

## 骨粗鬆症 (Seminar) The Lancet, Jan.26,2019

西伊豆健育会病院 西伊豆早朝カンファランス 平成 31 年 4 月 30 日 仲田和正

### Osteoporosis

著者

・ Juliet E Compston

Department of Medicine, Cambridge Biomedica Campus, Cambridge, UK

・ Michael R McClung

Department of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

・ William D Leslie

Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

本日、ついに平成最後、平成 31 年 4 月 31 日です。

The Lancet, Jan. 25, 2019 に骨粗鬆症の総説がありました。

従来、ビス剤 (bisphosphonate) 使用は 3 年から 5 年までは有効とされてきましたがそれ以後のエビデンスがありませんでした。

小生もビス剤は 5 年で中止しています。しかしその後の選択肢がなくて困っていました。

最近ビス剤 5 年使用後、プラリア (抗 RANKL モノクローナル抗体、28,788 円!) を半年に 1 回皮下注しながら Vitamin D を処方しております。

またつい最近 romosozumab (イベニティ、アステラス製薬) が発売 (2019. 3) されました。

これは sclerostin (骨細胞が出す骨形成停止物質) に結合するヒト化抗体で、著明な骨形成を起こし、また骨吸収も抑制し大幅な骨量増加作用があります。この評価が一体どうなっているのか知りたかったのでまとめてみました。

The Lancet, Jan.26,2019 骨粗鬆症総説 (Seminar) 最重要点は以下の 16 点です。

- ・ 骨折ハリスク患者はビス剤を計 8 年-10 年使用可、10 年以上の可否は不明。
- ・ Romosozumab (イベニティ) は強力に骨量増加するが心血管リスクあるかも。
- ・ 米国で大腿骨近位部骨折は減少、日本は増加。
- ・ 治療開始は骨塩量と FRAX (大骨折 20%、頸部骨折 3%以上) で決める。
- ・ Bone remodeling unit で破骨細胞→骨芽細胞がペアで起こる (coupling)。

- ・閉経後骨粗鬆症は破骨細胞↑、老人性骨粗鬆症は破骨↓+骨芽細胞↓。
- ・カルシウム（サプリで500 mg推奨）+ビタミンDの効果ははっきりしない。
- ・ビスで全骨折減らすのは Alendronate、Risedronate、Zoledronate のみ。
- ・ビスで稀に非定型骨折、顎骨壊死。低VDで低Ca。Ccr<30でビス禁忌。
- ・リカルボン、ボノテオ、ボンビバは椎体骨折のみに有効。
- ・抗RANKL抗体 Denosumab（ゾリア）は全骨折抑制、Ccr<30は慎重投与。
- ・閉経後10年経過時、エストロゲンは心血管リスクあり推奨しない。
- ・SERM（エビスタ、ビビアント）は椎体骨折のみ有効、血栓リスクあり乳癌減らす。
- ・Teriparatide（テリボン、フォルテオ）は大腿骨近位部骨折に無効。
- ・抗スクロシン抗体（イベニティ）は骨形成増加+骨吸収減少。心血管疾患？
- ・月費用：アクトネ 2,217 円、ゾリア 4,798 円、テリボン 43,292 円、イベニティ 49,440 円。

1.骨折ハイリスク患者はビス剤を計8年-10年使用可、10年以上の可否は不明。

結論から言うと、「骨折ハイリスク患者では5年のビス剤使用后、さらに3年から5年使用しても良い」です。高骨折リスク患者とは、既に椎体骨折、大腿骨近位部骨折の既往があったり、プレドニン7.5 mg/日以上内服しているような患者です。つまりビス剤は計8年から10年使用してもよいだろうと言うのです。

これはビス剤の延長研究（extension study）で分かったことです。ハイリスクでなければビス剤5年使用后2-3年中止しその時点で再評価します。ただし10年以上使用のエビデンスはありません。

2. Romosozumab（イベニティ）は強力的に骨量増加するが心血管リスクあるかも。

また romosozumab（イベニティ、アステラス製薬、2019年3月14日発売）は強力な骨形成作用と骨吸収抑制作用の二つにより骨密度を確かに増加させます。しかし心血管疾患を起こすリスクがあるかもしれないとのことでこの総説では判定保留になっていました。

当、西伊豆健育会病院では新薬には原則飛びつかないことにしています。昨年、ゾフルーザ（抗インフルエンザ薬）は医局で検討した結果、当院では採用しないことにしました。

今年になってからゾフルーザ投与患者の実に 1 割に耐性が出現したとのことで賢明な選択だったと皆で胸をなでおろしております。

<http://spell.umin.jp/thespellblog/?p=170>

(ゾフルーザを使うべきか? 南郷栄秀先生、The SPELL ブログ)

Sclerostin は骨細胞由来の骨形成阻害作用を持ちます。Romosozumab (イボニテイ、アステラス製薬、2019. 3. 4 発売、105 mg/シリンジ 24,720 円、210 mg/月を 12 ヶ月皮下注) は、sclerostin と結合し阻害する monoclonal antibody です。この sclerostin 阻害により骨形成増加と骨吸収減少の両方の作用があります。

FRAME study では romosozumab 2 ヶ月投与後、海綿骨と皮質内骨 (endocortical bone) の大幅な増加がみられましたが 12 ヶ月投与後はもはや効果はありませんでした。

2 ヶ月と 12 ヶ月の両時点で骨吸収窩 (破骨細胞による Howship lacinae) は大きく減少し海綿骨量、皮質骨厚は有意に増加しました。

皮質骨厚と言えばトドの骨は皮質骨が大変厚いのだそうです。

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。

3. 米国で大腿骨近位部骨折は減少、日本は増加。

2, 3 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。

この総説によると脊椎圧迫骨折は北アメリカとアジアで最も多いとのこと。

日本では背の曲がったおばあさんは大変多いですが、ヨーロッパで見かけることはあまりなく小生、不思議に思っていました。

大腿骨近位部骨折は世界で 2010 年、270 万人に発生し地域差が大きいそうです。大腿骨近位部骨折は北ヨーロッパを祖先とする人々に多く、意外なことに東アジアでは少なかったそうです。しかし最近、米国では減りつつありますがアジア諸国で増加しています。

米国では大腿骨近位部骨折の発症は 1995 年頃から減少に転じています。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410861/figure/F1/>

(Trend in Age-Adjusted Hip Fracture Incidence for Men and Women)

上記グラフのように米国では男女とも大腿骨近位部骨折の発症は 1995 年頃から減少しています。ところが日本では一向に減少する気配がありません。

このことは小生、今まで大変不思議に思っておりました。

米国での大腿骨近位部骨折減少の理由としてビスフォスフォネートなどの使用が挙げられています。しかし、それなら日本でも同じことです。

[www.jpof.or.jp/pdf/newsletter/財団ニュース\\_26.pdf](http://www.jpof.or.jp/pdf/newsletter/財団ニュース_26.pdf)

(日本の大腿骨近位部骨折発生率、骨粗鬆症財団ニュース)

小生最近、ハッとしたのは日本で安易に処方されているベンゾジアゼピンや、そうでなくとも日本でよくある polypharmacy (多数薬剤投与) による転倒の可能性はないのかということです。

最近、老人の交通事故が問題になっていますが、認知症だけが問題なのではなく、私達が安易に処方している眠剤や polypharmacy (多数薬剤投与) が実は大きな原因なのではないでしょうか。

眠剤でなくとも 4 種、5 種類以上の polypharmacy (多数薬剤投与) はそれだけで転倒の原因になります。

以前「フラフラする」という主訴のお婆さんが外来に来られました。他院で 6 種類ほどの、あまりコア薬でない薬を処方されていたので全て切ってみたら途端に主訴は全くケロリと改善してしまいました。またある総合病院の各科に受診されている患者さんの薬を調べたら何と 1 日 27 種類の薬を処方されていました。多数無責任体制になっているのです。

米国では州により外来でのベンゾジアゼピン系の処方が禁じられています。多彩な副作用があるからです。どうしても眠剤を出すなら嗜癖性のないデジレル (trazodon, 抗うつ薬) かロゼレム (ramelteon, メラトニン受容体作動薬) を処方するのです。

小生、眠剤の代わりにプラセボ（お菓子のミンティア）を処方することもあります。「あのお薬は大変よく効きました」という人もいます。しかし先日、認知症の方に熱望されて処方したところ「あの薬は仁丹と同じ味で全然効かなかった」と言われました。

[www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h29/conference-29\\_04.pdf](http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h29/conference-29_04.pdf)

（ベンゾジアゼピン依存症の治療（総説）N Engl J Med, March 23,2017  
西伊豆早朝カンファランス）

小生の外来に海岸の集落から 80 過ぎの仲良し婆さん 2 人が、その 1 人の 90 歳の御主人の運転する車で来られていました。

途中、爺さんが「今日はどこへ行くだっけ？」と聞くので、

「西伊豆健育会病院じゃあ！」というと「ああ、そうだ、そうだ」と納得するのですが、10 分程経つと、またぞろ「今日はどこへ行くだっけ？」と再び訊ねるのだそうです。

もう 1 人の婆さんは、病院へ来る日は朝仏壇で「どうか無事帰って来られますように」といつもお祈りしてから 特攻隊のように決死の覚悟でやってくるというのです。

「病院の無料バスで来られたらどうです」と言っても

「いや相手に悪くて言えない」と言うのです。

最近、爺さんの誕生日が来て、やっと運転免許を返納してくれて病院バスで来られるようになり、こちらもほっとしました。しかし集落によっては定期バスが一日 2, 3 便しかないところもあり 住民にとって運転免許返納は死活問題です。買い物は週 1, 2 回移動販売車が来てくれたり、また最近ではセブンイレブンが配達もしてくれるので僻地の老人は大助かりです。

4. 治療開始は骨塩量と FRAX（大骨折 20%、頸部骨折 3%以上）で決める。

骨塩量（BMD）の計測は DXA(Dual X-ray absorptiometry)がゴールドスタンダードで、この値は骨折リスクと強く関連します。

しかし多くの骨折は骨塩量の T-score（標準偏差）が-2.5 以下でなくても起こりますので、これ単独では感度が低いのです。

幸い年齢、性、骨折既往歴は骨塩量（BMD）とは独立して骨折リスクになりますのでこれをリスク評価に使います。

ですから治療するかどうかは骨塩量（BMD）と骨折リスクの二つを併せて決定するのです。

骨折リスク評価には下記の3つがありますが世界ではFRAXが一番使われます。

- ① **FRAX (Fracture risk assessment tool)** : 46340人の国際的コホートから開発  
10年内の主な骨粗鬆症による骨折発生、大腿骨近位部骨折の可能性がわかる。
- ② **Garvan Fracture Risk Calculator** : オーストラリアの男性1358人、  
女性858人から開発
- ③ **QFracture Scores-2016** : イングランドとウェールズの女性100万人、  
男性100万人以上のスタディ。

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

(WHO、FRAX 計算ツール)

上記のFRAXを見てわかるように、身長、体重が入っています。  
これは痩せたお婆さん、つまり 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。

以前、スーパーマーケットで患者さんの御家族に「母がお世話になりました」と挨拶されました。

誰だかわからなかったので、「その後、お婆さんは如何ですか？」

と聞いたところ「えっ？ 亡くなりましたけど。だって先生が看取って下さったじゃないですか」という返事でした（・・・やっちまったー！）。

皆様、必ず名前を聞くことにしましょう。

米国では骨粗鬆症治療は T-score (標準偏差) が - 2.5SD (骨粗鬆症、日本のYAM70%相当) 以下なら治療を開始します。

骨減少症 (T-score が - 2.5 から - 1.0SD の間) の場合は、FRAX で  
10年内 major osteoporotic fracture (大腿骨、脊椎、上腕骨、前腕骨骨折) を  
起こす可能性 20%以上、大腿骨近位部骨折起こす可能性 3%以上なら治療  
を開始します。

一方、英国では治療が少し異なります。

英国の UK National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG)ではまず  
FRAX で骨折リスクを推定し、高リスクなら治療考慮、低リスクは  
放置、中間グループは骨塩量 (BMD) を定量して治療を決めています。

この英国の NOGG の方法で 12,000 人のスタディ (SCOOP :Screenng in  
the community to reduce fractures in older women: a randomized  
controlled trial, Lancet 2018;391:741-47) では FRAX で選んだハイリスク群  
に経口ビス剤を 5 年投与しました。

全骨折の減少はありませんでしたが大腿骨近位部骨折は 28%減少し  
FRAX の有用性が裏付けられたのです。

なお過去の転倒歴と2型DMはFRAXに含まれていませんがFRAXとは独立した転倒リスクです。転倒歴があると転びやすいというのはナースも経験的に知っています。また筋量 (muscle mass)、筋肉機能低下 (sarcopenia) もFRAXで考慮されていませんが骨折リスクになります。つまり痩せた婆さんと、よく転ぶ婆さんは要注意なのです。

米国では骨塩量測定は女性65歳以上、男性70%以上でDXA (Dual X-ray Absorptiometry)で測定します。骨塩量測定のゴールドスタンダードはDXA法です。

当院ではDXAなんてしゃれたものはないので、原始的に中手骨X線による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はいますが「なんちゃってBMD (骨塩量)」です。

骨塩量が1SD (標準偏差) 低下すると骨折リスクは1.5から2倍に増加し大腿骨近位部骨折は2.5倍になります。米国ではT-scoreと言って若年者平均からの標準偏差 (standard deviation) を用います。

-2.5SD (標準偏差) 以下を骨粗鬆症 (osteoporosis) として治療を開始します。これは日本のYAM (young adult mean、若年成人平均) の70%以下に相当します。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、-2.5SDから-1.0SDの間を骨減少症 (osteopenia) と言います。

国内では「YAM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。

YAM80%はT-score -1.7から-1.8SD相当です。

ですから骨減少症の定義が米国と日本で少し違います。

## 5. Bone remodeling unit で破骨細胞→骨芽細胞がペアで起こる (coupling)。

骨は約10年で古い骨全体が新しい骨に置き換わる (remodeling) のだそうです。まず破骨細胞がH<sup>+</sup>を産生して骨を溶かし骨吸収窩を作ります。その後、この破骨細胞がapoptosis (自殺)して骨芽細胞に置き換わり新生骨ができます。道路補修工事で穴を掘ってアスファルトを入れるイメージです。

この破骨細胞→骨芽細胞の二つは時間的にも空間的にも必ずペアで起こります (coupling)。これをbone remodeling unitと言います。若人では骨吸収量と新生骨量は量的に等しい (remodeling balance) のです。

骨量 (bone mass) の違いは遺伝子要因が 50-85%を占めるのだそうで、骨密度、強度には 100 ほどの遺伝子座 (loci) が関与します。多くの遺伝子は軽度の影響しか及ぼしませんが、まれに単一遺伝子が大きく影響します。特に RANK、RANKL、OPG、Wnt signaling pathways です。

6. 閉経後骨粗鬆症は破骨細胞↑、老人性骨粗鬆症は破骨↓+骨芽細胞↓。

閉経後骨粗鬆症ではエストロゲンが低下すると破骨細胞が活性化しすぎ、海綿骨では骨消失と骨微細構造の消失が起こります。皮質骨では皮質骨内部と皮質骨の骨髓側の骨消失により皮質骨が薄くなります。

一方、老人性骨粗鬆症は、破骨細胞も骨芽細胞も元気がなくなる状態です。Bone remodeling units の数が増すのですが remodeling がマイナスバランスになります。造骨が減少し骨代謝回転が減少します。

7. カルシウム (サプリで 500 mg推奨) +ビタミン D の効果ははっきりしない。

よく処方されてきたカルシウムとビタミン D の効果は何と、はっきりしません。日々の Ca 摂取 800-1200 mg、血性 25hydroxyvitamin D 最低 50nmol/L (20ng/ml) が目標ですがこれらのサプリの効果はよくわからないと言うのです。

およそ 600-1000mg/日のカルシウムが食事で摂取されるのでカルシウムのサプリの補充としては 500 mgが推奨です。なお Ca1500 mg/日以上摂取は腎結石と関連します。

なおビス剤開始時、Vitamin D が低値だと低カルシウム血症を起こしますので、小生ビスや denosumab(プラリア)開始時は必ず 25 hydroxyvitamin D(25OH VD)を測定しております。25OH VitaminD が 20ng/ml 未満が欠乏症、20-30ng/ml は不足状態です。

なお経口摂取された天然型 Vitamin D (cholecalciferol や ergocalciferol) は肝臓の 25OHase で水酸化され 25hydroxyvitaminD となります。その後腎臓の  $1\alpha$  OHase で再度水酸化され初めて活性型 Vitamin D (1,25-dihydroxyvitaminD) となります。ロカルトロール (1回 0.25  $\mu$ g、2回/日) はこの活性型 Vitamin D そのものです。

なおアルファロール（国内 1 日 1 回 0.5-1  $\mu\text{g}$ ）は  $1\alpha\text{-OH Vitamin D}$  で天然型 Vitamin D の  $1\alpha$  位をあらかじめ人工的に水酸化させたものです。これは肝臓の 25OHase により速やかに活性型 VitaminD（1,25-dihydroxyvitaminD）となります。

8. ビスで全骨折減らすのは Alendronate, Risedronate, Zoledronate のみ。

Bone remodeling unit ではまず破骨細胞が骨を吸収したあと、骨芽細胞に置き換わり新生骨ができます。

ビスフォスフォネートは骨吸収抑制剤（antiresorptive drug）で破骨細胞（osteoclast）を抑制、remodeling 率を減らして骨塩量を増やします。しかしマイナスバランスを完全に止められるわけではありません。

椎体、非椎体骨、大腿骨近位部骨折の 3 つ全てを減らすのは以下の 3 種類の薬、すなわちビスフォスフォネート（ただし Alendronate、Risedronate、Zoledronate のみ）、Denosumab（プラリア）、結合型エストロゲン（プレマリン）です。

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。

リカルボン、ボノテオ、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。

#### 【椎体、非椎体骨、大腿骨近位部骨折の全てを減らす薬剤】

##### ① ビスフォスフォネート

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）

Zoledronate（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 ヒトモノクローナル抗体 Denosumab（プラリア、ランマーク）骨粗鬆症適応はプラリアのみ。

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。

最初に述べたように「骨折ハイリスク患者では 5 年のビス剤使用后、さらに 3 年から 5 年使用しても良い」ことになりました。高骨折リスク患者とは、既に椎体骨折、大腿骨近位部骨折の既往があったり、プレドニン 7.5 mg/日以上内服しているような患者です。

つまりビス剤は計 8 年から 10 年使用してもよいだろうと言うのです。  
これはビス剤の延長研究 (extension study) で分かったことです。  
ハイリスクでなければビス剤 5 年使用后 2-3 年中止しその時点で再評価します。  
ただし 10 年以上使用のエビデンスはありません。

9. ビスで稀に非定型骨折、顎骨壊死。低 VD で低 Ca。Ccr<30 でビス禁忌。

ビス剤は腎障害があると使えません。Ccr<30 では禁忌です。  
またビタミン D が足りないとビス剤で低カルシウムを起こすことがあるので  
ビス剤開始時、25 (OH) VitaminD、腎機能、Ca のチェックを行います。  
機序はわかりませんが筋肉痛、関節痛を起こすことがあります。

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、最近では、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。  
Zolendronate 注射は最初の注射で上部消化管症状、風邪様症状を 1/3 で  
起こすことがあります但しそれ以後は起こりません。

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。

1 0. リカルボン、ボノテオ、ボンビバは椎体骨折のみに有効。

上記、Alendronate、Risedronate、Zoledronate 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。

ですからリカルボン、ボノテオ、ボンビバは椎体骨折のみに有効です。

1 1. 抗 RANKL 抗体 Denosumab (プラリア) は全骨折抑制、Ccr<30 は慎重投与。

一方 denosumab (プラリア、ランマーク)は抗 RANKL モノクローナル抗体でこれも破骨細胞を抑える骨吸収抑制剤です。

RANKL とは receptor activator of nuclear factor  $\kappa$   $\beta$  ligand で破骨細胞の分化・成熟・生存を制御するものです。

Denosumab は RANKL と結合することにより破骨細胞を抑制します。

6 カ月毎 60 mg皮下注で、椎体、非椎体、大腿骨近位部骨折の全てを減少させます。投与 1 年以内で効果があり BMD (骨塩量) は治療 10 年に亘り増加し骨折予防効果があります。

プラセボより skin rash、感染が多いのですが、10 年の観察で免疫不全や重大感染はありませんでした。稀に顎骨壊死、非定型的骨折があります。非定型的骨折とは大腿骨近位部骨折でなく、転子下骨折や骨幹部骨折です。

denosumab 中止で急速に remodeling が起こり BMD 減少し 3-18 ヶ月で多発骨折が起こります。  
ですから中止する場合は他の antiresorptive drug (ビス剤) 開始が必要です。

皮質骨では denosumab(プラリア,ランマーク)は大腿骨近位の皮質構造を改善します。  
これは denosumab が生理的 bone modelling を維持する為ではないかとされます。  
また薬理学的作用の差により bisphosphonate より denosumab の方が皮質骨へのアクセスが良好なのかもしれないとのことです。

Denosumab にはプラリアとランマークがありますが骨粗鬆症に使えるのはプラリアのみです。ランマークは多発性骨髄腫と骨巨細胞腫のみ適応です。  
小生は 5 年間ビス剤を使用したあと、プラリア (denosumab,28788 円!) を半年に 1 回皮下注しています。低 Ca を起こすことがあるので定期的にチェックし Vitamin D やカルシウム併用が必要です。  
ビス剤は腎不全では使用できません (Ccr>35ml/分以上で使用) が、プラリアは Ccr<30 で低 Ca 起こしやすいので慎重投与です。

1 2. 閉経後 10 年経過時、エストロゲンは心血管リスクあり推奨しない。

閉経後女性でエストロゲン±progestin (progesteron) は Women' s Health Initiative study で椎体骨折、大腿骨近位部骨折を 34%減少させます。  
しかし閉経後 10 年以上経っている場合、エストロゲンは心血管疾患のリスクがあるので推奨しません。閉経後すぐなら心血管疾患増加はありません。

1 3.SERM (エビスタ、ビビアント) は椎体骨折のみ有効、血栓リスクあり乳癌減らす。

SERM (Selective oestrogen receptor modulators) の raloxifen (エビスタ) は oestrogen agonist かつ antagonist で弱い antiresorptive 作用があり閉経後女性で椎体骨折を減らしますが非椎体骨折、大腿骨近位部骨折は減らしません。

Raloxifen は hot flash、静脈血栓、冠動脈疾患リスクのある女性 (平均 67.5 歳) で脳卒中死のリスクがありますが乳癌リスクを減らします。

bezedoxifene(ビビアント)も raloxifen と似たようなプロフィールです。  
米国では estroen+bezedoxifene は閉経後骨粗鬆症に認可されています。

1 4. Teriparatide(テリボン、フォルテオ)は大腿骨近位部骨折に無効。

Teriparatide (合成 PTH、テリボン、フォルテオ) は破骨細胞でなく骨芽細胞を刺激して新生骨を増やす anabolic agent (蛋白同化作用)です。腸骨で海綿骨、皮質骨内側、皮質骨外側で modeling による骨量を増加させます。海綿骨では remodeling で骨を過剰産生 (overfilling) します。

椎体、非椎体骨折には有効なのですが、問題は大腿骨近位部骨折のエビデンスがないことです。

テリボンは週 1 回 56.6  $\mu$ g皮下注で 24 カ月限定です。

1 回分 10,823 円つまり 1 カ月で 43,292 円です！

フォルテオは 1 日 1 回 20  $\mu$ g皮下注で同じく 24 カ月限定です。

フォルテオは 600  $\mu$ g 2.4ml つまり 1 か月分で 43,334 円です！

24 カ月限定なのは骨肉腫発生を避けるためです。

RCT で閉経後骨粗鬆症でビス剤の Risedronate よりも有効でした。

禁忌は低 Ca、以前骨に放射線照射している場合、骨悪性腫瘍、骨転移です。

使用は骨肉腫発生を避けるため 18–24 カ月に限定です。

中止後はビス剤や denosumab 使用で BMD (骨塩量) を保てます。

国内ではまだ発売されていませんが、PTH 類似の abaloparatide (PTHrP アナログ)があります。PTHrP(PTH related peptide)とは高カルシウムを呈する悪性腫瘍が産生する PTH 様の peptide です。これを人工的に作ったのです。PTH I 型受容体と結合し PTH と似たような作用です。

80  $\mu$ g毎日皮下注 18 ヶ月で椎体骨折リスクは 86%、非椎体骨折リスク 43%減少しました。

Abaloparatide は Teriparatide に比べ低 Ca (前者 3.4%、後者 6.4%) は少ないようです。

米国で認可されましたが欧州では非椎体骨折の効果が疑問であること、心拍増加、動悸のため認可されませんでした。

1 5. 抗スクロstin抗体 (イベニティ) は骨形成増加+骨吸収減少。心血管疾患？

Sclerostin は骨細胞由来の骨形成阻害作用を持ちます。

Romosozumab (イベニティ、アステラス製薬より 2019. 3. 4 発売、105 mg/シリンジ 24,720 円、210 mg/月を 12 ヶ月皮下注) は、Sclerostin と結合、阻害するモノクローナル抗体です。

この Sclerostin 阻害で骨形成増加と骨吸収減少の両方の作用があります。FRAME study で 2 ヶ月投与後、海綿骨と皮質内骨 (endocortical bone) の大幅な増加がみられましたが 12 ヶ月投与後はもはや効果はなかった。2 ヶ月と 12 ヶ月の両時点で骨吸収窩は大きく減少し海綿骨量、皮質骨厚は有意に増加しました。

romosozumab (イベニティ)は強力な骨形成作用と骨吸収抑制作用の二つにより骨密度を確かに増加させます。しかし最初に述べたように心血管疾患を起こすリスクがあるかもしれないとのことでこの総説では判定保留になっていました。

16. 月費用：アクトネル 2,217 円、プラリア 4,798 円、テリボン 43,292 円、イベニティ 49,440 円

骨粗鬆症治療に 1 カ月でどの位の金が掛かるのだろうと計算してみました。値段は 2019 年 4 月時点です。下記の通りです。PTH (テリボン) とイベニティの高額さに驚きます。

- ・ビス剤：アクトネル 17.5 mg (554.3 円) 週 1 回： 月 2,217 円
- ・抗 RANKL：プラリア 60 mg (28,788 円) 6 カ月に 1 回： 月 4,798 円
- ・PTH：テリボン皮下注 56.6  $\mu$ g 週 1 回 (10,823 円)： 月 43,292 円
- ・抗スクレロスチン：イベニティ 210 mg 月 1 回： 月 49,440 円

それでは The Lancet, Jan.26,2019 骨粗鬆症総説 (Seminar) 最重要点 16 の怒涛の反復です。

- ・骨折ハリスク患者はビス剤を計 8 年-10 年使用可、10 年以上の可否は不明。
- ・Romosozumab(イベニティ)は強力に骨量増加するが心血管リスクあるかも。
- ・米国で大腿骨近位部骨折は減少、日本は増加。
- ・治療開始は骨塩量と FRAX (大骨折 20%、頸部骨折 3%以上) で決める。
- ・Bone remodeling unit で破骨細胞→骨芽細胞がペアで起こる (coupling)。
- ・閉経後骨粗鬆症は破骨細胞↑、老人性骨粗鬆症は破骨↓+骨芽細胞↓。
- ・カルシウム (サプリで 500 mg 推奨) +ビタミン D の効果ははっきりしない。
- ・ビスで全骨折減らすのは Alendronate、Risedronate、Zoledronate のみ。
- ・ビスで稀に非定型骨折、顎骨壊死。低 VD で低 Ca。Ccr<30 でビス禁忌。
- ・リカルボン、ボノテオ、ボンビバは椎体骨折のみに有効。

- ・抗 RANKL 抗体 Denosumab (ゾリア) は全骨折抑制、Ccr<30 は慎重投与。
- ・閉経後 10 年経過時、エストロゲンは心血管リスクあり推奨しない。
- ・SERM (エビスタ、ビビアント) は椎体骨折のみ有効、血栓リスクあり乳癌減らす。
- ・Teriparatide(テリボン、フォルテオ)は大腿骨近位部骨折に無効。
- ・抗スクロシン抗体 (イベニティ) は骨形成増加+骨吸収減少。心血管疾患？
- ・月費用 : アクトネル 2,217 円、ゾリア 4,798 円、テリボン 43,292 円、イベニティ 49,440 円。