

高齢者骨粗鬆症の薬物治療(総説) The Lancet, March 12, 2022

付けたり:花はさかりに月は隈なきをのみ見るものかは

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2022.5

Drug therapy for osteoporosis in older adults (Therapeutics)

著者

- Ian R Reid, Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, New Zealand
- Emma O Billington, Division of Endocrinology and Metabolism, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Canada

The Lancet, March 12, 2022 に「高齢者骨粗鬆症の薬物治療」の総説が掲載されました。見た瞬間、小生狂喜乱舞でした。The Lancet には感謝に堪えません。以前、ロンドンに行った時、The Lancet 本社を遥拝してこようと思いながらできませんでした。

The Lancet で骨粗鬆症総説が以前最後に出たのは 2019 年 1 月 26 日号でした。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2019/conference_2019_07.pdf

(骨粗鬆症 セミナー、The Lancet, 2019.1.26 西伊豆早朝カンファ)

本日の総説は 2019 年以後の進歩が追加され現在の骨粗鬆症治療全体を俯瞰できます。一読して特に驚いたのは、同じビス剤(bisphosphonate)といっても骨との結合は千差万別で一括して扱えないこと、denosumab(プラリア)は厳格に 6 カ月毎皮下注を繰り返さないと 7 カ月目からリバウンドで一気に骨粗鬆症が進行すること、副甲状腺ホルモン(テリボン、フォルテオ)は椎体には有効でも大腿骨近位部骨折予防には期待外れであること、romosozumab(イベニティ)は骨塩量増加は椎体、大腿骨でも大きいのですがその効果は 1 年で頭打ちで 4 年ほど骨量は保たれますが心血管疾患を起こすかもしれないなどです。

The Lancet, March 12, 2022 高齢者骨粗鬆症の薬物治療(総説)の要点は下記 16 点です。

- ① VD 高用量は骨量減少↑,骨折↑. カルシウムに骨折予防効果なく結石↑, 心血管疾患↑.
- ② 国内:YAM の<70%が骨粗鬆症、70-80%骨減少症、骨折歴あれば<80%で骨粗鬆症.
- ③ 治療は骨密度とFRAX(10 年内大腿骨近位部骨折リスク>3%、大骨折リスク>15-20%)で.
- ④ ステロイドは骨芽/骨細胞減少. 骨吸収抑制薬、骨形成薬は骨粗鬆症のタイプによらず有効.
- ⑤ 予防:BMI>20, 屋内バリアフリー, 白内障手術, 鎮静剤/多数薬剤禁止, 筋トレ+バランス訓練.
- ⑥ ビスは破骨細胞内でコレステロール代謝阻害、denosumab は抗 RANKL 抗体で破骨細胞阻害.
- ⑦ ビスは朝食前,水で,30 分座位. 椎体骨折 50-70%減,大腿骨 40%,非椎体 20-30%.
- ⑧ 効果消失はアケネル 1-2 年,リクラスト>5 年, GI 症状あり 30 分座位を. 1/3 で flu 症状.uveitis も.
- ⑨ ビスは VD ↓ で Ca ↓ . eGFR<30 でビス禁, プラリア慎重投与. 顎骨壊死(骨回転↓)注意.
- ⑩ ビス 5 年で drug holiday を. alendronate1-2 年, risedronate0.5-1 年, zoledronate3 年.

- ⑪ Denosumab は全骨折抑制,6M 毎投与厳守. 中止 7M 以後骨折多発. PTH 移行不可.
- ⑫ 骨代謝マーカー(骨形成/骨吸収/骨基質)は治療開始時と 6 カ月以内の 2 回測定.
- ⑬ エストロゲン閉経 10 年まで, 以後副作用 ↑. SERM(エビスタ, ビビアント)は非椎体無効, 血栓 ↑.
- ⑭ PTH(テリボン, フォルテオ, オスタパロ)の効果は椎体のみ. ラットで骨肉腫起こし使用は 2 年間のみ.
- ⑮ romosozumab 1 年限定で骨量 ↑ その後 プラリア/リクラスト/ボナロンで 4 年有効. 心血管疾患?
- ⑯ 月費用ボナロン 1,709 円, プラリア 4,804 円, テリボン 43,952 円, イベニティ 50,238 円!

骨粗鬆症の進歩は凄まじく原著論文を隈なくフォローするのは到底不可能です。
トップジャーナル総説の有難さが身に沁みます。

「隈なく」といえば徒然草第 137 段に、「花は盛りに月は隈なきをのみ見るものかは。
雨に向かひて月を恋ひ垂れこめて春の行方知らぬも、なほあはれに情け深し。
咲きぬべきほどの梢、散りしおれたる庭などこそみどころ多けれ」がありハッとさせられます。
花は満開の時、月は満月だけが見るに値するのではないというのです。
月や花にあこがれるその心持が情趣深いのです。

月見と言えば実に幽玄で美しいのが徒然草第 32 段です。
「九月二十日のころ、ある人に誘はれ奉りて明くるまで月見ありく事侍りに・・・」です。
香の匂いが微かに漂う、ある荒れた庭で月をしばし見ているとその家の人(「ある人」の
彼女らしい)が「妻戸(両開きの戸)をいまして押し開けて月見るけしきなり」とあります。
旧暦 9 月 15 日が満月、9 月 20 日は月齢 19.2、上弦の月で半月より少し膨らんだ位です。
京の街で夜、月を見ながらの散策なのです。
現在は月を愛でることなどすっかり忘れられてしまいました。

また美しいと思うのが、枕草子第 186 段
「野分(のわき、台風)のまたの日こそ、いみじうあはれに、をかしけれ」では
「格子の壺などに、木の葉をわざわざしたやうに、こまごまと吹き入れたるこそ、荒かり
つる風のしわざとは覚えぬ」つまり格子の柵目に美しく色とりどりの木の葉が吹き入れて
あるのはとても荒々しい風の仕業とは思われないと言うのです。

日常生活の些細なことに美しさを見出し感動するこういう感覚を持てたら人生楽しいよなあ
と思います。今年のゴールデンウィークはどこにも行きませんでした。バラの咲き始めた
庭でビール飲んでいるだけで幸せです。

1. VD 高用量は骨量減少 ↑, 骨折 ↑。カルシウムに骨折予防効果なく結石 ↑, 心血管疾患 ↑。

従来、骨粗鬆症にビタミン D とカルシウムはよく処方されてきましたが、この数年でその
効果はほぼ全否定されました。ビタミン D 高用量は効果がなく骨量減少を加速し、転倒・骨折
を増やします。小生も今やビタミン D を使うのは denosumab 使用時のみになりました(低 Ca を防ぐ)。

また従来カルシウム 500 mg/日以上での摂取が推奨されてきましたが世界ではこれ以下のところが多いのに骨折リスクは上昇しないのです。65 歳以上の女性で骨量とカルシウム摂取の間に相関はありません。

カルシウムのサプリは成人で骨折を予防せず胃腸障害、腎結石、心血管疾患が増えるので食事からの摂取だけにせよとのこと。

また小生、余りの意外さにひっくり返るほど驚いたのが下記 2020 年の NEJM 総説「牛乳と健康」です。著者はハーバードの栄養・疫学部門の医師です。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_05.pdf

(NEJM, Feb.13, 2020, Milk and Health, review article、西伊豆早朝カンファ)

「思春期に牛乳摂取すると最終身長が増加するが、高身長は高齢時、大腿骨近位部骨折やその他骨折と強い相関がある！」と言うのです。高身長自体に骨折、肺塞栓、癌などのリスクがあるのです。今まで高身長の害なんて考えたこともなかったので大変驚きました。思春期の牛乳摂取はコップ 1 杯/日毎に高齢時の大腿骨近位部骨折がなんと 9%増加するのです。というわけでカルシウム摂取は骨塩量、大腿骨近位部骨折を改善しません。

上記 NEJM 総説の中に世界 40 カ国の牛乳摂取量と大腿骨近位部骨折頻度の相関グラフがあります。北欧各国は牛乳摂取が多いにも関わらず大腿骨近位部骨折も大変多いのです。

北欧各国の男性平均身長は大体 180 cm です。世界で平均身長が一番高いのはアイスランドで 181.7 cm です。アイスランドに行った時、低身長の日本人から見ると皆無駄に背が高いよなと思いました。一方、アジア諸国は牛乳摂取量も大腿骨骨折も少ないのです。

アイスランド北部で AD1700 年頃の民家を見学しました。寒さを防ぐため壁は溶岩をブロックにして厚さ 2m 位とし、屋根は草や枝で 葺いてその上に土をかぶせます。アイスランドは極北で森林がなく、材木は海岸の流木を使うしかないので材木利用は限られます。台所の熱が廊下を通して各部屋に行き渡るようになっていました。燃料は馬糞、牛糞を使います。

冬は糞の匂いが部屋に充満していたのでしょうか？

驚いたのはベッドの小ささでした。ガイドの話だと昔は栄養が悪くてアイスランド人は身長が低かったとのことでした。野菜はジャガイモ位しかなくワインはスペインから輸入しました。肉はバターを作る際できる酸性の水に漬けて保存しました。レイキャビク郊外の地熱発電所を見学したところ五月人形が展示されていました。尋ねたところ 7 つのタービン(流体で軸を回転させる発電機)のうち 6 台が三菱重工、1 台が東芝製だとのことでした。そう言えば空港に日本人家族もいて駐在員のようなようでした。

地熱発電だけでなく地下数 km から 200° の熱水をくみ上げ首都レイキャビクまで 27km を直径 70cm、ポリエチレン加工をした管で送ります。27km 送ると 91° になり最終的に家庭に達する時は 60° です。温水は硫黄臭いのですが使い放題です。温水は家庭で使用した後、道路に流し冬、積雪しないようにし、そして海に流します。温水によりバナナや野菜が栽培

され、なんとヨーロッパへ輸出されています。アイスランドはバナナの輸出国なのです！
火山は 100 万年経過してもマグマの余熱は続き水脈さえあれば温泉はほぼ永久に出続けます。
休火山であっても温泉は出続けるのです。アイスランド人の平均月収は 50 万円くらいです。

上記 NEJM 総説によると 5 つの meta-analysis で 6,740 人、計 814 の椎体骨折でカルシウム
摂取群とプラセボの比較で椎体骨折減少になんと差がありませんでした (RR 0.92;95%CI,
0.81-1.05)。

一方、大腿骨近位部骨折はなんとプラセボより、逆にカルシウム摂取群の方が多かったのです
(RR 1.64; 95%CI, 1.02-2.65)。

ペルー人は普段からカルシウム摂取が少なく男性で 200 mg/日なのですが、なんとそれで
カルシウムバランスが達成されます。つまり「カルシウム摂取が少ない場合、体は腸管からの
カルシウム摂取を増やせる (upregulate 可能) !」という意味です。

まとめるとビタミン D 高用量により骨量減少は加速し、骨折が増加します。
またカルシウムに骨折予防効果はなく結石 ↑、心血管疾患 ↑となるのでサプリは止め食事
だけでの摂取とせよということです。

2. 国内:YAM の <70% が骨粗鬆症、70-80% 骨減少症、骨折歴あれば <80% で骨粗鬆症

骨粗鬆症治療の開始は骨塩量 (BMD: Bone Mineral Density) と FRAX (Fracture Risk
Assessment tool) の二つで決めます。骨塩量測定のゴールドスタンダードは無論
DXA (Dual X-ray Absorptiometry) ですが、西伊豆健育会病院にそんなしゃれた
ものはないので原始的に中手骨 X 線の皮質厚による DIP (digital image processing) 法
で測定しています。一応 DIP 法は国内では骨密度計測法として認められていますが
「なんちゃって BMD (骨塩量)」です。

日本では「YAM (若年成人平均、Young Adult Mean) の 70% 未満が骨粗鬆症
(osteoporosis)、70 から 80% の間を 骨減少症 (osteopenia) とします。
ただし既に骨折歴があれば 80% 以下でも 骨粗鬆症とします。」これが日本の骨粗鬆症の定義
です。なお日本の YAM とは腰椎は 20-44 歳、大腿骨近位部は 20-29 歳の平均です。

一方、米国では T-score と呼んで若年者平均 からの標準偏差 (SD: standard deviation)
を用います。1SD 内に 68% が、2SD 内に 95% が、3SD に 99.7% が入ります。

米国では -2.5SD (標準偏差) 以下、即ち一般人のわずか 0.62 パーセント以下を
骨粗鬆症 (osteoporosis) として治療を開始します。日本の YAM80% は T-score -1.7 から
-1.8SD 相当です。ですから米国の骨粗鬆症の定義は随分厳し過ぎると思います。

まとめますと、国内での骨粗鬆症の定義は「YAM の <70% が骨粗鬆症、70-80% 骨減少症、
骨折歴あれば <80% で骨粗鬆症」とします。

3. 治療は骨密度と FRAX(10 年内大腿骨近位部骨折リスク > 3%、大骨折リスク > 15-20%)で。

骨粗鬆症の治療開始は骨密度と FRAX の二つから判断します。

現在、世界的に下記の WHO の FRAX(10 年内の大腿骨近位部骨折リスク 3%、大骨折リスク 15-20%) が広く使われています。FRAX とは Fracture Risk Assessment tool で、これは 46,340 人の国際的コホートから開発されたもので、10 年内の骨粗鬆症による大骨折発生、大腿骨近位部骨折の可能性が判ります。小生も必ず計算しています。計算した予測値を患者さんに見せるとコンプライアンスが良くなります。

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

(WHO、FRAX 計算ツール)

骨密度で骨粗鬆症であり FRAX で 10 年内の大腿骨近位部骨折リスク 3%、大骨折リスク 15-20%以上で治療を開始します。

FRAX には身長、体重が入っています。これは痩せたお婆さん、つまりフレイル(frail)の人は骨折しやすいからです。小太りのお婆さんは意外に丈夫なのです。そう言うと皆さん喜びます。

今回のこの総説によると、この FRAX の閾値は、なんと米ドルで骨粗鬆症治療の年間費用 600ドル(2022 年 4 月、1ドル 130.15 円として年間 78,090 円)の見積もりに基づいているのだそうです。骨粗鬆症治療の費用は、ジェネリック薬ならこの1/10の年間 60ドル(7809 円)で可能であるし、10 年後大腿骨近位部骨折リスク < 1%程度の目標が経済的に妥当であろうとのこと。

ジェネリックで 1/10 の費用になるというのが信じられなかったので米国内の alendronate の価格を調べてみました。Costco(コストコ)で買うと、ブランド品 Fosamax は 70 mg 4 錠で 140.97ドル(18,382 円)ですが、ジェネリックの alendronate だと同じ分量でなんと 8.83ドル(1,151 円)でした。16 倍もの価格差です。この巨大な価格差は一体何なのでしょう？

一方、国内ではフォサマック 35 mg 1 錠は 427.4 円、後発の alendronate が 206.3 円で半額程度です。

家内が友人と八王子のコストコ(会員でないと入れない)に時々買い出しに出かけているので聞いたところ、コストコは規模の経済が成り立っていてパンも袋にどっさり入って恐ろしく安いとのことでした。だけど老夫婦世帯には多すぎます。

FRAX は治療費のことまで考えて作られたものだったということが驚きでした。

骨折リスクがより高度の場合は高額な薬剤も正当化されます。

骨粗鬆症治療は単に BMD、骨折歴等による診断概念によるのではなく、50-60 歳以上の全ての人は骨量減少過程にあると考え上記の骨折リスク評価(FRAX)に基づいた方が良いだろうとのこと。

この総説によると残念ながら骨折リスク予想は不正確な科学であり、3つのスタディで、スクリーニング後、実際の介入が行われたのは6-18%にすぎず全体の骨折数は軽度低下しただけでした(HR0.95, 95%CI 0.89-1.00)。これは治療クライテリアの、骨塩量T-score <-2.5(WHOの骨粗鬆症基準)、10年後骨折リスク>20%が厳格すぎるためかもしれないと反省しています。5年以上のフォローアップで30%弱の患者が骨折を起こしていたのです。

確かに T-score < -2.5 というのは厳しすぎると思います。2.5SD (標準偏差) 以下という人口のわずか 0.62%なのです。

そこで現在、米国の US National Osteoporosis Foundation では骨粗鬆症の治療開始を T-score < -2.5、10年内大腿骨近位部骨折リスク > 3%、10年内大骨折リスク > 20%、大腿骨近位部骨折または椎体骨折既往の「いずれか」としてしています。

これにより 70-79 歳女性で今後の骨折の感度 71%、NNT (Number Needed to Treat) 19 となります。これなら納得です。またジェネリックのビス剤が広まれば全体の骨折数を費用対効果良好に減らせます。

骨形成薬 (teriparatide, abaloparatide, romosozumab) を使うとなると極めて高額です。

まとめますと、骨粗鬆症治療は骨密度と FRAX(10年内大腿骨近位部骨折リスク > 3%、大骨折リスク > 15-20%)の二つで決めます。

4. ステロイドは骨芽/骨細胞減少。骨吸収抑制薬、骨形成薬は骨粗鬆症のタイプによらず有効

加齢による骨減少だけでなく多くの疾患が骨折リスクを起こします。性腺機能低下 (hypogonadism)、慢性炎症による破骨細胞刺激サイトカイン上昇、同化ホルモン (anabolic hormone) 減少、転倒増加など。ステロイドは骨形成の著明な減少により骨減少を起こし骨芽細胞(osteoblast)と骨細胞(osteocytes)が減少します。

骨減少の原因に従って骨吸収抑制薬(antiresorptive)、骨形成促進薬(anabolic)を使い分けると良さそうなものですが実際臨床的に試されていません。骨吸収抑制も骨形成促進も骨粗鬆症のタイプによらず有効だからです。

まとめますと、ステロイドは骨芽/骨細胞減少させます。骨吸収抑制薬、骨形成薬は骨粗鬆症のタイプによらず有効です。

5. 予防: BMI > 20, 屋内バリアフリー, 白内障手術, 鎮静剤/多数薬剤禁止, 筋トレ+バランス訓練.

以前お婆さんがフラフラするという主訴で来られました。内服薬を見ると 6 種類ほどのあまりコア薬でない薬を内服していたので全て切ってみたら、途端に主訴は消失しました。また以前、ある総合病院に通う患者さんの内服薬が 28 種類もあったのには仰天しました。多数主治医で無責任体制になっているのです。

米国では大腿骨近位部骨折は減少しています。一方、日本国内では増加の一途です。米国では減少の理由をビス剤内服のためではないかとしています。しかしそれなら日本も同じことです。最近、小生ハッとしたのは国内の転倒増加の原因として安易なベンゾジアゼピンの処方、ポリファーマシー(多数薬剤投与)の影響も大きいのではないかとということです。4, 5 種類以上の薬を出すと安定剤の有無に関わらず転倒リスクになります。

以前、米国で家庭医として開業されている日本人の先生とお話して大変驚いたことがあります。その先生のいらっしゃる州ではそもそも外来でベンゾジアゼピン(BZD)処方ができないというのです。BZD は多彩な副作用のあることから州法で安易な処方が禁止されているのです。

ですからその先生は外来では眠剤としては、嗜癖性のないロゼレム(ramelteon, メトニン受容体アゴニスト、86.2 円/錠)か、テジレル(trazodone, 抗うつ剤、25 mg / 錠 13.7 円)を使用するのですがテジレルの方が安価なので専らテジレルを処方しているというのです。ただし突然 BZD を切るとけいれんを起こしますから小生は 2 週毎 1/4 ずつ 2 ヶ月かけて切っています。

ライフスタイルの改善、例えば禁煙、適切なアルコール摂取、BMI(体重kg/身長 m の2乗)を 20 以上にする(痩せたお婆さんは骨折しやすい!)、ステロイドの適切な使用が重要です。転倒は重要な骨折原因であり転倒歴のある場合、その評価が必要です。家庭内環境の改善(バリアフリー、手すり)、視力改善(白内障手術)、運動プログラム(impact+抵抗運動+バランス訓練)、鎮静剤や多数薬剤投与(polypharmacy)の中止、起立性低血圧改善、低栄養の場合は蛋白補充、日光浴などです。

数年前の日本整形外科学会で、マレーシアからの骨粗鬆症の演題がありました。小生それまで「熱帯では日射しが強くて皮膚でのビタミン D 合成も旺盛だから骨粗鬆症は少ないのだろう」と勝手に思い込んでいました。そんなことを質問したところ、マレーシア人は皆、日射しが嫌いだと言うのです。海岸で日光浴をするのは旅行者だけだとかで会場爆笑でした。

NEJM, Feb.20, 2020 に老人の転倒予防の総説がありました。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_06.pdf

(老人の転倒予防、総説 NEJM, Feb.20, 2020, 西伊豆早朝カンファ)

Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults

上記総説によると「易転倒性」には、特に「過去 2 回/年以上の転倒歴」「転倒に対する恐怖感の有無」の二つを聞けとのこと。転倒歴があると転倒しやすいというのはナースは経験的に知っています。

転倒リスクには歩行/平衡障害、視力障害<0.25、安定薬、多数薬剤投与、利尿薬などがあります。4~5 種類以上の投薬は安定剤の有無に関わらず転倒リスクになります。

また転倒リスク検出には、歩行スピード<0.6m/秒(正常人 1.1-1.2m/秒)、Timed Up and Go test (TUG) >12 秒は転倒リスクです。TUG とは椅子から立ち上がり3m 歩いて戻り座るまでの時間です。

小生も外来でやっています。理学療法士は皆知っています。TUG >12 秒が転倒リスク、20 秒以上はサルコペニア(筋量、筋力減少)です。

なお握力は男 ≤27 kg、女 ≤16 kgがサルコペニアです。これは何十万人ものデータから導かれたものです。サルコペニアについては下記、The Lancet 総説をご覧ください。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_15.pdf

サルコペニア(筋肉・筋量減少) Seminar、The Lancet, June29, 2019 西伊豆早朝カンファ

また平衡検査は 10 秒ずつ side-by-side(両足揃えて立つ)→semi-tandem(足を前後に半分ずらして立つ)→full-tandem(片足の爪先を片足の踵に付けて立つ)を行わせます。

小生も full-tandem 10 秒は難しいです。

Semi-tandem が 10 秒未満だったら予防体操(筋トレと平衡訓練)を勧めます。

予防体操は簡単で次の二つだけです。それぞれ 10-15 回/日繰り返します。上記 NEJM 転倒予防総説にこの体操の絵(National Institute on Aging Go4Life website)があります。当院ではこの絵を患者さんに渡しております。

<転倒予防体操、筋トレ+平衡訓練>

- i) 筋トレ:椅子に浅く座り背を反らす→膝屈曲し中腰で立つを 10-15 回/日
(腹筋、腸腰筋、大腿四頭筋の訓練)
- ii) 平衡訓練:椅子の後ろに立ち片手(慣れたら指 1 本)で背もたれを掴み片足で 10 秒立位。これを 10-15 回/日。

転倒予防には筋トレだけではだめで平衡訓練も必要です。散歩だけでは平衡訓練になりません。太極拳は転倒予防に有効でいくつも論文があります。

先月、西伊豆町で太極拳の講習会があり夫婦で参加してきました。

6 分程の体操です。

ゆっくりとした動きで片足立ち、横への体重移動が多く、確かに平衡訓練そのものだなと思いました。起勢(チーシー)→野馬文鬚(イエマーフェンゾン)→白鶴亮翅(バイフーリャンチ)→樓膝拗歩(ロウシアオプー)という具合で一つ一つの動作に名称が付いていました。

ところが家内が太極拳の途中で BPPV(発作性頭位変換性眩暈)を起こし家に戻ってから小生 Epley で戻しました。ラジオ体操にはこのような平衡訓練は入っていませんから是非追加して頂きたいものです。

以前、たけしの番組で異種格闘技対決と称してボクシング対太極拳があり、ゆっくり舞っている横からボクシングで一方向的にボカボカ殴られてボクシングの圧勝でした。

水泳対剣道っていうのもあって平泳ぎで泳いでいる横でプールサイドから防具を着けた剣道側に竹刀で頭をひっぱたかれ続け、剣道の圧勝かと思ったのですが、なんと剣道側が滑ってプールに転がり落ちて水泳の勝ちでした。

まとめますと、転倒骨折予防には BMI>20 とすること、屋内バリアフリー、白内障手術、鎮静剤/多数薬剤禁止、筋トレ+バランス訓練を推奨です。

6. ビスは破骨細胞内でコレステロール代謝阻害、denosumab は抗 RANKL 抗体で破骨細胞阻害

小生、骨粗鬆症治療に使用しているのは、ビス剤が risedronate(アケネル 17.5 mg週 1 回内服) と alendronate(ボナロン月 900 µg/100ml, 1 回点滴)、抗 RANKL 抗体の denosumab(プラリア 60 mg, 半年に 1 回皮下注)の 3 つです。週 1 回内服は忘れやすいので少し認知症がある方は月 1 回ボナロンの点滴にしています。Zoledronate(リクラスト)は年 1 回の点滴で済みますが、もし途中で抜歯が必要になると顎骨の骨髄炎が怖いので使っておりません。

骨吸収阻害剤にはビスフォスフォネートと denosumab(プラリア)があります。

骨を吸収する細胞は破骨細胞しかありません。

過去 20 年、ビス剤は最も広く使用されてきた骨粗鬆症治療薬です。

閉経後、破骨細胞活性が増加して骨吸収が起こり骨減少を起こします。

RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa Ligand) はラントクローザーではなく破骨細胞前駆体の細胞の RANK と結合して成熟破骨細胞に変えます。Ligand(リガンド)とは特定の受容体に特異的に結合する物質のことです。閉経で何が起こるのかというと RANKL が増加し破骨細胞表面の RANK に結合、破骨細胞を活性化し骨粗鬆症となります。Denosumab(プラリア)は RANKL に対するモノクローナル抗体で破骨細胞を阻害します。

意外だったのは破骨細胞はコレステロールが必要らしく破骨細胞内で mevalonate が cholesterol になりますがビス剤(bisphosphonate)はこの mevalonate→cholesterol の経路を阻害(farnesyl pyrophosphate synthase)して破骨細胞の動きを止めます。

まとめますとビスは破骨細胞内でコレステロール代謝阻害して破骨細胞を止めます。

denosumab は抗 RANKL 抗体で破骨細胞を阻害します。

7. ビスは朝食前、水で、30 分座位。椎体骨折 50-70%減、大腿骨 40%、非椎体 20-30%

ビス剤は経口からの吸収が不良で朝食前に水により摂取することが重要(crucial)です。また食道にひっかからぬよう 30 分座位を取ります。またビス剤は非常に安定しており体内で代謝されません。

ビス剤の zoledronate と alendronate による骨密度 (BMD) 上昇は 3-4 年でプラトーに達します。
ビスの効果は製剤により異なり椎体のように骨回転 (turn over) の速い海綿骨 (trabecular bone) が豊富な場所で BMD 上昇が大きいのです。

Amino-bisphosphonate には alendronate (ボナロン、フォサマック), risedronate (アクトネル、ベネット), zoledronate (リクラスト) の 3 つがありその椎体骨折予防は似たような効果でリスク減少は 50-70% です。大腿骨近位部骨折を約 40% 低下、非椎体骨折を 20-30% 減じます。

まとめますとビス剤は朝食前に水で内服し 30 分間は臥位を取らぬようにします。
ボナロン、アクトネル、リクラストは椎体骨折 50-70% 減、大腿骨 40%、非椎体 20-30% 減です。

8. 効果消失はアクトネル 1-2 年、リクラスト > 5 年、GI 症状あり 30 分座位を. 1/3 で flu 症状、uveitis も

ビス剤の効果消失 (offset) までの期間は製剤によって異なります。

Ibandronate (ボンビバ) は数ヶ月、risedronate (アクトネル) は 1-2 年、zoledronate (ゾメタは悪性腫瘍のみ適応、リクラストは骨粗鬆症に適応、年 1 回 5 mg 15 分以上かけて点滴) は実に 5 年以上続きます。
この違いはビス剤の骨との親和性の違いのようです。

Zoledronate の骨折予防効果は中止後 6 年も続きます。Alendronate, zoledronate の骨折予防効果は 3-5 年続くとするスタディもあり同じビス剤といっても骨への親和性はかなり異なります。

注意すべきはビス剤なら何でもよいわけではありません。

椎体、非椎体骨、大腿骨近位部で 3 つの骨折全てを減らすビス剤は以下の 3 種類の薬、すなわち alendronate (ボナロン、フォサマック), risedronate (アクトネル、ベネット), zoledronate (リクラスト、静注) の 3 つのみです。

minodronic acid (リカルボン、ボノテオ)、ibandronate (ボンビバ) は椎体骨折のみに有効なので選択肢としては不適切です。この辺は製薬会社に尋ねない限り決して教えてくれませんので注意が必要です。「今日の治療薬 2022 (南江堂)」の 490 頁に骨粗鬆症治療薬の有効性評価一覧がありますので参照してください。

この総説には各種薬剤効果の forest plot の図があります。

これによると ibandronate (ボンビバ) の 1 カ月毎投与の効果は椎体骨で HR0.48 (95% CI 0.26-0.90) ですが、非椎体骨では HR0.78 (95% CI 0.54-1.27) で CI が 1 を跨いでおり効果がありません。

経口ビス剤は 20-30% で上部消化管症状を起こすため早朝空腹時内服後、最低 30 分は臥位を取らず胃食道逆流を起こさぬようにします。上部消化管症状が存在する場合は禁忌です。

静注用の zoledronate (リクラスト、5mg/100ml、年 1 回 15 分以上かけて点滴) で消化管症状を避けられます。初回にインフルエンザ様の急性相反応 (発熱、筋骨格痛、悪心) を 1/3 で起こしますが、2、3 日で消失します。Acetaminophen や ibuprofen 併用で改善します。

2-3% の患者でこの反応が強く出て、初回患者でなんと葡萄膜炎 (uveitis) を 1% で起こしステロイド点眼で反応します。以前から経口ビス剤を内服していた患者ではこの反応は弱いようです。2 回目以降に起こることは稀です。

まとめますと、ビス剤の効果消失はアクトネル 1-2 年、リクラスト>5 年です。2, 3 割に GI 症状あり
早朝空腹時内服後 30 分座位をとります。1/3 で flu 症状があり時に葡萄膜炎を起こします。

9. ビスは VD ↓ で Ca ↓。eGFR<30 でビス禁、プラリア慎重投与。顎骨壊死(骨回転 ↓)注意

骨吸収抑制薬(ビス剤と denosumab)はビタミン D 欠乏患者(25-hydroxyvitamin D<25nmol/L)
で低カルシウムを起こすことがありますその場合、前もっての VD 補充が必要
です。ビス剤は腎障害があると使えません。ビス剤は eGFR が 30-35ml/分以上の患者に限るべき
ですが、30 以下で投与しても問題のないこともあるそうです。Denosumab は eGFR<30 で慎重投与
です。小生はビスや denosumab 開始前に Ca、P、25(OH)vitamin D、腎機能を調べております。

骨吸収抑制薬で顎骨の骨壊死、稀ですが非定型大腿骨骨折(atypical femoral fracture)を
起こすことがあります。

顎骨壊死の定義は「口腔内に露出した骨があり 6-8 週の適切な治療によっても治癒しないもの」
を言います。この状態は最初、癌多発転移患者でビス剤を静注していた患者で報告されましたが
denosumab でも起こり今は MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw)と
言います。その原因はビスによる骨毒性(bone toxicity)ではなく骨代謝回転(bone turnover)
の低さによると思われまます。抜歯後、壊死骨が細菌のバイオフィルムでカバーされてしまうのです。
罹患率は 0.2-10/10,000 患者年です。

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や、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されています。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。

10. ビス 5 年で drug holiday を. alendronate1-2 年, risedronate0.5-1 年, zoledronate3 年

トドは皮質骨が大変厚いと言われます。トドと言えば、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、みいーちゃん、あのトド何だか(体型が)ママに似て
いない？」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。家内の妹に伝えたところ「とどの方が可愛いと思ったんだね」と言っていました。

-
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。

ビス剤は破骨細胞機能を障害します。骨の強さは骨量のみでなく骨の質が重要です。ビス剤により骨のコラーゲン同士の架橋が 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ようです。

骨吸収阻害剤による非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fractures) は極めて稀です。大腿骨転子下の横骨折のことが多く粉砕は軽度で小外傷か外傷歴のないことが多いのです。最初、大腿骨の外側骨皮質の有痛性のストレス骨折で始まり内側皮質骨に波及します。

非定型大腿骨骨折は当初 ビス剤や denosumab の臨床試験では発生せず odanacatib (メルク社の骨粗鬆症治療薬、溶骨に働くカテプシン K 阻害、脳卒中リスクで 2016 年発売中止)、 romosozumab、denosumab で報告されました。なお zoledronate では報告がありません。多くのケースは alendronate との併用でした。他の経口ビス剤も同様なのはわかりません。

alendronate (ボナロン、フォサマック) の 1 年使用で非定型大腿骨骨折の罹患率 0.2/10,000 患者年、8 年使用で 13/10,000 患者年で稀な合併症ではあります。経口ビス中止 1 年で発生率は半分に、3 年中止で 80% 減少します。従ってビス剤は 5 年使用毎に drug holidays を設けるのがよいそうです。alendronate を 5 年使用してから 1-2 年休薬します。2 年中止しても骨塩量は保たれますがそれ以上休薬すると骨折リスクが増えます。

alendronate で稀に非定型大腿骨骨折を起こしますが「drug holiday」を設けることで急減できます。5 年使用後、alendronate 量を半減しても (70 mg 2 週毎) 効果は保たれますが非定型大腿骨に対する効果はわかりません。

一方 risedronate (アクトネル、ベネット) 中止後の薬効消失は速く drug holiday は 6-12 ヶ月とするのが妥当とのことです。

zoledronate (リクラスト) は 18 カ月毎投与で 6 年に亘り骨折予防効果があります。Extension study で判ったのは 6 年以上使用する利点はなく 3 年ほど holiday を取ってよいそうです。Zoledronate の作用は長期持続するので最初投与して 18-24 カ月以後、投与期間を 3 カ月毎にして BMD の反応で決めてもよいとのこと。ビス剤の静注薬のみ使用した場合の atypical femoral fracture の発生ははっきりしません。

まとめると、ビス剤を 5 年内服したら drug holiday を設けます。その期間は alendronate (ボナロン、フォサマック) 1-2 年、risedronate (アクトネル、ベネット) 0.5-1 年、zoledronate (リクラスト) 3 年です。

11. Denosumab は全骨折抑制,6M 毎投与厳守. 中止 7M 以後骨折多発. PTH 移行不可.

Denosumab(プラリア、ランマーク)は RANKL(骨細胞由来の破骨細胞発達因子)に対するモノクローナル抗体です。皮下注で投与、数日で骨吸収マーカーを検出不可能なまでに抑制し、骨形成マーカーは数ヶ月で 60%減少します。骨生検では骨吸収、骨形成の両者阻害を示します。

Denosumab 単剤による骨塩量(BMD)増加は投与を継続すれば 10 年に亘り続きます。しかしビス剤との大きな違いは denosumab 中止後、治療効果は急速に失われることです。中止後 7-9 か月で骨吸収マーカーは急速に上昇し 1 年でピークとなり治療前の 150%に増加し中止後 1 年 6 カ月で骨密度はベースラインに戻ってしまいます。

denosumab による骨密度増加はビス剤と似ますが増加はより大きく、その効果は 10 年に亘り続きます。投与 3 年後の抗骨折効果は zoledronate(リクラスト)と同様で椎体骨折は 68%減少、大腿骨近位部骨折は 40%、非椎体骨折は 20%減少します。10 年後でも抗骨折効果は続きます。

非定型大腿骨骨折や顎骨壊死は起こり得ます。

また前もってビタミン D 欠損があると低 Ca を起こすので補正しておくことが重要です。ビス剤と違い eGFR<30ml/分でも使用可能ですが低 Ca のリスクが高くなります。

denosumab での最大の問題は薬剤中止後 12 ヶ月での椎体骨折多発(cluster)であり 9 カ所位までの多発骨折を起こします。台湾の報告では投与中止 1 年での骨折の HRs (hazard ratios)は投与継続群と比し 1.6(95%CI 1.2-2.1)、2 年後 HRs2.6(1.6-4.6)でした。この骨折増加は bisphosphonate では見られないことです。特に前もって椎体骨折がある患者や長期 denosumab 投与した患者が多いようです。

denosumab 終了後 zoledronate にスイッチすると骨減少はある程度抑え rebound 骨折を抑えられるとする報告がありますが一定しません (inconsistent)。

Romozozumab への移行でもよいのですが、しかし teriparatide (副甲状腺ホルモン)に移行すると橈骨、股関節の著明な骨減少が起こるので禁忌で 2 年でステイは中止されました。

Denosumab + teriparatide 併用で 2 年間に亘り BMD 上昇しましたがあまりに高額過ぎます。

まとめますと denosumab を開始する場合 6 ヶ月毎の注射を厳守することと、開始前に移行プランを考慮しておくことが重要です。つまり zoledronate か romozozumab 移行は良いけれど teriparatide(テリボン、フォルテオ)移行は禁忌です。

12.骨代謝マーカー(骨形成/骨吸収/骨基質)は治療開始時と6ヶ月以内の2回測定

骨代謝マーカーは小生測定したことはないのですが、保険診療認可されたものには次のようなものがあります。

治療開始時と6ヶ月以内2回測定してその変化をみないと判断できません。

<保険診療認可された骨代謝マーカー:治療開始と開始後6ヶ月以内に1回限り>
ビス剤、SERM、エストロゲンの効果は下記の骨形成マーカー、骨吸収マーカーで判定。

活性型VD3はNTX、BAPで判定。副甲状腺ホルモンはP1NPで判定。

DenosumabはCTX、P1NPで判定。なお骨吸収マーカーのDPD,NTX,TRACP-5b測定の併用はできません。どれかひとつです。

- a) 骨形成マーカー
 - ・血清 BAP(骨型 Alp)
 - ・血清 P1NP(I型プロコラーゲン-N-テロペプチド)
- b) 骨吸収マーカー
 - ・尿 DPD(デオキシピリジノリン)
 - ・尿/血清 NTX(I型コラーゲン架橋N-テロペプチド)
 - ・尿/血清 CTX(I型コラーゲン架橋C-ペプチド)
 - ・血清 TRACP-5b(酒石酸抵抗性ホスファターゼ-5b)
- c) 骨マトリックス(基質)関連マーカー
 - ・血清 ucOC(低カルボキシル化オステオカルシン)

まとめますと骨代謝マーカー(骨形成/骨吸収/骨基質)は治療開始時と6ヶ月以内の2回測定です。

13.エストロゲンは閉経10年まで、以後副作用↑。SERM(エビスタ,ビビアント)は非椎体無効,血栓↑。

閉経後10年以内のエストロゲン投与はBMDを増やし骨折を予防します。

国内ではestriol(エストリール)の0.5、1mg内服錠のみ老人性骨粗鬆症に適応があります。

Women's Health Initiative(JAMA 2002; 288]321-33)ではconjugated equine(ウマ) estrogenを用いて大腿骨近位部骨折は34%、全骨折は24%減少しました。

しかし骨格外への副作用、乳癌、子宮内膜癌、大腸直腸癌、冠動脈疾患、脳卒中、血栓などがありリスクと利益のバランスが難しく閉経後10年は利益がありますが老人の骨粗鬆症での使用は減少しています。

SERM(selective estrogen receptor modulator)すなわちraloxifene(エビスタ)、bazedoxifene(ビビアント)はエストロゲン受容体に結合し組織により、作動薬(agonist)、拮抗薬(antagonist)として働きます。骨では軽い骨吸収抑制作用があり椎体骨折リスクを減らしますが非椎体骨に対する効果はありません。血栓リスクはプラセボ群に比し3倍になります。

この総説の各種薬剤の骨粗鬆症効果の forest plot では、SERM の raloxifene(エビスタ)は椎体骨では HR0.61(0.44-0.80)ですが、非椎体骨折では HR0.90(95%CI 0.65-1.21)で 1 を跨ぎ効果がありません。

まとめますとエストロゲン(エストリール)は閉経 10 年までの使用にとどめます。以後副作用が増加し推奨しません。SERM(エビスタ,ビビアント)は椎体には有効ですが非椎体に無効で血栓リスクがあります。

14. PTH(テリボン,フォルテオ,オスタハロ)の効果は椎体のみ。ラットで骨肉腫起こし使用は 2 年間のみ。

骨吸収阻害薬でなく骨形成薬(anabolic medications)は骨を形成するもので、Parathyroid hormone type 1 receptors に働く teriparatide(テリボン)と abaloparatide(オスタハロ)、抗スクレロシン抗体の romosozumab(イベニティ)があります。

parathyroid hormone receptor 活性化で骨芽細胞と破骨細胞の両者が活性化します。
副甲状腺機能亢進症では rugger jersey spine と言ってラグビー選手の横縞模様のような椎体になります(ネット検索してみてください)。椎体の上下が白く、中心が黒くなるのです。これって骨芽細胞と破骨細胞の両者が活性化するためなのかなあと小生思っていました。しかしなぜラグビーでは横縞のユニフォームを着るのでしょうか？

受容体活性化が持続的に起こると一次性副甲状腺機能亢進症のように骨吸収が優勢になり骨量が減少します。一方、持続的でなく毎日、またはそれ以下の頻度の投与では骨量が特に海綿骨で増加します。

teriparatide(テリボン, 週 1 回皮下注 56.6 μ g 24 ヶ月まで、皮下注オートインジェクター 28.2 μ g 週 2 回 24 ヶ月まで、フォルテオ:1 日 1 回 20 μ g 皮下注 24 ヶ月まで)はヒト副甲状腺ホルモンです。
BMD 増加作用は脊椎で最大で 2 年で 7%増加します。一方最初の 12 ヶ月で大腿骨近位での骨量増加はわずかか減少します。24 ヶ月では 2-3%増加、橈骨遠位での骨量増加はないか減少します。

Teriparatide の Phase 3 でプラセボとの比較で骨粗鬆症の女性で、中央値 21 ヶ月で椎体骨骨折は 2/3 減少し非椎体骨骨折も減少しました。

Teriparatide と risedronate との 2 年間の比較で椎体骨折の RR(relative risk)は 0.44 (95%CI 0.29-0.68)、非椎体骨折 0.70(0.45-1.05)、大腿骨近位部骨折の減少はありませんでした。

ステロイドによる骨粗鬆症で teriparatide は alendronate よりも BMD 上昇は大きく椎体骨折を減らしましたが非椎体骨折リスクは減らしませんでした。

日本のスタディで 56.5 μ g/週で椎体骨折は 80%減、しかし非椎体骨折に効果はなく、relative risk0.98(95 %CI 0.47-2.07)でした。

色々な骨粗鬆症のトライアルで teriparatide に zoledronate か denosumab を併用すると最大の骨塩量増加が見られました。Zoledronate + teriparatide で BMD は急速に増加し、Teriparatide 単独で見られた大腿骨頸部の骨塩量低下はありませんでした。zoledronate 単独群より臨床的骨折も少なかったようです (p=0.04)。

Teriparatide による治療は rat で骨肉腫を起こし得ることから 24 ヶ月に限定されています。中止後 1-2 年で骨塩量は減少するので開始時に移行プランを考えておくべきです。teriparatide の最大の心配は骨肉腫です。これはネズミで有意に増加しましたがヒトでは観察されておらず米国 FDA (Food and Drug Administration) では骨粗鬆症ハイリスクの患者では 2 年以上の使用を許可しています。

Teriparatide は 20 μg /日以上の量で嘔気、頭痛を起こします。軽度、一過性の Ca 上昇が起こることがあり用量調節が必要です。

Abaloparatide (オスタハロ, 2021 年 3 月承認) はヒト副甲状腺ホルモン関連ペプチドであり teriparatide と同様のメカニズムです。米国、日本で使われヨーロッパでは使用されていません。

abaloparatide 群は副作用による中止 9.9%、teriparatide 6.8%、placebo 6.1%で嘔気、めまい、頭痛、動悸が主な原因でした。これらの副作用と非椎体骨折に対して非力であることがヨーロッパで認可されない原因です。

Teriparatide と同様ネズミで骨肉腫を起こすため abaloparatide の継続も 2 年までとされています。

18 ヶ月、2,463 人の閉経後骨粗鬆症患者をプラセボ、abaloparatide 80 μg /日、teriparatide 20 μg /日での phase 3 trial、1901 人が完了 (JAMA 2016,316:722-33)。

Teriparatide は骨代謝マーカー (造骨、吸収ともに) が abaloparatide より増加しますが、骨塩量の増加は abaloparatide の方が大きかったのです。

両者ともに椎体骨折は 80%以上減少。非椎体骨骨折では abaloparatide HR 0.57 (95%CI 0.32-1.00)、teriparatide HR 0.72 (0.42-1.22) で両者非力です。

19 ヶ月で 92%は alendronate にスイッチし以後 2 年継続。

計 43 ヶ月で abaloparatide-alendronate 群は placebo-alendronate 群に比し椎体骨折は 84%減少 (p<0.001)、非椎体骨折は 39%減少 (P=0.04)。

BMD は abaloparatide-alendronate 群で軽度上昇しました。

まとめますと PTH (テロホン, オスタハロ) の骨量増加は椎体のみであり非椎体、大腿骨での骨量増加は期待できません。ラットで骨肉腫起こし使用は 2 年間のみです。

ただし骨肉腫のヒトでの発生は確認されていません。小生は PTH は使ったことがありません。

15. romosozumab1 年限定で骨量↑その後パラリア/リクラスト/ボナロンで4年有効. 心血管疾患？

Romosozumab(イベニティ)は抗スクロスチン抗体であり強力な骨形成と骨吸収阻害を起こします。
スクロスチンとは骨表面で骨細胞(osteocyte)から放出される蛋白で骨芽細胞による骨形成を抑制、同時に破骨細胞による骨吸収を増加して骨量増加を阻害します。

Romosozumabはこのスクロスチンに結合、Wntシグナル伝達抑制を阻害し骨形成と骨吸収阻害を起こします。

Wnt signalingが何なのか小生わからなかったので調べてみました。

最初マウス乳癌でInt 1というorganizer(胚域を特定器官に誘導する遺伝子)が見つかりました。たまたまショウジョウバエの研究中、羽のない変異(Wingless)で働く遺伝子とInt 1が同じであることがわかりWnt(Wingless-related integrator site)と名付けられたのです。

Wnt 遺伝子がショウジョウバエにも、マウスにも、ヒトにもあるというのに感動します。

発生は皆同じなのです。喜びの歌の「Alle Menschen werden Brüder
(全ての人は兄弟となる)」ではなくて「Alle Tiere werden Brüder
(全ての動物は兄弟となる)」なのです！

以前、ダイビング中、脳動脈瘤破裂で昏睡となった方が入院しました。その息子さんが獣医だったのですが「Naの正常値は140mEq/Lなんですが・・・」と説明したところ「へー！犬と同じなんですねえ」というのには小生も驚きました。

隣の犬のハナが先祖に思えてきました。このハナは頭が悪くてもう10年にもなるというのに小生、いまだに吠えられます。そう言えば枕草子26段「にくきもの」に「忍びて来る人見知りてほゆる犬」ってのがあります。彼氏がこっそりやって来たのに、彼を知っているはずの犬が吠えるのが憎たらしいと言うのです。

笑えるのが、憎きものシリーズで「忍び来る所に長鳥帽子して、さすがに人に見えじと惑い入るほどに、物につきさはりて、そよろといはせたる」です。こっそり来る彼氏が、無神経にも長い鳥帽子をかぶっていて、こっそり入ろうとして鳥帽子が当たり音がして幻滅だというのです。皆様も気を付けましょう。

Wnt signalingは胎児の初期発生で周囲の胚域を特定の器官に誘導します。

ということは癌発生でも重要です。

Wntが働くと細胞内でβカテニンが増加しこれは核で強力に転写因子を促進します。
スクロスチンはWntを抑制していますがromosozumabはこのスクロスチンを阻害し骨形成と骨吸収阻害を起こします。

Romosozumab(イベニティ、105mg/A、22年4月現在25119円、1ヶ月に1回210mg皮下注、12ヶ月)は210mg/月投与で骨形成マーカーは倍増、骨吸収マーカーは30%減少します。

特に海綿骨で著しく3ヶ月目にはこれらのマーカーレベルは元に戻りますが骨塩量増加は続き
脊椎、大腿骨近位では alendronate, teriparatide を上回ります。

男性でも1年間は同様です。ところが治療2年目はBMD増加は頭打ちで投与中止すると
denosumab や zoledronate を投与しない限り逆転します。

1年後に romosozumab を再投与しても効果はありません。というわけで 1年限定の薬です。

FRAME study (NEJM, 2016;375;1532-43) で閉経後骨粗鬆症患者7,100人をプラセボと
romosozumab 群に割り振り1年投与した後、両者とも denosumab に変更し1年継続
しました。1年後に椎体骨骨折は73%減少(p<0.001)、非椎体骨折は25%(p=0.1)減少
し2年後も同様でした。

研究を1年延長、3年目時点で最初の romosozumab 群は椎体骨折減少66%(p<0.001)、
非椎体骨折21%減少(p=0.04)でした。

一方 ARCH study (NEJM, 2017;377:1417-27) では4,093人の女性を月1回の romosozumab 群
と、週1回の alendronate 群1年間に割り振りその後両者とも alendronate 単独としました。
中央値2.7年で romosozumab→alendronate 群は alendronate 単独群に比し、新規椎体骨折は
48%減少(p<0.001)、非椎体骨折は19%(p=0.04)、大腿骨近位部骨折は38%(p=0.02)
減少し、予防効果は4年間保たれました。

その安全性は Frame study では romosozumab 群で1年以後に非定型大腿骨骨折1例、
顎骨壊死2例発生。

ただ気になるのは ARCH study で重症心血管疾患(心虚血、心不全、脳血管疾患)が
romosozumab 群で多く2.5%対1.9%でしたが、より大規模な FRAME study では
見られませんでした。

この差は alendronate の心保護作用による可能性が議論されましたがはっきりしません。
動物実験では romosozumab の心血管作用は報告されていませんが sclerostin は心血管の
石灰化を阻止します。所轄(管轄区域、jurisdiction)に依っては、romosozumab は
心血管に対する警告が出されています。

romosozumab は脊椎、股関節 BMD を増加させ1年使用後、zoledronate 単回注射で2年
保たれますので骨折ハイリスク群では魅力的な regimen かもしれません。

romosozumab 使用後2年で骨塩量増加、その後プラセボ変更で低下、denosumab 変更の
場合は更に上昇しました。

romosozumab 2年使用で骨量増加、その後 zoledronate 変更で更に骨量増加し5年でプラトーに
なりました。

骨形成薬(teriparatide, abaloparatide, romosozumab)は長期投与が許されず(teriparatide、
abaloparatide は2年、romosozumab は1年)その効果は一過性ですので他剤、即ち骨吸収
抑制薬による継続治療(sequential therapy)が原則です。

トライアルでは骨形成薬を最初に投与していますが、一番多いシナリオは既に骨吸収抑制薬を投与されていて、より効果の大きな薬剤(骨形成薬)への変更でしょう。

alendronate を 18 ヶ月以上投与されていてこれに teriparatide を追加した場合と、alendronate を teriparatide に変更した場合の比較では、併用群の方が BMD 増加は大きかったようです。同じグループの研究で更に teriparatide を繰り返したところ椎体では骨量が増加しましたが大腿骨近位部の増加はありませんでした。

一方 alendronate を romosozumab に変更したところ椎体 BMD は増加し、teriparatide で見られたような大腿骨近位部皮質骨減少はありませんでした。

ですからビス剤の alendronate から変更する時は teriparatide より romosozumab の方がよさそうです。だけど romosozumab は 1 年しか使えないし・・・。

色々な骨粗鬆症のトライアルで teriparatide に zoledronate か denosumab を併用すると最大の骨塩量増加が見られました。Zoledronate + teriparatide で BMD は急速に増加し、Teriparatide 単独で見られた大腿骨頸部の骨塩量低下はありませんでした。zoledronate 単独群より臨床的骨折も少なかった(p=0.04)ようです。

まとめますと romosozumab 使用限定 1 年の後 alendronate/ denosumab/ zoledronate 変更は可です。現在のところ 4 年間までは骨量が保たれます。最初 alendronate 使っていて骨形成薬に変更する場合は teriparatide より romosozumab が優れますが 1 年しか使えません。小生としては、romosozumab は余りに高価であること、心血管疾患の可能性を否定できぬことからその使用は様子見としています。

16. 月費用ボナロン 1,709 円 , プラリア 4,804 円 , テリボン 43,952 円 , イベニティ 50,238 円 !

各種薬剤を使用した場合の 1 ヶ月当たりの費用を以下に計算しました。価格は 2022 年 5 月現在です。骨形成薬の teriparatide、romosozumab の桁外れの価格に驚きます。

この総説によると骨粗鬆症の治療費は年間 600 ドル(78,090 円)として FRAX の閾値を設定していますので月当たり 6,500 円位が妥当との見積もりになります。

- ・経口ビス剤 alendronate(フォサマック, ボナロン) 35 mg/週 427.4 円 1,709 円/月
- ・経口ビス剤 risedronate(アクトネル, ベネット) 17.5 mg/週 452.5 円 1,810 円/月
- ・静注ビス剤 zoledronic acid(リクラスト) 5 mg/年 37,254 円 3,106 円/月
- ・抗 RANKL denosumab(プラリア) 60 mg/6 カ月 28,822 円 4,804 円/月
- ・PTH teriparatide(テリボン) 56.5 µg/週 10,988 円 43,952 円/月
- ・抗スクロスタチン romosozumab(イベニティ) 105mg×2/月 50,238 円 50,238 円/月

それでは The Lancet, March 12, 2022 高齢者骨粗鬆症の薬物治療(総説)16 点の怒涛の反復です！

- ① VD 高用量は骨量減少↑,骨折↑. カルシウムに骨折予防効果なく結石↑, 心血管疾患↑.
- ② 国内:YAM の<70%が骨粗鬆症、70-80%骨減少症、骨折歴あれば<80%で骨粗鬆症.
- ③ 治療は骨密度とFRAX(10 年内大腿骨近位部骨折リスク>3%、大骨折リスク>15-20%)で.
- ④ ステロイドは骨芽/骨細胞減少. 骨吸収抑制薬、骨形成薬は骨粗鬆症のタイプによらず有効.
- ⑤ 予防:BMI>20, 屋内バリアフリー, 白内障手術, 鎮静剤/多数薬剤禁止, 筋トレ+バランス訓練.

- ⑥ ビスは破骨細胞内でコレステロール代謝阻害、denosumab は抗 RANKL 抗体で破骨細胞阻害.
- ⑦ ビスは朝食前,水で,30 分座位。椎体骨折 50-70%減,大腿骨 40%,非椎体 20-30%.
- ⑧ 効果消失はアクトネル 1-2 年,リクラスト>5 年, GI 症状あり 30 分座位を. 1/3 で flu 症状.uveitis も.
- ⑨ ビスは VD ↓で Ca ↓. eGFR<30 でビス禁, プラリア慎重投与。顎骨壊死(骨回転↓)注意.
- ⑩ ビス 5 年で drug holiday を. alendronate1-2 年, risedronate0.5-1 年, zoledronate3 年.

- ⑪ Denosumab は全骨折抑制,6M 毎投与厳守. 中止 7M 以後骨折多発. PTH 移行不可.
- ⑫ 骨代謝マーカー(骨形成/骨吸収/骨基質)は治療開始時と 6 カ月以内の 2 回測定.
- ⑬ エストロゲンは閉経 10 年まで, 以後副作用 ↑. SERM(エビスタ,ビビアント)は非椎体無効,血栓 ↑.
- ⑭ PTH(テリボン,フォルテオ,オスタハロ)の効果は椎体のみ. ラットで骨肉腫起こし使用は 2 年間のみ.
- ⑮ romosozumab1 年限定で骨量↑その後プラリア/リクラスト/ボナロンで 4 年有効. 心血管疾患?
- ⑯ 月費用ボナロン 1,709 円 , プラリア 4,804 円, テリボン 43,952 円, イベニティ 50,238 円!