

これらを反映して、2000年米国のNIHにてコンセンサスマーケティングが開かれ、今後は‘骨粗鬆症について、従来の骨密度を中心とする考え方を改め、骨折の発生にかかわる危険因子全体を含めて考える’とのコンセンサスが得られた。更に、そのため骨粗鬆症の定義を先の定義から以下のように修正した。すなわち‘骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患’であるとした。更に、‘骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ70%を説明する’とした。残りの30%の説明要因を‘骨質’という用語に集約し、その内容には、構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などをあげた。このようにNIHのコンセンサスマーケティングの要点は、骨粗鬆症を‘骨強度の低下’と‘骨折の危険性の増加’の2点に集約した点にある。

## 2. 骨折危険因子

また、1994年のWHOの定義によるカットオフ値は骨折閾値とは異なるものである。図1には50歳の白人女性における大腿骨頸部骨密度と大腿骨頸部骨折のライフタイムリスクを示しているが、骨折のライフタイムリスクが明らかになるにつれて、骨密度は正常レベルから、骨量減少、骨粗鬆症へと危険率は連続的に増加することが明らかになった。

一方、大腿骨頸部骨折の危険因子として、WHOでは表2のごとく5つの危険因子から10項目を提唱している。すなわち、①既存脆弱性骨折(50歳以後に生じたもの)、②骨代謝マーカー高値(非カルボキシル化オステオカルシン正常以上、尿中CTX[type I collagen C-telopeptide]閉経レベル以上)、③遺伝性(母親の大腿骨頸部骨折、一親等における脆弱性骨折の既往)、④体格および感覚、運動性(57.8kg未満の低体重、視力低下、歩行速度低下、歩行時の体幹動揺性)、⑤喫煙、とした。表2の右側の記載は、これらの危険因子を保有していると、同年齢の骨折危険率と比べて何倍に相当するかを相対危険度で骨密度による補正前後で表示してある。このことは、大腿骨頸部骨折には骨密度以外の

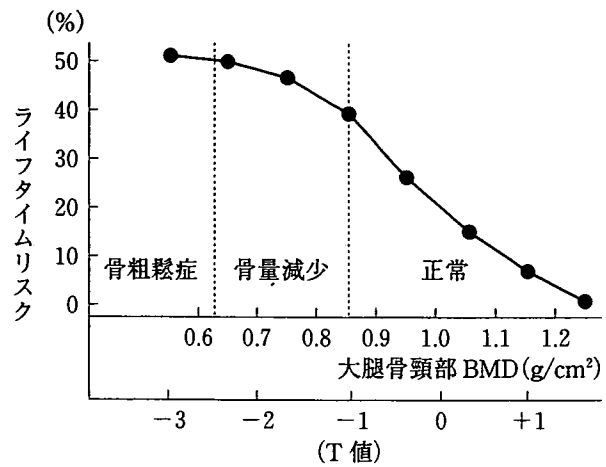


図1 50歳白人女性における、大腿骨頸部のBMD(骨密度)と大腿骨頸部骨折のライフタイムリスク(%)の関係

骨折のライフタイムリスクが明らかになるにつれて、BMDが正常レベルから、骨減少、骨粗鬆症へと、危険率は連続的に増加することが明らかになった。

危険因子が独立して存在すること、更にこの独立した危険因子の相対危険度の積算において、個人における絶対骨折危険率が求められることを示している。

また以前は、生涯における骨折危険率である骨折の生涯骨折危険率を求めていた。この手法では骨密度およびその他の危険因子の相対危険度から、個人レベルでの相対危険率を求め、更にその値から、大腿骨頸部の生涯危険率を求める。またこの生涯危険率は年齢とその年齢における平均余命を考慮して計算されるが、図2に示すごとく、年齢によってはあまり変化がない。これは、絶対骨折率は加齢とともに増加するが、死亡率も増加するので、増加分が死亡によって相殺されるからである。つまり、スウェーデン女性における50歳の骨折の危険因子をもっていない相対危険度1.0の場合の大腿骨頸部骨折の生涯危険率は22.7%であるが、85歳のその場合には19%と、かえって低下している。一方、香港では生涯危険率は低く、またアルゼンチンも同様であるが、スウェーデンでは70歳以降低下傾向であるのに対し、アルゼンチンでは増加傾向が認められている。このように国による差や民族差のあるのが生涯骨折率の特徴である。

表 2 白人女性における大腿骨頸部骨折のリスク因子と各々の相対危険度(倍数)

10 個の危険因子について, 同年齢の骨折発生率に対する相対危険度(倍数)を BMD 補正した値で示した。

大腿骨 BMD 値が T 値で 1(1 標準偏差)ずつ低下するごとに, 骨折危険率は 2.6 倍増加する。

リスク因子	相対危険度(倍数)	
	BMD 補正前	BMD 補正後
1) 既存骨折 ・ 50 歳以後に生じた脆弱性骨折	1.4	1.3
2) 骨代謝マーカー高値 ・ 非カルボキシル化オステオカルシン (正常範囲を超えるもの) ・ 尿中 CTX(閉経前の範囲を超えるもの)	2.0 2.2	1.8 2.0
3) 遺伝性 ・ 母親の大腿骨頸部骨折歴 ・ 一親等の 50 歳以後の脆弱性骨折歴	2.0 1.7	1.9 1.5
4) 体格, 感覚, 運動性 ・ 体重 57.8 kg 未満 ・ 視力低下 (<2/10) ・ 歩行速度低下(1 標準偏差低下ごと) ・ 体幹動揺性(1 標準偏差増加ごと)	1.8 2.0 1.4 1.9	1.4 2.0 1.3 1.7
5) ライフスタイル ・ 喫煙	1.9	1.2

BMD: bone mineral density(骨密度), CTX: type I collagen C-telopeptide.

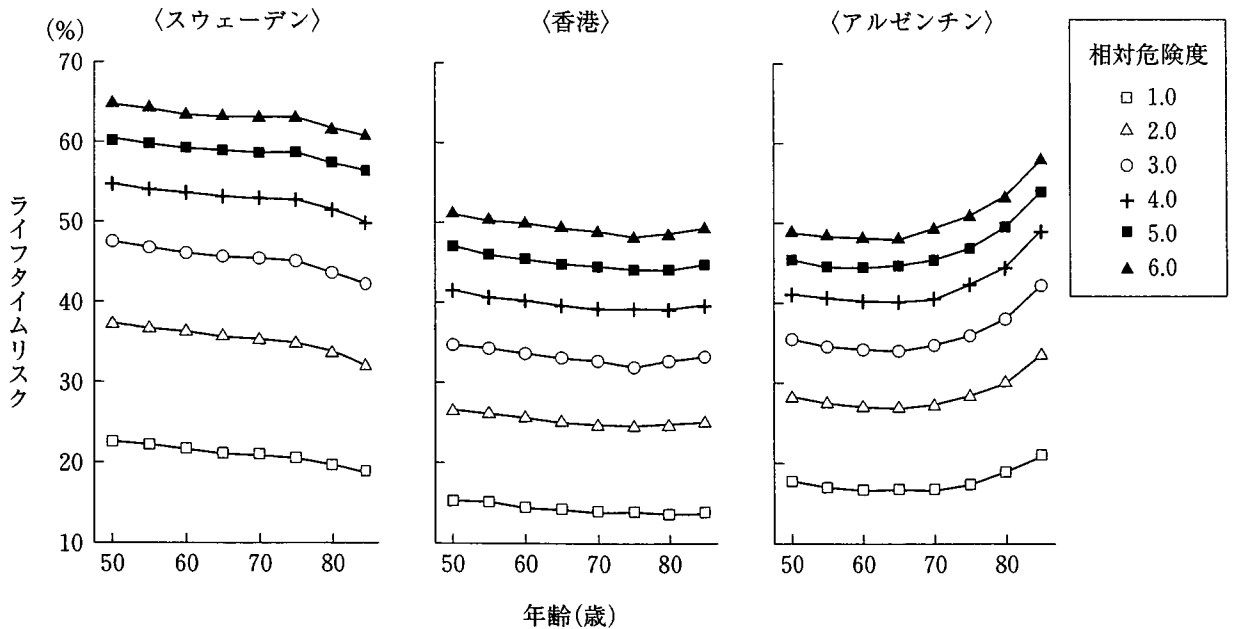


図 2 危険因子による相対危険度ごとに示した, スウェーデン, 香港, アルゼンチンにおける 50 歳以上の女性の大腿骨頸部骨折の生涯危険率(ライフタイムリスク)

生涯危険率は年齢と, その年齢における平均余命を考慮して計算できるが, 骨折の生涯危険率は, 年齢によってあまり変化しない。

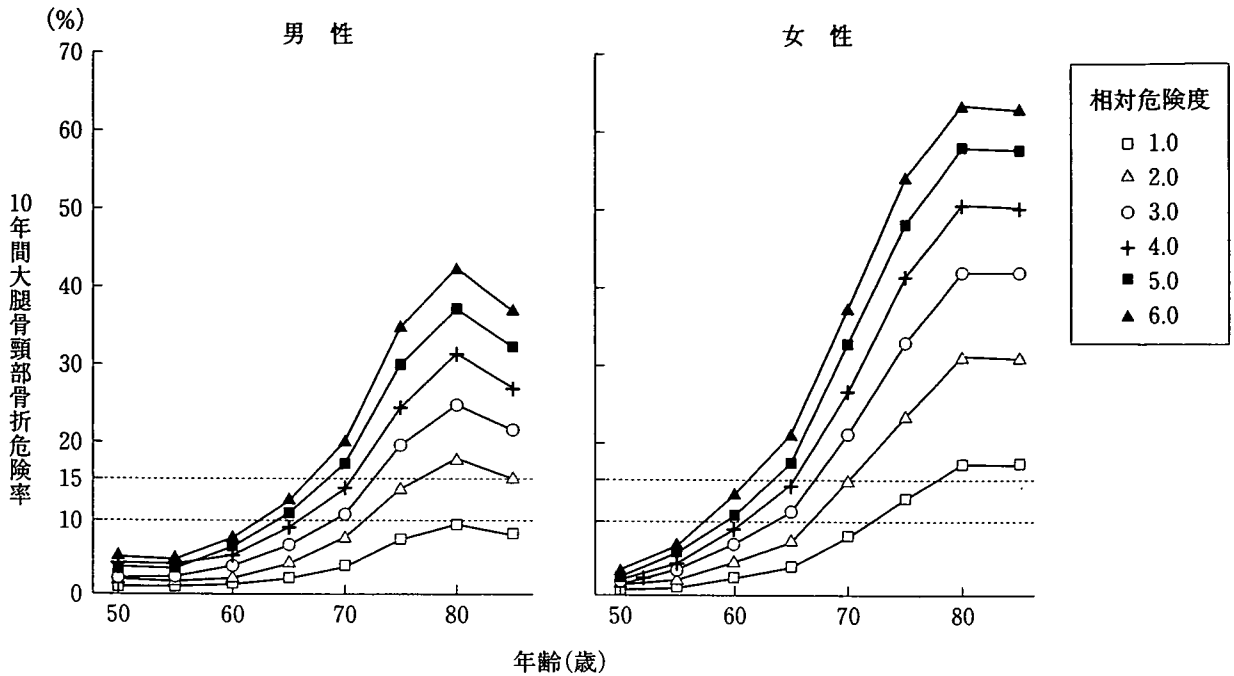


図3 スウェーデンの50歳以上の男女における大腿骨頸部骨折の相対危険度と10年間の骨折危険率

各個人の有するリスク因子を積算し、得られた相対危険度から10年間の大腿骨頸部骨折危険率を求める。治療介入を行う危険率の基準は10-15%という提案がある。

### 3. 10年間の骨折危険率

前項に生涯危険率について記載したが、骨密度およびその他の骨折危険因子による骨折の相対危険度を、生涯にわたって予知することは多少、無理があることも、その後に判明したことである。特に骨密度については、長期になるほど骨折危険性が過大評価される傾向にある<sup>9)</sup>という。一方、骨折予防のために薬剤投与されても、生涯にわたって受け続けるのではなく、通常ビスホスホネートを使用する場合においても、長くても10年くらいの投与期間が想定される。このような観点から、WHOでは、10年間の大腿骨頸部骨折危険率による薬物治療介入を勧めている。つまり、相対危険度と年齢による大腿骨頸部骨折危険率を求め、これから先の10年間の大腿骨頸部骨折の危険率を目安に薬物介入することを勧めている。

このWHOの見解では、10年間における大腿骨頸部骨折の危険率が10-15%くらいが費用対効果から介入するのに適した数値であろうとしている。スウェーデンの場合を例にとると、

図3に示すように、相対危険度1.0(骨折の危険性がない)でも危険率が15%を超えており、70歳では相対危険度2.0以上で15%を超えている。この観点から、スウェーデン人女性では70歳の場合、相対危険度が2.0以上であれば、また80歳以上であれば骨折の危険性がない人を含めて、全例、薬物介入推奨するというものである。この考え方は診断基準とは別個のものであり、骨折を防止するための新しい考え方である。

### 4. 個別的治療

WHOでは、前項に記載したごとく、大腿骨頸部骨折の10年危険率による治療開始基準を提唱した。更にこの基本的概念から、個人の絶対骨折危険率は、骨密度とは独立した骨折危険因子による相対危険度の総和に各年齢における10年危険率を積算することによって求められ、これを個人の治療開始基準とした。しかし、その後メタアナリシスによって確認された骨折危険因子と平均相対危険度は10項目から8項目となり、その内容にも変更があった(表3)。その8項目とは、低骨密度、骨折歴、年齢、母

表3 メタアナリシスにより確認された独立した骨折危険因子8項目(WHO:2005)

低骨密度	(IOF 2004)
骨折歴	(Bone 35:375, 2004)
年齢	(JCI 1996)
母親の骨折歴	(ASBMR 2004)
アルコール1日2単位以上	(WHO)
喫煙	(Osteoporos Int 2004)
ステロイドの既往	(JBMR 19:893, 2004)
関節リウマチ	(WHO)

女性特有の要因(閉経), 栄養(カルシウム摂取)などは, これらの因子のいずれかに包含される. 男女差から習慣病へ.

親の骨折歴であり, またアルコール1日2単位以上や喫煙が抽出されており, 加えて, ステロイドの既往や関節リウマチが抽出されている. このなかに閉経など女性特有の要因やカルシウムの摂取などの栄養関係は入っておらず, これらは上記8項目のいずれかに包含されており, 性差というよりは, アルコールや喫煙など生活習慣の関与が重視されるようになってきた.

骨密度は骨折を予測する重要な因子であるが, 図4に示すように75歳以上での大腿骨頸部骨密度においては, T値が-2.5の相対危険度は1より少なくなることに注意を要する. すなわち, 75歳以上ではT値のみで骨折発生率の区別ができない<sup>9)</sup>ということになる. 更に, 国および地域においては骨密度測定を簡単に行うことができないところもある.

そこでWHOではKanisらのグループを中心として, 世界中どここの国でも, また地域でも男女に関係なく危険因子により骨折リスク者を判別するfracture risk assessment tool(FRAT)<sup>10)</sup>(骨折リスク危険ツール)を作成した. その結果が表4であるが, これには幾つかの解説を要する. 一方, 過去の疫学調査から得られた危険因子についてメタアナリシスから検討されたのが表3である. 表3と表4との違いとして, まずBMIがあげられるが, BMIは骨密度を考慮しないと, 骨折を予知し得たが, 骨密度を考慮する

と骨折を予知し得なかった. すなわち, BMIは骨密度と非常に強い相関があるため, BMIで骨折を予知するのは, 骨密度を介しての予知であると考えられている. したがって骨密度測定ができない場合には, 骨密度の代わりに危険因子としてFRATに入れられることとなったのである.

FRATの適応としてスウェーデンでの試みが既に報告<sup>11)</sup>されているが, それによると, 臨床的骨折危険因子のみを使用した10年間の骨折危険率から, 骨密度測定が明らかに不要と考えられる骨折の危険性の高い群と, 逆に骨折の危険性の低い群を判別し, その中間を中リスク群とする. この中リスク群のみ骨密度を測定し, その値によってそれを更に高リスク群と低リスク群に分け, 高リスク群では治療が必要, 低リスク群では治療が不要と分けていく戦略である(図5). なお, このFRATが, 本当に骨折を予防するかについてのvalidationが行われている.

#### おわりに

最近の本領域の動向としては, WHOを中心とするFRATが治療介入の指標として果たして導入可能か否かが最重要課題のようである. 骨粗鬆症の治療目標はあくまでも骨折の危険性を抑制することにある. そのためには骨折危険因子の選定を要するが, 骨折危険因子として骨密度は限界はあるものの, 捨てがたいものがあり, 診断基準との整合性を図るうえにおいても必要であろう. そのような経緯から我が国の2006年版ガイドラインにおいても骨密度はそのまま掲載されている. ただし, WHOのいうように, 本当の高危険群や低危険群では骨密度測定は必要ないだろう. いずれにしろ, このツールが治療介入の指標として導入されるようなことがあれば, これらの治療を開始することができ, その場合, 骨折予防が可能となり, 骨折の頻度も北米なみに低下することが期待され, その確認が待ち望まれる.

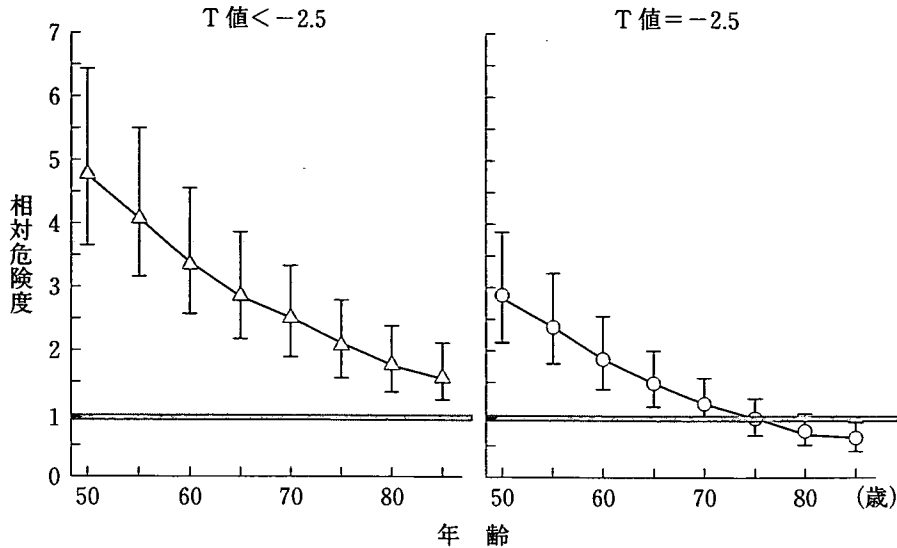


図4 スウェーデンにおける大腿骨頸部骨密度のT値による  
大腿骨頸部骨折の相対危険度(文献<sup>9)</sup>より改変)

75歳以上では大腿骨頸部骨密度T値=-2.5での相対危険度は1より少なくなる。このことは、75歳以上ではT値だけで骨折発生を予知できなくなることを意味する。

表4 骨密度を調整しない場合とした場合の危険因子  
に関連した大腿骨頸部骨折の年齢調整リスク比

population-based cohortsのメタアナリシスから、低BMI、骨折既往歴、大腿骨頸部骨折家族歴、現在喫煙、アルコールの多量飲酒、関節リウマチは国際的に一致した危険因子であることが示された。

危険因子	BMD 調整なし		BMD 調整あり	
	RR	95%CI	RR	95%CI
BMI(20 vs 25 kg/m <sup>2</sup> )	1.95	1.71-2.22	1.42	1.23-1.65
BMI(30 vs 25 kg/m <sup>2</sup> )	0.83	0.69-0.99	1.00	0.82-1.21
50歳以降の既存骨折	1.85	1.58-2.17	1.62	1.30-2.01
大腿骨骨折の家族歴	2.27	1.47-3.49	2.28	1.48-3.51
喫煙	1.84	1.52-2.22	1.60	1.27-2.02
ステロイド使用	2.31	1.67-3.20	2.25	1.60-3.15
1日2単位以上の飲酒	1.68	1.19-2.36	1.70	1.20-2.42
関節リウマチ	1.95	1.11-3.42	1.73	0.94-3.20

BMD: 骨密度, BMI: body mass index, CI: 信頼区間, RR: 相対危険度.

■ 文 献

- 1) Albright F, et al: Postmenopausal osteoporosis: Its clinical features. J Am Med Assoc 116: 2465-2474, 1941.
- 2) Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 90: 107-110, 1991.
- 3) WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis, p60, Geneva, 1994.

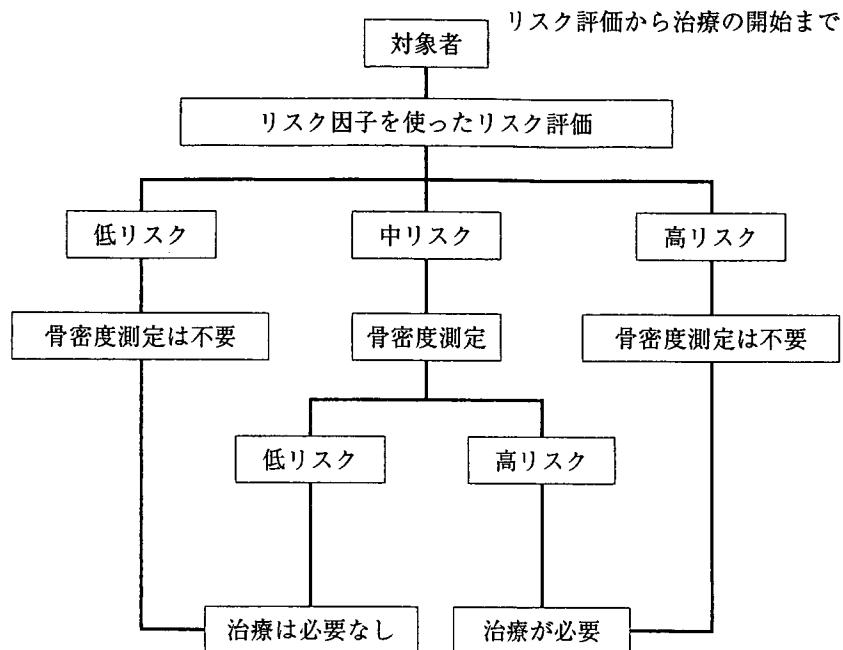


図5 WHO FRATの適応—スウェーデンの試み—

リスク因子を使用した10年間の骨折リスクから骨密度測定の不要な高リスクと低リスク、骨密度測定が必要な中リスクに分け、中リスクのみ骨密度値で高リスクと低リスクに分ける。高リスクのみ治療が必要となる。

- 4) 折茂 肇：原発性骨粗鬆症の診断基準. 日骨代謝誌 13: 113-118, 1995.
- 5) 折茂 肇ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). 日骨代謝誌 14: 219-233, 1997.
- 6) 折茂 肇：原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度版). 日骨代謝誌 18: 76-82, 2001.
- 7) Anonymous: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 17(1): 1-36, 2000. ([http://consensus.nih.gov/cons/111/111\\_statement.htm](http://consensus.nih.gov/cons/111/111_statement.htm))
- 8) Kanis JA, et al: Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. Bone 26: 387-391, 2000.
- 9) Kanis JA, et al: Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. Bone 27(5): 585-590, 2000.
- 10) Kanis JA, et al: Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 16: 581-589, 2005.
- 11) Johansson H, et al: Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment—A test analysis. J Bone Miner Res 19: 906-913, 2004.

## XII. 開発・研究中の新しい骨粗鬆症治療薬の概要

### 選択的エストロゲン受容体作動薬 (SERM)

## 骨作用をターゲットとした新規 SERMs の開発状況

The status of novel bone-targeting SERMs in development

太田博明

**Key words** : SERM, 骨粗鬆症, bazedoxifene, lasofoxifene, arzoxifene

### はじめに

SERM (selective estrogen receptor modulator) は、エストロゲンの骨および血管系に対するベネフィットを生かしながら、子宮や乳腺のリスクを除外しようという試みから開発されるに至った。このコンセプトが分子薬理学的手法の成功により、エストロゲン受容体 (estrogen receptor: ER) を修飾してエストロゲン作用を発揮したり、抑制したりする可変性を取得することによって SERM は現実のものとなった。以前からこの SERM の概念はあったが、本格的な SERM としては、乳癌の予防・治療薬としての tamoxifen および toremifene であり、これらを第一世代として、骨粗鬆症の予防・治療薬として第二世代の raloxifene (RLX) が実地臨床で使用可能となった。その後もこの SERM 関連の創薬研究が継続してなされており、骨作用をターゲットにした主なものとしては bazedoxifene や lasofoxifene および arzoxifene などがある。

そこで、本稿では既に臨床治験が始まっており、近い将来に実地臨床で使用可能が期待される上記3剤について記載する。

### 1. Bazedoxifene (バゼドキシフェン)

#### a. 薬理学的特徴

酢酸バゼドキシフェン bazedoxifene acetate (BZA, TSE-424) はワイス社が開発中の分子量 530.66 の非ステロイド系 SERM で、RLX と同様にエストロゲンと競合的に結合し、ER の3次元立体構造の違いから、組織および臓器特異性を発揮すると考えられている (図1)。エストロゲンには2つの受容体が存在するが、BZA は ER $\alpha$  および ER $\beta$  の両者に対しともに高い結合親和性<sup>1)</sup>を示す。ER $\alpha$  に対する親和性は 17 $\beta$ -エストラジオール (E<sub>2</sub>) や RLX の約10倍で、ER $\beta$  に対する結合親和性も 17 $\beta$ -E<sub>2</sub> の約30倍で、RLX の約2倍であるという。

SERM の基本的な薬理学的性格としてエストロゲン依存的に増殖するヒト乳癌由来 MCF-7 細胞を用いた構造活性相関実験<sup>1)</sup>では、10 pM の 17 $\beta$ -E<sub>2</sub> で促進された細胞増殖は、BZA 投与により用量依存的に抑制される。

#### b. 骨作用に対する効果

卵巣摘出 (OVX) したラットを用いた検討<sup>2)</sup>において、エストロゲン欠乏による近位頸骨および腰椎の骨量減少が OVX 2日後から BZA 0.3 mg/kg/日以上 の6週間投与により抑制されることが示されている。この骨密度の改善におい

Hiroaki Ohta: Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学産婦人科学教室

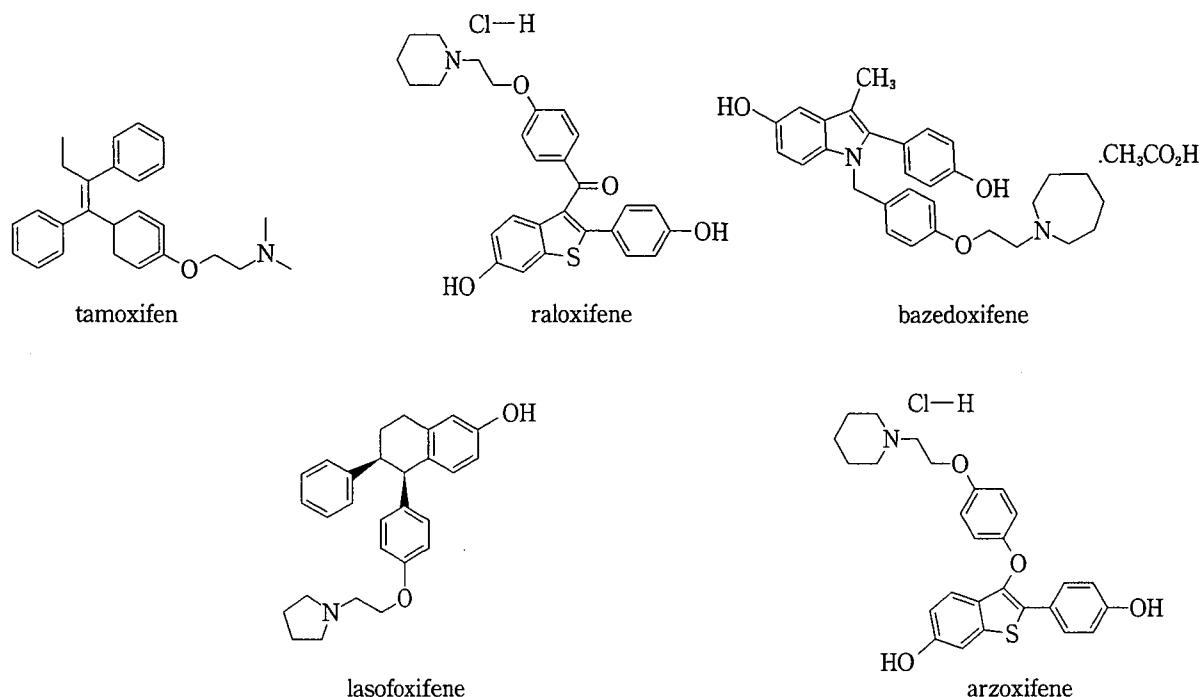


図1 各種SERMの分子構造式

ではRLXおよび $17\beta$ -E<sub>2</sub>は腰椎では増加効果が認められておらず、近位頸骨のみ効果を認めているが、BZAに関しては両者ともに骨密度増加効果が認められている。また、腰椎の圧縮強度においてもBZAの0.3mg/kg/日以上での投与で、RLXでは認められない骨強度の改善が $17\beta$ -E<sub>2</sub>同様に認められ、骨密度ばかりでなく、骨強度においても効果が認められている。以上より、BZAは、動物実験ではあるが、骨密度および骨強度、両面において改善効果を認め、RLXや $17\beta$ -E<sub>2</sub>の効果を上回るものであることを示している。

また最近、6週齢のOVXラットに6週間BZAを投与し、頸骨近位端骨密度を測定した報告<sup>1)</sup>がなされている。それによるとOVXによりラット頸骨骨密度は減少し、先の報告同様、BZA 0.3mg/kg/日以上での投与によりこの減少は少なくともshamレベルまで回復することが示されている。

ヒト臨床例における検討はまだ端緒に終わったばかりで十分な検討結果は公表されていない。そのなかで、唯一、検討結果が発表されているものは、中国人女性を対象としたもので、BZA 3カ月投与による骨代謝マーカーの抑制成

表1 バゼドキシフェン3カ月投与による骨代謝マーカーの抑制

BZA 20mg, 40mgの経口投与により、骨吸収マーカーである血清CTX, 尿中CTX, 尿中NTXは有意に抑制され、骨形成マーカーではオステオカルシンの抑制が認められたが、BAPは抑制されなかった。

骨代謝マーカー	BZA		プラセボ
	20mg	40mg	
血清CTX	-37.97**	-34.02**	-18.10
尿中CTX	-42.40**	-37.20**	-25.20
尿中NTX	-29.73**	-18.32*	-13.15
BAP	-0.94	-4.95	-0.74
オステオカルシン	-19.54**	-20.00**	-6.74

\*p<0.02(vs プラセボ), \*\*p<0.001(vs プラセボ)

BAP: 骨型アルカリホスファターゼ, CTX/NTX: I型コラーゲン架橋C-/N-テロペプチド。

績<sup>3)</sup>がある(表1)。それによると、BZAの20mgおよび40mgの経口投与により、骨吸収マーカーである血清CTXと尿中CTXおよびNTXは有意に抑制されている。一方、骨形成マーカーはオステオカルシンの抑制が認められたが、BAPは抑制されなかったという。



BZAはヒト臨床試験としては、現在 phase III である海外 300 試験<sup>9)</sup>と 301 試験<sup>9)</sup>が終了している。海外 300 試験<sup>9)</sup>とは、骨粗鬆症を対象とした2年間の骨密度試験で、外来者への多施設、二重盲検、無作為、プラセボとRLX 60mgを対照としたBZA 3群(10mg, 20mg, 40mg)、計5群による比較試験で、一次評価項目はL1-L4骨密度で、二次評価項目として、大腿骨骨密度、血清CTXおよびオステオカルシン(OC)の骨代謝マーカー、脂質代謝指標、QOL評価などである。これらの結果から、米国FDAに現在申請中であるが、結果については公表されていない。また、海外 301 試験<sup>9)</sup>は、多施設、二重盲検、プラセボと実薬(BZA 20mg および RLX 40mg と 60mg)の比較試験で、3年と5年投与時における新規形態学的椎体骨折発生率を endpoint においている。更に、二次評価項目としては乳癌発生率、非椎体骨折発生率、身長低下、腰椎および大腿骨頸部骨密度、骨代謝マーカー(血清CTXおよびOC)、脂質代謝指標、QOL評価などである。この結果についても、FDAへの申請前のため公表されていない。

なお、このBZAに関しては我が国でも現在 phase III 相当の臨床試験が実施されており、既にエントリーが終了され、現在、経過観察中である。

## 2. Lasofoxifene(ラソフォキシフェン)

### a. 薬理学的特徴

酒石酸ラソフォキシフェン lasofoxifene tartrate(LFX, CP-336,156)はファイザー社が開発中の非ステロイド系SERMで、RLXと同様のベンゾチオフェン誘導体<sup>9)</sup>である(図1)。*in vitro*においてLFXはER $\alpha$ およびER $\beta$ の両者に対し他のSERMよりも高い親和性が確認されている。LFXのER $\alpha$ に対する結合親和性は17 $\beta$ -E<sub>2</sub>と同程度<sup>7)</sup>(IC 50値:LFX=1.5nmol/l, 17 $\beta$ -E<sub>2</sub>=4.8nmol/l)でRLXおよびTMXと比較すると10倍以上となり、ER $\beta$ に対する結合親和性も17 $\beta$ -E<sub>2</sub>と同程度であることが示されている。また本剤の科学的・薬理学的特徴として、他のSERMよりも生物学的利用率が高いという。通常、

RLXをはじめとするベンゾチオフェン誘導体は、消化管壁におけるグルクロン酸化抱合の良い基質となるために、生物学的利用率は低下するといわれている。しかし、LFXはベンゾチオフェン誘導体ではあるが、テトラヒドロナフタレン骨格はグルクロン酸化抱合を受けにくく、ラットによる実験で、RLXよりも生物学的利用率が約6倍高い<sup>8)</sup>ことが確認されている。

また、エストロゲン依存的に増殖するヒト乳癌由来MCF-7細胞を用いた構造活性相関実験<sup>9)</sup>では、テトラヒドロナフタレン骨格に結合したフェニルアルコキシアミノ基の存在がエストロゲンのMCF-7細胞の増殖作用に対して拮抗的に作用することが示されている。一方、フェニルアルコキシアミノ基がシクロヘキシル基に置換されたものでは、MCF-7細胞の増殖作用に対して、逆にアゴニスト活性を示すことが認められている。

### b. 骨作用に対する効果

OVXラットによる骨作用効果については多数あるが、ヒト臨床試験についてのデータも豊富にあるので、ここではヒト臨床試験結果についてのみ記載する。

プラセボを対照とした394例の閉経後健常女性(平均年齢58歳:50-74歳)に対してLFX 1年間投与による phase II 試験<sup>10)</sup>において、主要評価項目として骨密度、副次評価項目として骨代謝マーカーおよび脂質代謝指標の有効性と安全性の評価が行われ、2004年のASBMR(米国骨代謝学会)にて報告された。それによると、6カ月後の腰椎骨密度はLFX 0.15mg/日群および0.5mg/日群においてプラセボ群に比して、有意な(p<0.008)増加が認められた。1年後にはLFXの低用量である0.017mg/日および0.05mg/日においても有意な(p<0.01)腰椎骨密度の増加が認められている。また、大腿骨頸部の骨密度については、6カ月後に0.15mg/日群が、また1年後においては0.05mg/日群および0.15mg/日群において有意な増加が認められている(p=0.08およびp<0.01)。

更に、410例の閉経後健常女性を対象としたプラセボを対照とする2年間の phase II<sup>11,12)</sup>試験

表 2 Baseline characteristics of pooled study population

characteristic	lasofoxifene			placebo
	0.025 mg/d	0.25 mg/d	0.5 mg/d	
randomized to treatment(n)	472	474	473	475
age(y)				
mean(SD)	58(6.0)	59(6.0)	58(6.1)	58(5.8)
range	40-75	43-74	40-75	42-73
years postmenopause				
mean(SD)	10(5.7)	10(5.4)	10(5.8)	10(5.7)
range	3-33	2-31	2-45	2-38
L1-L4 T-score				
mean(SD)	-1.38(0.70)	-1.34(0.73)	-1.38(0.69)	-1.35(0.67)
range	-2.75 to 1.06	-2.83 to 0.85	-2.96 to 0.57	-2.74 to 0.22

も行われ、2004年のASBMRで報告されている。先のphase II試験<sup>10</sup>と各評価項目は同様であるが、副次評価項目に凝固系評価が加わっている。それらによると、投与2年後の腰椎および大腿骨骨密度は、0.25 mg および 1 mg 投与群でプラセボ群に比して有意な ( $p < 0.01$ ) 増加が認められ、骨代謝マーカーにてもすべてのLFX投与群でNTX, Dpd, BAP および OC の有意な ( $p < 0.01$ ) 低下が認められた。なお、LFX投与群の0.25 mg および 1 mg 群の腰椎骨密度の2年間の増加率は1.8% および 2.2% で、有意な ( $p < 0.05$ ) 増加が認められている。一方、凝固能は、フィブリノーゲン, PAI-1, ATIII 活性、いずれも有意な ( $p < 0.05$ ) 低下を認めている。

なお、phase III 試験<sup>13,14</sup>の一つは通称 OPAL (osteoporosis prevention and lipid lowering) といわれるもので、2005年ASBMRにて発表されているが、いまだ論文化はなされていない。このOPAL<sup>13</sup>は、40-75歳の閉経後3-20年の腰椎骨密度 T-スコアが 0 ~ -2.5 SD を呈する低骨密度女性 1,907 例を対象とするもので、プラセボを対照とする LFX の 3 群 (0.025 mg/日, 0.25 mg/日, 0.5 mg/日)、計 4 群の 2 年間投与による比較である (表 2)。主要評価項目は骨密度で、副次評価項目は骨代謝マーカー、凝固能、外陰・膣萎縮、認知能、高感度 CRP であった。

その結果、6 カ月後の LFX 投与群における腰椎骨密度の増加と骨代謝マーカーの低下が観察

され、6 カ月、12 カ月、24 カ月後ではすべての LFX 投与群において腰椎および大腿骨骨密度で、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた (図 2)。なお、LFX 0.025, 0.25, 0.5 mg 投与群における 24 カ月後の腰椎骨密度増加率は各々 1.5, 2.3, 2.3% で、一方、プラセボ群のそれは -0.7% であった。骨代謝マーカー (OC, NTX, CTX) においても 6 カ月後、24 カ月後に評価を行っているが、すべてが有意な低下を認め (図 3)、骨生検においてもすべての LFX 投与群において骨質の正常化が認められている。

また、現在データ集計中の試験としては、JADE (Japanese Asian Dose Evaluation)<sup>15</sup>がある。この試験はアジア人閉経後女性を対象とした至適用量を検討することを目的としたプラセボ対照、平行群間、二重盲検比較試験で、いわゆる phase II 試験である。対象症例は 40-80 歳の閉経後女性で、腰椎骨密度が T-スコア -2.5 SD 未満の骨粗鬆症患者である。投与1年後の腰椎骨密度を主要評価項目とし、投与1年後の大腿骨骨密度、骨代謝マーカー、X線所見による椎体骨折および脂質代謝指標を副次評価項目としている。

また、現在実施中の試験としては PEARL (Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction With Lasofoxifene)<sup>16</sup> および CORAL (Comparison of Raloxifene and Lasofoxifene study)<sup>17,18</sup>がある。前者の PEARL の選択基準は 60-80 歳の腰椎骨

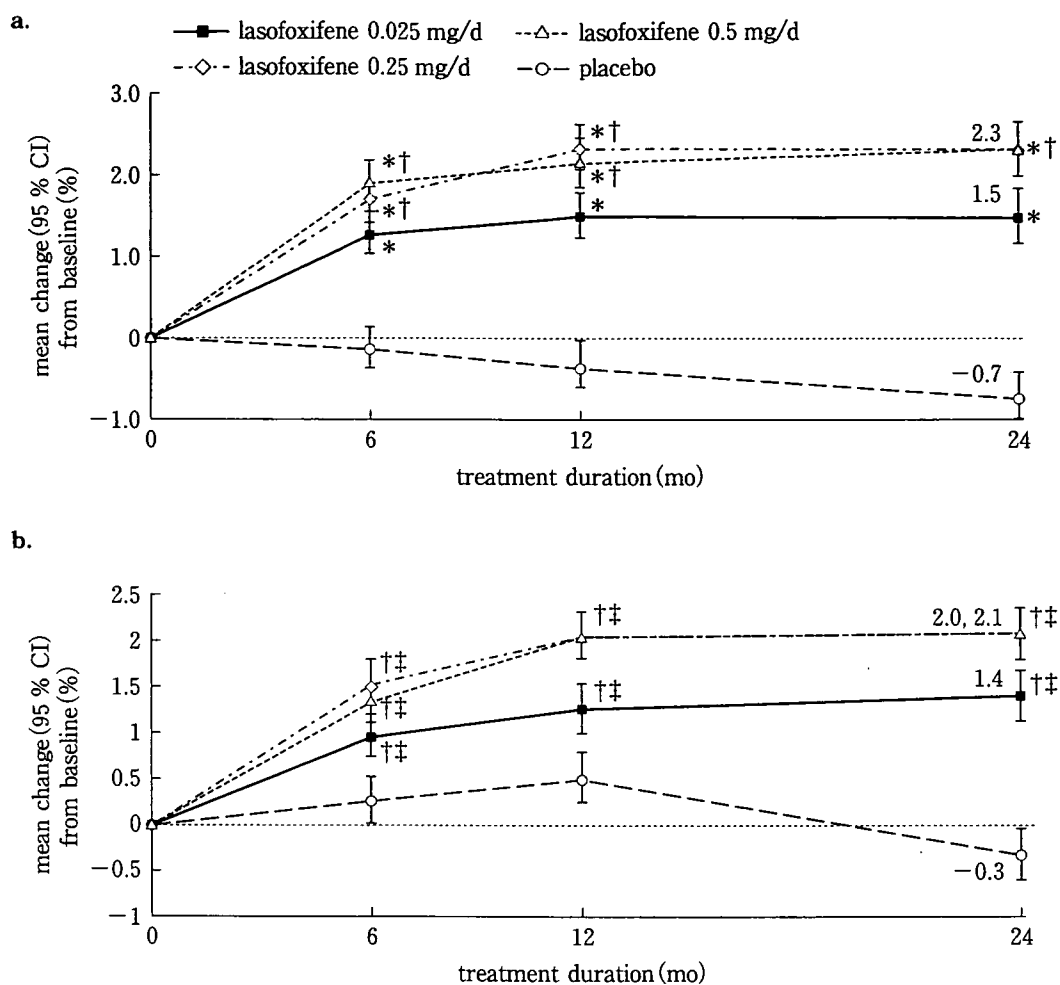


図2 Percent change from baseline in a: lumbar spine(L1-L4) BMD and b: hip BMD

\*p<0.0001 vs placebo, †p≤0.05 vs 0.025 mg/d lasofoxifene, ‡p≤0.001 vs placebo, CI: confidence interval.

密度のT-スコア -2.5SD未満の骨粗鬆症患者で、LFX(0.25mg/日、0.5mg/日)およびプラセボを投与し、3年間の骨折イベントを評価するものである。したがって、主要評価項目はX線所見による椎体骨折である。また、副次評価項目としては全骨折、椎体骨折以外の骨折、骨密度、乳癌および心血管イベントの発症、婦人科関連の安全性の評価である。

一方、後者のCORALの選択基準は48-75歳の腰椎骨密度がT-スコア -2.5SD未満の骨粗鬆症で、かつ骨盤エコーやマンモグラフィで異常所見のないものとしている。これらの580例を対象とし、LFX 0.25mg/日、RLX 60mg/日、プラセボの各投与3群間の2年間比較を行うものである。主要評価項目は2年後における腰

椎骨密度で、副次評価項目は大腿骨骨密度、LDL-コレステロール、1年後の腔内pHおよびmaturation indexとしている。

LFXの骨作用効果に対する評価はこれらのJADE, PEARL, CORALの結果、骨粗鬆症の予防・治療薬であるSERMのRLXとの違い、ならびに骨作用以外の副次効果がRLXとどのように違うかによって、その有用性が評価される。

### 3. Arzoxifene(アルゾキシフェン)

#### a. 薬理学的特徴

塩酸アルゾキシフェン arzoxifene hydrochloride(AZX, LY-353381.HCl)<sup>19)</sup>はイーライリリー社が開発中の新規SERMである(図1)。RLXを製造・発売しているイーライリリー社が、

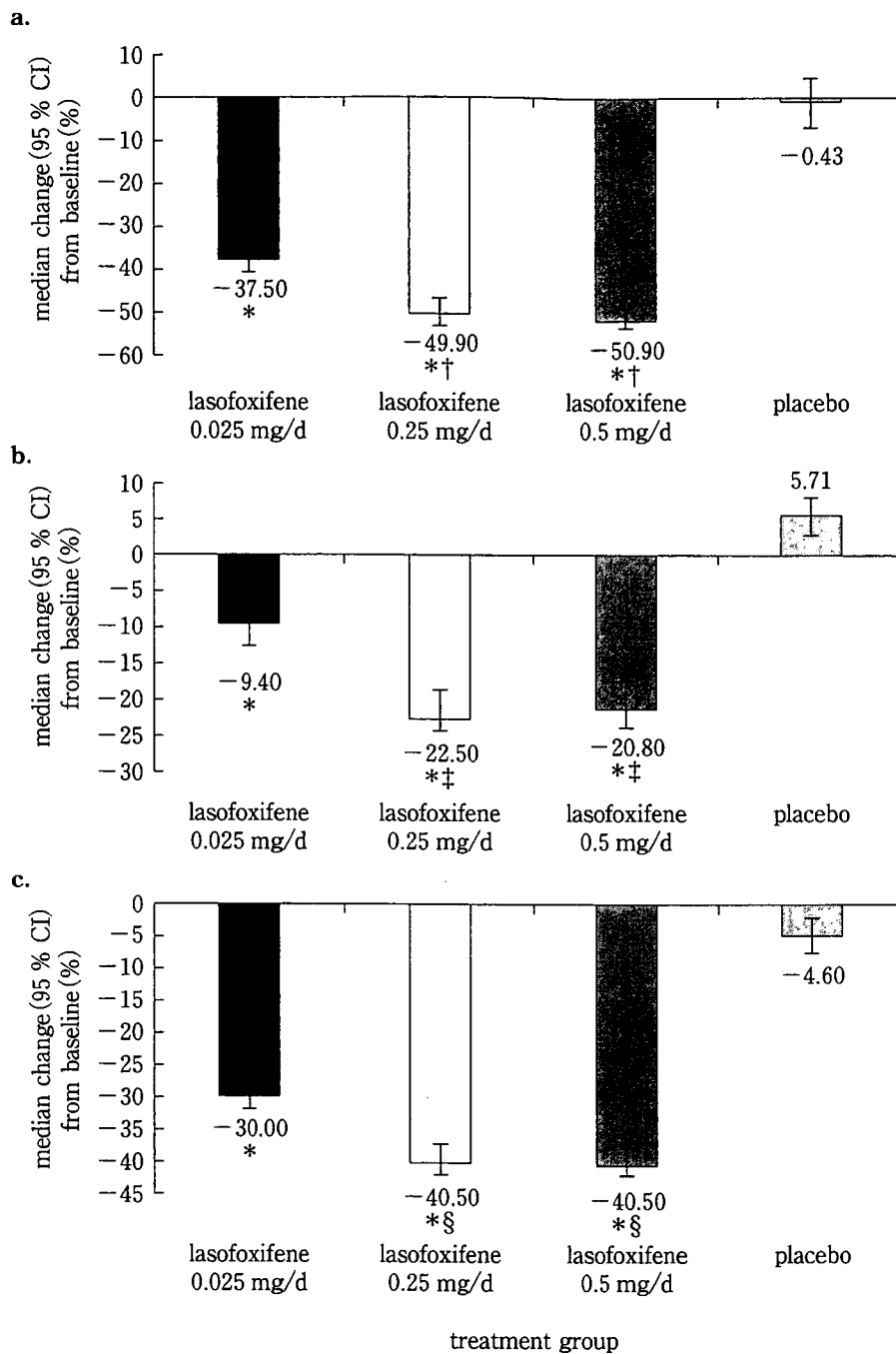


図3 Median change in a: CTX, b: osteocalcin, and c: PINP at 6 months

\* $p < 0.001$  vs placebo, † $p = 0.001$  vs 0.025 mg/d lasofoxifene, ‡ $p \leq 0.001$  vs 0.025 mg/d lasofoxifene, § $p < 0.001$  vs 0.025 mg/d lasofoxifene, CI: confidence interval.

SERMの第2弾に開発したベンゾチオフェン誘導体<sup>20)</sup>である。本剤はRLXでは水酸基を付した側鎖をカルボニル基に変更したことにより、RLXよりも生物学的利用率<sup>21)</sup>に優れ、より持続的な抗エストロゲン作用を発揮すべく設計されている。更にMCF-7細胞増殖率においても、より強いエストロゲンアンタゴニスト特性<sup>22)</sup>が

示され、ERとの親和性もRLXよりも優れているとされている。

#### b. 骨作用に対する効果

OVXラットの頸骨近位骨幹端を用いた組織形態学的計測により、AZXは破骨細胞数を減少させ、骨代謝回転の低下が示されている。更に薬理量では、骨形成速度をOVXとSham群との

間に維持する<sup>23)</sup>という報告がある(表3)。また、破断強度実験から、AZXの骨梁喪失抑制効果は、RLXの30倍<sup>24)</sup>にも及ぶ可能性が示唆されている。

なお、骨粗鬆症を対象とした2つの臨床試験<sup>25,26)</sup>が現在進行中である。一つは閉経後骨量減少および骨粗鬆症9,100例を対象とした椎体骨折および浸潤性乳癌に対する影響を検討する二重盲検試験<sup>25)</sup>で2004年から実施されている。もう一つは、300例の閉経後女性を対象とする骨梁および子宮に対する影響を検討<sup>26)</sup>するもので、これらはいずれも中間解析が実施され、公表される予定となっているが、現段階では、ここまでしかわかっていない。

おわりに

SERMは乳癌の予防・治療薬として現在、使用されているが、SERMがゆえに、第二世代としては、乳癌とは異なる骨粗鬆症の予防・治療薬として臨床で頻用されているのがRLXである。第三世代について、本稿では記載したが、臨床試験はBZA, LFXの順で進行しているようで、BZAに関しては現在FDAに申請中で、LFXは申請準備中、またAZXに関しては臨床試験が進行中のようである。既存のRLXとの違いなどが判明するとよいのだが、上記のような次第にて、新規SERMについてはまだ全貌が明らかになっていない。RLXとは異なるSERMとしての新たな選択肢が一日も早く使用可能な日が来るのを期待する。

表3 Cancellous bone histomorphometric parameters of the PTM

groups	trabecular area (%)	trabecular thickness (μm)	trabecular number (no./mm)	trabecular separation (μm)	mineralizing surface (%)	mineral appositional rate (μm/day)	BFR/BV (%/year)	BFR/BS (μm/day×100)	osteoclast number (no./mm)
baseline	30±1.3	77.0±1.6	3.9±0.2	188.5±26	52.0±1.9	1.2±0.0	502±27	62.9±2.6	0.51±0.04
Sham-veh	15.1±2.3	70±5.6	2.3±0.3	476±87	21.8±3.1	0.7±0.1	150±22*	16.2±1.4*	0.36±0.02
OVX-veh	6.5±0.9* <sup>1)</sup>	95.0±10.3	0.7±0.1* <sup>1)</sup>	1,706±321* <sup>1)</sup>	33.7±3.3* <sup>1)</sup>	1.1±0.0 <sup>1)</sup>	233±18 <sup>1)</sup>	35.7±2.3* <sup>1)</sup>	1.10±0.06* <sup>1)</sup>
OVX-arzoxifene (0.1 mg/kg per day)	13.4±0.9*	76.9±2.3	1.7±0.1* <sup>2)</sup>	511±23*	28.0±1.6*	0.9±0.0*	198±21*	24.5±1.1* <sup>2)</sup>	0.64±0.04*
OVX-arzoxifene (0.5 mg/kg per day)	12.9±1.2*	85.4±4.2	1.5±0.1* <sup>2)</sup>	602±46*	27.9±2.3	0.9±0.0*	191±21	26.2±1.9*	0.55±0.04*

data were presented as mean±SEM. veh.: vehicle. \* p<0.05 vs baseline, <sup>1)</sup>p<0.05 vs sham-veh, <sup>2)</sup>p<0.05 vs OVX-veh

## ■ 文 献

- 1) Komm BS, et al: Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 146: 3999-4008, 2005.
- 2) Miller CP, et al: Design, synthesis and preclinical characterization of novel, highly selective indole estrogens. *J Med Chem* 44: 1654-1657, 2001.
- 3) Xu L, et al: Effects of Bazedoxifene (TSE-424), a novel tissue selective estrogen receptor modulator (SERM), on biochemical markers of bone metabolism in a Chinese population. *Osteoporos Int* 14 (Suppl): S97, 2003.
- 4) <http://library.corporate-ir.net/library/78/781/78193/items/240550/WyethQ1.pdf>
- 5) <http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Osteoporosis>
- 6) Gennari L: Lasofoxifene (Pfizer). *Curr Opin Investig Drugs* 6: 1067-1078, 2005.
- 7) Ke HZ, et al: Effects of CP-336,156, a new, nonsteroidal estrogen agonist/antagonist, on bone, serum cholesterol, uterus and body composition in rat models. *Endocrinology* 139: 2068-2076, 1998.
- 8) Rosati RL, et al: Discovery and preclinical pharmacology of a novel, potent, nonsteroidal estrogen receptor agonist/antagonist, CP-336156, a diaryltetrahydronaphthalene. *J Med Chem* 41: 2928-2931, 1998.
- 9) Chesworth R, et al: Tetrahydroisoquinolines as subtype selective estrogen agonists/antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 14: 2729-2733, 2004.
- 10) Moffett AH, et al: Lasofoxifene, a next-generation SERM, is effective in preventing loss of BMD and reducing LDL-C in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 19: S1 Abst. F426, 2004.
- 11) McClung M, et al: Comparison of lasofoxifene and raloxifene for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 19: S1 Abst. F424, 2004.
- 12) McClung M, et al: Comparison of the extraskeletal effects of lasofoxifene and raloxifene. *J Bone Miner Res* 19: S1 Abst. SA423, 2004.
- 13) McClung M, et al: Lasofoxifene increased BMD of the spine and hip and decreased bone turnover markers in postmenopausal women with low or normal BMD. *J Bone Miner Res* 20: S1 Abst. F428, 2005.
- 14) Davidson M, et al: Extraskeletal effects of lasofoxifene on postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20: S1 Abst. SA428, 2005.
- 15) <http://clinicaltrials.gov/> Dose Response Study of Lasofoxifene in Postmenopausal Women With Osteoporosis (Japanese Asian Dose Evaluation: JADE)
- 16) <http://clinicaltrials.gov/> Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction With Lasofoxifene (PEARL)
- 17) Radecki D, et al: Lasofoxifene phase 2 and phase 3 clinical trial design and strategy. *J Bone Miner Res* 20: S1 Abst. M384, 2005.
- 18) <http://clinicaltrials.gov/> Comparison of Raloxifene and Lasofoxifene—A Randomized, Blinded Study of These Drugs and Placebo on Bone Loss (CORAL).
- 19) Palkowitz AD, et al: Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: a novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator. *J Med Chem* 40(10): 1407-1416, 1997.
- 20) Grese TA, et al: Structure-activity relationships of selective estrogen receptor modulators: modifications to the 2-arylbenzothiophene core of raloxifene. *J Med Chem* 40(2): 146-167, 1997.
- 21) Liu H, et al: Bioactivation of the selective estrogen receptor modulator desmethylated arzoxifene to quinoids: 4'-fluoro substitution prevents quinoid formation. *Chem Res Toxicol* 18(2): 162-173, 2005.
- 22) Freddie CT, et al: The effect of the new SERM arzoxifene on growth and gene expression in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 219(1-2): 27-36, 2004.
- 23) Ma YL, et al: Long-term dosing of arzoxifene lowers cholesterol, reduces bone turnover, and preserves bone quality in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 17(12): 2256-2264, 2002.
- 24) Sato M, et al: LY353381.HCl: a novel raloxifene analog with improved SERM potency and efficacy in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 287(1): 1-7, 1998.
- 25) <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00088010?rank=1> Effects of arzoxifene on bone fractures

## X. 骨粗鬆症治療の最新情報

## ホルモン補充療法(HRT)のリスクと評価

Risk and benefit assessment in hormone replacement therapy

太田博明

**Key words** : 骨粗鬆症, 骨折, エストロゲン, 有効性, 有害事象

## はじめに

閉経後にはエストロゲンの欠乏により, 骨吸収は骨形成を上回り, このインバランスが骨量の低下を招き, 易骨折性を呈する。しかし, エストロゲンの補充により, 骨量減少を抑制し, 骨折リスクを低減することは周知のこととなっている。しかし, WHI(Women's Health Initiative randomized trial)<sup>1)</sup>によって確かに骨

折は防止されるものの(図1)リスクがあることから, HRTは閉経後骨粗鬆症の gold standard ではなく, 適応が限られて, 各種の留意点が考慮されなければならなくなった。

そこで, 骨粗鬆症の予防と治療におけるHRTのリスクと評価について最近の世界の趨勢および日本骨粗鬆症学会のガイドライン2006年版を踏まえて記載する。

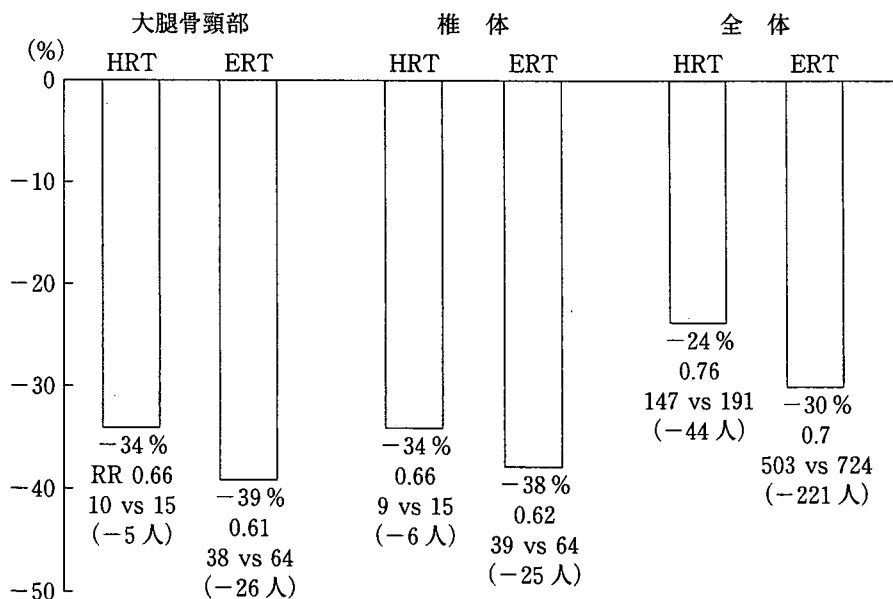


図1 WHIにおけるHRT/ERTの骨折防止効果のまとめ

(Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA, 2002より  
 改変. The Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA, 2004より改変)

Hiroaki Ohta: Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学  
 産婦人科学教室

## 1. HRT のリスクに対する最新情報

WHI により、乳癌リスクが 26%、虚血性心疾患のリスクが 29%、脳卒中のリスクが 41%、各々プラセボよりも増加することを理由に、2002 年 7 月中止勧告が JAMA 誌<sup>2)</sup>に掲載された結果を受けて、2002 年 8 月に ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists: 米国産婦人科医会) では、直ちに以下のコメントを出している。すなわち、「血管運動症状の管理のために HRT を施行する女性には、可能なかぎり最短期間で最小有効量を用いるように推奨すべきである」とした。また、「HRT の同時併用投与の長期使用は、無症状の患者には継続すべきでない」とした。更に、「骨粗鬆症の患者には、ビスホスホネート製剤や SERMs など他の薬剤があることを認識すべきである」とした。

また結合型エストロゲン関係の添付文書が 2002 年 9 月に書き換えられている。主な点は、WHI の所見が付け加えられたこと、また、個々の女性の治療目的とリスクを考慮して、使用は最短期間に制限されるべきであり、一定期間ごとに見直すべきであるとしたこと、更にこれらの製剤は虚血性心疾患の予防を適応とすべきではないし、用いるべきでないと明記したこと、である。加えて、閉経後骨粗鬆症の予防だけに用いるときは、代替療法を慎重に考慮すべきであるとしたことである。

そして 2003 年 10 月、先の Cauley らは HRT の骨粗鬆症に対する効果についての見解の最終結論を報告<sup>3)</sup>している。それは、まず HRT は骨折防止効果は確かにあるが、その効果は心血管系病変リスクや乳癌リスクを上回るものではないとしている。また骨折リスクは年齢とともに増加するが、65 歳以上では効果も 2 倍増加する。しかし、この年代で HRT を開始すると、たとえ骨折リスクは 40% 近く低下したとしても、骨折を防止したというメリットが、痴呆が 2 倍増加するというリスクを上回るものではないとしている。更に一步譲って、骨折の危険因子としての年齢、BMI、喫煙、転倒歴、Ca 摂取量、個人・家族歴、HRT の既往から、危険スコアを軽

度(0-2)、中等度(3-5)、高度(6-)に 3 群に分けた高度においても、骨折防止効果が、各種リスクを上回るものでないと結論づけている。彼らの結論としては、HRT は血管運動症状を伴わない骨粗鬆症の予防・治療には勧めるべきでないとさえいつている。更に、もし HRT を骨折防止を目的に使用する場合にはリスクの可能性についても十分に説明すべきであるとしている。

一方、HERS および WHI の HRT に対する影響に関しても 2004 年 JAMA 誌に報告<sup>4)</sup>されている。それによると、2002 年 6 月まではプレマリン<sup>®</sup>(経口エストロゲン: ET) およびプレンプロ<sup>®</sup>(経口エストロゲン/プロゲステロン合剤: EPT) の使用量は影響なかったという。つまり、HERS は直接的に影響しなかったというわけである。しかし、2002 年 7 月以降ではプレマリン<sup>®</sup>は 33% 減少、プレンプロ<sup>®</sup>は 66% 減少し、WHI と HERS-II は影響したという。つまり、ET の 1/3 および EPT の 2/3 は中止あるいは低用量に変更したという。この結果は、ET では 2/3、EPT では 1/3 が継続しているというもので、非常に興味深い。すなわち、これらの継続者は WHI 情報を的確に提供されていない可能性もあるものの、米国であるのでその可能性はかなり低いものと思われる。しかし、リスクがあるといわれても継続あるいは低用量に変更してでも継続している者がプレマリン<sup>®</sup>で 2/3、プレンプロ<sup>®</sup>で 1/3 いたという現実はそのままで受けとめる必要があるだろう。このことは、Udell ら<sup>5)</sup>からも裏付けられている(図 2)。すなわち、WHI 報告以後も 2004 年までは 40% 減少しているが、60% は維持されている。これらの事実、医療者側のベネフィットとリスクは患者側のそれとは必ずしも一致しないことを示唆している。今までのすべての論理は医療者側からのものであり、QOL 評価同様、患者側からの論理についても今後言及する必要があるだろう。

## 2. HRT の評価に対する最新情報

エストロゲン製剤の骨粗鬆症治療薬のエビデンスとしては WHO Technical Report<sup>®</sup>により 2003 年報告されている(表 1)。その評価項目は



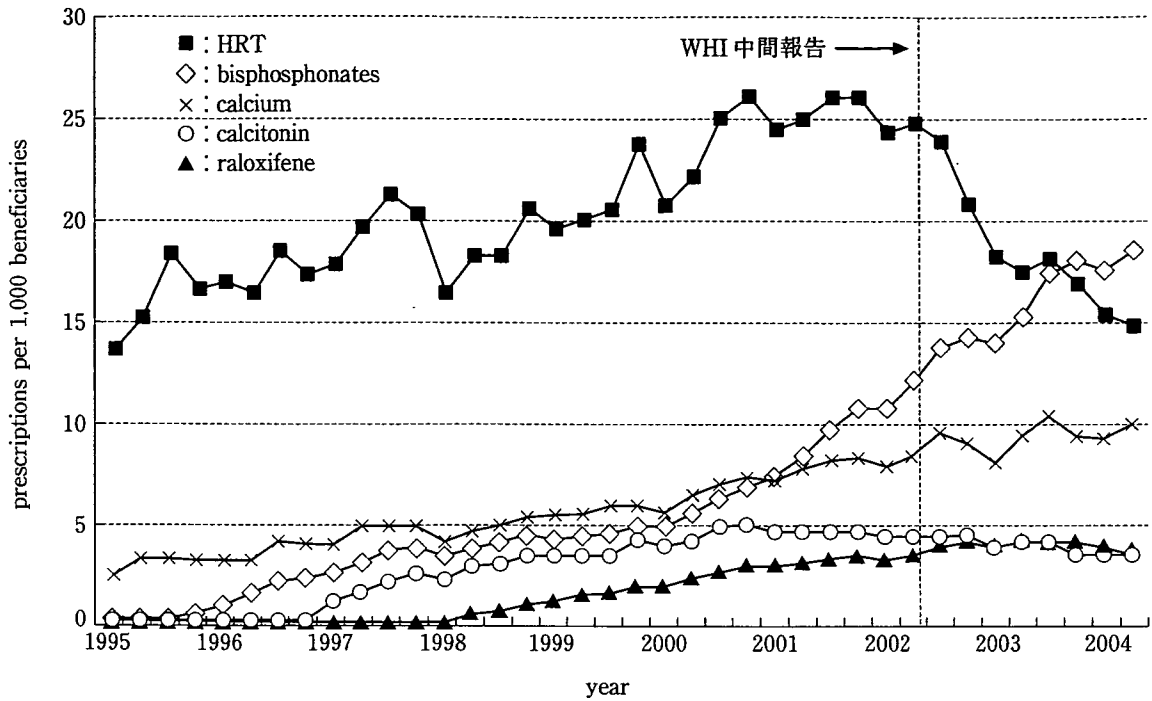


図2 Medicaid prescriptions for osteoporosis therapy by drug class, January 1995 to July 2004 (WHI 前後) (文献<sup>9)</sup>より改変)

表1 骨粗鬆症のエビデンス(2003年)

治療薬	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨頸部骨折
Ca	A	B	B	D
Ca+ビタミンD	A	—	A	A
calcitriol	C	C	C	—
alfacalcidol	C	C	—	D
エストロゲン	A	A	A	A
カルシトニン	A	C	C	D
menatetrenone	B	B	—	—
エチドロネート	A	B	D	D
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ラロキシフェン	A	A	—	—

A: 1つ以上の適切なRCTによる陽性のエビデンス, B: 小さな確実とはいえないRCTによる陽性のエビデンス, C: RCTにより一貫性なし, D: 観察研究による陽性のエビデンス.

骨密度, 椎体骨折, 非椎体骨折, 大腿骨頸部骨折であり, エストロゲンはアレンドロネートおよびリセドロネートと同様に, 表1に示すごとく, オールAで, 非椎体骨折と大腿骨頸部骨折評価がないラロキシフェンよりも上位にランクされている. エストロゲンの大腿骨頸部骨折をはじめとする非椎体骨折に対する防止効果は

再確認の必要があるとFDAではされていたが, WHOのこの評価はWHI報告の結果から, 骨折防止効果が評価されていることだと思われる. しかし, この評価がそのまま使用の推奨に結びつくものではないことはいうまでもない. このことに関しては前項に記載した通りである.

2006年北米閉経学会(NAMS)では閉経後骨

粗鬆症に対するエストロゲン(ET/EPT)治療に関する position statement を報告<sup>7)</sup>している。それによると、ビスホスホネート製剤を閉経後骨粗鬆症治療の第一選択薬としている。エストロゲン製剤の全身投与は米国およびカナダでは閉経後骨粗鬆症の予防に推奨されているが、治療には推奨されていないと記載してある。しかし、閉経後女性に対するエストロゲン製剤の全身投与は多数の RCT により骨密度と骨折に効果があると評価されていることは事実である。しかしながら、全身的 ET/EPT の主な適応は血管運動症状などの中等度から高度の閉経症状である。そして、これらの症状がコントロールされたり、消失した場合、骨効果に対してホルモン治療をなお継続するかどうかは代替療法とのベネフィットとリスクから考慮すべきであるとしている。いずれにしろ NAMS では、ET/EPT の使用に当たっては最小有効量かつ最短投与期間を推奨している。しかし、ET/EPT の基準量より低用量では骨折予防の効果に関する試験はいまだなされておらず、低用量でも骨折防止効果があるというエビデンスは全くない。

我が国における骨粗鬆症に関する専門学会である日本骨粗鬆症学会では 2006 年 10 月骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版<sup>8)</sup>を刊行し、そのなかに各薬剤の特徴とエビデンスの記載がある。エストロゲンは女性ホルモン剤とし、その推奨の強さは、骨密度、椎体骨折、非椎体骨折の 3 項目、すべてオール A にて「行うよう強く勧められる」であった。更に上記エビデンスは主として結合型エストロゲンに関する結果である。結合型エストロゲンに関しては、世界的な総合評価はグレード B(行うように勧められる)であるが、我が国では骨粗鬆症に対する保険適応がないため、他の女性ホルモン製剤(エストリオール, 17 $\beta$  エストラジオール)が骨粗鬆症に対する総合評価の対象となる。しかし、「これらの薬剤のエビデンスは極めて少ないため、結果として、総合評価: グレード C(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)となった」とのただし書が添えてある。

総合評価 C の根拠としては上記に加えて、というよりも上記よりはむしろ、エストロゲン製剤の有害事象(リスク)が、ベネフィットを上回るかもしれないということである。それならば、別の薬剤があるだろうということで、少なくともビスホスホネート製剤とは異なり第一選択とはならないと考える。

### おわりに

女性の骨代謝において、エストロゲンの低下は骨吸収を亢進させ、高回転型の骨量減少を来す。閉経は骨量減少や閉経後骨粗鬆症の最大の要因であり、したがってエストロゲンの補充は骨粗鬆症の予防や治療に対して最も合理的な手段と考えられる。閉経後の比較的若い症例や軽症の骨粗鬆症例、およびエストロゲン欠落症状を有する女性では有用性が確かにあると考えられる。

しかし、SERM であるラロキシフェンにもいえる点であるが、NAMS の 2006 position statement で述べられているように、骨格系以外のリスクとベネフィットを検討する必要があるとされている。ラロキシフェン同様、エストロゲンを主体とする HRT は骨代謝以外に多種の生理および薬理作用を有するので治療薬として選択する場合には、そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いなければならないだろう。すなわち、エストロゲンは有効性は十分にあることは既にわかっている。しかしながら、我々日本人に関してどこまで安全で、どこから危険かというようなベネフィットとリスクのデータを示さないかぎり、薬剤介入をするにあたり、行うよう勧めるための根拠が明確でないというグレード C は当然の帰結であろう。いずれにしろ、エストロゲンを使用するにあたり、「閉経後間もない」、「若年の」、「更年期症状のある」というようなただし書が付くと、すなわち限定使用の場合には第一選択になることもあるが、骨粗鬆症全般からいえば第一選択にはならないはずである。

## ■ 文 献

- 1) Hulley S, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280(7): 605-613, 1998.
- 2) Rossouw JE, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3): 321-333, 2002.
- 3) Cauley JA, et al; Women's Health Initiative Investigators: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290(13): 1729-1738, 2003.
- 4) Hersh AL, et al: National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 291(1): 47-53, 2004.
- 5) Udell JA, et al: Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* 21(5): 765-771, 2006.
- 6) Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series 921: 2003.
- 7) North American Menopause Society: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 13(3): 340-367; quiz 368-369, 2006.
- 8) 折茂 肇, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版, ライフサイエンス出版, 2006.