

2018年5月度がんサージカルボード講演トピックス

外科学系 整形外科 渡邊 拓也先生

骨粗鬆症の治療

①骨粗鬆症について（骨粗鬆症診療ガイドラインに準じる）

定義・疫学

骨密度は腰椎 L2～L4 もしくは大腿骨近位部で測定するが、大腿骨近位部骨密度は、あらゆる骨折の予知能に優れており、全大腿骨近位部か頸部の骨密度のうち、YAM に対するパーセンテージがより低値の方を用いて診断する。

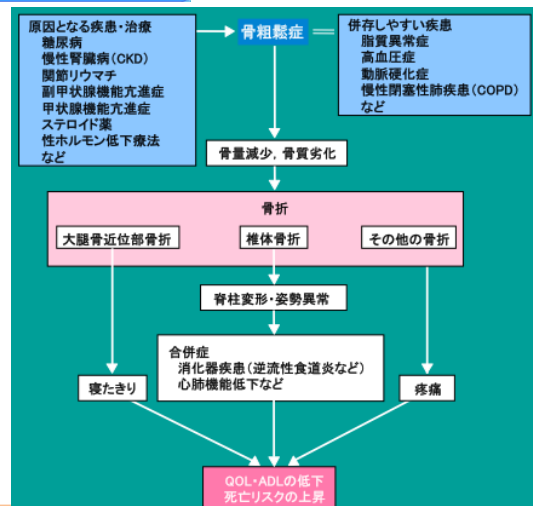
WHO の骨密度による診断カテゴリーは以下の通りである。

正常	骨密度値が若年成人の平均値の－1SD(標準偏差)以上。(Tスコア ≥ -1)
低骨量状態(骨減少)	骨密度値がTスコアで－1より小さく－2.5より大きい。(－1>Tスコア>－2.5)
骨粗鬆症	骨密度値がTスコアで－2.5以下。(Tスコア ≤ -2.5)
重症骨粗鬆症	骨密度値が骨粗鬆症レベルで、1個以上の脆弱性骨折を有する。

性別では女性に有意に多く、年齢とともに増加する。

骨強度の低下要因が多様化しているが、主なポイントは破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞の骨形成の不均衡である。

骨粗鬆症の臨床像は右の通りである。



骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 には以下の薬剤(抗スクレロスチン抗体を除く) が掲載されている。

カルシウム薬	ヒアスパラギン酸 カルシウム	ビスホスホネート薬 (骨吸収抑制)	エチドロン酸
	リン酸水素カルシウム		アレンドロン酸
女性ホルモン薬 (骨吸収抑制)	エストリオール		リセドロン酸
	結合型エストロゲン		ミノドロン酸
	エストラジオール		イバンドロン酸
活性型ビタミンD ₃ 薬	アルファカルシドール	副甲状腺ホルモン(PTH)薬 (骨形成促進)	テリパラチド (遺伝子組換え)
	カルシトリオール		テリパラチド酢酸塩
	エルデカルシトール	抗RANKL抗体薬 (骨吸収抑制)	デノスマブ
ビタミンK ₂ 薬	メナテレノン		ロモゾマブ
SERM(Selective Estrogen Receptor Modulator) (骨吸収抑制)	ラロキシフェン バゼドキシフェン	抗スクレロスチン抗体薬 (骨形成促進＋骨吸収抑制)	ブロソズマブ
カルシトニン薬 (骨吸収抑制)	エルカトニン サケカルシトニン		ブロソズマブ

有効性については骨密度・椎体骨折・非椎体骨折・大腿骨近位部骨折に対して評価されているが、全てにおいて最も評価が高いものが女性ホルモン薬の結合型エストロゲン（本邦では保険適応外）、ビスホスホネート薬のアレンドロン酸・リセドロン酸、抗 RANKL 抗体薬のデノスマブである。新規薬剤の抗スクレロチン薬に関しては以下で述べる。

②ビスフォスフォネート、抗 RANKL 抗体による副作用

～顎骨壊死のエビデンスについて、非定型骨折について～

ビスフォスフォネート・抗 RANKL 薬の特徴的な副作用に顎骨壊死(ONJ)とひて非定型骨折 (AFF) がある。

顎骨壊死は現在、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 ARONJ (Anti-resorptive agent-related ONJ) と呼ばれている。

ARONJ の診断基準

1. BP またはデノスマブによる治療歴がある
2. 顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる
3. 医療従事者が指摘してから 8 週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める、または口腔内、あるいは口腔外の瘻孔から触知出来る骨を 8 週間以上認めること

国内における ARONJ 発生数は骨粗鬆症およびがん患者で、2006～2008 年が 263 例であったのに対し、2011～2013 年は 4,797 例と増加している。これは BP やデノスマブの使用頻度が増加したためと思われる。

ARONJ の発生機序は骨吸収抑制薬による骨リモデリングの抑制と、過度の破骨細胞活性の抑制や BP 投与による口腔細菌の易感染性増加など、様々な要因が複雑に関係している。

侵襲的歯科治療前の BP 休薬に関する完全に統一した見解は得られていないが、現状は予防的休薬する意義はないと考えてよい。むしろ口腔内ケア感染予防をしっかりする方が ONJ の予防にはエビデンスは高いものである。しかし ONJ 発症した場合、休薬することで遷延治癒を改善できる可能性がある。よって骨粗鬆症なら薬物変更は推奨、ただしがん患者の場合はそのリスク等も十分に考慮したうえで継続してもよいだろう。

AFF は大腿骨近位骨幹部に生じやすく、BP あるいは Denosumab 長期投与中の方が、股関節周囲の痛みを訴えることが多い。無症状でも偶発的に大腿骨近位骨幹部に骨皮質の肥厚や Beak sign を認める。AFF を危惧すると、骨粗鬆症薬物療法も少なくとも BP は 3 年～5 年程度で変更することが望ましい。Denosumab は BP より AFF 頻度は低い傾向にあるが現在まで長期投与における頻度が不明な点も多く明確ではない。

③論文紹介・・・新世代骨粗鬆症治療薬

抗スクレロスチン抗体 (Romosozumab) についての第Ⅲ相試験
Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial.

Langdahl BL et al.

Lancet. 2017 Jul 26. pii: S0140-6736(17)31613-6.

スクレロスチンは骨細胞から産生され、骨芽細胞の古典的 Wnt-β カテニンシグナルを阻害することにより骨形成を抑制する蛋白質である。ロモソズマブは骨細胞から分泌される糖タンパク質スクレロスチンと結合してその作用を阻害し、骨形成を促進し、さらに骨吸収を抑制する作用もあることが示唆される。副甲状腺ホルモンの骨形成促進作用にスクレロスチンの発現抑制が関与すると考えられているエストロゲンはスクレロスチンの産生を抑制し、閉経後骨粗鬆症の病態に関与する可能性がある。機械的負荷によりスクレロスチンの産生が抑制される。

本試験は北米、南米、ヨーロッパの計 46 施設で 3 年以上ビスフォスフォネート製剤、前年にアレンドロネートを投与された閉経後骨粗鬆症患者 415 例を対象に、抗スクレロスチンモノクローナル抗体 romosozumab の骨密度改善効果は無作為化第 3 相試験で検証したものである。12 カ月時の大腿骨近位部における二次元骨密度のベースラインからの変化率は romosozumab 群 2.6%、テリパラチド群 -0.6% であった (95%CI 2.7 - 3.8、P<0.0001)。

結果、BP 治療後の骨粗鬆症患者において、抗スクレロスチン抗体は、PTH に比べ有意に骨形成を促進し骨強度を増加した。さらに抗スクレロスチン抗体は骨吸収を抑制もしている可能性が示唆された。