

の



骨粗鬆症治療の新ガイドラインと
実地治療

東京慈恵会医科大学附属
柏病院・産婦人科
教授 佐々木 寛

③

骨粗鬆症とは

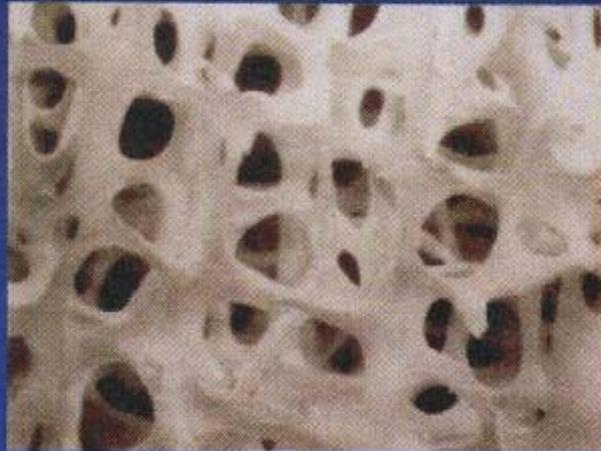
1. 骨粗鬆症とは
骨量が異常に減少し、骨折が起こりやすくなる疾病です。
2. 患者動向は
現在約1100万人が罹患していると推定されており、今後はもっと増加します。特に骨代謝には女性ホルモンが関係することから女性ホルモンの少なくなった閉経後女性に多発します。
3. 早期発見・早期治療を
骨粗鬆症に基づく骨折(特に大腿骨頸部骨折)が寝たきりやぼけをつくる原因疾患として、脳血管障害について多いことが注目されている

③

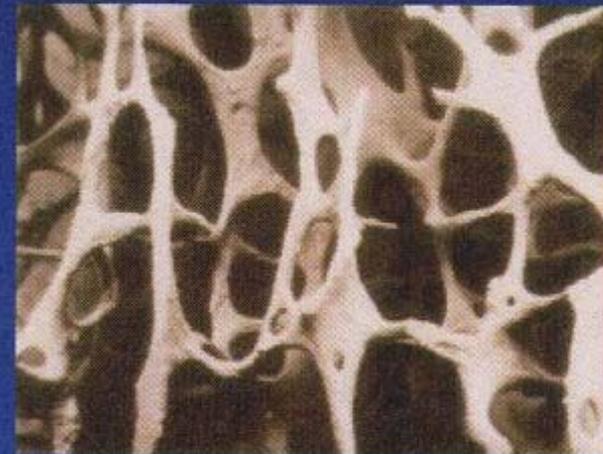
骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は骨強度の低下によって、
骨折のリスクが高くなる骨の障害と定義される。
骨強度は骨密度と骨の質の両方を反映する。

2000年NIHコンセンサス会議



正常な骨梁



骨粗鬆症

④

骨強度を表す概念

NIH コンセンサス ステートメント 2000

骨強度

=

骨密度

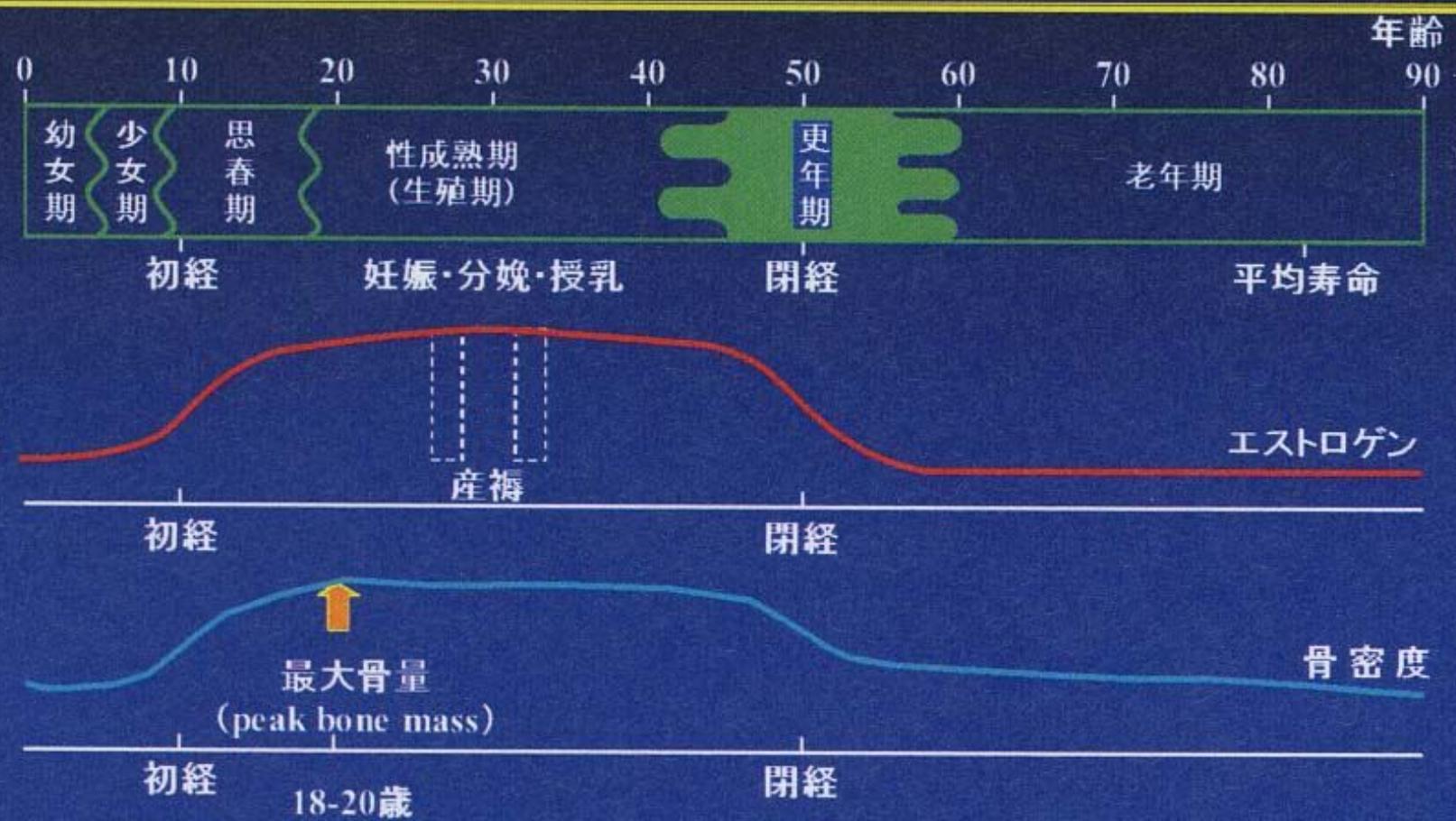
+

骨の質

- 微細構造
- 骨代謝回転
- 微小骨折
- 石灰化



女性のライフサイクルと骨密度



太田博明(慶応大・産婦人科)：臨床医, 20(8), 1680, 1994.

⑥

骨粗鬆症の進行



正常な
脊柱

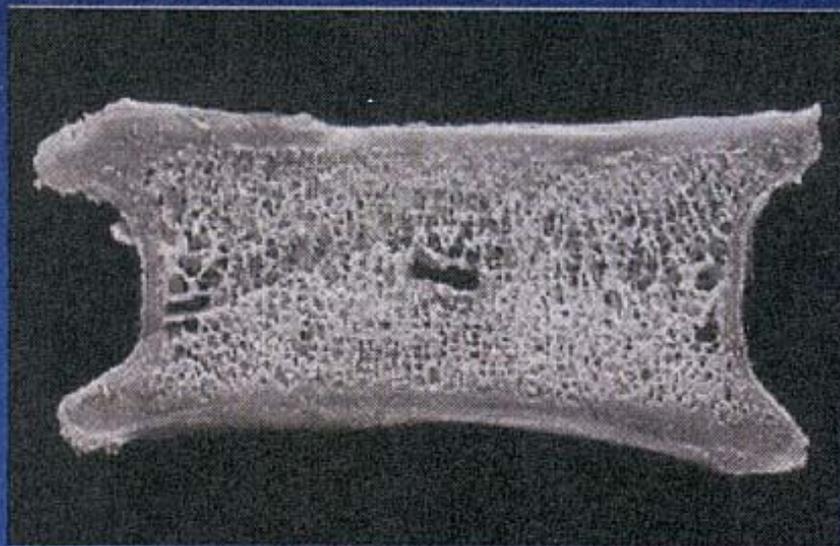


後弯した
脊柱

①

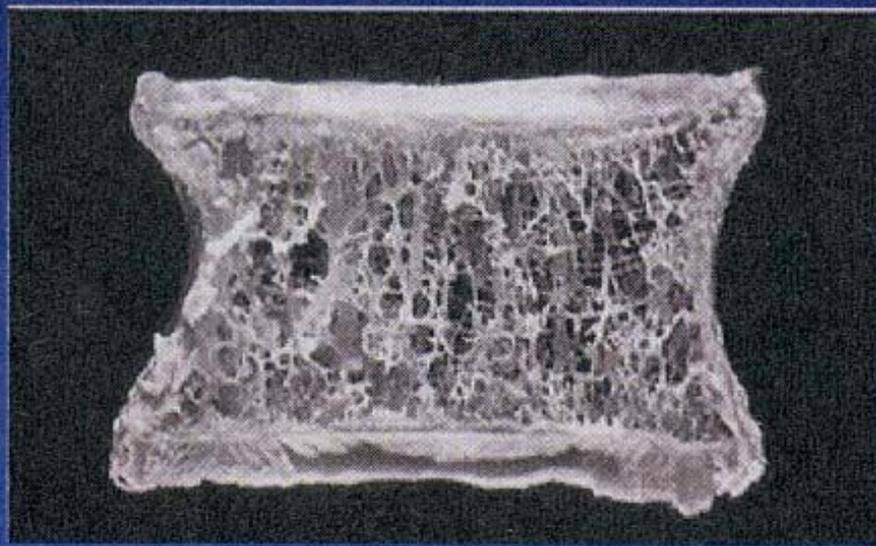
脊椎像

正常椎体



* 骨梁が縦および横に密に走っており、個々の骨梁を判読することはなかなか困難である。

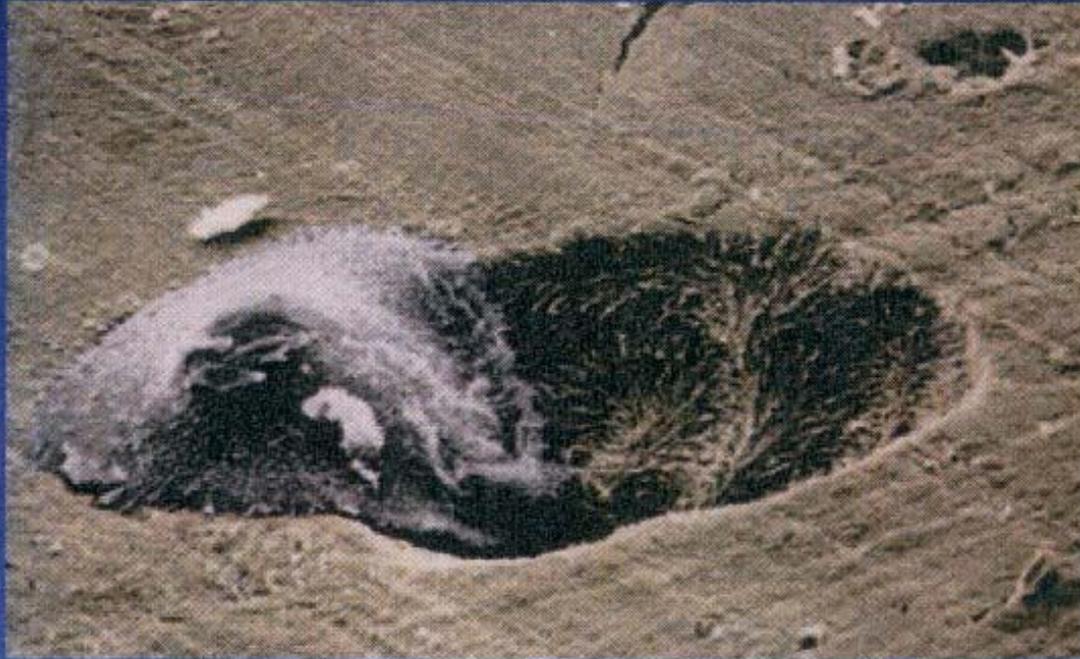
骨粗鬆症



* 初めは骨梁が細くなり、次いで横走する骨梁の方が減少するため、縦走する骨梁が目立ってくる。

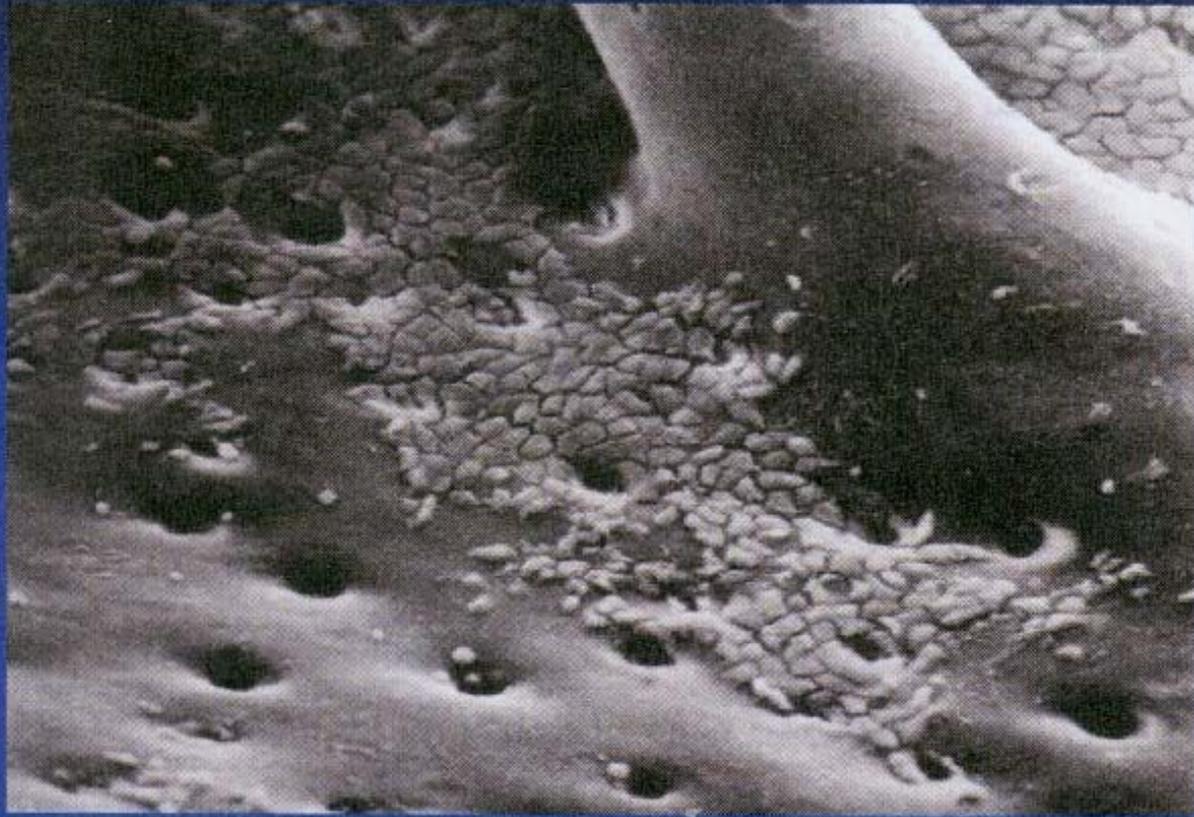


骨吸収窩における破骨細胞



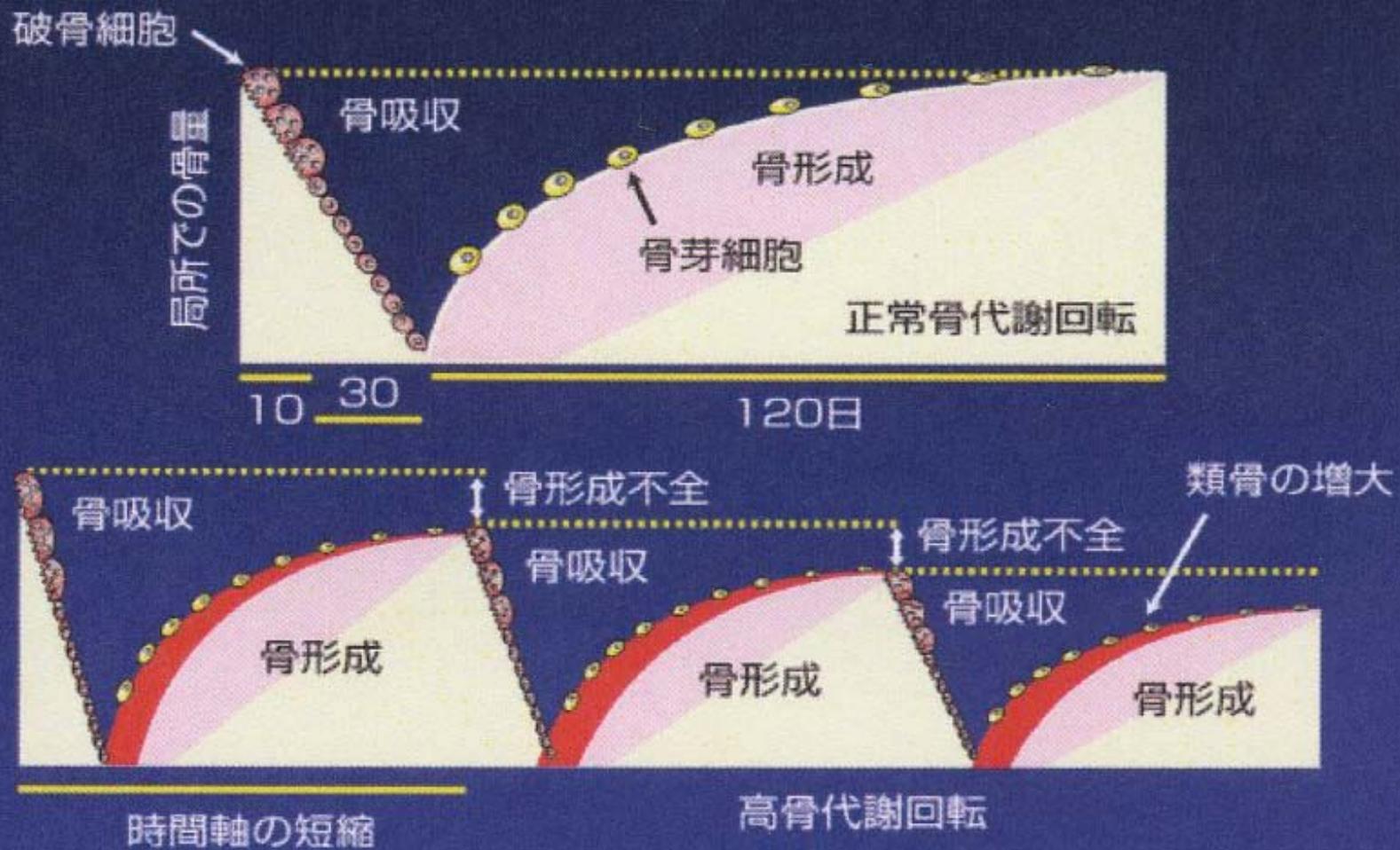
⑨

骨表面における骨芽細胞



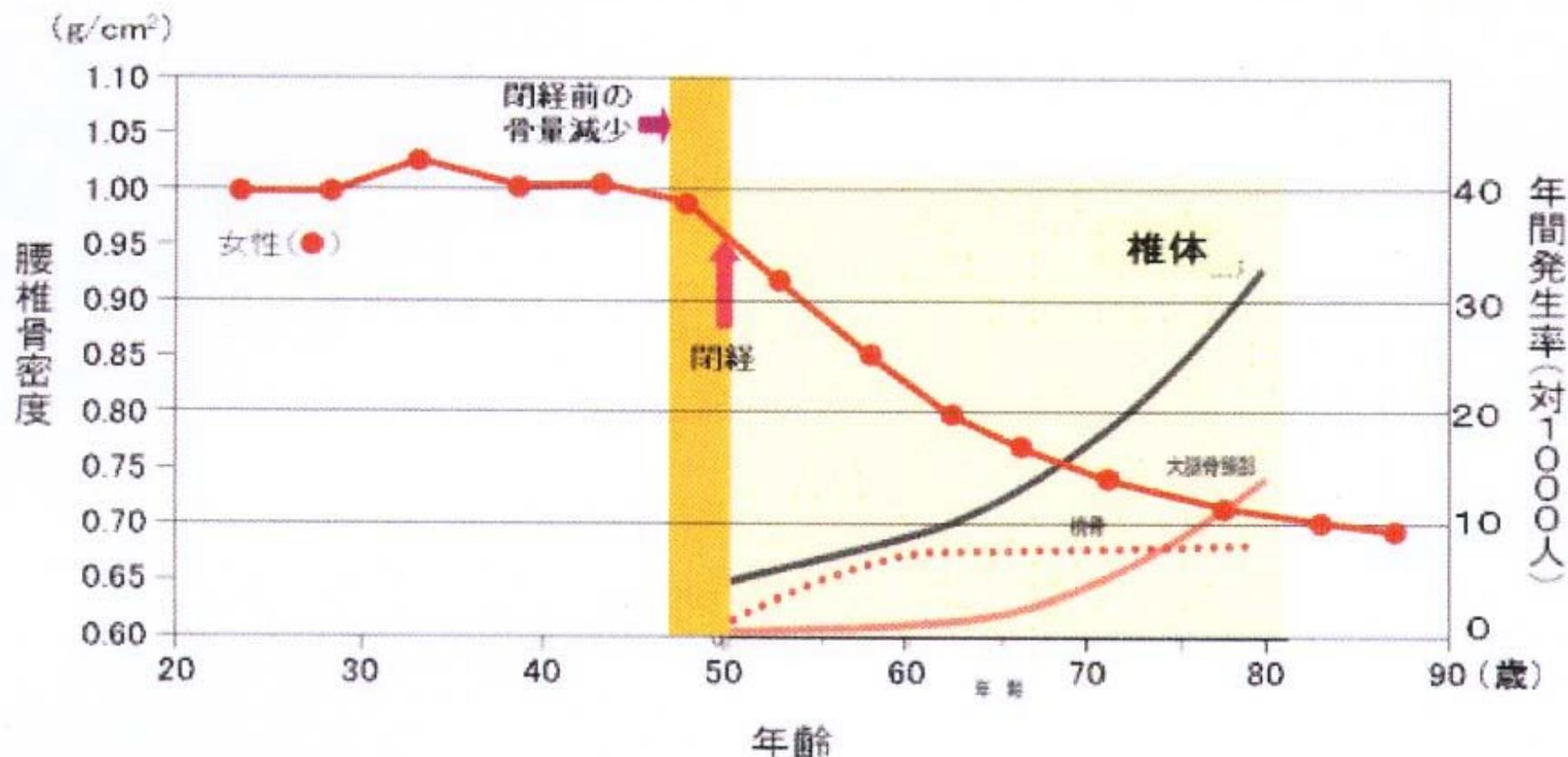
10

骨リモデリングの時間経過と骨代謝回転



11

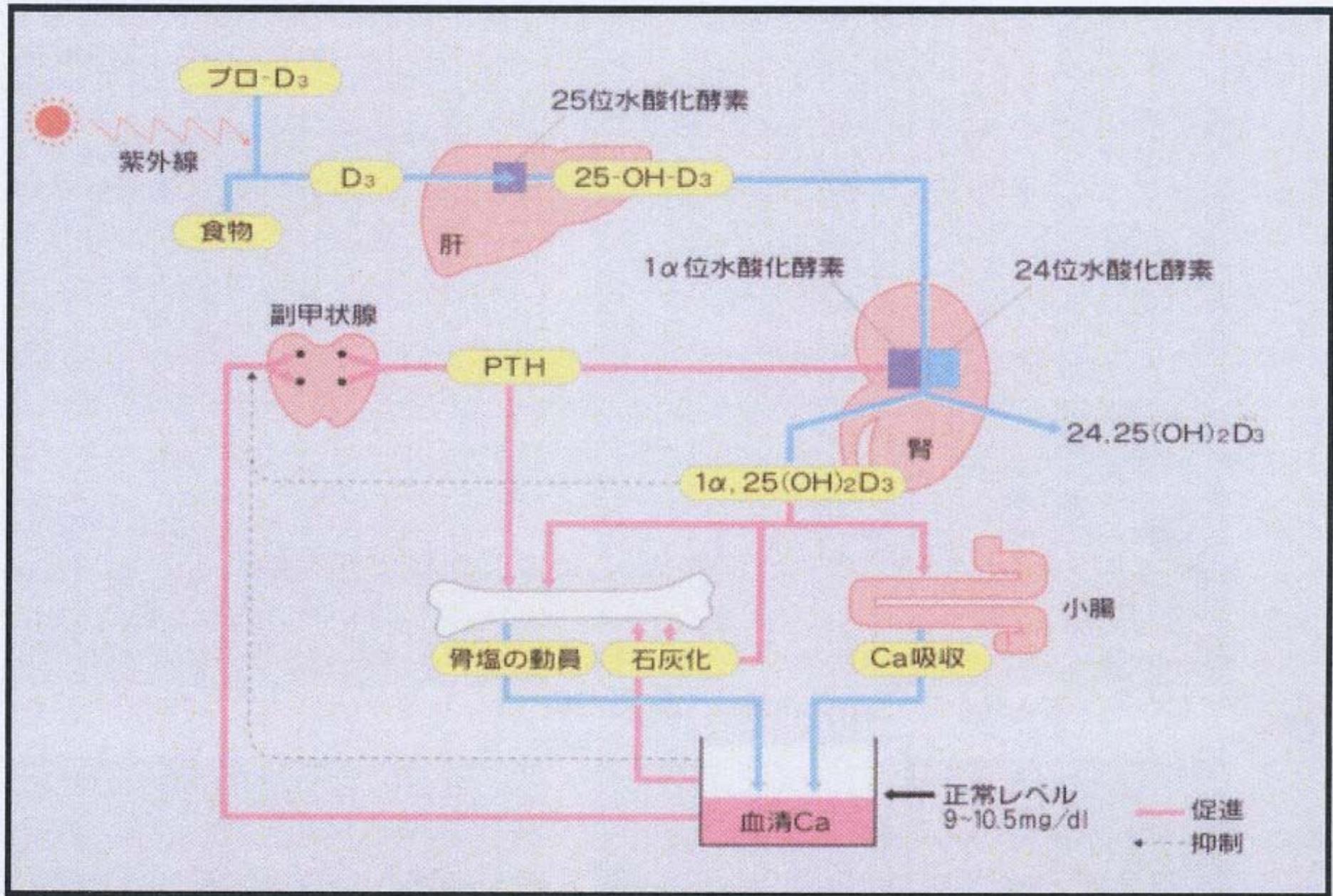
加齢における腰椎骨密度と骨折



加齢による骨量変化 改訂3版 骨粗鬆症診療ハンドブックより一部改変

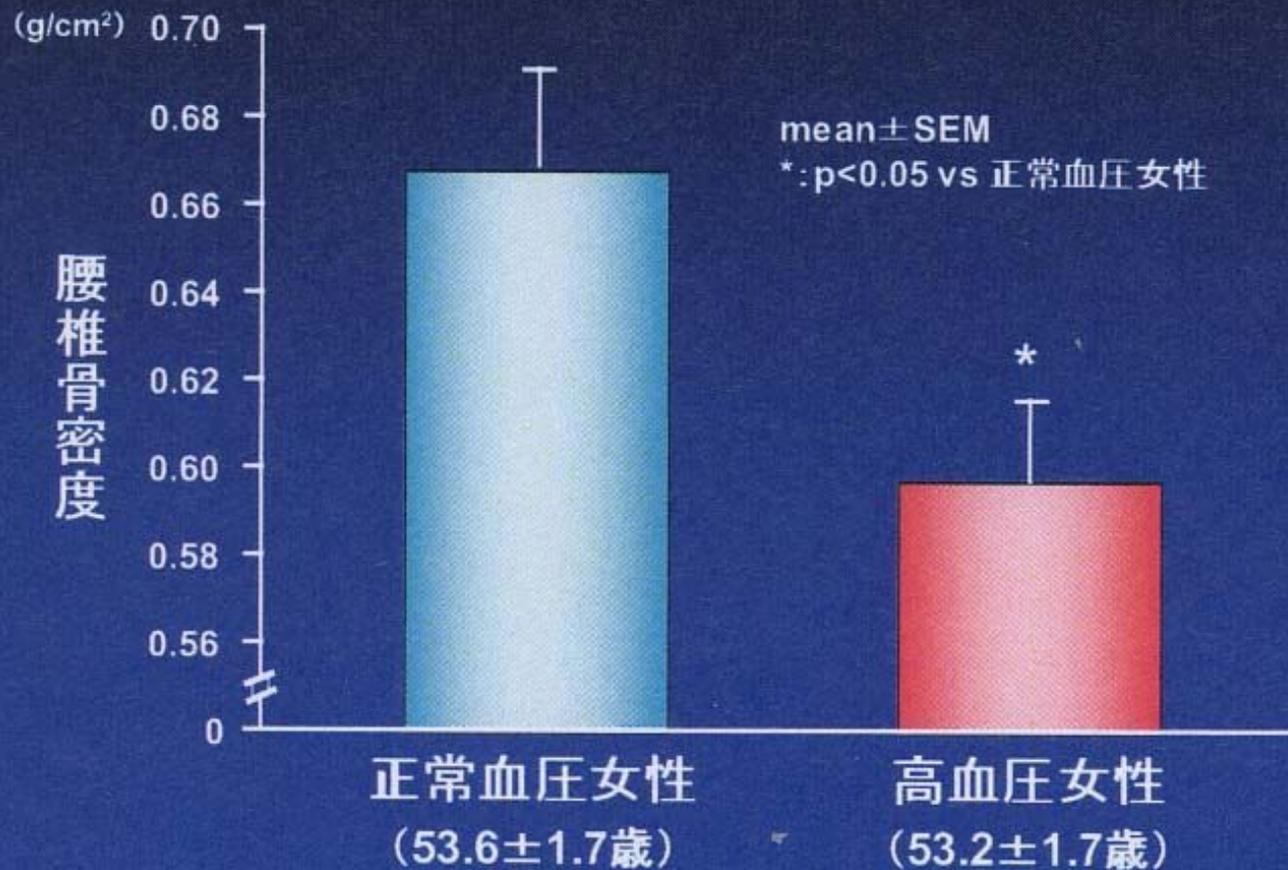
Wasnich RD: Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism, 4th edition, 1999

(14)



15

高血圧による骨密度低下(国内成績)

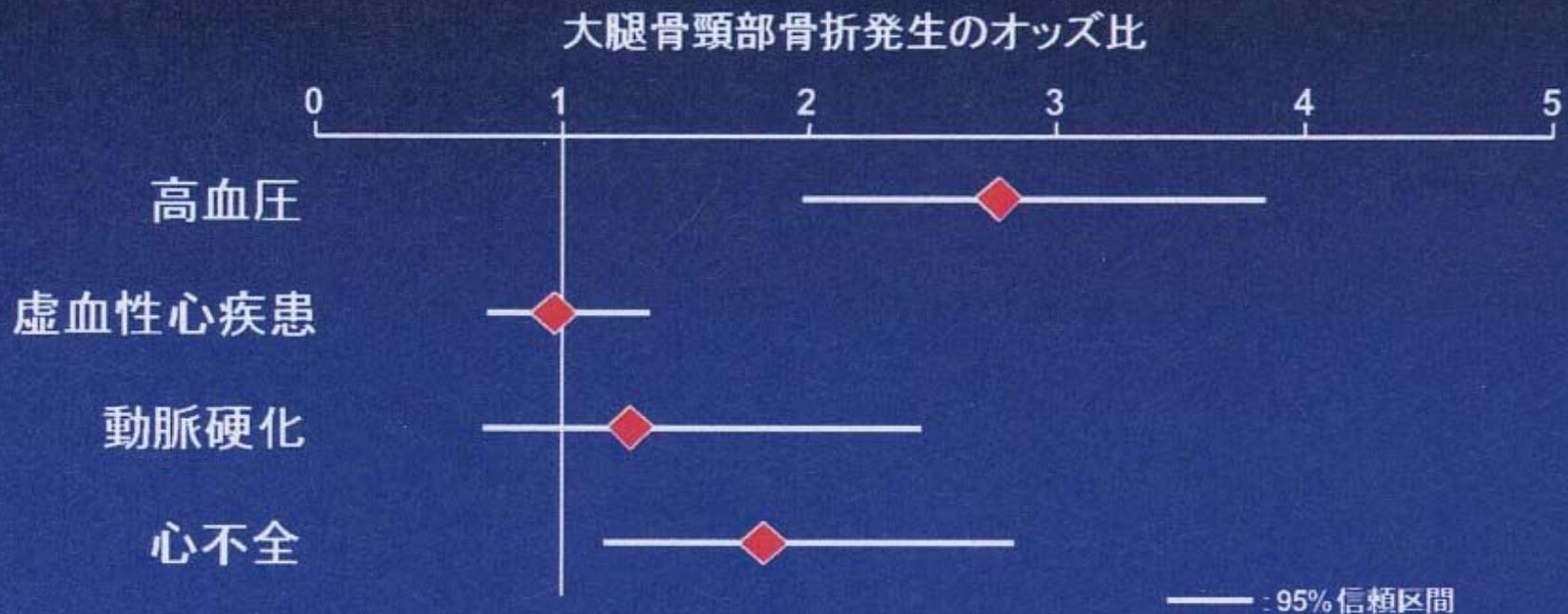


方法: 非糖尿病の本態性高血圧女性(34例)と、年齢、BMI、閉経年数をマッチさせた非糖尿病正常血圧女性(34例)を対象に、骨密度、Ca代謝を検討した。

Gotoh M et al.:Hypertens Res.,28,565-70,2005

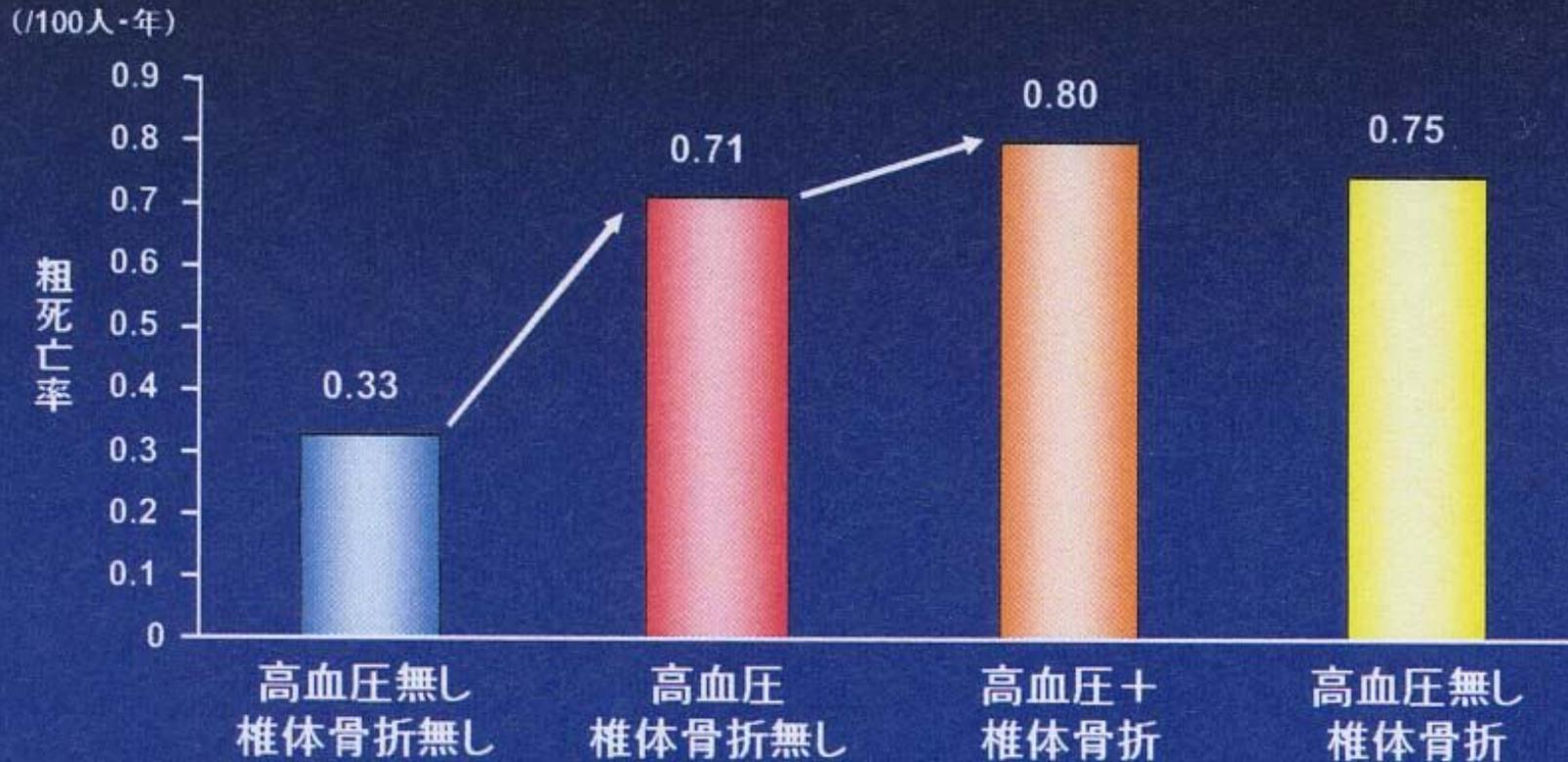
16

各種心疾患が大腿骨頸部骨折発生率に及ぼす影響



方法: 大腿骨頸部骨折例1,327例、無作為に抽出した一般住民3,170例を対象に、case control studyを行った。骨折発生オッズ比の計算に際しては、年齢、BMI、喫煙、飲酒、身体活動性、ホルモン補充療法、各種合併疾患の有無で補正した。

骨粗鬆症例の死亡率に対する 高血圧, 椎体骨折の影響

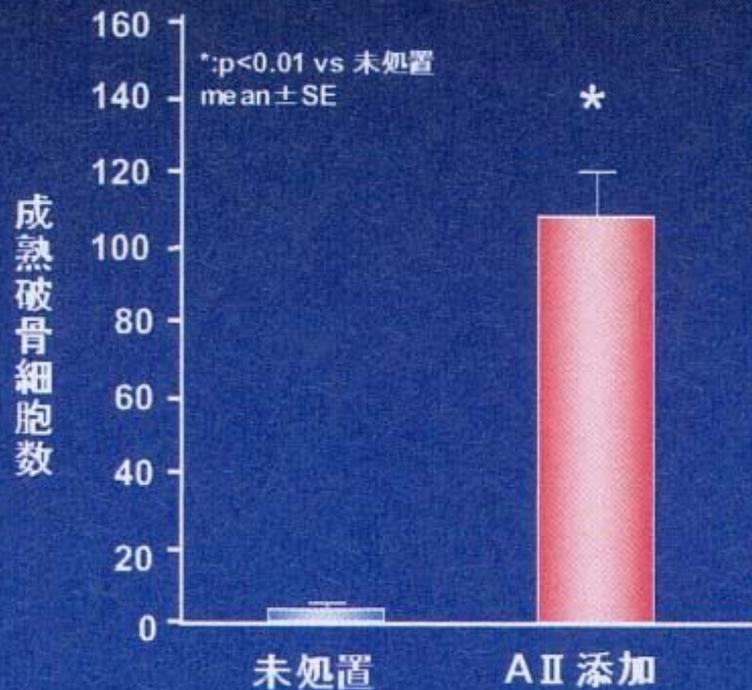


方法: 方法: FIT試験に参加した、骨量減少又は、既存椎体骨折例6,459例(年齢55~81歳)について、骨量減少例は平均4.2年、既存椎体骨折例は平均2.9年追跡した。

Ensrud KE et al., Am.J.Geriatr.Soc., 48, 241-9., 2000.

18

アンジオテンシン II は破骨細胞数を増加させる (in vitro)



方法: ウサギ骨髄細胞由来の細胞分画に、アンジオテンシン II 1×10^{-6} M を添加し培養した。7日間の培養後、多核破骨細胞の数をカウントした。

高血圧ラットの卵巣を摘除すると骨吸収が亢進する



方法: 10週齢の高血圧自然発症ラット(SHR)の卵巣を摘除し、手術28日後に骨組織のTRAP活性を測定した。

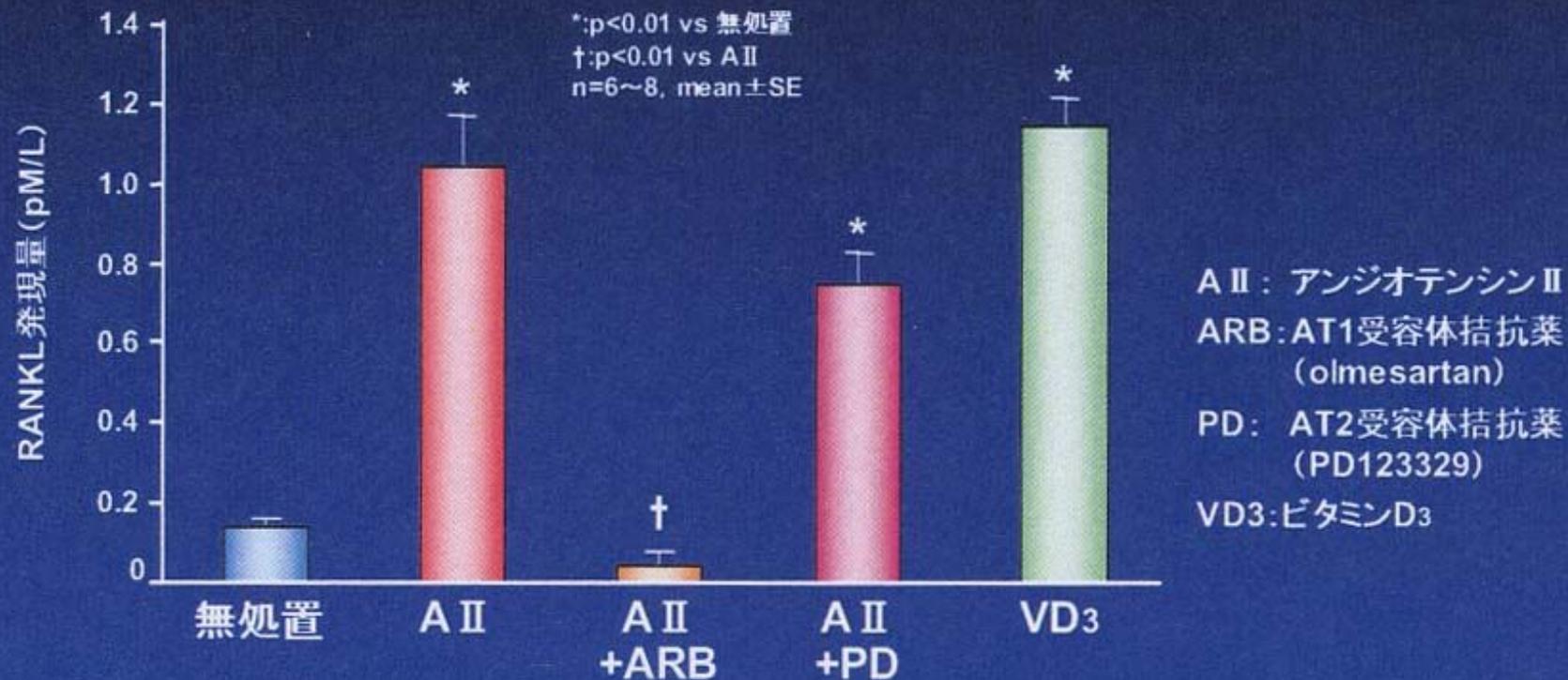
19

アンジオテンシンⅡによる破骨細胞活性化



20

ヒト骨芽細胞のRANKL発現に対する アンジオテンシンIIの作用(in vitro)



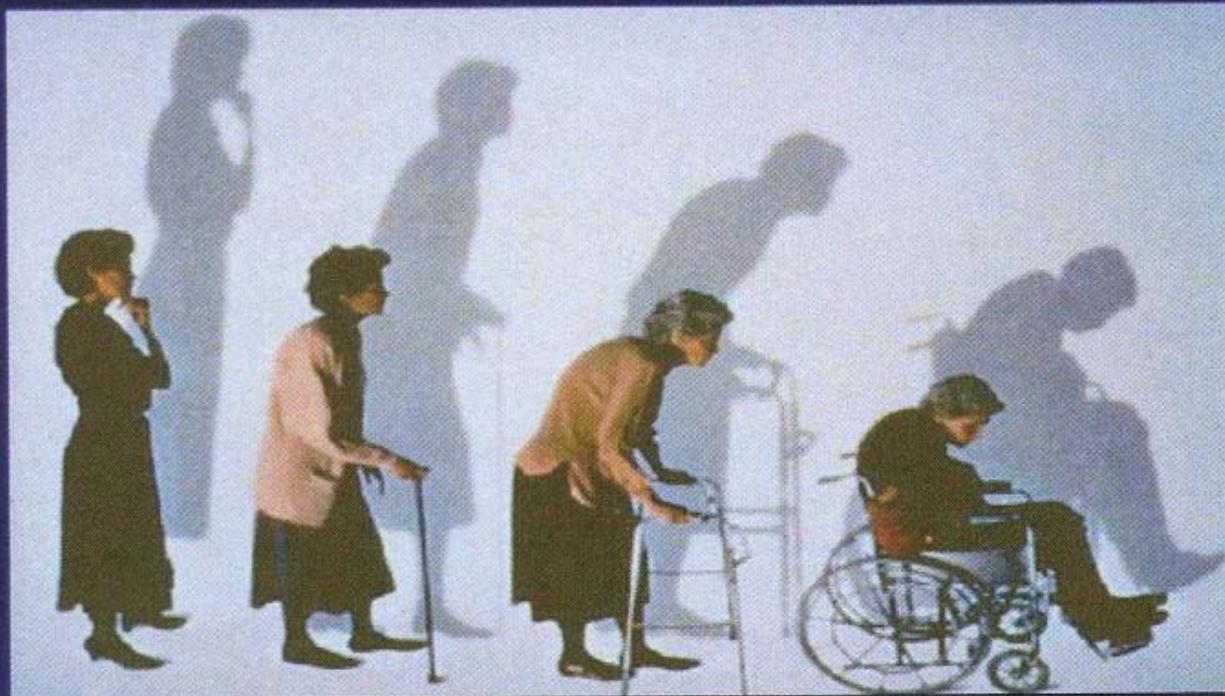
方法: 単離ヒト骨芽細胞に、アンジオテンシンII (A II 1×10^{-6})、又は、ビタミンD₃ (1×10^{-8})を添加し培養し、48時間培養した。また、A II 添加30分前に、olmesartan (1×10^{-6})、又はPD123329 (1×10^{-6})で前処置した。

②1

骨が折れてからでは間に
合わない！
早期投与が重要です！！



正常な
脊柱



後弯した
脊柱

22

骨粗鬆症の治療についての 基本的な考え方

- 1：骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し、QOLの維持改善をはかることを目的とする。
- 2：脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は骨粗鬆症診断基準とは別に定める。
- 3：わが国では、骨折危険因子として、低骨密度、既存骨折、年齢に関するエビデンスがあり、WHOのメタアナリシスでは過度のアルコール摂取、(1日2単位以上)、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴が確定している。
- 4：骨粗鬆症の薬物治療開始は、上記の骨折危険因子を考慮して決定する。

過度のアルコール摂取(1日2単位=エタノール換算で44グラム、すなわち日本酒2合、ビール大瓶2本、ウイスキーダブル2杯、以上)

23

脆弱性骨折予防のための 薬物治療開始基準

I 脆弱性骨折がない場合

- 1) 腰椎、大腿骨、橈骨、または中手骨BMDがYAM70%未満。
- 2) 閉経後女性（および50歳以上の男性）では、YAM70%以上80%未満で、過度のアルコール摂取（1日2単位以上）、現在の喫煙、大腿骨頸部の家族歴のいずれか一つを有する場合。

II 脆弱性骨折がある場合（男女とも50歳以上）

過度のアルコール摂取（1日2単位以上）、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴は、骨折のリスクを約2倍に上昇させる。

24

骨粗鬆症の危険因子



25

O.Y 37歲



26

骨粗鬆症診療における 骨代謝マーカーの適正使用 ガイドライン

日本骨粗鬆症学会
骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会

(2004年度版より)

Osteoporosis Japan vol.12 No.2 2004より

27

骨代謝マーカーの基準値について

DPD	2.8～7.6	nmol/mmol·Cr	(30～44歳,女性)
NTX(尿)	9.3～54.3	nmolBCE/mmol·Cr	(30～44歳,女性)
NTX(血清)	7.5～16.5	nmolBCE/mmol	(30～45歳,女性)
BAP*	7.9～29.0	U/L	(30～44歳,女性)

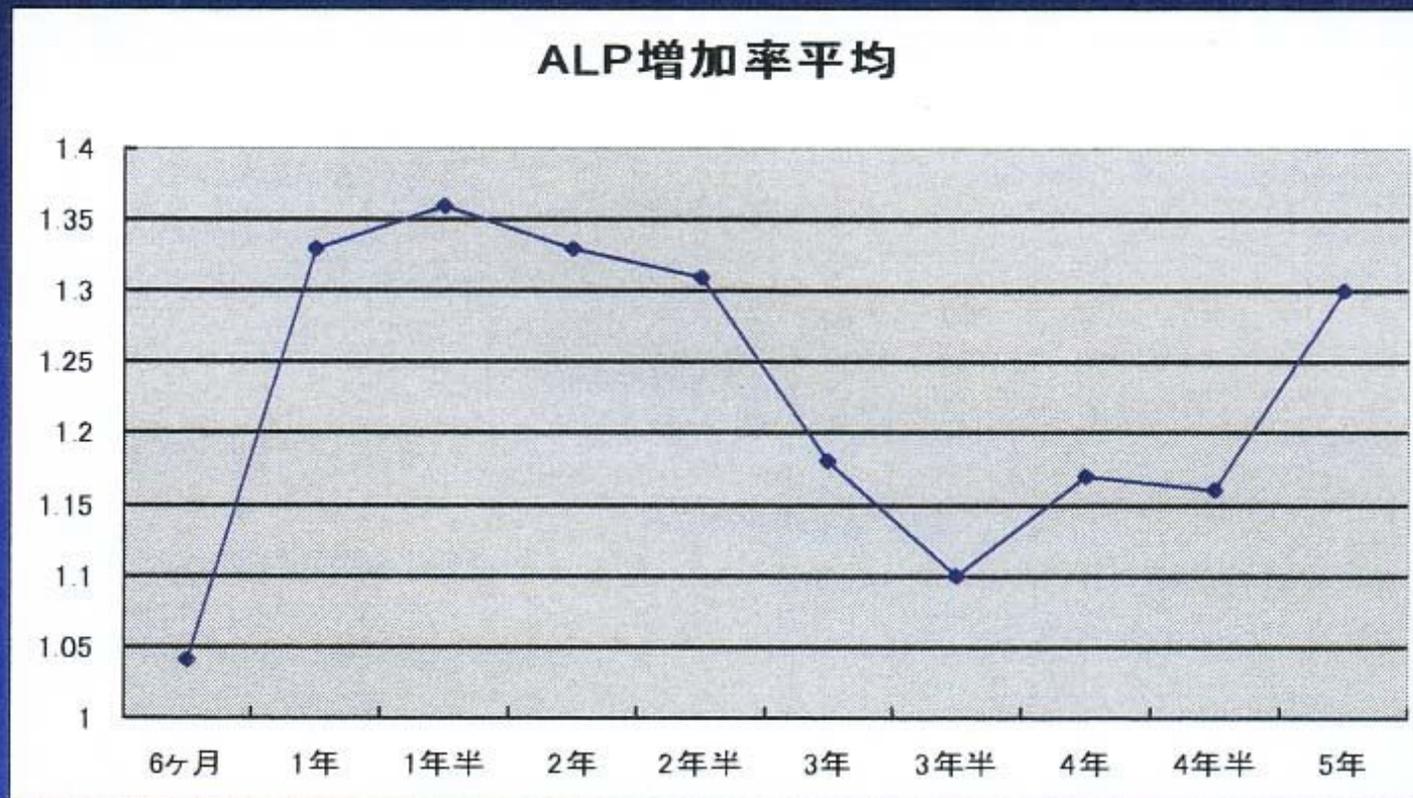
骨代謝マーカーの基準値は、健常閉経前女性で確立された平均±1.96標準偏差の範囲とする。
()内は、データ収集された年齢の範囲を示す。

骨代謝マーカーの高値、すなわち性差や閉経の有無での層別の基準値を超える値を呈する場合は、転移性骨髄腫や他の代謝性骨疾患、カルシウム代謝異常の存在の可能性もあるため、それらの検査が必要である。



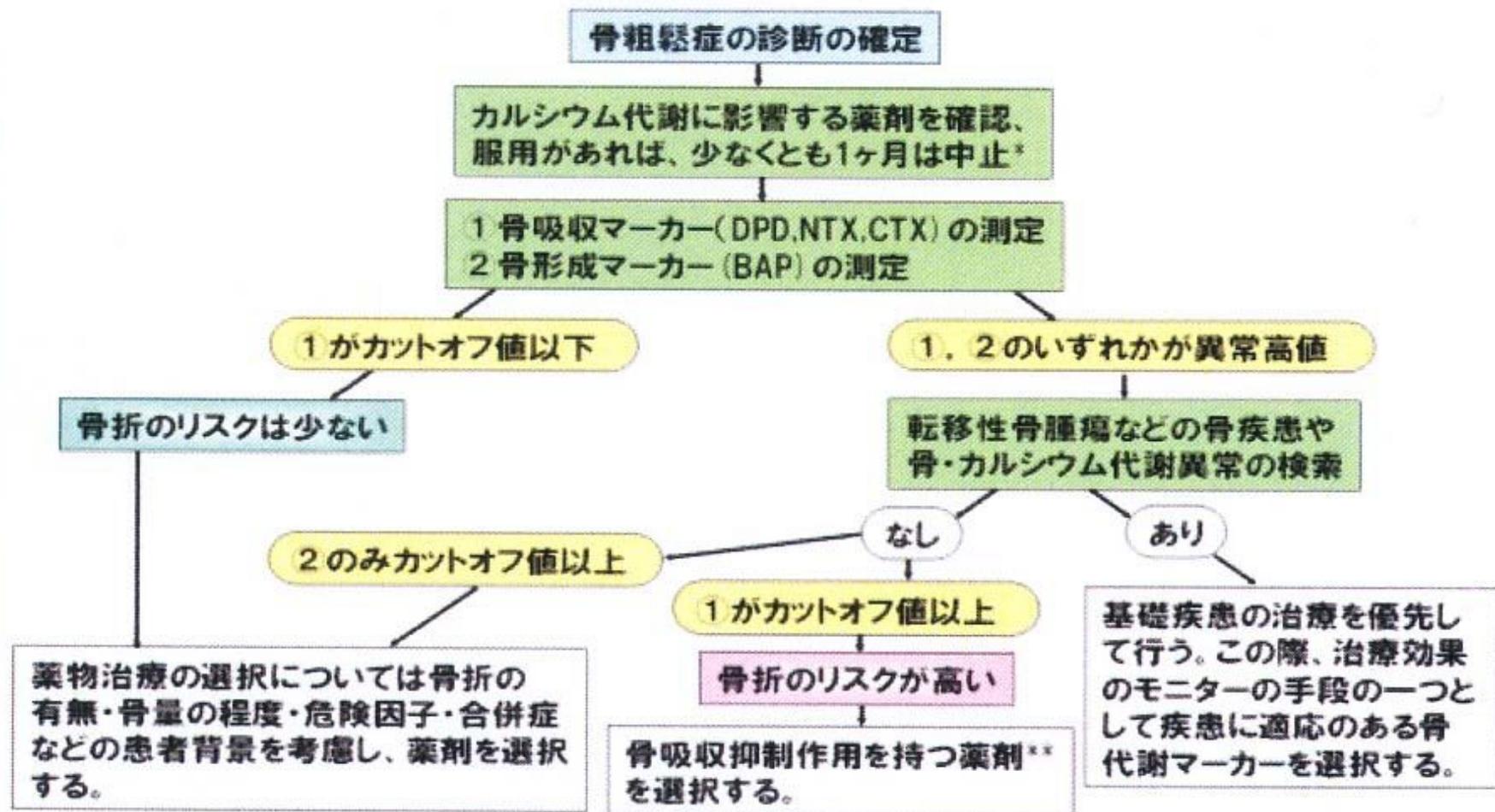
28

ALP增加率平均值



29

骨粗鬆症の診断および治療薬剤の 選択時における骨代謝マーカーの測定値



骨折(脊椎)のリスクが高いと予測される 骨代謝マーカーのカットオフ値

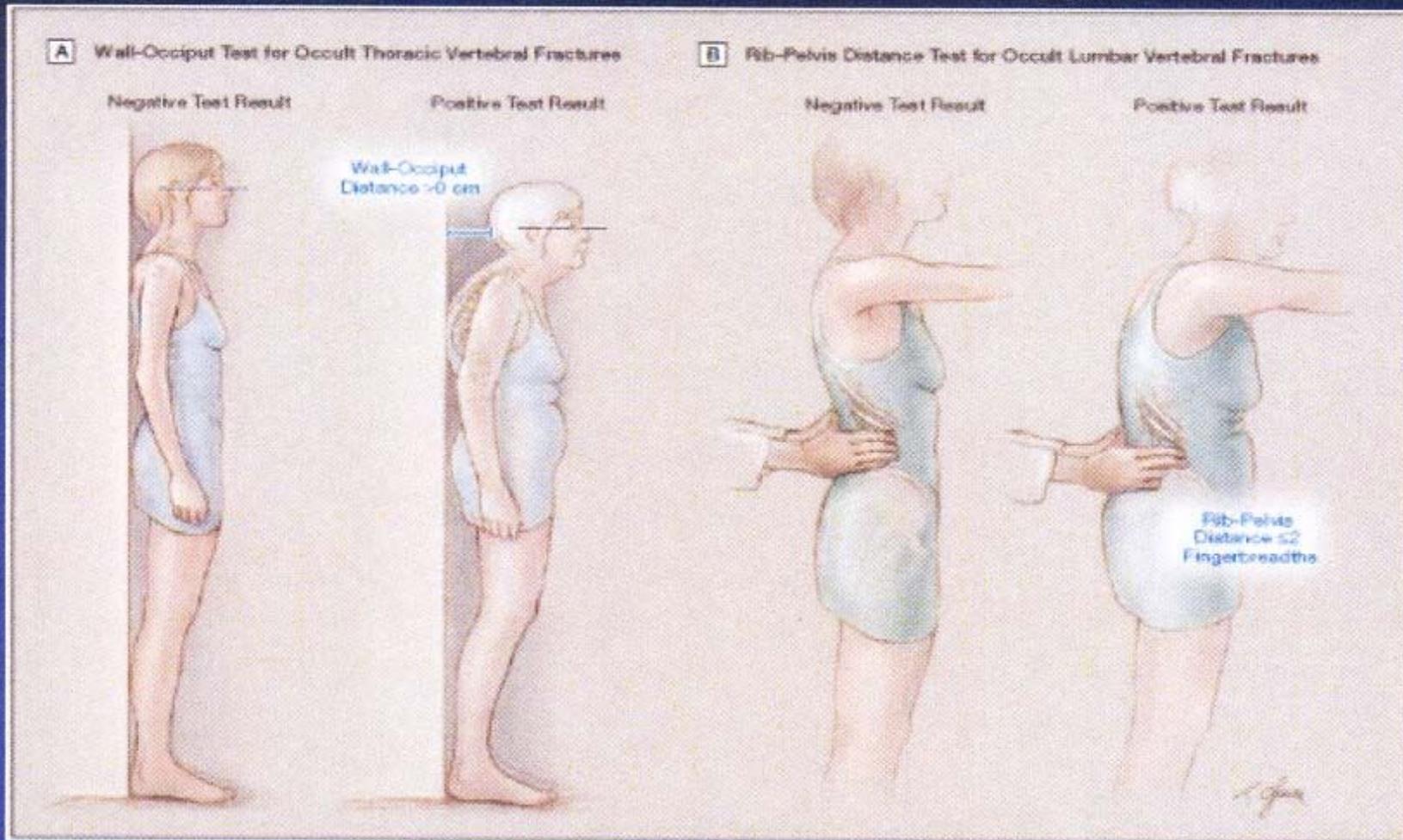
DPD	7.6	nmol/mmol·Cr
NTX(尿)	54.3	nmolBCE/mmol·Cr
NTX(血清)	16.5	nmolBCE/L

骨折リスクが高いと予測されるカットオフ値は、健常閉経前女性での平均+1.96標準偏差とする。
基準値には施設間差があることに注意する。(上記の基準値は、主にSRLでの測定)
BCE: bone collagen equivalent(骨コラーゲン相当量)



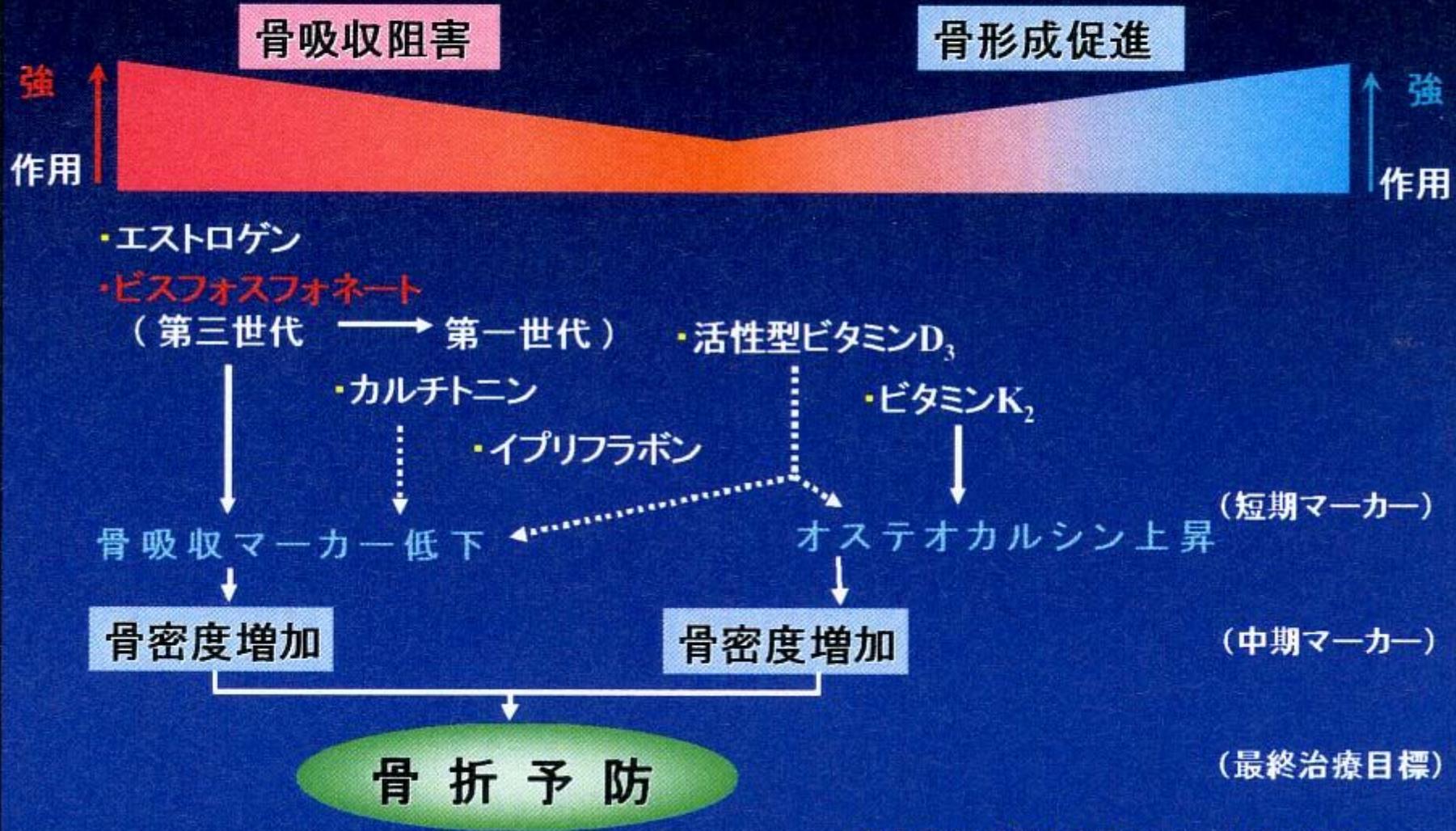
31

Physical Examination Tests for Detection of Occult Vertebral Fractures



(32)

骨粗鬆症治療薬の作用機序とその評価



33

WHO Technical Report 921

骨粗鬆症の椎骨、非椎骨、股関節部骨折予防効果のエビデンスによるランク

Intervention	BMD	Vertebral fracture	Non-vertebral fracture	Hip fracture
Calcium	A	B	B	D
Calcium+Vitamin D	A	-	A	A
Estrogens	A	A	A	A
Alendronate	A	A	A	A
Risedronate	A	A	A	A
Calcitonin	A	C	C	D
Calcitriol	C	C	C	-
Alfacalcidol	C	C	-	D
Raloxifene	A	A	-	-

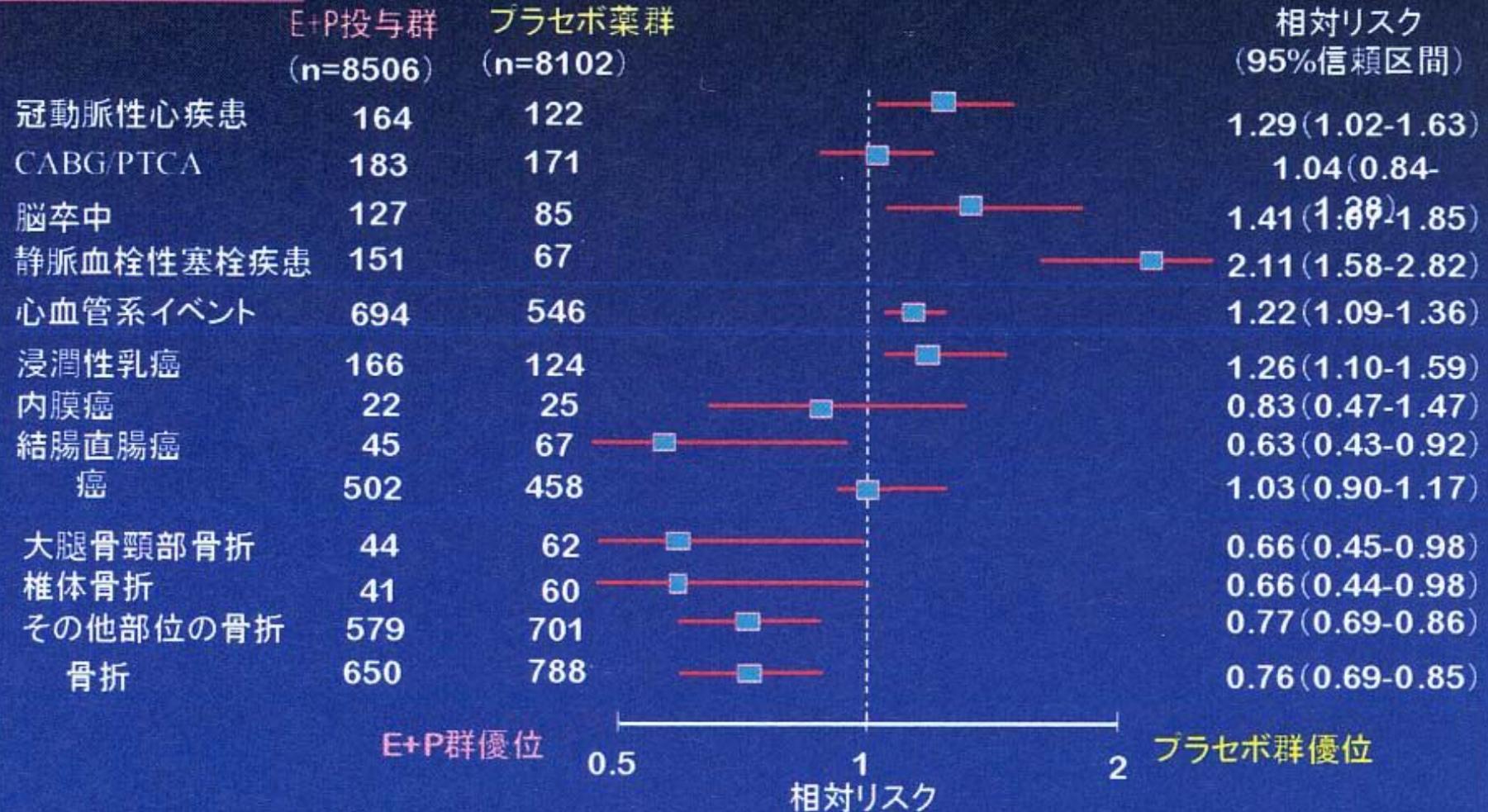
34

心血管系イベント・癌・骨折の相対リスク

【 HRT (E+P) vs プラセボ 】

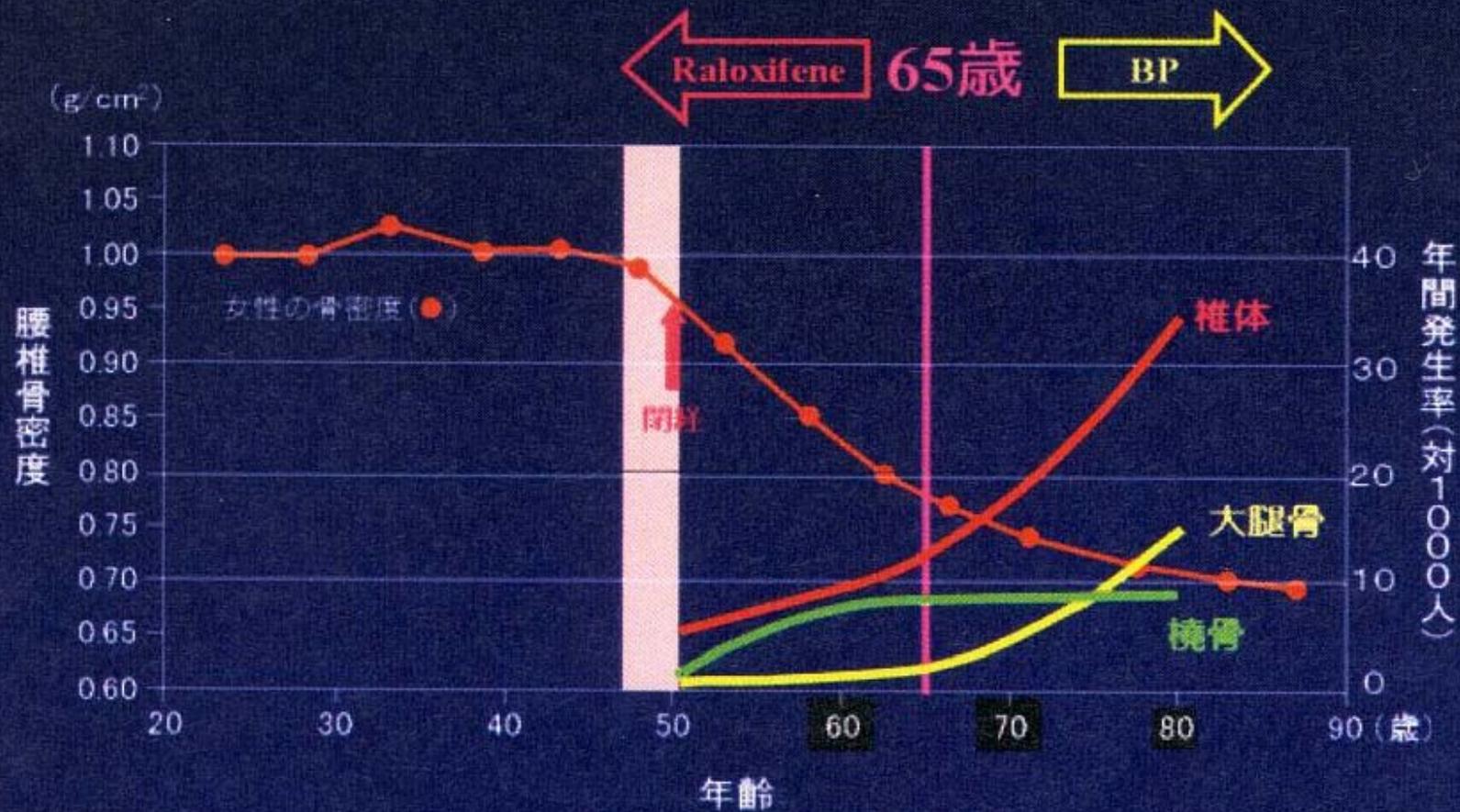
WHI 研究報告

平均追跡期間: 5.2年
平均年齢: 62歳



35

加齢における腰椎骨密度と骨折



加齢による骨量変化 改訂3版 骨粗鬆症診療ハンドブックより一部改変

Wolfe R.D. Delmar in the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Medical Metabolism, 2th edition, 1999

36

ビスフォスフォネートとラロキシフェンの特徴

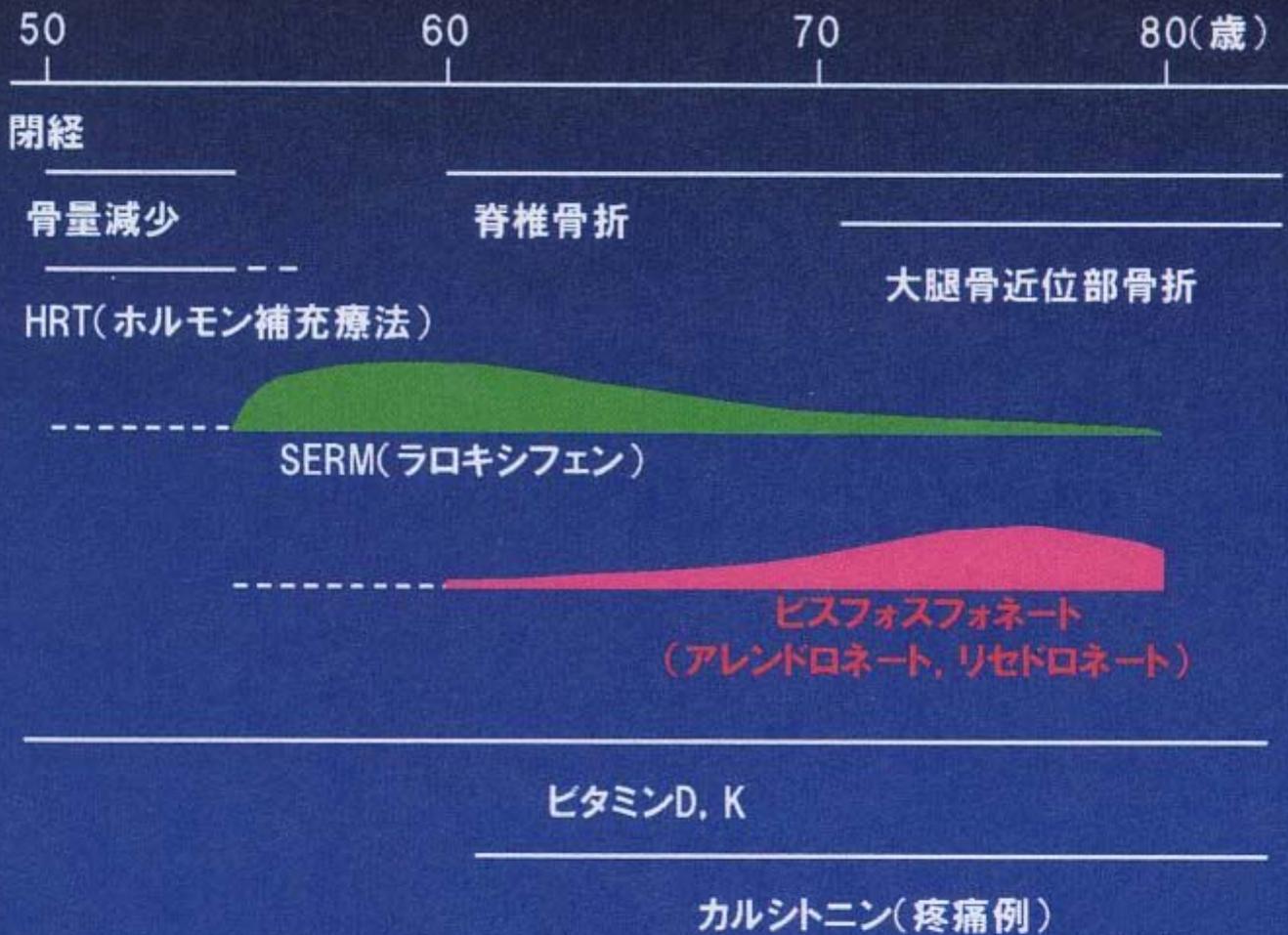
	ビスフォスフォネート	ラロキシフェン
脊椎骨折抑制	◎	◎
大腿骨近位端骨折抑制	◎	△
著しい低骨量	◎	○
著明な高骨代謝回転状態	◎	○
多発性脊椎骨折	◎	○
生活習慣病の合併	○	◎
薬剤のコンプライアンス	△ → ○ or ◎	◎
胃腸障害の既往	△ → ○	◎
血栓の既往	◎	×
臥床患者	×	×
ステロイド誘発性骨粗鬆症	◎	△
男性患者	◎	×

◎: 選択すべき, ○: 選択して良い, △: 積極的には選択しない, ×: 選択しない

薬剤の服薬継続率やコンプライアンス、胃腸障害についてはラロキシフェンが有利とされていたが、週1回製剤の登場によりビスフォスフォネートとラロキシフェンの間に大きな差はなくなってきた。

37

骨粗鬆症の薬物治療(年齢を考慮した選択)



3A

ビスフォスフォネート治療による上顎の骨壊死



Exposed necrotic maxillary bone in a patient receiving zoledronic acid for 6 months. The patient had posterior maxillary extractions performed 4 months earlier.

Ruggiero et al, J Oral Maxillofac Surg, 2004

(39)

経口BP製剤によるBRONJの発生頻度

<米国口腔外科学会>

メルク社のデータから報告頻度は
「**10万人年あたり0.7件**」と算定

<欧州骨粗鬆症Working Group>

各製薬企業の自発報告から報告頻度は
「**10万人年あたり1件未満**」と算定

40

経口BP薬剤投与中に 抜歯等の侵襲的歯科処置が必要な場合

経口BP製剤での臨床試験に基づいた確固たるエビデンスはありませんが、臨床医の経験に基づき、米国口腔外科学会より以下のように提言されています。

経口BP製剤投与期間が3年未満でコルチコステロイドを併用している場合、あるいは経口BP製剤投与期間が3年以上の場合

患者の全身状態から経口BP製剤を投与中止しても差し支えないのであれば、**歯科処置前の少なくとも3カ月間は経口BP製剤の投与を中止し、処置部位の骨が治癒傾向を認めるまでは、経口BPを再開すべきでない。**

☞ 経口BP製剤投与期間3年未満で他に危険因子^{*}(コルチコステロイド以外)がある場合も上記対応が望ましい

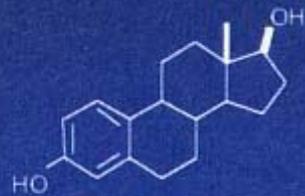
※危険因子：糖尿病、喫煙、口腔内衛生不良、飲酒、化学療法薬、コルチコステロイド療法

経口BP製剤投与期間が3年未満で他に危険因子がない場合

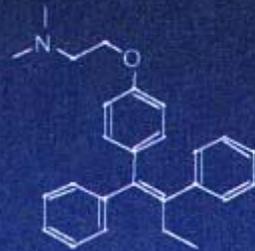
予定された侵襲的な歯科処置の延長・中止や**経口BP製剤投与中止の必要はない**

41

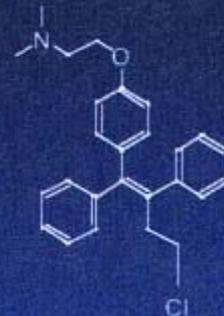
エストラジオールおよび SERMs の構造式



エストラジオール

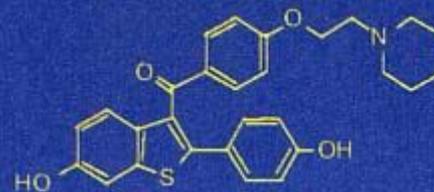


タモキシフェン



トレミフェン

第1世代のSERM

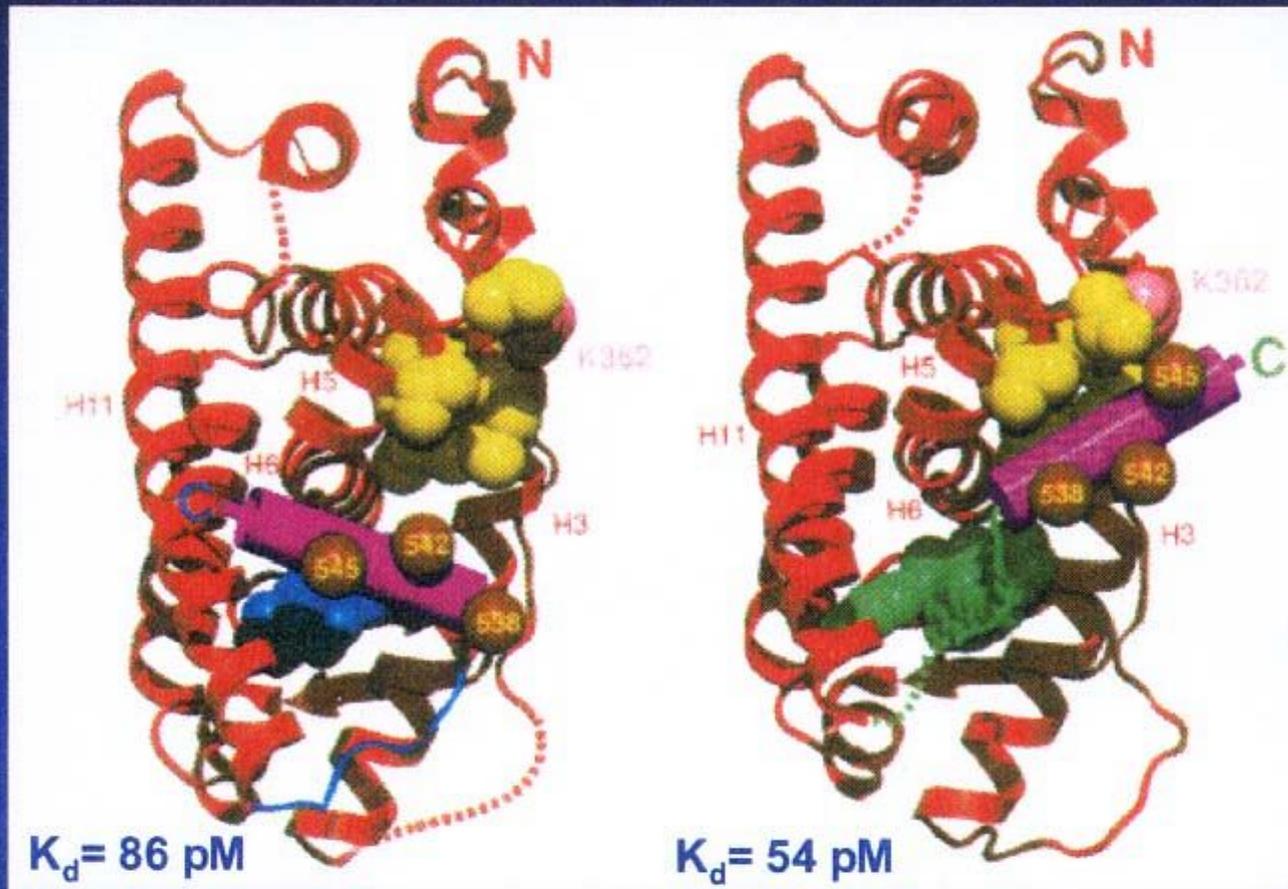


ラロキシフェン

第2世代のSERM

(42)

エストラジオールおよびラロキシフェンの エストロゲン受容体への結合



43

Tissue distribution of ER α & ER β

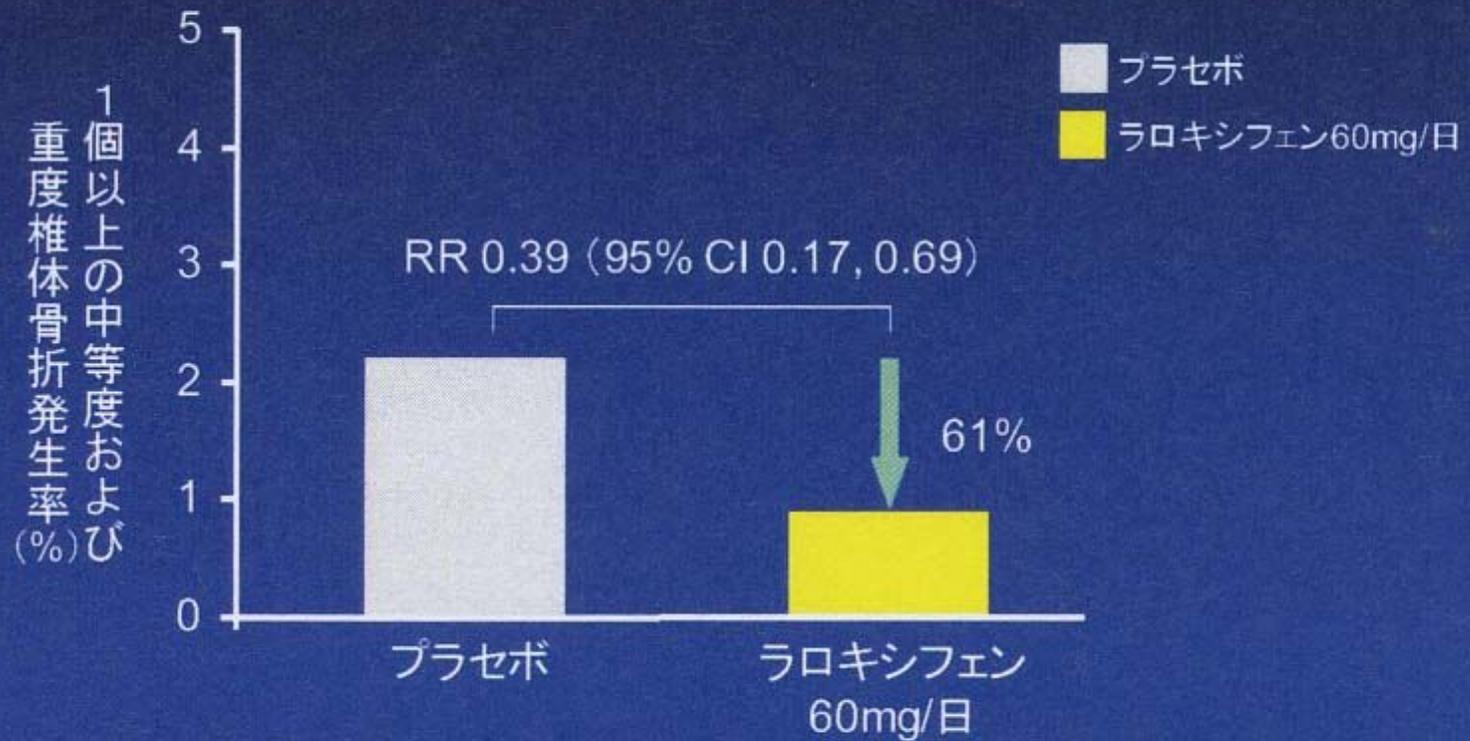
	<i>beta</i>	<i>alpha</i>
中枢神経系	○	○
卵巣	○	○
血管	○	
骨	○	○
肺	○	
尿路	○	
前立腺	○	
乳房	○	○
肝臓		○
子宮		○

44

中等度および重度椎体骨折に対するラロキシフェンの抑制効果

(既存椎体骨折の無い被験者群)

- MORE試験 3年 -



45

静脈血栓塞栓症 (VTE) の危険因子

- 凝固能亢進状態の疑われる患者
 - 静脈血栓塞栓症の家族歴(多発)あるいは既往歴(特に、年齢50歳未満、再発、下肢以外の部位、誘引なく発症)。
 - 遺伝性凝固能亢進状態(例: プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、高ホモシステイン血症等)あるいは後天性凝固能亢進状態(例: 凝固因子インヒビター)の可能性
 - 全身疾患 (抗リン脂質抗体症候群、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、血管炎、炎症性腸疾患、夜間発作性血尿)
- 血液鬱滞状態の患者
 - 長期不動状態
 - 静脈内留置カテーテル・フィルター
 - 血管損傷・外傷
 - 手術
 - 長時間の飛行機搭乗等

46

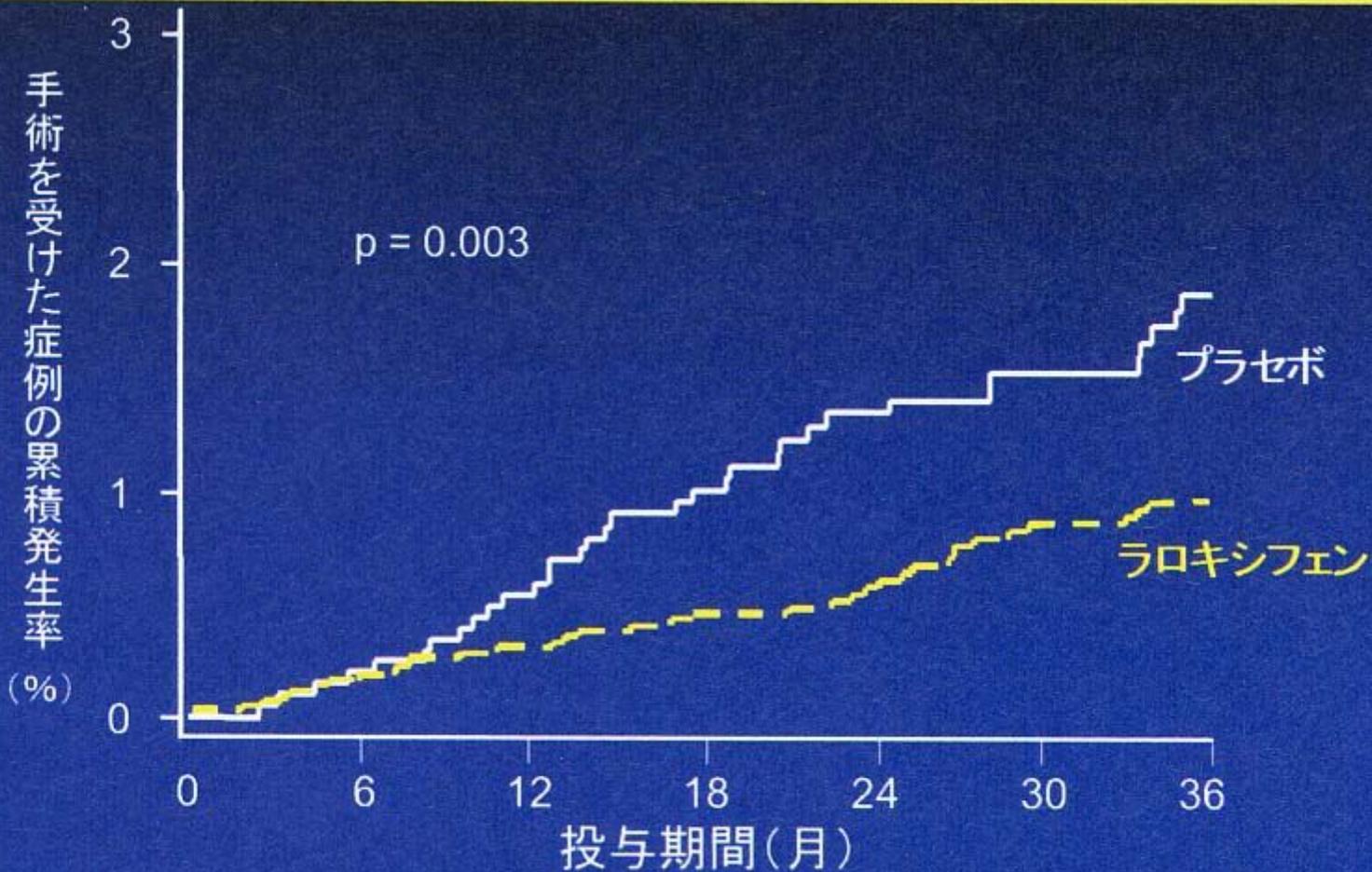
SERMs

Selective Estrogen Receptor Modulators

	Tamoxifen	Raloxifene
Breast Cancer	↓	↓
Bone	↑	↑
Endometrial Cancer	↑	?

47

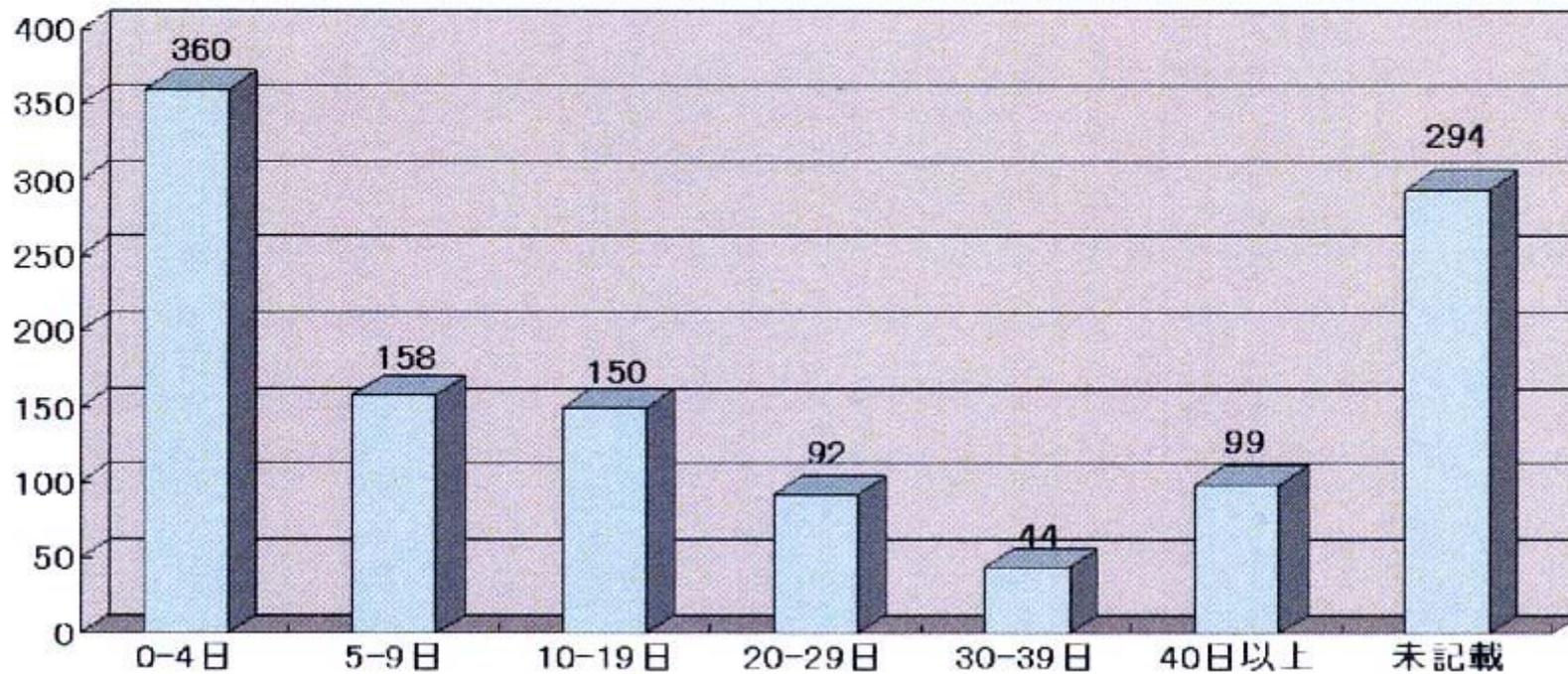
ラロキシフェンの臨床試験における 骨盤底筋群弛緩による手術の累積発生率



45

副作用発現状況

—投与開始から発現までの日数—



骨が折れてからでは間に
合わない！
早期投与が重要です！！



正常な
脊柱



後弯した
脊柱