

# 第138回日本医学会シンポジウム

骨粗鬆症の診断と治療

期日 平成22年7月29日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

# 第138回日本医学会シンポジウム

## 骨粗鬆症の診断と治療

日時：平成22年7月29日(木) 13:00~17:00

場所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

- 13:00 開会の挨拶 高久史磨 (日本医学会長)
- 13:05 序論：生活習慣と骨粗鬆症 中村耕三 (東京大・整形外科学)  
(座長) 中村耕三 (東京大・整形外科学)
- 13:15 1. 骨粗鬆症の骨折リスクと治療開始時期の判断  
藤原佐枝子  
( (財)放射線影響研究所 臨床研究部)
- 13:40 2. 骨粗鬆症関連の転倒骨折, その予防と治療  
原田敦  
(国立長寿医療研究センター病院 先端機能回復診療部)  
(座長) 松本俊夫  
(徳島大ヘルスバイオサイエンス研究部・生体情報内科学)
- 14:05 3. 薬物治療の選択  
松本俊夫  
(徳島大ヘルスバイオサイエンス研究部・生体情報内科学)
- 14:30 4. Bisphosphonateによる骨粗鬆症治療  
萩野浩  
(鳥取大・保健学科・リハビリテーション部)  
(座長) 太田博明  
(国際医療福祉大/山王メディカルセンター・女性医療センター)
- 14:55 5. エストロゲンとSERMによる骨粗鬆症治療  
太田博明  
(国際医療福祉大/山王メディカルセンター・女性医療センター)

15：20 6. ステロイド骨粗鬆症の診断と治療

宗 圓 聰  
(近畿大奈良病院・整形外科・リウマチ科)

15：45 休 憩

16：00 総 合 討 論

(司会) 中 村 耕 三 (東京大・整形外科)  
松 本 俊 夫  
(徳島大ヘルスバイオサイエンス研究部・生体情報内科学)  
太 田 博 明  
(国際医療福祉大/山王メディカルセンター・女性医療センター)

16：55 閉会の挨拶

門 田 守 人 (日本医学会副会長)

17：00 終 了

---

第138回日本医学会シンポジウム組織委員

中 村 耕 三      松 本 俊 夫      太 田 博 明

# 1. 骨粗鬆症の骨折リスクと治療開始時期の判断

藤原 佐枝子

(財)放射線影響研究所 臨床研究部

日本人の女性の平均寿命は86歳、男性は79歳で長寿を享受できる時代となっている。しかし、一方では、高齢者の寝たきりや要介護の問題が深刻になっている。国民生活基礎調査によると、骨折・転倒は、要支援の原因疾患の第3位、要介護の第5位を占めている。

骨粗鬆症治療の目的は、骨折予防であり、骨折高リスク者を効果的に判別し、治療を開始することは重要である。従来、骨粗鬆症は、骨密度を基準として診断され、治療開始されてきた。しかし、実際に骨折した女性の半数以上は、骨粗鬆症ではなく、骨密度は主要な骨折予測因子ではあるが、骨密度だけが、骨折リスクを規定しているわけではないことが分かってきた。また、骨密度測定装置で骨密度検査を受けることができない人も多いのが現状である。

そこで、WHOは、診療現場で簡単に得られる臨床的危険因子から、どこでも、だれでも骨折高リスク者を判別することので

きるツール(Fracture Risk Assessment Tool(FRAX<sup>®</sup>))を作成し、FRAX<sup>®</sup>で求められた個人の骨折絶対リスク、すなわち、今後10年間に骨折を起こす確率(%)を治療介入のカットオフ値として用いることを提案した。FRAX<sup>®</sup>は、骨密度がなくても、身長、体重を入力すれば、計算できるのが特徴である。アメリカ、ヨーロッパでは、FRAX<sup>®</sup>で求められた骨折確率を治療開始の基準として骨粗鬆症診療ガイドラインに取り入れた。

わが国では、2006年に「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」が作成されているが、それに、「骨量減少かつFRAX<sup>®</sup>で計算された骨粗鬆症性骨折確率15%以上」が治療開始基準として組み込まれた。講演では、エビデンスに基づいた骨折リスク評価法を、日常診療にいかに関活用し、治療開始時期の判断に役立てるかについて述べたい。

## 2. 骨粗鬆症関連の転倒骨折, その予防と治療

原田 敦

国立長寿医療研究センター病院 先端機能回復診療部

高齢期に特徴的に増加する要介護化の原因として、認知機能低下と並んで運動機能低下が大きな割合を占めている。この運動器の障害による要介護の状態や要介護のリスクが高い状態を、日本整形外科学会ではロコモティブシンドロームと呼び、その予防と対策に取り組むことが提唱されている。骨粗鬆症関連の転倒骨折もこのような病態の典型で、年齢とともに進行する筋力低下やバランス不良、関節疾患合併などの転倒リスク増大と、骨粗鬆症による骨強度減少の両者が原因である場合がほとんどである。

骨折は言うまでもなく、外力が骨強度に勝ったときに起こる。従って、骨折予防のためには、骨強度改善だけでなく、転倒リスク減少にも配慮することが必要である。転倒リスク減少に有効というエビデンスのある介入は、筋力強化とバランス改善のプログラム(開眼片足立ちなど)、太極拳、家庭環境因子の評価と改善、向精神薬中止、心臓ペースメーカー、多要因プログラムなどであり、特に運動プログラムは運動器不安定症の診断のもと、広く活用されつつあ

る。

骨粗鬆症関連の転倒骨折の代表は大腿骨近位部骨折である。この骨折も強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートで半減するまでになっているが、骨折リスクはまだ半分残っているとも言える。転倒外力減衰による骨折予防法としてのヒッププロテクターは、在宅高齢者ではコンプライアンス不良等のため有効性は得られないが、大腿骨近位部骨折リスクの高い介護施設高齢者で使用すれば本骨折リスクを減少させるというエビデンスがあり、このような適応には積極的に活用が望まれる。

転倒骨折の治療の現状は、大腿骨近位部骨折の95%が手術を受けているが、適切な手術と後療法を行っても、すべての症例が受傷前の日常活動レベルへ復帰できるわけではなく、1年以内の死亡率は10%前後である。一方、脊椎骨折入院患者は92%が保存治療を受けていた。

骨粗鬆症関連の転倒骨折を減らすためには、骨粗鬆症と転倒リスクに対する両面作戦のさらなる発展が期待される。

### 3. 薬物治療の選択

松本 俊夫

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学

骨粗鬆症治療薬の進歩は著しく、骨折防止効果が検証された治療薬が数多く登場している。骨吸収抑制薬として最も広く使用されているビスフォスフォネートでは、アレンドロネート、リセドロネートに加え、経口ビスフォスフォネートで最も強力な骨吸収抑制効果を示すミノドロン酸が昨年わが国で市販された。ゾレドロン酸は年1回の静脈注射により強力な椎体・非椎体骨折防止効果が示されている。ビスフォスフォネートの長期使用による合併症の検討も進んでいる。食道癌や心房細動の僅かな増加の可能性は、大規模疫学検討から否定的である。また長期の強力な骨代謝抑制による大腿骨転子下・骨幹部骨折発生の可能性も直接因果関係は認められていない。しかし顎骨壊死は、歯周の感染・炎症や侵襲的手術後などに強力なビスフォスフォネートや抗RANKL抗体を大量投与すると発生リスクが増加することが示された。選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)については、ラロキシフェンに加え幾つかの新世代SERMの開発が進められ、ラソフォ

キシフェンがSERMとして初めて椎体・非椎体骨折を何れも防止すると共に、心血管および脳血管障害のリスクも減少させることが示された。わが国ではバゼドキシフェンの保険適用が申請中である。骨吸収抑制薬としてこのほかに、抗RANKL抗体デノスマブの優れた椎体・非椎体骨折防止効果が示され、わが国でも臨床試験が進行中であり、カテプシンK阻害薬についても世界規模での開発が進んでいる。

骨形成促進薬としては、強力な骨形成促進効果を示す副甲状腺ホルモン(PTH) 1-34の連日皮下自己注射製剤が承認申請されているほか、皮膚パッチ製剤の開発も計画されている。更にカルシウム感知受容体(CaSR)の経口阻害薬の開発も進められている。また、Wntシグナル阻害因子スクレロスタチンの阻害抗体を用いた全く新しい骨形成促進薬も研究・開発が進んでいる。骨形成促進薬の登場により、骨吸収抑制薬との病態による使い分けや併用・逐次療法等の検討が進み、より有効かつ安全な骨折防止法の開発が進むものと期待される。

## 4. Bisphosphonateによる骨粗鬆症治療

萩野 浩

鳥取大学医学部保健学科/リハビリテーション部

わが国の骨粗鬆症治療では骨吸収抑制剤が治療薬の中心で、その中でも bisphosphonate 製剤 (BP) が第 1 選択となることが多い。これは骨粗鬆症治療薬のうち、BP が骨折予防に関するもっとも多くの臨床成績を有するからにほかならない。これまでわが国で骨粗鬆症治療に使用されている BP には、第 1 世代のエチドロネート、窒素を含有する第 2 世代のアレンドロネート、第 3 世代のリセドロネート、ミノドロネートがある。このうち窒素含有 BP は 3 年または 2 年間の臨床試験の結果、プラセボ群に比べて椎体骨折発生の相対リスクを約半分に引き下げ、さらに大腿骨近位部骨折発生の抑制効果を示すことも報告されている。

BP は強力な骨吸収抑制作用を有するが、経口剤では消化管からの吸収率が低いという特徴を有する。また第 1 世代のエチドロネートは骨吸収抑制作用に比較して骨の石灰化抑制作用が大きいいため、周期的間歇投与が必要であるが、第 2 世代以降では連続投与が行われる。一方で、BP は消化

管から吸収されると速やかに骨に沈着して、破骨細胞が骨吸収を行う際に遊離して破骨細胞に取り込まれ、その結果、破骨細胞が不活化する。したがって BP は服薬が一定期間行われなくて血中濃度が低下しても、骨中に沈着してその有効性を発揮する。そこで服薬間隔の延長が可能となり週 1 回の服用方法が臨床応用されている。

BP には重篤な副作用が少ないが、上部消化管障害発生の頻度が比較的高い。その予防には服薬方法を十分に指導する必要がある。また顎骨壊死の発生が報告されていて、特に窒素含有 BP での発生頻度が高く、抜歯などの侵襲的歯科治療後に発生することが多い。そこで本剤を服薬開始する際には、口腔衛生状態を良好に維持することなどが重要であることを患者に指導する。また服薬中に侵襲的な歯科治療が必要となった際には、服薬期間と顎骨壊死のリスクファクター、骨折リスクを考慮して、休薬の可否を決定することが推奨されている。

## 5. エストロゲンとSERMによる骨粗鬆症治療

太田 博明

国際医療福祉大学/山王メディカルセンター・女性医療センター

骨粗鬆症の罹患は世界中で約4500万人の女性に影響を及ぼし、骨粗鬆症に伴う骨折は乳癌、脳卒中、心筋梗塞を併せた罹患率をはるかに上回るものである。一方、女性ホルモンであるエストロゲン(E)は性差を超えた性腺外作用として正常な骨代謝の維持に必須の役割を果たしている。そのため、骨粗鬆症の発症要因としてE欠乏の関与があることは周知のこととなっている。女性にとって、Eの分泌低下および欠乏の影響は閉経直後のみならず、最近では高齢になっても長期間に亘り影響を与えると考えられるようになった。従ってE欠乏となる閉経は骨粗鬆症発症の最大の要因であり、欠乏したEの補充療法は極めて合目的な治療法である。

一方、Eのリスクとして乳癌があるが、乳癌のリスクがないばかりでなく、乳癌の予防・治療薬となるのがSERM(selective estrogen receptor modulator)である。SERMの中でも骨粗鬆症の予防・治療薬としてわが国において保険適用が唯一あるのが、現時点ではラロキシフェン(RLX)だけである。

EはWHI試験後、乳癌などのリスクの

ため骨粗鬆症の第一選択薬ではなくなっているが、RCTによる椎体および非椎体骨折防止効果についての初めてのエビデンスがWHI試験でもある。リガンドであるEもRLXも、結局はERに結合してE作用が発揮されることを考えると、RLXにもE同様に椎体骨折防止効果のみならず、非椎体骨折防止効果があることはほぼ間違いないと思われる。また、RLXではHSAによる骨強度の増加など骨質への関与が示唆されている。ビスホスフォネートほど骨密度は増えなくてもほぼ同等の骨折防止効果が認められており、RLXが骨強度の骨密度以外の因子、すなわち骨質という概念の存在を現実のものにした功績は少なくない。

両剤ともリスクとしては同程度に静脈血栓塞栓症があり、Eには乳癌リスクもあるが、RLXはSTAR試験によりタモキシフェンと同程度に乳癌の発症を抑制するメリットがある。但し、hot flushにはEは第一選択であるのに対し、RLXにおいてはhot flushの発現が副作用としてあげられる。

当日は両剤の有する特性から骨粗鬆症治療薬としての位置付けについてもふれてみたい。



## 6. ステロイド骨粗鬆症の診断と治療

宗 圓 聰

近畿大学医学部奈良病院 整形外科・リウマチ科

ステロイド骨粗鬆症の臨床的な特徴は医原性であること、年齢、性、人種差がないこと、高い骨密度で骨折を起こすこと、などである。骨折に関しては、多発性の椎体骨折を起こし易いことや、肋骨、骨盤などの扁平骨の骨折を起こすことが特徴である。経口ステロイドの1日投与量が増加するとともに骨折リスクは増加するが、骨折を起こさない安全域は存在しない。1日プレドニゾン換算2.5mg以上の投与例では投与後3~6ヶ月で骨折リスクはピークに達することが明らかとなっている。わが国で現在保険適応の薬剤の中で骨折防止効果が確定しているのはビスフォスフォネート製剤である。1年間の投与で新規椎体骨折を38から70%抑制でき、2年間の投与では90%抑制できるとされる。欧米では副甲状腺ホルモン製剤もステロイド骨粗鬆症の適応を有する。

海外では1996年の米国リウマチ学会のステロイド性骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインに始まり各国で相次いでガイドライ

ンの発表や改訂がなされてきた。わが国においては日本骨代謝学会の委員会で検討が行われ、2005年に2004年度版ガイドラインが発表された。本ガイドラインでは経口ステロイドを3ヶ月以上使用中あるいは使用予定の患者で、既存脆弱性骨折あるいは治療中新規骨折を有する例、骨密度が若年成人平均値の80%未満の例、プレドニゾン換算1日5mg以上の使用例、などが治療対象とされる。本ガイドラインに従うと多くの症例では一次予防が必要となる。薬物治療はビスフォスフォネート製剤が第一選択薬、活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>が第二選択薬とされる。一方で、小児例や経口以外のステロイドに関してはエビデンスが乏しいため適応外とされる。本ガイドラインの内容は昨年厚生労働省の薬の重篤副作用対策総合マニュアルの一つとして、同省ホームページに掲載された。

現在、米国リウマチ学会および日本骨代謝学会ともにガイドラインの改定作業が行われており、発表が待たれる。

# 総合討論

(司会) 中村 耕三

東京大学大学院医学系研究科・整形外科学

松本 俊夫

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・生体情報内科学

太田 博明

国際医療福祉大学/山王メディカルセンター・女性医療センター