

おわりに

骨代謝関連栄養素としては本稿で記載したDをはじめとするビタミンおよびミネラル、微量元素など各種のものがあげられるが、誌面の都合により、ビタミンDについてのみ記載した。わが国におけるビタミンDの摂取量は、欧米の基準値や骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドラインにおける推奨量と比較すると低く、ビタミンD充足状態の指標となる血中25(OH)D濃度からも、約半数が充足されていない状況にあることが推測された。

ビタミンDを介した健康管理を考える場合、わが国におけるビタミンD摂取の目標量や推奨量を設定することが重要である。現状での対策としては、日光暴露時間を増やすこと、および食物からのビタミンD摂取量を増やすための具体的な方法の提示が必要である。

文 献

- 1) Krall EA, Dawson-Hughes B : Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* **8** : 1-9, 1993
- 2) Holick MF : Vitamin D ; importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* **79** (3) : 362-371, 2004
- 3) Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al : Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* **112**(8) : 659-662, 2002
- 4) Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, et al : Vitamin D and its major metabolites ; serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* **8**(3) : 222-230, 1998
- 5) Department of Health : Nutrition and bone health ; with particular reference to calcium and vitamin D. London, H.M. Stationery office, 1998
- 6) Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN : Vitamin D intake ; a global perspective of current status. *J Nutr* **135**(2) : 310-316, 2005
- 7) Standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intake : Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, National Academy Press, 1999
- 8) Willett AM : Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc* **64** (2) : 193-203, 2005
- 9) Bischoff-Ferrari HA : The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol* **103**(3-5) : 614-619, 2007
- 10) Visser M, Deeg DJ, Puts MT, et al : Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* **84** (3) : 616-622, 2006
- 11) Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD : Vitamin D status and related parameters in a healthy population ; the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* **71** (2) : 405-413, 1990
- 12) Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, et al : Serum 25-hydroxyvitamin D ; distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* **56** (3) : 537-542, 1992
- 13) Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE : Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* **65**(1) : 67-71, 1997
- 14) Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, et al : Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland ; could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* **16**(11) : 2066-2073, 2001
- 15) Ala-Houhala M, Parviainen MT, Pyykkö K, et al : Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Finnish children aged 2 to 17 years. *Acta*

太田 博明(Hiroaki Ohta)

昭和45年に慶應義塾大学医学部を卒業後、昭和52年に婦人科癌研究にて医学博士を取得。平成3年に慶應義塾大学医学部産婦人科講師、平成7年に同助教授を歴任の後、平成12年より東京女子医科大学産婦人科学教室主任教授に就任。婦人科腫瘍、更年期医学などウィメンズヘルスが専門。



THE BONE に対するコメント

「THE BONE」は骨代謝学および骨粗鬆症学に関する数少ない商業専門誌の一つとして確立した地位を築いている。本誌の特徴として、up dateな内容をtimelyに取り上げ、しかもExpertにより執筆されているので読み応えがあり、大変重宝している。

- Paediatr Scand **73** (2) : 232-236, 1984
- 16) Davies PS, Bates CJ, Cole TJ, et al : Vitamin D ; seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain. *Eur J Clin Nutr* **53** (3) : 195-198, 1999
- 17) 岡野登志夫, 白木正孝, 田中 清, 他 : 日本人女性におけるビタミンD不足の指標となる血中25-ヒドロキシビタミンD参照値の策定とビタミンD栄養に関する調査研究. *Osteoporos Jpn* **14** : 49-52, 2006
- 18) Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, et al : Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women ; a cross sectional study. *Nutrition* **17** (11-12) : 921-925, 2001
- 19) 尾上佳子, 津川尚子, 鎌尾まや, 他 : 若年女性における骨代謝に関連する栄養素の摂取量と血中濃度との関係について. 第24回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集, 246, 2006

骨粗鬆症治療薬で骨折は減っているか

太田 博明*

key words 骨粗鬆症, 骨折, 大腿骨頸部骨折, 薬物治療, 費用対効果

はじめに

骨粗鬆症は世界中で約4,500万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、心臓発作をあわせた罹患率をはるかに上回るといわれている¹⁾。そしてWHOの2003年のテクニカルレポート²⁾によると、欧米では毎年230万件の骨折が生じているという。骨折による二次的な骨格変形は、寝たきり状態や慢性腰痛の原因となり、円背、身長低下などにより生活動作を障害し、介護の必要性を増加させる原因となっている。このような背景から、男女とも年齢を問わず骨粗鬆症の骨折を予防する必要があるということは、今や世界共通の認識となっている。そこで本稿では、骨折防止についての各種取り組みとその成果について記載する。

骨粗鬆症の予防・治療の目的

昨今のEBMの浸透により、骨粗鬆症の予防と治療の目的は骨折の予防にあることが自明の理となっている。この骨折予防という目的を達成するためには、具体的な目標として、骨格の健康を保ち、身体の健全な形態と運動性を維持することがあげられる。

これらの目標を達成する手段として介入があり、カルシウム、ビタミンD、ビタミンK、蛋白質などの骨の材料を供給するための栄養摂取と、骨強度の増加を図るべく運動の励行によるライフスタイルの是正・改善とともに骨折の危険性を30~50%低下させる薬物療法がある。

薬物療法としては、骨折防止のエビデンスが明らかに存在する薬剤を使用することが常識となりつつある。そ

のためには現在、骨折防止効果の最も高いアレンドロネート、リセドロネート、ラロキシフェンの3剤から薬剤選択することが世界的な流れとなっている。しかし、高齢者においてはビタミンD₃製剤やカルシウム製剤も重要な位置を占め、転倒防止やヒッププロテクターの使用なども大切である。

薬物治療による骨折防止効果の評価

新しく2006年に改訂された「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版³⁾」では、診療全般の進め方を紹介することはもとより、骨粗鬆症治療薬のエビデンス基準(レベル)を明記し、有効性と有害作用の有無から総合的に評価し、各薬剤の推奨の強さの分類(グレード)が設定された。なお、エビデンスの基準(レベル)と推奨の強さの分類(グレード)については、海外の基準と分類もあるが、厚生省から出されている診療ガイドラインの作成の手順⁴⁾に則った。この種のエビデンスレベルとしては海外ではWHOの骨粗鬆症治療薬のエビデンス表²⁾があるが、わが国のガイドライン2006年版³⁾ではWHOとは異なり、大腿骨頸部骨折を含めて非椎体骨折とし、各薬剤の総合評価を設けている。

最近の傾向として、椎体骨折よりも非椎体骨折のほうが寝たきりや要介護により直結することから、非椎体骨折予防効果を証明した薬剤の評価が高い。非椎体骨折予防効果を証明した代表的なエビデンスについて簡単に解説する。エビデンスレベルの最上位に位置するのはRCTのメタアナリシスであり、2002年Cranneyら⁵⁾がEndocrine Reviewに報告したものは現在でも評価が高い。

* OHTA Hiroaki / 東京女子医科大学産婦人科学教室

その理由はEBM研究で世界的に著名なGuyattらが骨粗鬆症治療学/研究に関する諮問グループ(osteoporosis methodology group/the osteoporosis research advisory group: OMG/ORAG)を設立し、データのバイアス回避に成功したためである。このデータでは、非椎体骨折の予防効果が確認されたのはアレンドロネート-49%とリセドロネート-27%の2剤としている。

その後2005年にはBoonenら⁶⁾が、ITT解析をした3年以上のRCTで、非椎体骨折リスクの有意な低下を示した試験はリセドロネート(2試験)とストロンチウム(1試験)のみであり、メタアナリシスではアレンドロネートとリセドロネートだけが非椎体骨折に関して予防効果があり、しかも同等であると示した。しかしながらこの報告は、海外での常用量の半量であるリセドロネート2.5mgのデータを一部除外するも、アレンドロネートの半量である5mgのデータは含めるなど採択性に一貫性がない点が見られる。また、ITT解析データのメタアナリシスということに意味をもたせようとしているが、ITT解析の有意性は脱落率が15%未満のデータの時だけ示されるものであり、脱落率が30%以上のリセドロネートのデータを含めているので、ITT解析の有意性が保たれていないとも考えられる。

また2006年にはLiebermanら⁷⁾が、大腿骨近位部骨折予防効果を含めた非椎体骨折予防効果のメタアナリシスを報告している。最もリスク低下率が大きかったものは、アレンドロネートで大腿骨近位部-55%、非椎体-49%であったという。ここで特筆されることは安全性の面で総合評価Cとなったエストロゲン製剤を主体とするホルモン補充療法(HRT)がリセドロネートの骨折予防効果とほぼ同等であったこと、およびラロキシフェンには非椎体および大腿骨近位部ともに予防効果がないことが示されたことである。

薬剤比較をおこなった報告としては、Wehren⁸⁾らの間接比較試験があり、Cranneyら⁹⁾のメタアナリシスを特殊な統計手法を使い薬剤比較をおこなっている。その結果、アレンドロネートの非椎体骨折予防効果を1とすると、ほかの骨吸収抑制剤の骨折防止効果はリセドロネートの0.70からラロキシフェンの0.56まで、いずれもアレンドロネートの非椎体骨折防止効果の有意性を認めている。

直接比較試験としては2007年、Silvermanら⁹⁾が複数の米

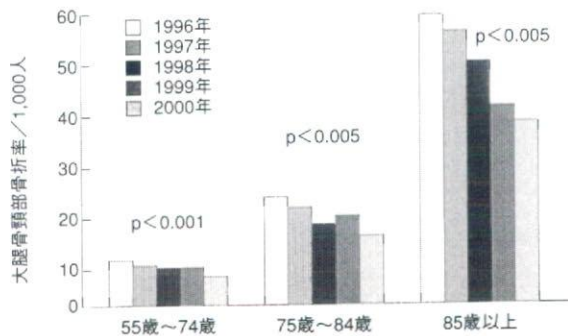
国医療保険データを用いたコホート研究を報告している。それによると、リセドロネートのほうがアレンドロネートよりも治療開始1年間での大腿骨近位部骨折・非椎体骨折の発生率が有意に低いという。しかしながらこの報告は後ろ向きコホート研究であり、エントリー時の患者背景にも大きな違いがあること、および脱落率がきわめて高いことから、直接比較試験ではあるが、エビデンスレベルとしては決して高くない。骨折をエンドポイントにした前向き直接比較試験をおこなうには、最低でも3年以上かつ50,000例以上の症例が必要といわれており、非現実的という背景があることも事実である。

これらの結果をみると、適切な薬剤を適切に使用することによって、大腿骨近位部のみならず非椎体の骨折も30~50%防止可能となり、この点に関しては現在おおむねコンセンサスが得られており、異論のないことであろう。これらの最近の骨折リスク低下率をみると、本稿のメインテーマである薬剤介入による骨折の減少が予測されるところである。

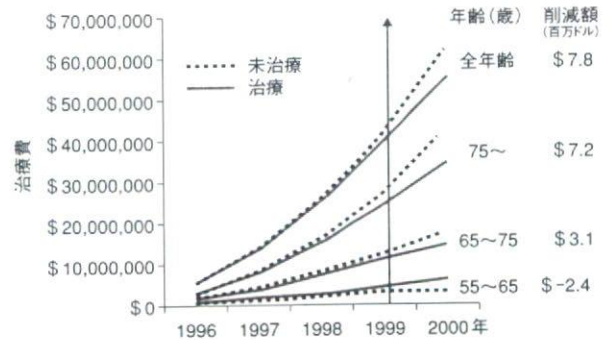
海外における骨折防止の現状

海外における骨折防止効果の検討としては、2003年Newmanら¹⁰⁾により、米国ペンシルバニア州における大腿骨頸部骨折発生頻度の年次推移が報告されている。55~85歳以上を対象とし、1996年~2000年にかけての1,000人あたり的大腿骨頸部骨折率を報告したものであるが(図①)、各年代における大腿骨頸部骨折率は1996年以降、有意な減少を認めている。この報告では、さらに骨粗鬆症治療による骨粗鬆症関連医療費についても検討がなされている(図②)。55歳以上の全年齢にて780万ドルの医療費が削減されたとしているが、75歳以上では720万ドル削減されたのに比べ、55~65歳では逆に240万ドルの持ち出しになったといい、65歳以上では治療に要する医療費は未治療によって要する医療費を下回り、医療費は削減されたという。より若年では骨折イベントが少ないことがこの結果に影響しているものと思われる。

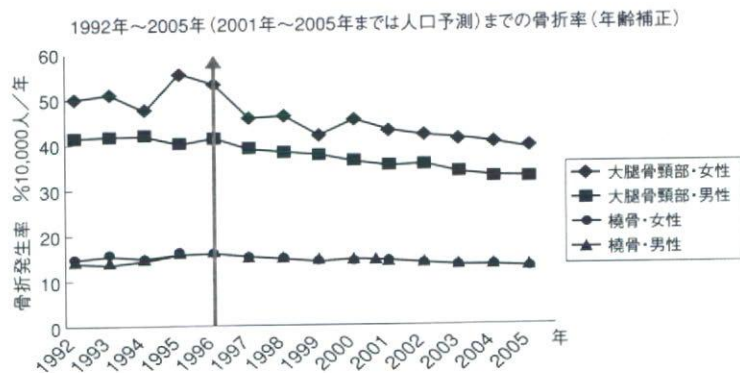
またこの報告は1996年からの調査であるが、図②より1999年ころから未治療費と治療費の差が広がっているようである。ちなみに米国ではアレンドロネートの連日



図① 米国ペンシルバニア州における大腿骨頸部骨折発生頻度の年次推移
各年代における大腿骨頸部骨折は有意な減少を認めている。薬剤介入の有効性を示唆か？
(Newman ED *et al.*, 2003¹⁰)より改変引用)



図② 米国ペンシルバニア州における骨粗鬆症治療による骨粗鬆症関連医療費の削減
65歳以上では治療による医療費は未治療による医療費を下回る。薬剤介入の有効性を示唆か？
(Newman ED *et al.*, 2003¹⁰)より改変引用)



図③ カナダ・オンタリオ州における大腿骨頸部および橈骨骨折発生頻度の年次推移
男女における、とくに大腿骨頸部骨折は5%~10%減少を認めている。薬剤介入の有効性を示唆か？
(Jaglal SB *et al.*, 2005¹²)より改変引用)

製剤が発売されたのが1995年、ラロキシフェンの発売が1999年であり、1999年度の受療者1,000人あたりの処方率¹¹⁾がラロキシフェンは1999年では約2%強、またアレンドロネートでは約20%であることを考えると、米国ペンシルバニア州の骨折発生頻度の減少はアレンドロネートによる寄与と考えるとよいと思われる。

一方、カナダでもオンタリオ州における大腿骨頸部および橈骨の骨折発生頻度の1992年~2005年までの男女別年次推移が2005年Jaglalら¹²⁾によって報告されている(図③)。これによると男女とも橈骨骨折の減少は認められていないが、大腿骨頸部に関しては、1996年ころより男女とも1万人/年あたりの骨折発生率で5~10%の減少が認められている。この理由として、カナダ・オンタリオ州におけ

る骨粗鬆症治療の普及があげられている。なお、骨粗鬆症治療としては医療保険、健康情報局、薬剤関連データの各データベースを用い、二重エネルギーX線吸収測定(DXA測定)件数、骨吸収抑制剤処方数から調査された。これによるとカナダ・オンタリオ州では1996年以降、女性を対象の中心として骨密度検査がしばしばなされ、それに伴い骨吸収抑制剤が頻用されるようになり、骨粗鬆症治療の普及が大腿骨頸部骨折の減少に結びついているものと推察されている。

一方、Kannusの報告¹³⁾ではフィンランドにおける50歳以上の男女における大腿骨頸部骨折発生数および発生率の年次推移を1970年から2005年まで毎年おこなっている(図④)。これによると発生数は1998年まで増加し、発生

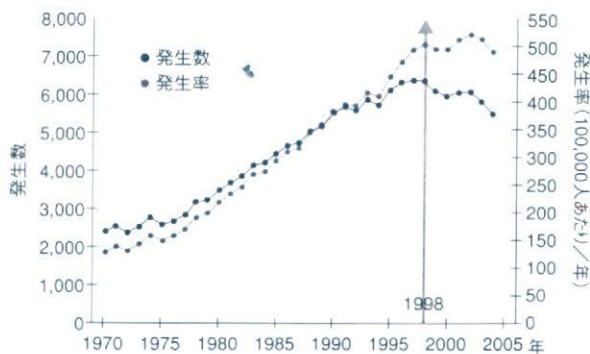


図4 フィンランドの50歳以上における大腿骨頸部骨折発生数および発生率の年次推移
大腿骨頸部骨折の発生数および発生率は1998年以降明らかな減少を認めている。
(Kannus P et al, 2006¹³)より改変引用)



図5 フィンランドの50歳以上の男女別大腿骨頸部骨折発生率の年次推移
1998年から男性における大腿骨頸部骨折発生率の増加は認められなくなり、女性においては減少が著しい。
(Kannus P et al, 2006¹³)より改変引用)

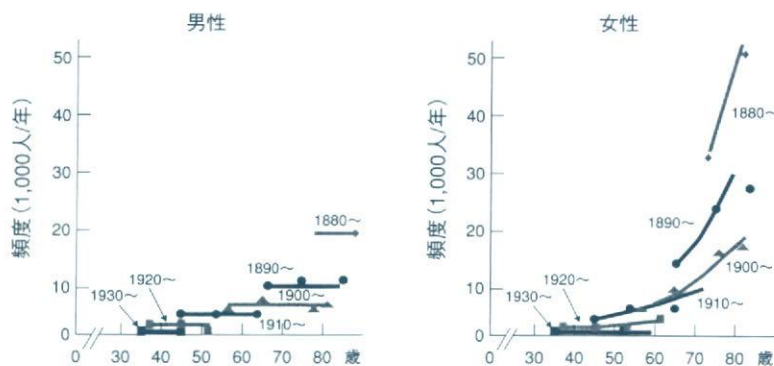


図6 出生コホートからみた椎体骨折の発生率
椎体骨折の発生率は近年に生まれた人ほど低くなり、10年出生が遅いと発生率は1/2に低下する。椎対骨折は減少している。
(Fujiwara S et al, 1991¹⁴)より改変引用)

率も1998年まで増加しているが、1998年以降、発生数も発生率も明らかな減少を認めている。この発生率を男女別にみたのが図5であるが¹³⁾、1998年から男女における大腿骨頸部骨折発生率の増加は認められなくなり、女性においては減少が著しい。

以上の米国・ペンシルバニア州、カナダ・オンタリオ州、そしてフィンランドの大腿骨頸部を中心とした骨折は、おのおの1996年、1996年、1998年から明らかな減少が認められており、カナダの例からわかるとおり、骨密度検査の普及と骨吸収抑制剤の頻用により、明らかな骨折の減少が認められている。

国内における骨折防止の現状

わが国の椎体骨折発生率をみたものとして、Fujiwaraら¹⁴⁾の出生コホート(1880年～1930年)からみた報告がある(図6)。これによると、椎体骨折の発生率は近年に生まれた人ほど低くなり、10年出生が遅いと発生率は約1/2に低下しており、椎体骨折は明らかに減少している。しかしこの減少は、わが国に骨粗鬆症の概念が定着したのが1995年以降であり、予防の概念や薬剤介入によるものとは思えない。わが国におけるこの減少は、戦後の栄養状態の改善による骨強度の増加と肉体重労働の減少などにより、骨折を受傷する機会が減少したためかと推測される。一方、わが国の大腿骨頸部骨折全国頻度調査¹⁵⁾は1987

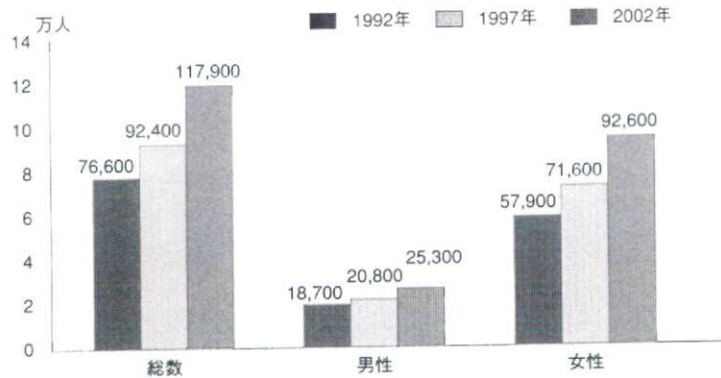


図7 わが国における大腿骨頸部骨折推定発生数
5年ごとの大腿骨頸部骨折の推定発生数は増加を示し、とくに女性の発生数の増加は顕著である。薬剤介入の有効性が示されていないか？
(厚生労働科学研究 長寿科学総合研究事業, 2003¹⁶⁾より改変引用)

年から5年ごとにおこなわれている。この報告では、大腿骨頸部骨折の発生率は最近10年内では増加傾向にあり、しかも年齢とともに上昇し、女性は男性より約3倍多く、10歳の性差が認められている¹⁵⁾。1992年の調査成績から骨折推定発生数が具体的に示されているが(図7)¹⁶⁾、5年ごとの大腿骨頸部骨折の推定発生数は増加を示し、とくに女性の発生数の増加は顕著である。このことは欧米とは異なり、わが国においては薬剤介入の有効性が示されていないことを示唆している。萩野¹⁷⁾は2002年、人口構成の高齢化により2030年には大腿骨頸部骨折患者は2倍になると予測している。なお、大腿骨頸部骨折の全国調査は2007年の昨年、ちょうど調査年であり、2008年に報告される予定である。

■ おわりに

わが国の骨粗鬆症治療においては、原発性骨粗鬆症治療基準ができたのが1995年、その後改訂が重ねられ、この診断基準が完成したのが2000年と考えてよいものと思われる。したがって、本格的に骨粗鬆症の治療がおこなわれるようになっていまだ日が浅く、現在、人口の約10%、1,100万人の罹患者が存在すると推定されているが、そのうち治療を受けているものは200万人、20%にすぎず、残りの900万人、80%は未治療であるといわれている。それに加えて、新薬の受け入れは、わが国でおこなわれたデータをもとに有効性と安全性が示されないかぎり、製

剤承認を認めないということが足かせになっており、先進諸国に比べ、わが国への導入は少なくとも5年遅れている。卑近な例として、世界で最も頻用され、その効果についても現在のところ最もすぐれているとされるビスフォスフォネート製剤のわが国への導入は、アレンドロネートが世界で90番目前後、リセドロネートが50番目前後である。このような導入の遅れもわが国における骨折減少に結びつかないことの原因の1つとして考えられる。



文 献

- 1) Stepnick LS : The frequency of bone disease. Bone Health and Osteoporosis : A Report of the Surgeon General 69-87, 2004
- 2) WHO Technical Report 921 Prevention and Management of Osteoporosis 2003
- 3) 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、東京、2006
- 4) 福井次矢、丹後俊郎：診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3, 2001 (<http://www.niph.go.jp/glg1-4.3rev.htm>)
- 5) Cranney A, Guyatt G, Griffith L *et al* : Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23 : 570-578, 2002
- 6) Boonen S, Laan RF, Barton IP *et al* : Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures : review and meta-

- analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* **16** : 1291-1298, 2005
- 7) Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P *et al* : Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents : Evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* **60** : 1394-1400, 2006
 - 8) Wehren LE, Hosking D, Hochberg MC : Putting evidence-based medicine into clinical practice : comparing anti-resorptive agents for the treatment of osteoporosis. *Cur Med Res Opin* **20** : 525-531, 2004
 - 9) Silverman SL, Watts NB, Delmas PD *et al* : Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy : the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* **18** : 25-34, 2007
 - 10) Newman ED, Ayoub WT, Starkey RH *et al* : Osteoporosis disease management in a rural health care population : hip fracture reduction and reduced costs in postmenopausal women after 5 years. *Osteoporos Int* **14** : 146-151, 2003
 - 11) Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA *et al* : Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* **21** : 765-771, 2006
 - 12) Jaglal SB, Weller I, Mamdani M *et al* : Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates : are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* **20** : 898-905, 2005
 - 13) Kannus P, Niemi S, Parkkari J *et al* : Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* **21** : 1836-1838, 2006
 - 14) Fujiwara S, Mizuno S, Ochi Y *et al* : The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86. *J Clin Epidemiol* **44** : 1007-1114, 1991
 - 15) 折茂肇, 坂田清美 : 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績 2002年における新発症患者の推定と15年間の推移. *医事新報* **4180** : 5-30, 2004
 - 16) 厚生労働科学研究 長寿科学総合研究事業 : 骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究, 2003
 - 17) 萩野浩 : 大腿骨頸部骨折の発生状況. *Osteoporosis Jpn* **10** : 18-20, 2002

日常診療における骨折危険性の評価 5 骨粗鬆症の予防と骨の健康管理

太田博明

おおた ひろあき：東京女子医科大学 産婦人科学教室

● はじめに

骨粗鬆症は高齢社会で、予防と医療においても社会経済においても重要な健康問題¹⁾となっている。骨粗鬆症の合併症である骨折は、糖尿病の合併症である腎症や網膜症における透析や失明にも匹敵し、骨粗鬆症の罹患率は乳癌、脳卒中、心臓発作を合わせたそれをはるかに上回る²⁾という。

本症の罹患率は先進諸国においては人口の約10%といわれ、わが国には約1100万人の罹患者が存在すると推定されているが、そのうち治療を受けているものは約20%、200万人にすぎず、残りの約80%、900万人は未治療であるといわれている。このことはこの分野における予防医学が十分に徹底されていないことに加え、医療側の診療体制が整備されていないことに起因するものと思われる。さらにわが国の新薬の受け入れの問題、すなわち製造承認の手続きに時間を要することがあげられる。わが国で行われた治験データで有効性と安全性が認められないかぎり、わが国では新薬は導入されないシステムとなっている。卑近な例として、世界で最も頻用され、その効果についても現在のところ最も優れているとされているビスフォスフォネート製剤のわが国への導入はきわめて遅い。

骨粗鬆症の予防法としては薬物管理と生活管理があるが、ここでは生活管理に焦点を当てて

記述したい。

● 骨粗鬆症および骨折に伴う生活障害と生活支援

わが国における大腿骨頸部骨折の発生数は全国調査によると年々増加し続け、最新のデータ³⁾では年間約12万件発生していると推計されている。そのうち、10%が1年以内に死亡し、30%が日常生活動作能力が低下するという。骨折を予防するということは骨格の健康を保つことであり、身体の健全な形態と運動性を維持できるわけである。すなわち、骨折による二次的な骨格変形は、寝たきり状態や慢性腰痛にもなりかねず、円背・身長低下などによる生活動作の障害にとどまらず、介護の必要性さえ増加させる。

これに関するわが国のデータのひとつとしてJinbayashiら⁴⁾の報告がある(図1)。多発骨折による自立度の低下について示されており、「家事、庭の手入れ」、「頭上の物に手が届く」、「階段を10段以上続けて登る」、「5kg程度の物を床から持ち上げる」というごくごく日常生活動作が、椎体骨折が1個の場合と比べると2個以上では2~3倍悪化するという。

一方、骨量がすでに低下している高齢者においては、骨量の維持とともに転倒防止が重要である。転倒の危険因子に関しては、これまで国

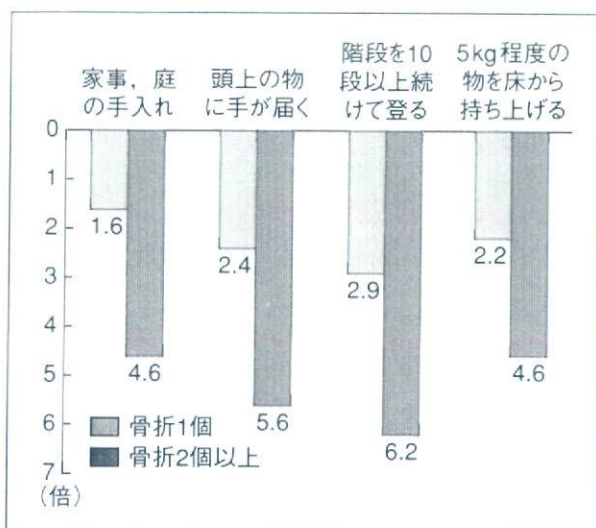


図 1 日本人における複数の背骨が骨折したときの自立度低下率 (文献 4 より引用, 改変)
1 個と比べると, 複数個の椎体骨折により日常の各生活動作は 2~3 倍悪化する。

内外の数多くの探索研究から 50 個以上の危険因子が抽出されている。これらの研究で最大公約数的に得られている因子として, 「転倒の既往」, 「歩行能力 (あるいは脚運動能力)」, 「服用薬剤の有無」があげられている。これらの 3 要因は転倒予防の対策に際し, 可変的な要因となるとされている。

そして, 国内外で報告されている転倒予防の介入方法として, 次の 3 つがある。1 つ目は筋力増強訓練, バランス訓練, 歩行訓練, 柔軟訓練などの運動介入であり, 2 つ目としては服薬指導, 食事指導, 環境整備, 行動変容のための教育などの運動以外の介入である。3 つ目は運動および運動以外の介入を含む身体・知的機能や環境医学的評価に基づいた対策としての多角的介入である。以上の 3 つのなかから, 1 つ目の運動介入による転倒抑制効果⁵⁾を図 2 に示す。筋力, バランス能力, 歩行能力の改善と強化を図ることを目的に介入すると, 8 ヶ月後では有意な効果は認められないが, 20 ヶ月後には転倒発生率は有意に抑制されるという。

● 各ライフステージにおける骨粗鬆症および骨折の予防戦略

骨粗鬆症は, 子どもの時や思春期に始まる高

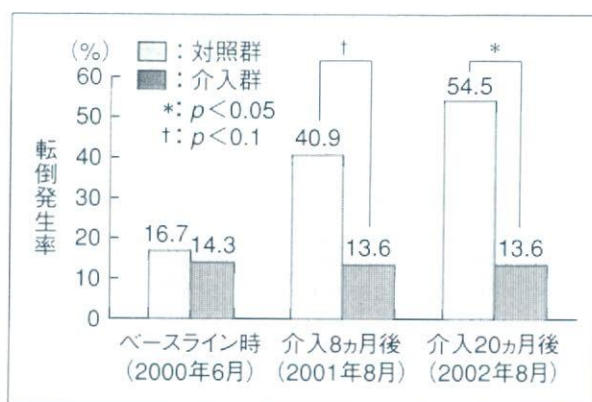


図 2 運動介入による転倒抑制効果 (文献 5 より引用, 改変)
筋力, バランス能力, 歩行能力の改善と強化を図ることを目的に介入すると, 20 ヶ月後には転倒頻度は有意に抑制される。

齢者の疾患^{6,7)}であると考えられている。ほとんどの骨格部位で骨量がピークとなるのは, 思春期の終わり^{8,9)}ごろである。晩年における骨粗鬆症のリスクは, ピーク時における骨量と加齢とともに生じる骨量の減少という 2 つによって決定される^{6,7,10)}という。人生の早い時期で最高の骨密度を得ることは, 適切な骨格を長く保つことと, 晩年の骨粗鬆症のリスクを減少させることにとって重要であると考えられている。骨の最大量に達する正確な年齢は明確でない^{11,12)}が, ほとんどの研究者は骨格部位にかかわらず, 少なくとも 90% が若年期の終わり^{13,14)}までに蓄積されるという。したがって, 小児期や思春期における骨のピーク量の獲得に関連する要因を特定することが大切である。

一方, わが国における平均的女性は 45 歳から骨量の低下が始まり, 60 歳で骨量減少, 70 歳で骨粗鬆症に罹患することが判明している。すなわち, 閉経年齢の約 50 歳以前から骨量の低下があり, その骨量の低下は閉経後 2 年間で最も著しく, 閉経後 10 年間で 15~20% 低下¹⁵⁾することが判明している。このことから女性のライフステージでは閉経周期から始まる骨量の減少を抑制することが重要となる。また, 前項にて記載したごとく, 老年期における転倒防止を含めた骨折の抑制も, また予防戦略において欠くことができない重要課題である (図 3)。

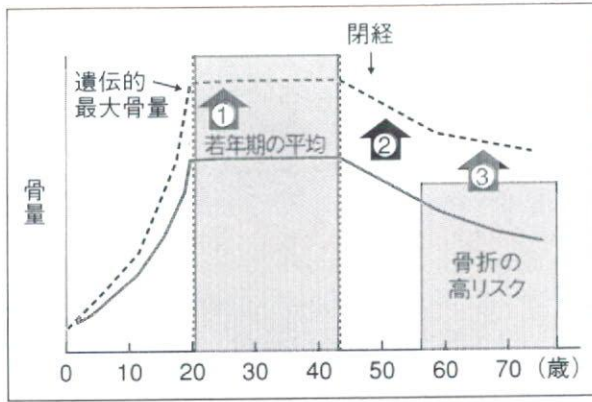


図 3 骨粗鬆症における骨折の予防戦略

- ①若年期における高骨密度の獲得：日常生活（運動・栄養）
- ②閉経周辺期における骨密度減少の抑制：薬物療法
- ③老年期における骨折の抑制：薬物療法，転倒防止

● 骨密度を指標とする予防戦略

骨粗鬆症に伴う骨折は，以上に述べたごとく多大な負担を生じるため，その予防戦略を構築する必要がある。予防の指標には骨密度が有用であり，1つはガイドラインを指標とする薬物による介入と，他方では日常生活の管理による非薬物的な介入の2つの手段が考えられる。

この指標となる骨密度の決定因子としては，いくつかの要素が複合的に関与し合っている。候補因子としては，遺伝，身体活動，機械的な負荷，カルシウムの摂取量，ホルモン環境，そして薬物や喫煙の影響¹⁶⁾などがあげられる。このなかで遺伝的要因の骨密度への関与は60～80%¹⁷⁾と試算されている。遺伝的要因としてはホルモンおよびその受容体，酵素の遺伝子多型など多数のものが考えられている。遺伝子の表現型としての骨密度に関しては，因子間の骨密度への影響を比較した報告¹⁸⁾があり，部位によってその相関性は異なるが，年齢，身長，体重，ライフスタイルなどの調整後，46～62%¹⁸⁾であるとされている。また，腰椎の骨密度では母子間で70%の遺伝子相関（heritability）があるとの報告もあり，後天的な環境要因の寄与度は，遺伝的要因の残りの20～60%と試算されている。特に日常生活要因としてのカルシウム摂取や身体活動には，われわれの調査で母子間で強い相関¹⁹⁾を認めている（表1）。

表 1 骨密度，体格，ライフスタイルの子-母，母-祖母間の相関（文献19より引用）

| | 子-母 (n=72) | 母-祖母 (n=22) |
|-----------------------------------|---------------|----------------|
| 骨密度 | | |
| 大腿骨近位 total (mg/cm ²) | 0.21 | 0.26 |
| 腰椎 (mg/cm ²) | 0.52** | 0.31* |
| 体格 | | |
| 身長 (m) | 0.45** | 0.56** |
| 体重 (kg) | 0.27* | 0.10 |
| ライフスタイル | | |
| カルシウム摂取量 (mg/日) | 0.33* | 0.16 |
| 身体活動 (MET h/週) | 0.34* | 0.27 |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

以上から，若年期の将来的な最大骨量を管理するためには，母親の骨密度を参考として家庭内での日常生活を最適化することが必要と考えられる。

● おわりに

若年期における高骨密度の獲得は，将来の骨粗鬆症の骨折リスクを低減させるために有効な手段と考えられている。このための試算もなされており，最大骨量の10%の増加は骨粗鬆症の発症を13年間遅らせる¹⁶⁾という。さらに，このことは閉経後女性の骨折リスクを50%減少させることにつながるともいう。各ライフステージに応じた骨粗鬆症の予防管理は重要であるが，骨粗鬆症に限らず，健康長寿のためには適切な健康管理によって，二次予防よりも一次予防をライフスタイルの面から推進することが必要である。

文献

- 1) Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7 (3): 459-77.
- 2) Stepnick LS. The frequency of bone disease. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General* 2004. p.68-87.
- 3) 厚生労働科学研究 長寿科学総合研究事業（主任研究者折茂肇）. 骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究. 2003.
- 4) Jinbayashi H, Aoyagi K, Ross PD, et al. Prevalence of

- vertebral deformity and its associations with physical impairment among Japanese women : The Hizen-Oshima Study. *Osteoporos Int* 2002 ; 13 (9) : 723-30.
- 5) Suzuki T, Kim H, Yoshida H, et al. Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2004 ; 22 (6) : 602-11.
 - 6) Ilich JZ, Badenhop NE, Matkovic V. Primary prevention of osteoporosis : pediatric approach to disease of the elderly. *Womens Health Issues* 1996 ; 6 (4) : 194-203.
 - 7) Fässler ALC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995 ; 42 : 811-24.
 - 8) Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994 ; 93 (2) : 799-808.
 - 9) Nguyen TV, Maynard LM, Towne B, et al. Sex differences in bone mass acquisition during growth : the Fels Longitudinal Study. *J Clin Densitom* 2001 ; 4 (2) : 147-57.
 - 10) Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001 ; 12 (1) : 22-8.
 - 11) Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992 ; 268 (17) : 2403-8.
 - 12) Teegarden D, Proulx WR, Kern M, et al. Previous physical activity relates to bone mineral measures in young women. *Med Sci Sports Exerc* 1996 ; 28 (1) : 105-13.
 - 13) Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 73 (3) : 555-63.
 - 14) Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, et al. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 (5) : 711-5.
 - 15) 太田博明, 野澤志朗. 閉経後骨粗鬆症—エストロゲンの低下と骨吸収の亢進を中心に. *医学のあゆみ* 1995 ; 175 : 131-5.
 - 16) Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, et al. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. *Med Sport Sci* 2007 ; 51 : 64-80.
 - 17) Peacock M, Turner CH, Econs MJ, et al. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 ; 23 (3) : 303-26.
 - 18) Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993 ; 8 (1) : 1-9.
 - 19) Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN, et al. Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc* 2003 ; 103 (10) : 1320-5.

マクロファージフォーラム

Mini-review

選択的エストロゲン受容体 モデュレーター(SERM)

乳がん治療薬から骨粗鬆症治療薬としての臨床応用の経緯

太田博明*

Raloxifene as a SERM : Its evolving role in osteoporosis beyond breast cancer

Hiroaki Ohta*

key words : SERM, タモキシフェン, 乳がん, ラロキシフェン, 骨粗鬆症

骨粗鬆症の治療薬の一つとして、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator : SERM)であるラロキシフェン(raloxifene : RLX)が、2004年5月からわが国においても使用可能となった。SERMとしては、乳がん予防・治療薬であるタモキシフェン(tamoxifen : TMX)、トレミフェンが第一世代として使用されていたが、この種のカテゴリーに属するRLXが分子薬理学的手法の成功により登場し、ビスホスフォネート(bisphosphonate : BP)につぐ骨粗鬆症治療薬として頻用されている。

そこで、本稿ではRLXを中心にSERMについて記載する。

SERMの名称と定義

SERMという用語は、RLXの登場により、新

しいカテゴリーに属する一連の薬剤に対する総称として後付けされたものである。SERMとはTMXやRLXに代表されるように、臓器あるいは組織によってエストロゲン作用を発揮したり、しなかったりする薬剤に対して名付けられている。すなわち、エストロゲン作用と抗エストロゲン作用を備えている物質がSERMである。そして、このSERMは一種ではなく複数存在することから、SERMsとよばれる(図1)。また、SERMsはエストロゲンのようにステロイド骨格を有しないので、エストロゲン製剤とは別の新しい範疇の薬剤と考えるのが最近のコンセプトである。

なお、エストロゲンは卵胞の発育に関与することから、卵胞ホルモンともよばれ、女性ホルモンの中心をなすものである。そして、子宮や卵巣などの性生殖器官や乳腺ばかりでなく、心血管系および骨をはじめ、膀胱や脳および皮膚など全身に存在するエストロゲン受容体(estrogen receptor : ER)を介してエストロゲン作用を発

*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

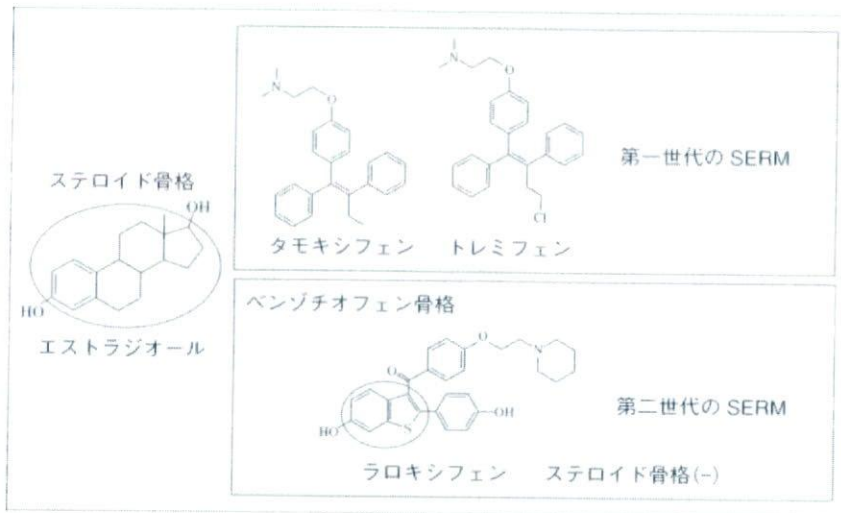


図1 エストラジオールおよび SERMs の化学構造
ベンゾチオフェン骨格+塩基性側鎖

揮する。しかし、このエストロゲン作用は臓器や組織によってその作用を分離できないと長いあいだ考えられてきた。

第一世代 SERM タモキシフェンと
第二世代 SERM ラロキシフェン

1960年代、TMXはラットの子宮を増大させるエストロゲンの作用を抑制することから、抗エストロゲン剤としてまず認定された。子宮におけるERの発見とともに、乳腺にもERが見いだされ、TMXはエストロゲンの代わりにERと結合することによってエストロゲンの作用を阻止することから、1970年代に乳がん治療にも承認されるに至った。

また、動物実験レベルではあったが、TMXの投与により、骨細胞ではERに結合したごとくエストロゲン作用を発揮した。ヒト臨床例でも、TMXはLDL-Cを低下させることから、すべての組織に抗エストロゲン剤として働くわけではなく、組織によってはERに対して可変的に作用する、すなわちSERMであることが判明した。以上より、TMXはSERMの先駆けと

なったわけである。

なお、TMXは子宮筋層や子宮内膜にはアゴニストとして作用する。そのためTMX内服中の子宮内膜は肥厚することが多く、不正性器出血や子宮内膜増殖症および子宮内膜がんなどの悪性変化をもたらす有害事象が知られており、子宮内膜がんの相対リスクは2～3倍になる^{1,2)}との報告がある。また、内膜肥厚の有無と不正性器出血の有無で子宮内膜がんの発症率は異なる³⁾とされている。

TMXによるERの可変性という発見から生まれたのがRLXである。RLXは乳がんや子宮内膜がん発症の危険をもたらさず、エストロゲンの骨や心臓の保護という長期的な恩恵をもたらす。RLXは閉経後の骨粗鬆症や心臓発作を予防することをねらいとし、さらに乳がんや子宮内膜がんを予防する薬剤として開発され、臨床の現場では骨粗鬆症が対象疾患とされた。

骨粗鬆症治療薬としてのラロキシフェン

骨粗鬆症に対する治療は骨折を防止することにあり、近年は骨折防止のエビデンスがある薬

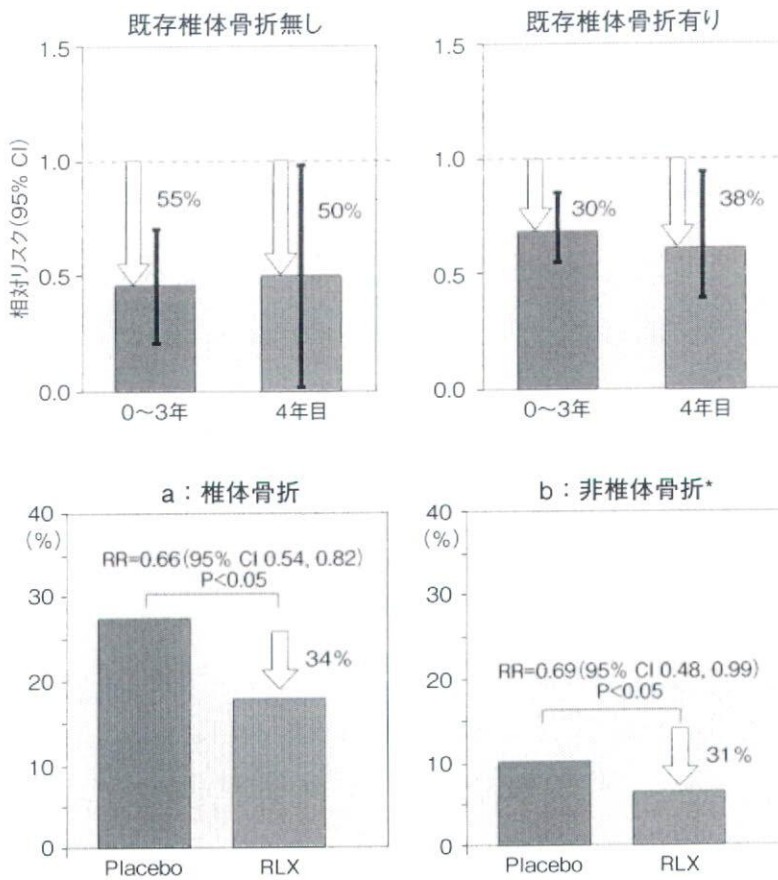


図2
新規椎体骨折に対するラロキシフェンの効果(既存椎体骨折の有無別): MORE 試験3年間および4年目
既存椎体骨折の有無にかかわらずラロキシフェン(RLX)投与による新規椎体骨折抑制効果は3年間と同様に4年目にも同等の効果が認められた。
(Lufkin E et al.: Rheum Dis Clin North Am 27: 2001⁶⁾; Ettinger B et al.: JAMA 282: 1999⁴⁾を改変)

図3
2個以上の既存椎体骨折者のさらなる新規骨折発生リスク: MORE 試験3年 pooled raloxifene (1,369例)
多発骨折例におけるラロキシフェン(RLX)投与による椎体骨折と非椎体骨折抑制効果はほぼ同等である。
*鎖骨, 上腕骨, 手首関節, 骨盤, 股関節, 脚
(Farrarons G et al.: CTI 72: 2003⁷⁾を改変)

剤が第一選択となっている。そのなかで、骨密度増加効果の顕著なBPと、骨密度の増加にはBPほど効果的ではないRLXが第一選択薬として中心的役割を担っている。RLXの場合には、骨強度の構成要因である骨密度と骨質のうち、骨強度の30%を説明するとされている骨質への関与が示唆されるエビデンスがそろいつつある。

MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 試験^{4,5)}とは、世界25カ国、180施設が参加して行われた多施設共同プラセボ対象二重盲検無作為化並行群間比較試験で、閉経後骨粗鬆症女性におけるRLXの効果を検討した海外大規模臨床試験である。対象は80歳以下の閉経後骨粗鬆症女性(平均年齢66.5歳)7,705例で、RLX 60 mg, 120 mg, プラセボの3群に

無作為化され、全例にカルシウム500 mgとビタミンD 400～600 IUが補給された。

この研究の主要評価項目は、椎体骨折、骨密度、安全性であり、副次的評価項目は、非椎体骨折、心血管系、乳がん、子宮に対する安全性とQOL(quality of life)、および認知機能等であった。なお、本試験期間は当初3年間であったが、途中で1年延長された。MORE試験から骨折予防効果について、1999～2005年にかけて2次解析を含めつぎつぎと報告された。

主要評価項目である椎体骨折予防効果についてまとめてみる。まず、既存椎体骨折の有無別の新規椎体骨折に対するRLXの効果^{4,6)}について図2に示す。

図2より、既存骨折のない場合とある場合の3年間にわたる骨折抑制は、それぞれ55%

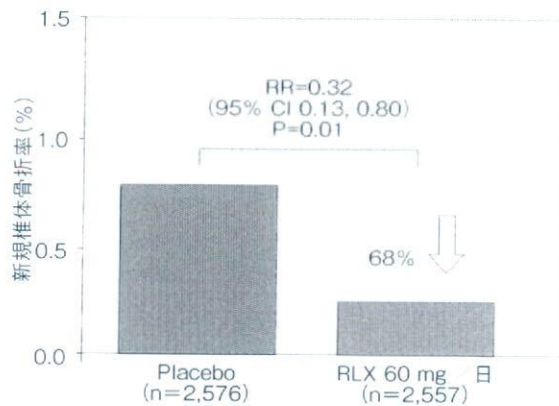


図4 ラロキシフェン投与1年における新規臨床椎体骨折防止効果：MORE試験1年
ラロキシフェン(RLX)による1年目の椎体骨折防止効果は大きい。
(Maricic M et al.: Arch Intern Med 162: 2002⁸⁾を改変)

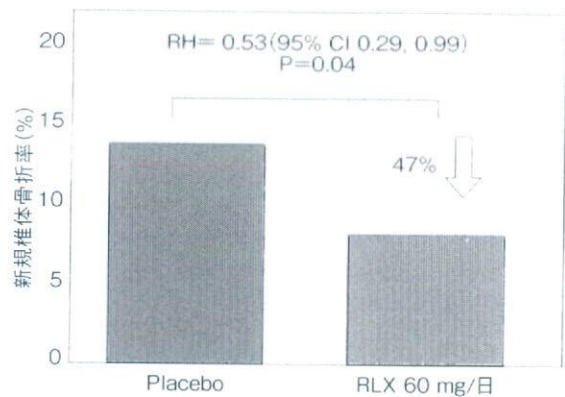


図6 椎体SQ Grade3における非椎体*骨折防止効果：MORE試験3年
ラロキシフェン(RLX)は椎体の重症骨粗鬆症における非椎体骨折を47%低減する。
*鎖骨, 上腕骨, 手首関節, 骨盤, 股関節, 脚を含む。
(Delmas PD et al.: Bone 33: 2003¹¹⁾を改変)

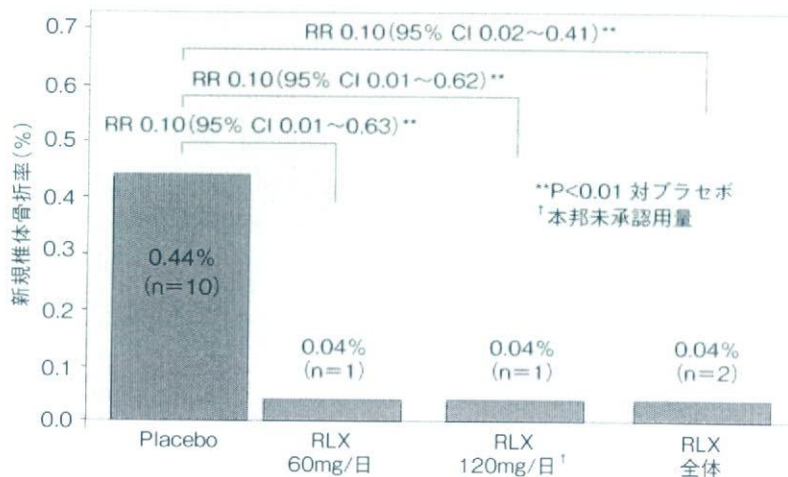


図5 新規椎体骨折に対するラロキシフェンの効果：MORE試験6カ月
ラロキシフェン(RLX)は投与6カ月の早期から椎体骨折の抑制効果が認められる。
(Qu Y et al.: Curr Med Res Opin 21: 2005¹¹⁾を改変)

と30%であることから、既存骨折のないほうが抑制効果はより発揮される。しかし、既存骨折の有無にかかわらず新規椎体骨折抑制効果は認められると考えてよい。また4年目に限った効果も、既存骨折なしでは50%、ありでは38%と、投与3年間と同様に4年目にも同等の効果が認められる。薬剤によっては投与初期における骨折防止効果が強いものもあるが、RLXの場合には4年後にもほぼ同等であるというものである。

多発骨折者の骨折抑制については、通常、2個以上骨折していると易骨折性で骨折抑制は難しいと考えられるが、図3のように椎体骨折は34%⁷⁾であり、図2の30%とほとんど遜色ない。

投与期間による新規椎体骨折防止効果については、図2のごとく検討されているが、短期投与の効果についても投与1年目の椎体骨折効果は68%低減⁸⁾するといわれており、その効果は大きい(図4)。さらに6カ月投与の骨折

防止効果についても検討されており、90%も低減する⁹⁾といわれている(図5)。一方、BPのアレンドロネートでは、投与6カ月では活性型ビタミンD₃製剤に比し、骨折率が高かった¹⁰⁾といわれており、同じ骨吸収抑制剤であっても投与初期効果に違いがあるようである。このことを裏付けるものとして、さらにこの報告⁹⁾には、RLXの3カ月投与例で80%の低減効果があるが、その理由は不明である。

MORE試験から発信された鎖骨、上腕骨、手首関節、骨盤、股関節、脚を含む非椎体骨折防止に関するエビデンスは二つある。一つは、椎体SQグレード3における非椎体骨折防止効果を示したもので、このような椎体の重症骨粗鬆症における非椎体骨折を47%低減する¹¹⁾という(図6)。もう一つは、図3bに示したもので、2個以上の既存椎体骨折者の非椎体骨折を31%低減する⁷⁾というものである。また、この報告では、椎体骨折においても34%低減するとし、多発骨折例においては椎体と非椎体の骨折抑制効果は同じように認められるようである。

MORE試験の対象者は66.5歳であり、BPであるアレンドロネートのFITやりセドロネートのVERT-NA、VERT-MNおよびHIPの対象年齢とくらべて若年である。すなわち非椎体骨折を生じる例が少なく、そのため統計学的に有意差を見いだせなかった可能性がある。

おわりに

RLXは、おそらくERに結合するだろうと考えられており、分子メカニズムからエストロゲンが結合したときのERのかたちとRLXが結合したときのERのかちが違いため、エストロゲンが結合したときに効果がなくても、RLXが結合すると効果が出現する可能性があるとい

われている。そのため、エストロゲンで反応がある人とRLXで反応がある人とは異なる可能性があり、エストロゲンとRLXのエストロゲン作用には違いがありそうである。

MORE試験およびその2次解析から、RLXの骨折防止効果が報告されているが、それ以外のものがほとんどない。唯一、日中合同臨床骨折防止試験¹²⁾があり、RLXの投与でアジア人女性の新規椎体骨折と非椎体骨折の抑制効果がいずれも認められている。

RLXの非椎体骨折防止に関するエビデンスは確かに充分ではないが、BP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いる。このことは、RLXの骨質への関与を示唆し、Uusi-Rasiら¹³⁾のHip Structure Analysisにて、RLXによる骨強度の改善から、骨質という概念の存在を現実のものとした。

文 献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trial. *Lancet* 351: 1451-1467, 1998.
- 2) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer; report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90: 1371-1388, 1998.
- 3) Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, Di Loreto C, Cataldi P et al.: Endometrial histologic changes in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Int J Gynaecol Obstet* 75: 257-262, 2001.
- 4) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T et al.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282(7): 637-645, 1999.
- 5) Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ et al.: The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. results from the MORE randomized trial. *JAMA* 281: 2189-2197, 1999.
- 6) Lufkin E, Wong M, Deal C: The role of selective

- estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 27 : 163-185, 2001.
- 7) Farrerons G, Isaia A, Renau G et al.: Effect of raloxifene on vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis with multiple (greater than or equal to 2) prevalent vertebral fractures. *CTI* 72 (4) : 391 (P230), 2003.
 - 8) Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M et al.: Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 162 (10) : 1140-1143, 2002.
 - 9) Qu Y, Wong M, Thiebaud D, Stock JL: The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: a secondary analysis of the MORE trial. *Curr Med Res Opin* 21 (12) : 1955-1959, 2005.
 - 10) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H et al.: The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis: A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial. *Curr Ther Res* 63 (9) : 606-620, 2002.
 - 11) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M et al.: Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 33 (4) : 522-532, 2003.
 - 12) Nakamura T, Liu JL, Morii H, Huang QR, Zhu HM et al.: Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 24 (5) : 414-418, 2006.
 - 13) Uusi-Rasi K, Beck TJ, Semanick LM, Daphtary MM, Crans GG et al.: Structural effects of raloxifene on the proximal femur: results from the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Osteoporos Int* 17 (4) : 575-586, 2006.

臨床〈11〉

乳癌患者における アロマターゼ・インヒビターと骨の健康

◆
Chien AJ, Goss PE

Aromatase Inhibitors and Bone Health in Women With Breast Cancer.

J Clin Oncol 24 : 5305-5312, 2006

AIsアジュバンド治療による臨床骨折率に関する結果

| 試験 | 対象 | 平均 試験期間 | 臨床骨折率 | P | 骨に 関するデータ |
|---------------------------|---------------------|------------|--|---------|--------------|
| AI v tamoxifen (TMX) | | | | | |
| ATAC | Anastrozole v TMX | 68 | 11% (Anastrozole) v 7.7% (TMX) [†] | <0.0001 | Yes |
| BIG 1-98 | Letrozole v TMX | 26 | 5.7% (Letrozole) v 4% (TMX) | <0.001 | No |
| TEAM | Exemestane v TMX | NR | NR | NR | Yes |
| AI after 2~3 years of TMX | | | | | |
| ABCSG 8/ARNO 95 | Anastrozole v TMX | 28 | 2% (Anastrozole) v 1% (TMX) | 0.015 | No |
| ITA | Anastrozole v TMX | 36 | 1% (Anastrozole) v 1.3% (TMX) | 0.6 | No |
| IES | Exemestane v TMX | 31 | 3.1% (Exemestane) v 2.3% (TMX) | 0.08 | Yes |
| BIGFEMTA | Letrozole v TMX | NR | NR | NR | Yes |
| AI after 5 years of TMX | | | | | |
| MA.17 | Letrozole v placebo | 31 | 5.3% (Letrozole) v 4.6% (placebo) [‡] | 0.25 | Yes |

AI : aromatase inhibitor, ATAC : Arimidex or Tamoxifen Alone or in Combination, BIG : Breast International Group, TEAM : Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter, NR : not yet reported, ABCSG : Austrian Breast and Colorectal Study Group, ARNO : Arimidex-Nolvadex 95 trial, ITA : Italian Tamoxifen Arimidex trial, IES : Intergroup Exemestane Study, BIGFEMTA : Breast International Group Femara Tamoxifen, MA.17 : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17

*ATAC and MA.17 are the only trial to specify clinical fracture rates by site.

[†] Site of fractures specified : hip, spine, wrist/colles, other.

[‡] Site of fractures specified : hip, spine, wrist, pelvis, hip, femur, tibia, ankle, other.

(Chien AJ *et al.*, 2006より改変引用)

エストロゲン合成酵素であるアロマターゼ阻害薬(Aromatase Inhibitors: AIs)はエストロゲンを完全に枯渇させるため、乳癌をはじめとしたエストロゲン依存性腫瘍に対する抗腫瘍効果は高い。しかし、AIs治療が長期にわたると骨組織などの健全臓器にも影響を及ぼすので、長期AIs治療を受けている女性の骨の健康に関する管理と臨床運用が急務となっている。

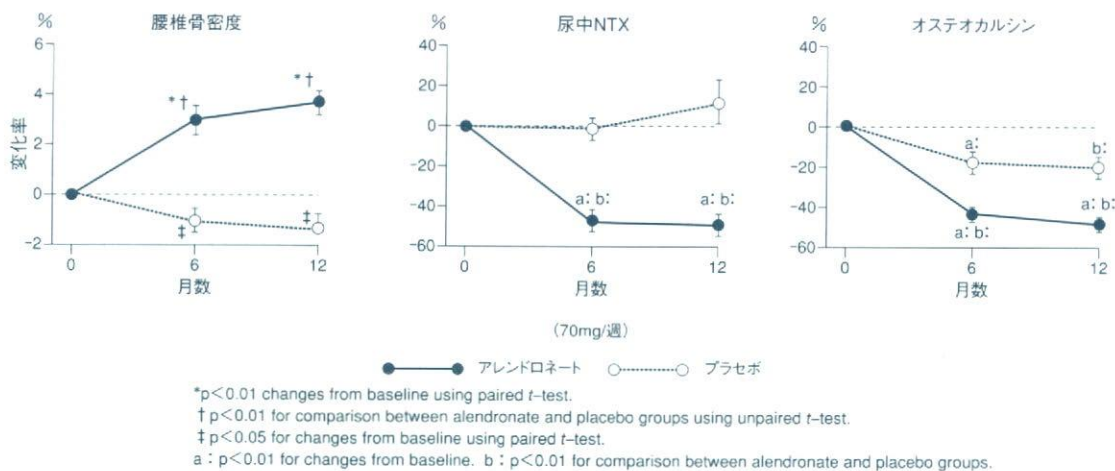
本論文はAIs治療による臨床骨折率について各種研究の結果をReviewしている。表に示すように、ATAC(Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)では68ヵ月における大腿骨頸部、椎体、colles骨折を含む手首他の骨折率はAIsのAnastrozoleで11%、Tamoxifen(TMX)で7.7%とAnastrozoleによる骨折が有意($p<0.0001$)に多いという。またBIG(Breast International Group)1-98ではAIsのLetrozoleによる臨床骨折率は5.7%、TMXでは4%と、やはりAIsであるLetrozoleがTMXよりも有意($p<0.001$)に骨折が多いという結果が示されている。一方、TMXを5年間使用後のAIs治療における臨床骨折率については、MA.17(National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17)では大腿骨頸部、椎体、手首、骨盤、脛骨、足首などの骨折はLetrozoleで5.3%、Placeboで4.6%であり、有意差がなかったという。ホルモン抑制療法に起因する続発性骨粗鬆症の発症に伴う骨折の防止は今後重要な課題になりつつある。

太田博明(東京女子医科大学産婦人科学教室)

臨床〈12〉

前立腺癌における抗アンドロゲン療法による
骨量減少に対するアレンドロネート
週1経口剤による効果

Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL *et al*
Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving
androgen deprivation therapy for prostate cancer.
Ann Intern Med 146 : 416-424, 2007



前立腺癌患者に対するアレンドロネート週1製剤投与における骨密度および骨代謝マーカーの変化
(Greenspan SL *et al*, 2007より改変引用)

前立腺癌は米国において男性の癌死亡原因の第2位となっており、近年わが国においても増加傾向にある。前立腺癌には各種の治療法があり、進行癌には抗アンドロゲン療法 (androgen deprivation therapy : ADT) が第1選択薬であるが、最近では非転移性癌にも頻用されている。しかし、このADTは全身各部位の骨量低下と骨折リスクを増加させることが問題となっている。本論文によると、ADT開始後、最初の1年目の骨量は最も低下するという。ここではアレンドロネート70mg週1回投与をプラセボ投与とのRCT (randomized controlled trial) で、骨密度と骨代謝マーカーを1年間比較している。その結果、アレンドロネートの週1経口剤を投与した場合、骨代謝回転を低下させることによって骨量の増加が認められたという。

薬剤による続発性骨粗鬆症は、ステロイドホルモンのみならずホルモン抑制療法によっても発症するので注意を要する。癌患者の生命予後は癌治療の進歩によって延長しているが、たとえ癌であっても生命予後が保障されるのみならず、QOLを損なうことなく維持することが今や求められつつある。前立腺癌において頻用されているADTであるホルモン抑制療法によって骨折を発症する可能性が高まるので、遅きに失することのない介入が重要である。

太田博明 (東京女子医科大学産婦人科学教室)