、大腿骨近位部骨折 51%減少しました。

**Risedronate** (ベネット、アクトネル) は 3 年で椎体骨折 41-49%減少、非椎体骨折 33-40%減少、大腿骨近位部骨折 30%減少です。

しかし **Ibandronate** (ボンビバ) では椎体骨折は 62%減少しましたが非椎体骨折の減少はなかったのです。

**Minodrone** (リカルボン、ボノテオ) も同様に椎体骨折は減らすものの大腿骨近位部骨折の効果は証明されていません。

という訳で、使用すべきビスは次の三つしかないことに注意して下さい。

- ・ **Zoledronate** (点滴。リクラストのみ)
- ・ **Alendronate** (テイロック、フォサマック、ボナロン)
- ・ **Risedronate** (ベネット、アクトネル)

5. ビスは **Cr クリアランス 35ml/分以上**、かつ血中 **25-OH VitaminD** 正常の時に使用せよ。

ビスは一般的に安全ですが時に低 **Ca** 血症、筋肉痛が起こります。

「筋肉痛」は小生全く知らなかったのが南江堂の今日の治療薬 2017 で調べてみたところ、確かに副作用に書いてありました。

またビスは腎不全では使えません。Ccr が 35ml/分以上で、かつ血中 **25-hydroxyvitaminD** 正常の時に投与です。

小生これもまた知らなかったのですが、**25-hydroxyvitamin D** 低値の時、ビスを投与すると低カルシウム血症を起こすのだそうです。

ですから骨粗鬆症患者ではビタミン D を内服していても、一度は **25-hydroxyvitamin D** を計測せよとのことです。

またビスは軽度の胃腸障害を起こします。

**Achalasia** 等食道疾患では投与してはなりません。

6. ビスは5年内の使用なら害より利益が大きい、その後中止、5年内に再開か？

またビスは稀に大腿骨転子下や骨幹部の非定型骨折や、顎骨壊死（8週で治らぬもの）を起こします。

従来、bisphosphonateにより顎骨壊死が起こるので BRONJ（ブロンジェイ、bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw）と言われたのですが、最近は、

抗 RANKL モノクローナル抗体の denosumab でも起こすことがわかり、ARONJ（アロンジェイ、anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw）とか、MRONJ（ムロンジェイ、medication-related osteonecrosis of the jaw）という言い方も出て来たようです。

西伊豆では「有るじゃないか」は「有るだじゃあー」と言います。

日本国内では抜歯や顎骨手術などで、特にビスを3年以上投与してきた時とか、リスク因子がある時（DM、腎透析、癌、Hb 低値、肥満、骨パジェット病など）約3ヶ月のビス休薬が推奨されています。

ビス再開は術創が再生粘膜で覆われる2、3週間後か、十分な骨性治癒が期待できる2、3カ月後が望ましいとしています。

そうするとトータルでは5、6カ月の休薬ということになるのでしょうか。

Zolendronate（リクラスト）だと、年1回の点滴ですから、もし点滴した後で、抜歯や顎骨手術が必要になると困るよなあと思いました。

3年ビスで治療して1骨折を予防できる NNT（number needed to treat）は、椎体骨折が14人、非椎体・大腿骨骨折が90人としています。

ビスでの大腿骨非定型骨折発生は10万人に1例から1万人に5例、大腿骨骨折1000例中4-5例としています。稀な合併症ではあります。非定型大腿骨骨折の RR(relative risk)が1.2とすると、3年間での NNH（number needed to harm）は43,300人、RRが11.8とすると、NNHは800人だそうです。

ビス使用5年以上でリスクが増加するといういくつかの研究があり、5年までのビス使用ならリスクより利益が大きいのではないかとしています。ですからビスは5年で中止を考えます。

その後、5年以内にまたビス再開を考えても良いのでは、とのことでした。



7. Denosumab (プラリア)は椎体・非椎体・大腿骨骨折に有効、腎障害でも使用可能。

小生は今まで、ビス剤は3年から5年使用した時点で一回中止していましたが、ところが、その後の適当な選択肢がないのです。仕方がないので、効果が無いのを承知で、エディロール (Vitamin D) とアスパラ Ca 位でごまかしていました。

昨年日本整形外科学会で東大の田中栄教授による骨粗鬆症の教育講演があり、その際小生、「ビスを3年から5年使用して中止した後、一体何を使えばよいか」質問しました。そしたら Denosumab (抗 RANKL monoclonal 抗体、ランマーク、プラリア) を推奨されていました。

Dnosumab は骨粗鬆症治療最初の生物学的製剤です。

-mab は monoclonal antibody のことです。

RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ ligand) に結合して

破骨細胞分化を抑えて骨吸収を抑制します

椎体骨折 68%減少、大腿骨近位部骨折 40%減少、非椎体骨折 20%減少と

いずれの骨折にも有効なのです。

ただしビスと同様、大腿骨非定型骨折、顎骨壊死を起こすことがあります。

しかし問題はとにかく高価なことです。

ランマークが 46,685 円、プラリアが 29,296 円もして、爺さん、婆さんに勧めるのも勇気が要ります。

なおランマークは多発性骨髄腫と骨巨細胞腫に使い骨粗鬆症の適応はありません。骨粗鬆症に使えるのはプラリアだけで6カ月に1回の皮下注射です。

アクトネル (risedronate) 17.5 mgの薬価は 620.7 円(値段は H29 現在)ですから、週1回6カ月使用すると 14,897 円です。

プラリアは6カ月に1回 29,296 円ですから約2倍の値段です。

ビスは腎不全の場合に使えませんが (Ccr > 35ml/分以上で使用)、

プラリアが便利だと思うのは腎障害でも使える点です。

南江堂の今日の治療薬によるとプラリアは Ccr < 30 では慎重投与になっていました。

8. 副甲状腺ホルモンは大腿骨近位部骨折を減少させない。

ビスや抗 RANKL monoclonal 抗体 (プラリア) は骨吸収を抑制する薬剤 (antiresorptive agents) です。

一方、副甲状腺ホルモンの teriparatide (テリパラチド、テリボン、フォルテオ)は、骨を合成する anabolic agent です。

国内では、テリボン（10,837 円！）は週 1 回皮下注を 18 ヶ月、  
フォルテオ（43,334 円/600 $\mu$ g！）は 1 日 1 回 20 $\mu$ g 皮下注を 24 カ月です。  
ということは、テリボンは 1 カ月 43,348 円、フォルテオは 1 カ月 43,334 円かかる  
ということで、プラリアの 6 カ月 29,296 円よりもはるかに高価です。

ただし teriparatide で注意すべきは椎体骨折 65%減少、非椎体骨折 35%減少  
しますが大腿骨近位部骨折は減少しない点です。

使用中で効果は速やかに消失しますので中止後は、antiresorptive agent  
（ビス等）を使用する必要があります。

また Osteosarcoma 発生が 100 万人に 1 例あったそうです。

この総説には次のような冒頭症例があります。

### 【症例】

73 歳無症状女性、10 年前にコレス骨折既往、骨粗鬆症評価希望。

DEXA（Dual-energy X-ray absorptiometry）で

骨密度（BMD:bone mineral density）腰椎 T-score-2.8、股関節 T-score -2.5。

この患者の治療は？

著者の回答は次の通りでした。

### 【回答】

この患者は BMD 低値で骨折の既往がある。運動、禁煙、禁酒を勧める。

全カルシウム摂取 1000-1500 mg/日、全 Vitamin D 600-800IU/日と禁忌がなければ  
第 1 選択としてビス内服させる。

大腿骨非定型骨折と ARONJ の可能性のあることを説明する。

BMD をフォローアップして 5 年で一時的にビスの中止も考慮する。

それでは N Engl J Med 総説「閉経後骨粗鬆症」最重要点 12 点の「怒涛の反復」です。

- ・閉経後骨粗鬆症の第 1 選択はエストロゲンでなくビスである！
- ・SERMs（エビスカ、ビビリアント）は椎体骨折に有効だが非椎体・大腿骨骨折に効果なし。
- ・65 歳前後で骨密度測定し禁煙、禁酒、運動勧めよ。
- ・カルシウムとビタミン D の骨折予防効果は疑問。
- ・ビタミン D は転倒予防効果がある。

- ・骨折全てに有効なのは Zolendronate、Alendronate、Risedronate、Denosumab。
  - ・使うビスは Zolendronate, Alendronate, Risedronate のみ。
  - ・ビス使用は Ccr35ml/分以上、かつ血中 25-OH VitaminD 正常の時。
  - ・25-OH VD 低値の時、ビス投与は低 Ca 血症起こす。25-OH VD 計測せよ。
  - ・ビスは 5 年内の使用なら害より利益が大きい、その後中止、5 年内に再開か？
- 
- ・Denosumab(ゾリア)は椎体・非椎体・大腿骨骨折に有効、腎障害でも使用可能。
  - ・副甲状腺ホルモン(teriparatide)は大腿骨近位部骨折を減少させない。