

海外で行われた2年間にわたる骨量試験結果では、腰椎骨密度増加はリセドロネート2.5mg投与群で1.4%, 5mg投与群で4.1%, 大腿骨頸部でそれぞれ0.9%, 1.3%であった²⁾。後述のごとく、5mg服用群で椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の防止効果が明らかとなっている。そこで週1回35mg投与³⁾、月2回(連日)75mg投与⁴⁾、月1回150mg投与⁵⁾による骨量増加効果が、5mg連日投与群と差がないことが示され、これらの新しい服薬方法が臨床応用されるようになった。

我が国では168例の閉経後骨粗鬆症例を対象に、プラセボ、リセドロネート1mg、2.5mg、5mgの4群間で、36週間の骨量推移が比較された⁶⁾。その結果、平均腰椎骨量増加はそれぞれ、0.79%, 2.71%, 5.29%, 5.15%で、2.5mg群が最も大きいという結果であった。この試験結果に基づいて我が国での投与量が2.5mgと定められた。

更に、17.5mg錠を週1回製剤として、臨床応用が試みられた。17.5mg週1回投与と2.5mg連日投与を48週間の二重盲検比較試験によって比較した結果では、両群間の骨量推移には全く差がなかった⁷⁾。この試験結果から、17.5mg週1回投与が2.5mg連日投与と同等の臨床効果を示すことが明らかとなり、2007年に認可された。

2. 骨折予防に関する臨床試験結果

a. 椎体骨折の防止効果

椎体骨折を評価項目とした臨床試験は、米国での骨折試験(VERT-NA)と欧州および豪州での骨折試験結果(VERT-MN)が最も規模が大きい。VERT-NAでは1椎体以上の骨折を有する2,458例の閉経後女性を対象に、5mg/日の3年間にわたる投与が試みられた⁸⁾。その結果、椎体骨折発生率が41%低下し、プラセボ群との間に有意な差を認めた(表1)。VERT-MNでも、本剤の投与によって腰椎骨量が7.1%増加し、椎体骨折発生は49%減少した⁹⁾。この椎体骨折予防効果は治療開始後6カ月から認められた¹⁰⁾。骨量試験における週1回35mg投与群の骨折発

生率は、5mg連日投与群の過去の成績と同等で、プラセボ群と比べて低値である(図1)¹¹⁾。

ステロイド骨粗鬆症を対象とした試験においても椎体骨折防止効果が示されている(表1)^{12,13)}。

我が国ではリセドロネートの投与量が1日2.5mgと欧米での使用量の半量である。そこで我が国では96週間のエチドロネートを比較薬剤としたhead-to-head trialが行われ、椎体骨折発生率がエチドロネート群で8.7%であったのに対し、リセドロネート群では3.9%と低値であった¹⁴⁾。

b. 非椎体骨折の防止効果

過去の臨床試験におけるintention-to-treat(ITT)集団を対象とした非椎体骨折の予防効果の解析結果によれば¹⁵⁾、メタアナリシスによって推定された骨折リスク減少値は0.81(95%信頼区間0.71, 0.92)であった(表2)。我が国で使用されている骨粗鬆症治療薬の中では、リセドロネートとアレンドロネートのみが、非椎体骨折予防効果が臨床試験で証明されている。

最近、Sirisらは骨量減少症の症例を層別解析した結果、これらの群においても非椎体骨折発生率がプラセボ群で5.4%であるのに対し、リセドロネート群では0.4%と有意($p=0.022$)な脆弱性骨折発生率低減効果があったと述べている¹⁶⁾。

c. 大腿骨近位部骨折の防止効果

HIP試験はリセドロネートの大腿骨近位部骨折の予防効果を主たる評価項目とした大規模臨床試験である(表1)¹⁷⁾。この試験では、70-79歳で骨粗鬆症と診断された5,445例と、80歳以上で骨格以外の骨折の発生危険因子を有する3,886例の2群、計9,331例の女性を対象として、リセドロネート投与群ではプラセボ群に比べ、全症例で30%、骨粗鬆症群では40%の有意な大腿骨近位部骨折発生率低下が認められた。

国内での臨床試験でも大腿骨近位部骨折の抑制効果が証明されるに至っている。Alzheimer病患者を対象とした試験では、18カ月間の治療によってプラセボに比べて74%の有意な骨折リスク低減が観察された(図2)¹⁸⁾。更に脳卒中患者でも男性で81%¹⁹⁾、女性で86%の有意

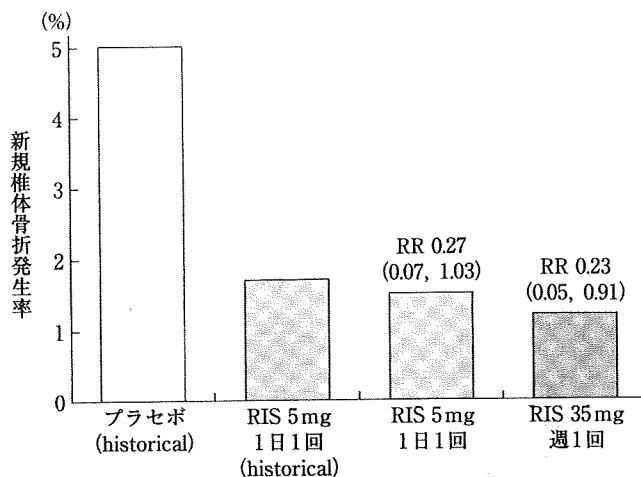


図1 リセドロネート(RIS)週1回製剤の1年後の新規椎体骨折発生率(文献¹¹⁾より引用)

表1 リセドロネートの骨折予防効果

報告者(報告年)	症例数	平均年齢(歳)	治療開始時椎体骨折	骨折リスク低下(期間) (対 偽薬群)
椎体骨折				
Harris(1999) ⁸⁾ (VERT-NA)	2,458	69	80 %	41 % (3年)
Reginster(2000) ⁹⁾ (VERT-MN)	1,226	71	100 %	49 % (3年)
大腿骨頸部骨折				
McClung(2001) ¹²⁾ (HIP)	9,331	78	30 %	30 % (3年) ^a 40 % (3年) ^b
ステロイド性骨粗鬆症				
Cohen(1999) ¹²⁾	224	59	34 %	71 % (1年)
Reid(2000) ¹³⁾	290	58	30 %	70 % (1年)

^a全症例, ^b骨粗鬆症と診断された症例。

表2 プールデータのメタアナリシスによる非椎体骨折発生率の相対危険度(文献¹⁵⁾より引用)

試験期間(年)	各発表論文の治療効果		推定治療効果	
	RR(95 %CI)	p 値	RR(95 %CI)	p 値
VERT-MN: 0-3年	0.67(0.44, 1.04)	p=0.063	0.71(0.47, 1.06)	p=0.089
VERT-NA: 0-3年	0.60(0.39, 0.94)	p=0.020	0.64(0.42, 0.97)	p=0.036
HIP: 0-3年	0.80(0.70, 1.00)	p=0.030	0.85(0.74, 0.98)	p=0.028
蓄積推定値(Trial-by-Trt: p=0.347)	—	—	0.81(0.71, 0.92)	p=0.001

な大腿骨近位部骨折リスク低下²⁰⁾がもたらされることが明らかとなっている(図2)。

3. 市販後データベースの解析結果

様々な環境下の臨床現場では、厳密な管理下で行われた臨床試験と同様の治療効果が得られ

ているとは限らず、その検証が必要となる。実臨床での成績を検討する目的で、医療保険データベースを用いて、2000年7月1日から2001年12月31日の間にリセドロネート、アレンドロネート、またはカルシトニンを新規処方されたマネージド・ケア会員を特定し、患者記録に

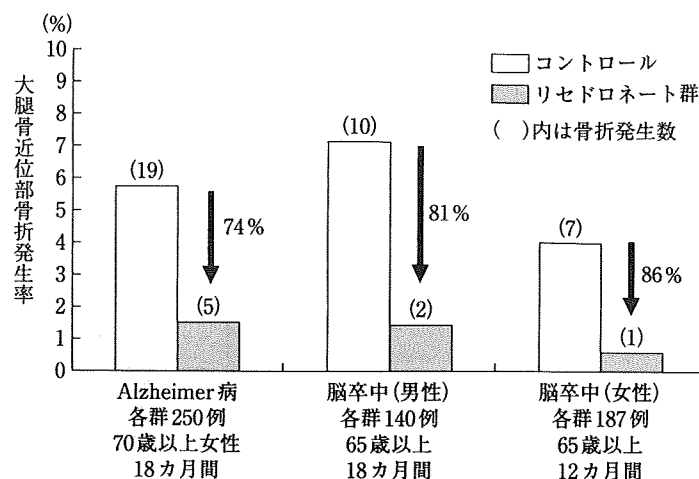


図2 Alzheimer 病および脳卒中患者での大腿骨近位部骨折防止効果
(文献¹⁸⁻²⁰より引用)

基づいてその非椎体骨折の発生率が比較された¹⁰⁾。その結果、治療開始後の最初の6カ月目における非椎体骨折リスク低減に関しては、リセドロネートがカルシトニンより有効で、治療開始後12カ月目における非椎体骨折リスクの低減については、リセドロネートがカルシトニンおよびアレンドロネートよりも有効であった。

また、米国の2つの医療保険データベース(34州, 1,200万人を包括)を用いて、2002年7月から2004年9月の間に、リセドロネート週1回投与製剤(35mg)、アレンドロネート週1回投与製剤(35mg, 70mg)を新規に投与された65歳以上の女性を抽出し、投与開始1年間の非椎体骨折、大腿骨近位部骨折発生率が検討された²¹⁾。その結果、アレンドロネート処方例と比較して、リセドロネート処方例では非椎体骨折発生率は18%、大腿骨近位部骨折は43%低かったと報告されている。

4. 長期使用成績

本剤による7年間の治療成績が報告されている²²⁾。それによれば、腰椎骨密度は3年間の比較的急激な増加後、緩徐な上昇に転じ、7年間で11.5%上昇した。骨吸収マーカーの尿中I型コラーゲンN末端テロペプチド(NTX)は治療

開始後3カ月に54.2%の急激な低下を示した後、維持され、7年間の治療後もベースラインから63%の低下であった。7年間の治療経過のうち、6-7年目の試験期間中に発生した有害事象は、最初の3年間および5年間の試験期間中に認められた有害事象と同等で、長期間投与に起因する新たな有害事象は観察されなかった。

おわりに

窒素含有BPは現在、我が国の骨粗鬆症治療における第1選択薬となっている(日本整形外科学会調査:日整会誌 81(11):984-989, 2007)。それは椎体骨折のみではなく非椎体骨折、なかでも大腿骨近位部骨折の予防効果が確認されているためにほかならない。実際、北欧や北米では大腿骨近位部骨折の発生率が低下しているのに対し、我が国ではいまだその傾向は観察されていない。欧米では窒素含有BPの週1回投与が治療の主流となっており、その良好な服薬継続率が薬剤の骨折抑制効果をもたらしている。後塵を拝しながらも、我が国でも本薬剤の週1回投与が骨粗鬆症治療の主流となっていて、今後は我が国でも大腿骨近位部骨折発生率が減少に転ずることが期待される。

■ 文 献

- 1) Fleisch H(ed): Bisphosphonates—preclinical. In: Bisphosphonates in Bone Disease: from the Laboratory to the Patient, p27–66, Academic Press, New York, 2000.
- 2) Fogelman I, et al: Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD–MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1895–1900, 2000.
- 3) Brown JP, et al: The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 71: 103–111, 2002.
- 4) Delmas PD, et al: Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int* 19: 1039–1045, 2008.
- 5) Delmas PD, et al: Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 42: 36–42, 2008.
- 6) Shiraki M, et al: A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis(a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). *Osteoporos Int* 14: 225–234, 2003.
- 7) Kishimoto H, et al: Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. *J Bone Miner Metab* 24: 405–413, 2006.
- 8) Harris ST, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282: 1344–1352, 1999.
- 9) Reginster J, et al: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11: 83–91, 2000.
- 10) Watts NB, et al: Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm* 10: 142–151, 2004.
- 11) Watts NB, et al: Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 14: 437–441, 2003.
- 12) Cohen S, et al: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 42: 2309–2318, 1999.
- 13) Reid DM, et al: Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15: 1006–1013, 2000.
- 14) Kushida K, et al: A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. *J Bone Miner Metab* 22: 469–478, 2004.
- 15) Boonen S, 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.
- 16) Siris ES, et al: Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 19: 681–686, 2008.
- 17) McClung MR, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344: 333–340, 2001.
- 18) Sato Y, et al: The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 165: 1737–1742, 2005.
- 19) Sato Y, et al: Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 165: 1743–1748, 2005.

- 20) Sato Y, et al: Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* **64**: 811-816, 2005.
- 21) Silverman SL, 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.
- 22) Mellström DD, et al: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* **75**: 462-468, 2004.

転倒・骨折症例の問診のポイント —転倒に伴う骨折と骨折に伴う転倒のメカニズムと発生原因—

萩野 浩^{*1} 伊藤靖代^{*2}

Key words : 転倒(fall), 問診(history taking), 脊椎骨折(spinal fracture), 四肢骨折(limb fracture)

Abstract 我が国では地域在宅高齢者の10~20%が転倒し、転倒が骨折に至る症例は6~12%程度と報告されている。転倒発生の危険因子は個体自体に起因する内的因子と、家屋や着衣などに起因する外的因子とに分けられるが、その内容は多岐にわたる。したがって問診では転倒・骨折の危険因子に関する様々なポイントを確認しておく必要がある。スクリーニングのための転倒チェックシートが考案され、病棟で入院患者を評価する転倒転落リスクアセスメントシートも有用である。転倒の原因は多因子であり、多職種がそれぞれの専門性を生かして転倒リスクを明らかにすることが臨床の現場で求められる。

はじめに

骨強度が低下(骨粗鬆化)しただけでは、また骨に対して外力が加わった(転倒など)だけでは骨折に至らないが、骨に加わった外力が骨の強度を上回った場合に骨折が発生する。骨強度の重要な指標が骨密度であるが、この骨密度と転倒頻度は独立して骨折発生率を高めることが知られている。加齢に伴って骨は脆弱となり強度が低下し、筋肉量の減少(サルコペニア)や反応時間の延長、平衡機能低下のため、転倒発生率も年齢とともに上昇する。

転倒発生の危険因子は個体自体に起因する内的因子と、家屋や着衣などに起因する外的因子とに分けられるが、その内容は多岐にわたる。したがって転倒・骨折の予防や、その再発を防止するためには、問診で危険因子に関する様々なポイン

トを確認しておく必要がある。検診でのスクリーニングのための転倒チェックシートや病棟で入院患者を評価する転倒転落リスクアセスメントシートが考案され、その有用性が報告されている。

本稿では転倒に伴う骨折と骨折に伴う転倒についてそのメカニズムと発生原因を概説し、転倒・骨折発生や再発防止のための問診のポイントを述べる。

転倒と骨折の関係

1. 転倒発生率

我が国では地域在宅高齢者の10~20%が転倒している¹⁾。施設入所者は在宅高齢者よりも転倒発生率が高く、30%程度である。性別では、女性が男性よりも転倒発生率が高く、年齢では、74歳以下の前期高齢者と75歳以上の後期高齢者とを比較すると、転倒の発生率は後者で有意に高く、高齢になるほど発生率は急上昇する。また北欧や米国の在宅高齢者では30~40%が転倒し、日本人と比較して2倍程度転倒頻度が高い²⁾。この理由は不明であるが、後述のごとく日本人の転倒率が

^{*1} Hiroshi HAGINO, 〒683-8503 米子市西町86
鳥取大学医学部保健学科、教授/附属病院リハビリテーション部、部長

^{*2} Yasuyo ITO, 鳥取大学医学部保健学科、助教

表 1. 転倒が原因とする非脊椎骨折の割合

骨折型	転倒の結果の割合(%)
手関節	96
上腕骨	95
肘	95
大腿骨近位部	92
膝蓋骨	89
足関節	88
足部/足趾	82
骨盤	80
顔面	77
手部/指	68
脛骨/腓骨	65
肋骨	59

最近骨折を生じた高齢女性への調査結果
(文献 13 より引用)

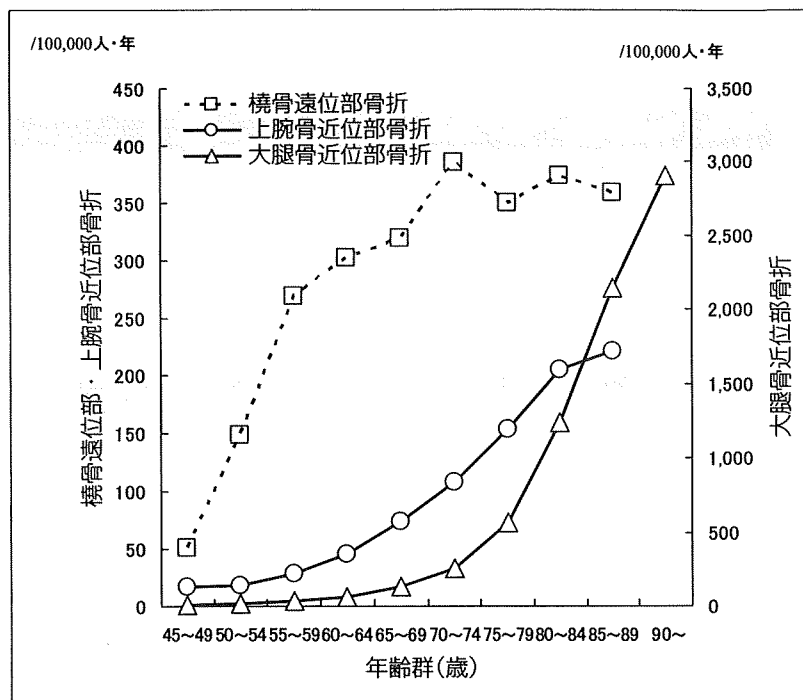


図 1. 四肢骨折の年齢階級別発生率(女性)

値は人口 10 万人当たりの年間発生数。大腿骨近位部骨折は 70 歳最大後半から発生率が高くなり、指数関数的に上昇する。これに対して桡骨遠位部骨折は 50 歳代から発生率が上昇し、80 歳以上ではその増加が少ない。

(文献 13, 14 より引用作成)

低いことが、欧米白人に比較して我が国の四肢骨折発生率が低い理由のひとつとなっている。

2. 転倒が骨折に至る割合

秋田県の農村における在宅高齢者を対象に調査した結果では、転倒後に生じる外傷の頻度は 54～70% 程度で、このうち 9～12% 程度が骨折に至る³⁾。転倒が骨折発生に至る割合に関して、75 歳以上の 336 例(在宅)を 1 年間追跡した調査では、108 例(32%)が 1 回以上転倒し、このうち 24% に重度の外傷を生じ、6% に骨折が発生した⁴⁾。そして全体の 1% (4 例)に大腿骨近位部骨折が発生したと報告している。一般に、高齢となり骨粗鬆化に伴って骨脆弱化が進行するほど、転倒して骨折に至るリスクも高まる。

骨折した患者を対象に転倒によって骨折が起こったかどうかを聞き取り調査した結果では、大腿骨近位部骨折のうちの 92%、桡骨遠位部骨折(前腕骨骨折)では 96% の症例で転倒が骨折発生の原因となっていた(表 1)⁵⁾。Sambrook らは 2,005 例の施設入所者を約 2 年間にわたって観察

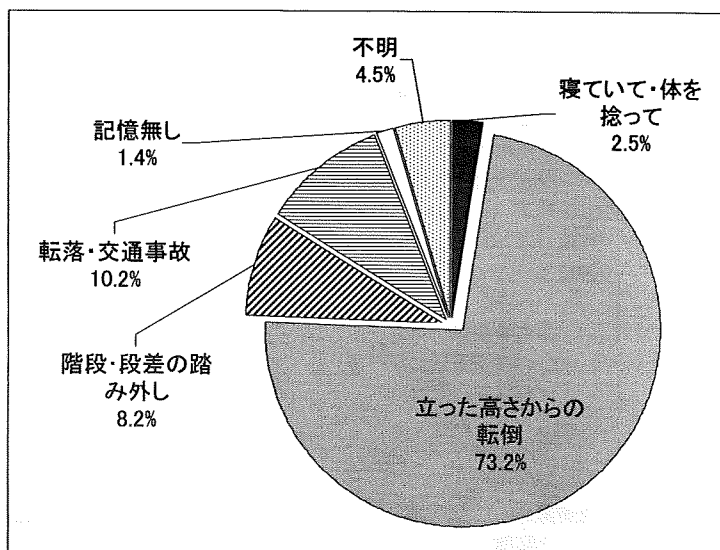
した結果、6,646 回の転倒が発生し、375 回の脆弱性骨折を生じた⁶⁾。転倒率は 214/100 人・年、骨折率は 12.1/100 人・年で、骨折の 82% が転倒に起因していた。

日本整形外科学会が行った全国調査によれば、110,747 例(35 歳以上)の大腿骨近位部骨折の原因は、立った高さからの転倒が原因全体の 3/4 を占め、「不明」や「記憶無し」を除けば、90% 以上が転倒を原因として骨折が発症していた⁷⁾(図 2)。この報告では、屋内で受傷した患者が約 3/4 を占め、90 歳以上の超高齢者では 86% に達していた。これに対して桡骨遠位部骨折について 1999～2000 年に鳥取県で調査した 177 例の結果では、受傷場所は屋内が 23%、屋外が 62% (不明 15%) と、屋外での受傷が多い。骨脆弱化や易転倒性が高まった高齢者のうちでも、前期高齢者のような比較的身体活動性が高い場合には、屋外で転倒受傷し、後期高齢者のような身体活動性が低下し外出機会が少ない場合には、屋内で転倒受傷する割合が高い。

図 2.

大腿骨近位部骨折の受傷原因

日本整形外科学会が行った 1998～2000 年までに発生した 110,747 例の集計結果。立った高さからの転倒が原因全体の 3/4 を占め、「不明」や「記憶無し」を除けば 90% 以上の症例で転倒が原因であった。(文献 7 より引用作成)



3. 骨折に伴う転倒

骨折した患者の中には、転倒した覚えが無いのに骨折が起き、骨折が原因で転倒したと訴える症例がある。転倒が原因で骨折を発生した症例の割合は表 1 に示すとおりであり、転倒が原因となっていない下肢骨折が存在する。転倒が関与しない骨折が発生し、その中には骨折のために転倒を生じた症例が含まれると推測されるが、その頻度に関しては不明である。

4. 加齢に伴う骨折発生率の特徴

高齢者骨折のうち最も頻度が高い脊椎骨折では、転倒後に背部痛を主訴として受診する症例と、はっきりとした外傷が無い症例とがあり、症状を伴わない例も見られる。臨床症状を有して診断される脊椎骨折は全体の 1/3 程度であると考えられ⁸⁾、その他は患者自身が骨折を自覚しない間に脊椎変形が進行して、徐々に腰痛を生じる。したがって、四肢骨折のように発生時期を特定することが困難で、主に有病率が検討されてきた。我が国での有病率は 60 歳代で 7.6～14%、70 歳代で 37～45% と報告されている^{9)～11)}。脊椎骨折の発生率は加齢とともに上昇し、女性では 70 歳代で人口 10 万人当たり年間約 4,000 人、80 歳代で 8,400 人に達する¹²⁾。

上肢骨折のうち橈骨遠位部骨折は 50 歳代から発生率が上昇し、80 歳以上ではその増加が少ないという特徴がある(図 1)¹³⁾。上腕骨近位部骨折は

80 歳以上で発生率が上昇する¹³⁾。大腿骨近位部骨折の患者数は 80 歳代が最多で、全体の約半分を占めるが、発生率は 70 歳代後半から指数関数的に上昇し、85 歳以上では、年間人口 10 万人当たり 2,000 人以上、90 歳以上では約 3,000 人に達する¹⁴⁾。加齢に伴う発生率が骨折部位で異なるのは、転倒時に手をついて防御できるかどうかの違いによると考えられる。前期高齢者では転倒時に反射的に手をついて、橈骨遠位部骨折を生じるのに対して、後期高齢者では転倒時に手での防御ができず、大腿骨近位部や肩関節を直接受傷して、大腿骨近位部骨折や上腕骨近位部骨折を発症する。

四肢骨折の発生率は欧米白人に比較して日本人では低値である。この理由は日本人の転倒発生率が欧米白人の半分程度であるためと考えられている²⁾。これに対して日本人の脊椎骨折の発生率は欧米白人より高値である。これらの点を考え合わせると、高齢者骨折のうちでも脊椎骨折に比べ、四肢骨折が転倒との関連が大きいと考えられる。

報告されている年齢階級別発生率と、発表されている日本人生命表から算出された 50 歳日本人女性のライフタイムリスク(死亡するまでに骨折を起こす確立)は、脊椎骨折が 37%、大腿骨近位部骨折が 20% であり、脊椎骨折は 3 人に 1 人以上、大腿骨近位部骨折は 5 人に 1 人が経験する¹⁴⁾¹⁵⁾。

表 2. 内的要因

<加齢に伴う変化> ・筋力低下, 筋持続力低下 ・運動速度の低下・反応時間の延長 ・平衡機能低下 ・関節可動域制限 ・難聴 <疾 患> 神経系 ・パーキンソン症候群 ・脳血管疾患 ・一過性脳虚血発作(TIA) ・末梢性神経障害 ・てんかん発作 ・小脳障害 ・認知症 循環器系 ・不整脈 ・起立性低血圧 ・心不全, 虚血性心疾患	筋骨格系 ・変形性関節症, 関節リウマチ ・円背 視覚-認知系 ・白内障 ・緑内障 ・眼鏡不適合 <薬 物> ・睡眠薬 ・抗てんかん薬 ・抗精神薬 ・抗不安薬 ・抗うつ病薬 ・抗パーキンソン薬 ・降圧利尿薬 ・筋弛緩薬 ・非ステロイド性鎮痛消炎剤
---	---

表 3. 外的要因

・1~2 cm ほどの室内段差(敷居) ・カーベットの端のめくれ返り・ほころび, 電気器具コード類 ・滑りやすい床 ・暗い廊下や階段 ・階段や風呂の手すりの不備 ・履き物(スリッパ, サンドル)
--

表 4. 運動器不安定症の原因疾患

脊椎圧迫骨折および各種脊柱変形 下肢骨折(大腿骨近位部骨折など) 骨粗鬆症 変形性関節症(股関節, 膝関節など) 腰部脊柱管狭窄症 脊髄障害(頸部脊髄症, 脊髄損傷など) 神経・筋疾患 関節リウマチおよび各種関節炎 下肢切断 長期臥床後の運動器廃用 高頻度転倒者
--

転倒・骨折の危険因子

1. 転倒の危険因子

転倒の危険因子は身体機能の低下に起因する内的因子と, 居住環境などに起因する外的因子とに分けられる(表 2, 3)。内的因子には, 神経系, 循環器系, 筋骨格系, 視覚-認知系の種々の疾患が挙げられる。運動器不安定症は, 「バランス能力や移動歩行能力が低下して, 閉じこもりや転倒の危険性が高まった状態」と定義される。その原因疾患には脊椎圧迫骨折および各種脊柱変形, 下肢骨折(大腿骨近位部骨折など)などが挙げられる(表 4)。

さらに薬物にも転倒リスクを高めるものがあり, 精神機能を障害するものと運動機能を障害するものに分かれる。その種類は睡眠薬, 降圧剤,

鎮痛剤, 向精神薬など多種類に及ぶ(表 2)。薬物の種類のみでなく, 高齢者では肝・腎機能の低下のため, 薬剤代謝・排泄が遅延傾向にあり, 常用量や低用量でも副作用が発現しやすい。

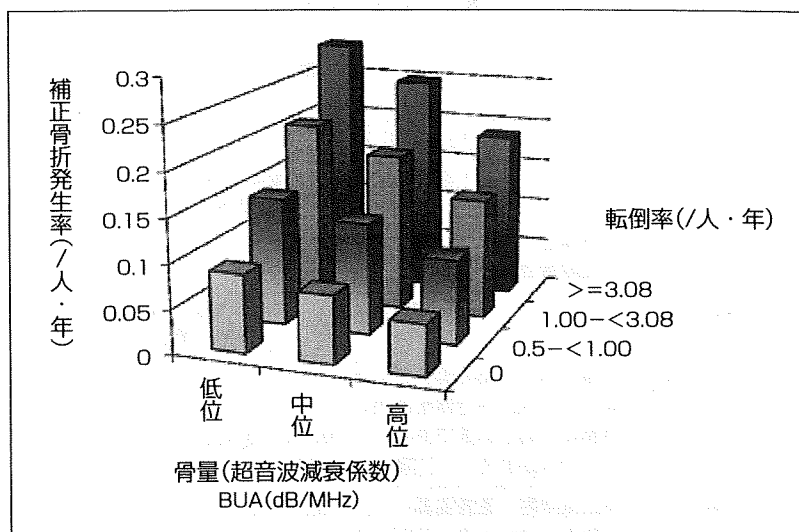
外的因子には滑りやすい床, 電気製品のコード, 階段や風呂の手すりの不備といった住宅環境が挙げられる(表 3)。

2. 骨折の危険因子

転倒は骨折の独立した危険因子となる。上述の Sambrook らの前向き研究では, 骨密度と転倒は独立して骨折リスクを高めていた⁶⁾(図 3)。

大腿骨近位部骨折に関する転倒以外の独立した有意な危険因子には, 低骨密度, 低カルシウム摂取の他, 荷重運動の欠如, 閉経前のスポーツ活動の欠如, 喫煙, 飲酒, 50 歳以後に発生した骨折既往, 脳卒中の既往が挙げられる¹⁶⁾。我が国で独自

図 3.
補正骨折発生率と骨量、転倒率
2,005 例の施設入所者を約 2 年
間にわたって観察した結果、
6,646 回の転倒が発生し、375
回の脆弱性骨折を生じ、転倒率
は骨量と独立して転倒発生リス
クに寄与していた。
(文献 6 より引用)



に行われた研究ではベッドでの就眠(布団でなく)が大腿骨近位部骨折発生の有意な危険因子となっていた¹⁷⁾。橈骨遠位部骨折の危険因子としては、転倒の他、過去の骨折、飲酒があり、大腿骨近位部骨折と同様に、骨折以前にベッドで就眠することが骨折発生の有意な危険因子となる^{18)~21)}。

転倒・骨折予防のための問診

1. 転倒リスクの評価

転倒リスク評価では、上述の内的因子に関して、合併症、既往歴、服薬薬物について詳細な聞き取りを行う。これまでの多くの研究から転倒の既往は転倒リスクと強い関係にあることが知られており、「最近転倒したことがありますか?」という質問は必ず行うべきである。

鳥羽らは 21 項目の転倒危険因子に関する質問票を作成して、前向き調査で解析した²²⁾。その結果から「過去 1 年に転んだことがある (5 点)」、「背中が丸くなってきた (2 点)」、「歩く速度が遅くなってきたと思う (2 点)」、「つえを使っている (2 点)」、「毎日 5 種類以上の薬を飲んでいる (2 点)」の 5 項目からなる簡易式チェックシートを考案し、6 点以上が「要注意」としている。

病棟では入院患者の転倒リスクを評価するために 1996 年に横浜市立市民病院で開発された「転倒・転落リスクアセスメントスコアシート」が使用されていることが多い²³⁾(表 5)。高杉らは、こ

のスコアシートを多施設で用いその有用性を検証した²⁴⁾。その結果、一般病棟では転倒者のスコアが平均 13.0 点、非転倒者が 7.4 点で、転倒ハイリスク者を抽出でき、このスコアシートは有用であった。一方で、療養病床や介護老人保健施設では転倒者のスコアが平均 15.8 点、非転倒者が 15.5 点で、両者の分離は不可能であった。したがってこのような施設ではスコアシートによるスクリーニングは困難で、個々例での転倒リスク評価が必要である。

2. 骨粗鬆症のスクリーニング

骨折防止のためには、転倒リスク以外の低骨量に関与する既往歴、生活歴、家族歴などを問診する。昨年 WHO は骨折リスク評価ツール (FRAXTM) を発表した²⁵⁾。FRAXTMは疫学データに基づいて、骨密度や年齢をはじめ、種々の危険因子の有無から、各症例の 10 年間の骨折リスクを推計する。骨折リスクは主な骨粗鬆症性骨折(脊椎骨折や四肢骨折)と大腿骨近位部骨折について別々に予測値が算出される。FRAXTMに用いられる危険因子は骨密度、年齢、身長、体重の他、現在の喫煙の有無、ステロイド治療の有無、関節リウマチの有無、続発性骨粗鬆症の有無、アルコール(1 日 3 単位以上)摂取の有無である。したがって、骨折リスクを評価する際には、これらの危険因子についての聴取が必要である (FRAXTMによって評価された骨折リスクについて、どの程度

表 5. 転倒・転落リスクアセスメントスコアシート

分 類	特 徴	評価 スコア	患者評価		
			入院時 ／	／	／
A：年齢	☐ 70 歳以上 ☐ 9 歳以下	2			
B：既往歴	☐ 転倒転落したことがある ☐ 意識消失の既往がある (失神, 痙攣, 起立性低血圧ほか)	2			
C：感覚	☐ 視覚障害がある ☐ 聴覚障害がある ☐ 平衡感覚異常がある	1			
D：機能障害	☐ まひがある ☐ しびれがある ☐ 骨・関節の異常がある (拘縮, 変形)	3			
E：活動領域	☐ 足腰の弱りや筋力低下がある ☐ 車いす, 杖, 歩行器を使用している ☐ 移動に介助が必要である ☐ ルート類がある ☐ ふらつきがある ☐ 寝たきりである	3			
F：記憶力	☐ 見当識障害, 意識混濁 ☐ 不穏がある ☐ 判断力, 理解力の低下がある ☐ 記憶力の低下があり, 再学習が困難である	4			
G：薬剤	☐ 鎮痛剤 ☐ 麻薬 ☐ 睡眠・安定剤 ☐ 降圧利尿剤 ☐ 浣腸, 緩下剤 ☐ 化学療法 ☐ 抗パーキンソン薬	それぞれ 1			
H：排泄	☐ 尿, 便失禁がある ☐ 頻尿 ☐ トイレ介助が必要 ☐ 尿カテーテル留置 ☐ 夜間トイレに行く ☐ トイレまで距離がある ☐ ポータブルトイレ使用	それぞれ 2			
I：その他	☐ ☐	それぞれ 1			
A～F に関しては1つでも該当項目があれば, 評価スコアの点数とする G～I に関してはチェック数ごとに加算する		合 計			
		危険度			
		看護師名			

(文献 23 より引用)

のリスクを有する症例に介入を開始するかについて、我が国では未だ検討中である)。

おわりに

高齢者人口の増加に伴い、今後も転倒を原因とした骨折患者数の増加が予想され、転倒や骨折予防の重要性はますます高まる。本稿で述べたごとく、転倒の原因は多因子であるため、そのリスク評価のための問診も幅広い内容をカバーする必要がある。評価も単一の医療者のみでは困難であり、多職種がそれぞれの専門性を生かして転倒リスクを明らかとすることが臨床現場に求められる。

文 献

1) 長谷川美規, 安村誠司：日本人高齢者の転倒頻度と転倒により引き起こされる骨折・外傷。骨

粗鬆症治療。7：180-185, 2008.

2) Aoyagi, K., Ross, P. D., Davis, J. W., et al. : Fall among community-dwelling elderly in Japan. J Bone Mier Res. 13 : 1468-1474, 1998.
3) 安村誠司, 芳賀 博, 永井晴美：地域の在宅高齢者における転倒発生率と転倒状況。日本公衆衛生雑誌。38：735-742, 1991.
4) Tinetti, M. E., Speechley, M., Ginter, S. F. : Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med. 319(26) : 1701-1707, 1988.
5) Cummings, S. R., Nevitt, M. C. : Non-skeletal determinants of fractures : the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int. 4(Suppl 1) : 67-70, 1994.
6) Sambrook, P. N., Cameron, I. D., et al. : Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. Osteoporos Int. 18 : 603-610, 2007.

- 7) Committee for Osteoporosis Treatment of the Japanese Orthopaedic Association. : Nation-wide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop.* **9** : 1-5, 2004.
- 8) Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., et al. : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* **348** : 1535-1541, 1996.
- 9) Kitazawa, A., Kushida, K., Yamazaki, K., et al. : Prevalence of vertebral fractures in a population-based sample in Japan. *J Bone Miner Metab.* **19** : 115-118, 2001.
- 10) Yoshimura, N., Kinoshita, H., Danjoh, S., et al. : Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiol.* **5** : 171-175, 1995.
- 11) Ross, P. D., Fujiwara, S., Huang, C., et al. : Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol.* **24** : 1171-1177, 1995.
- 12) Fujiwara, S., Kasagi, F., Masunari, N., et al. : Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res.* **18** : 1547-1553, 2003.
- 13) Hagino, H., Yamamoto, K., Ohshiro, H., et al. : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone.* **24** : 265-270, 1999.
- 14) Hagino, H., Furukawa, K., Fujiwara, S., et al. : Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int.* **20** : 543-548, 2009.
- 15) 藤原佐枝子 : 高齢者の脊椎圧迫骨折の疫学. *Clinical Calcium.* **7** : 1041-1044, 1997.
- 16) Lau, E. M., Suriwongpaisal, P., Lee, J. K., et al. : Risk factors for hip fracture in Asian men and women : the Asian osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* **16** : 572-580, 2001.
- 17) Suzuki, T., Yoshida, H., Hashimoto, T., et al. : Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone.* **21** : 461-467, 1997.
- 18) Kelsey, J. L., et al. : Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol.* **135** : 477-498, 1992.
- 19) Avila, M. H., et al. : Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* **54** : 157-163, 1991.
- 20) Feskanich, D., et al. : Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol.* **143** : 472-479, 1996.
- 21) Hagino, H., Fujiwara, S., Nakashima, E., et al. : Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporos Int.* **15** : 226-230, 2004.
- 22) 鳥羽研二, 菊地令子, 岩田安希子 : 転倒リスク評価とリスクを高める薬剤. *骨粗鬆症治療.* **7** : 191-195, 2008.
- 23) 征矢野あや子 : 転倒・転落のリスクファクターとアセスメント. *老年看護.* **15** : 8-14, 2008.
- 24) 高杉紳一郎, 武藤芳照, 征矢野あや子 : 病棟での転倒リスク評価と予防介入. *骨粗鬆症治療.* **7**(3) : 33-37, 2008.
- 25) <http://www.shefac.uk/FRAX/>

特 集 骨粗鬆症に対する薬物治療の新展開

新しいビスフォスフォネート製剤

萩 野 浩*

要旨：ビスフォスフォネート (BP) は、現在わが国で、骨粗鬆症治療の第一選択薬に位置している。BP はその作用機序から、服薬間隔の延長が可能のため、週 1 回、月 1 回の経口剤が開発されている。また海外では静脈内投与の製剤も骨粗鬆症治療薬として認可されており、わが国でも現在開発が進んでいる。ミノドロネートはわが国で開発された BP で、椎体骨折発生リスクを 59% 低下させることが示され、最近、骨粗鬆症治療薬として認可された。イバンドロネートは海外では既に使用されているが、わが国では経口製剤とともに注射製剤が開発中である。ゾレドロネートは年 1 回の点滴静注によって、椎体骨折や大腿骨近位部骨折の発生リスク低下効果があることが示され、米国では骨粗鬆症治療薬として承認されている。さらに、大腿骨近位部骨折の既往例を対象とした二重盲検比較試験の結果、ゾレドロネートの投与によって死亡率が有意に低下したことが明らかにされた。

はじめに

ビスフォスフォネート製剤は現在、骨粗鬆症治療の中心となる薬剤である。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、第一世代のエチドロネート、第二世代のアレンドロネート、第三世代のリセドロネートがあり、本年 4 月に新たにミノドロネートが認可された。わが国では骨粗鬆症治療薬として注射剤のビスフォスフォネートはまだ使用できないが、海外ではイバンドロネート、ゾレドロネートが臨床現場で用いられている。

本稿では最近新たに使用可能となったミノドロネートのほか、イバンドロネート、ゾレドロネートの治療効果と有用性について概説する。

I. ビスフォスフォネートの種類と開発の変遷

ビスフォスフォネートには経口製剤と静注製剤があり、骨粗鬆症治療にはわが国ではこれまで、経口製剤のみが用いられている。骨粗鬆症治療でのビスフォスフォネート開発の変遷は、経口製剤における投与間隔の延長と注射製剤の開発の歴史といえる (図 1)。

ビスフォスフォネート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、骨吸収窩の pH が低下するのに伴って遊離し、破骨細胞に取り込まれ、その結果、破骨細胞は波状縁が消失して不活化する。したがって、一度吸収されたビスフォスフォネートは服薬が一定期間行われないうちに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。そこで服薬間隔を延長することが可能なことから、週 1 回の服用が試みられた。毎日服用した場合の骨密度増加量と、週 1 回、7 倍量を服用した場合の骨密度増加

* Hiroshi HAGINO, 鳥取大学医学部, 保健学科

Newly developed bisphosphonates

Key words : Minodronate, Ibandronate, Zoledronate

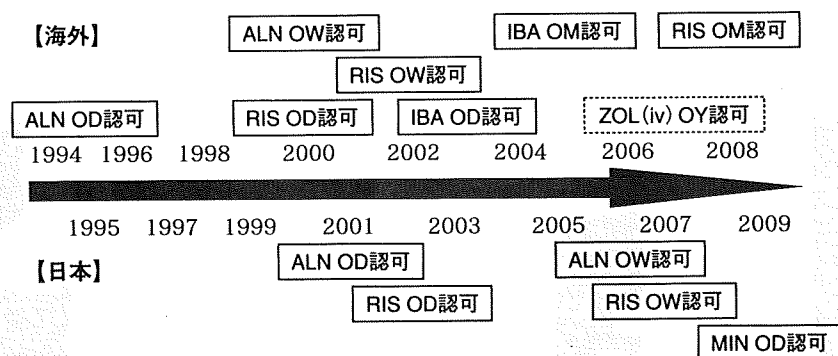


図 1 国内外の主要な窒素含有ビスフォスフォネートの骨粗鬆症治療薬認可の変遷

骨粗鬆症治療でのビスフォスフォネート開発の変遷は、経口製剤における投与間隔の延長の歴史といえる。

ALN: アレンドロネート, RIS: リセドロネート, IBA: イバンドロネート, ZOL: ゼレドロネート, MIN: ミノドロネート, OD: 連日投与, OW: 週1回投与, OM: 月1回投与, OY: 年1回投与 (ZOL(iv))は注射製剤

量に差がなかったことから、両者の有効性に差がないと考えられ、臨床応用されている¹⁾²⁾。アレンドロネート、リセドロネートの週1回製剤は、わが国では35 mg, 17.5 mgであるが、海外では通常わが国の倍量を使用されているため、週1回投与量はそれぞれ70 mg, 35 mgである。さらに海外ではリセドロネート、イバンドロネートの月1回投与による治療が可能である。

ビスフォスフォネートは消化管からの吸収率が極めて低いため、注射製剤の開発が行われている。海外では3カ月に1回、あるいは年に1回静脈注射のビスフォスフォネートが開発されるに至っており、骨粗鬆症治療に用いられている。わが国でも注射製剤の治験が進行中である。

Ⅱ. 新しいビスフォスフォネート

1. ミノドロネート

ミノドロネートはわが国で開発され、骨粗鬆症治療薬として認可された初めての国産のビスフォスフォネートである。ミノドロネートの骨吸収抑制活性は、ラットを用いた動物実験では、エチドロネートの約10,000倍、アレンドロネートの10~100倍で、最も強力なビスフォスフォネートの一つである³⁾。

閉経後の原発性骨粗鬆症症例を対象にした国内後期第Ⅱ相用量反応試験では、いずれの用量(0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg)においても、ミノドロネートによる骨密度の増加効果が認められた⁴⁾。引き続いて行われた第Ⅲ相骨密度試験では、平均63.9歳の骨粗鬆症患者246名を対象に、1年間にわたって124名のアレンドロネート投与群との二重盲検下での比較が行われた⁵⁾。その結果、ミノドロネート(1.0 mg)投与によって腰椎骨密度が1年間で5.9%、大腿骨total骨密度が3.5%増加し、アレンドロネート群との間に差はなかった(図2)。またこの試験では骨代謝マーカーの推移が検討された。骨吸収マーカーは治療開始後早期に有意な低下を認め、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)は治療開始4週後と36週後に、尿中デオキシピリジノリン(DPD)は治療開始24週後に、アレンドロネート群と比較して有意にその改善効果が大きかった。骨形成マーカーは吸収マーカーに遅れて低下したが、アレンドロネート群との間に差はなかった。

第Ⅲ相骨折試験では674例の原発性骨粗鬆症患者(平均71歳)を対象に、ミノドロネート(1.0 mg)の骨折予防効果を検討するために、プラセボを対照とした2年間にわたる骨折発生率の比較が

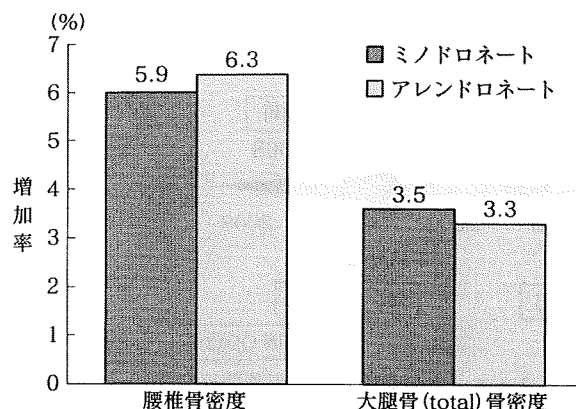


図2 ミノドロネート第Ⅲ相骨量試験結果〔文献5〕より作成〕

ミノドロネート投与によって腰椎骨密度が1年間で5.9%、大腿骨 total 骨密度が3.5%増加し、アレンドロネート群との間に差はなかった。

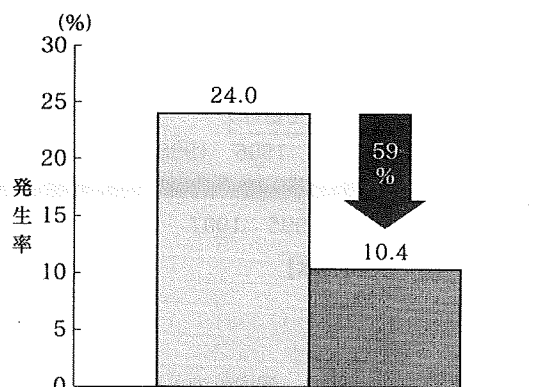


図3 ミノドロネート第Ⅲ相骨折試験結果〔文献6〕より作成〕

椎体骨折発生率(2年間)がプラセボ群で24.0%であったのに対し、ミノドロネート群では10.4%で、相対危険度は0.411 (95%信頼区間: 0.267-0.634) と59%のリスク低下が示された。

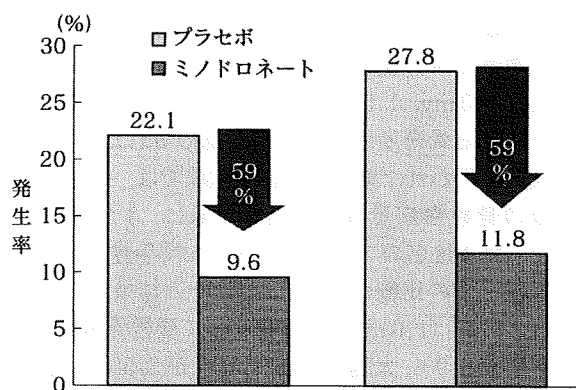


図4 ミノドロネート第Ⅲ相骨折試験層別解析結果〔文献7〕より作成〕

75歳未満と75歳以上の2群で比較した結果、両群間で骨折発生リスク減少率に差はなかった。

行われた⁶⁾。その結果、椎体骨折発生率がプラセボ群で24.0%であったのに対し、ミノドロネート群では10.4%で、相対危険度は0.411 (95%信頼区間: 0.267-0.634) と59%のリスク低下が示された(図3)。また、この骨折リスクの低減は75歳未満の前期高齢者と75歳以上の後期高齢者とも同様であった(図4)⁷⁾。

わが国ではこれまでプラセボを対照として、原

発性骨粗鬆症における治療薬の骨折予防効果を証明した大規模臨床試験が存在しないため、ミノドロネートの骨折予防効果を他の薬剤と比較することができない。そこで過去に報告されている海外臨床試験結果(BONE試験⁸⁾、FIT試験⁹⁾、VERT試験¹⁰⁾、MORE試験¹¹⁾、HORIZON試験¹²⁾)と比較を試みた⁷⁾。直接比較した結果ではないため、優劣を論じることは困難であるものの、ミノドロネートによる骨折抑制効果を相対リスクやNNTで比べると、他の骨粗鬆症治療薬に勝るとも劣らない(表1)。また、ミノドロネートの結果は、より椎体骨折を起こしやすい日本人を対象としているにもかかわらず、信頼区間(95% CI 値幅)は他剤と同程度であり、よりハイリスクな患者背景においても確実な骨折予防効果を発揮すると推測される。

現在、ミノドロネートは月1回投与してその臨床効果を検討する臨床試験が進行中であり、その結果が待たれている。

2. イバンドロネート

イバンドロネートは第二世代の窒素含有ビスフォスフォネートで、側鎖に環状構造を有しないが、*in vitro*での骨吸収抑制活性はエチドロネー

表 1 プラセボに対する各薬剤の相対リスクと NNT の比較〔文献 7〕より一部改変〕

	相対リスク	NNT
経口剤		
ミノドロネート（国内第Ⅲ相試験；Daily） 骨折率 MIN：10.4%，Placebo：24.0%	0.41（95% CI：0.27-0.63）	7.4
アレンドロネート（FIT 試験；Daily） 骨折率 ALN：8.0%，Placebo：15.0%	0.53（95% CI：0.41-0.68）	14.3
リセドロネート（VERT-NA 試験；Daily） 骨折率 RIS：11.3%，Placebo：16.3%	0.59（95% CI：0.43-0.82）	20.0
ラロキシフェン（MORE 試験；Daily） 骨折率 RLX：14.7%，Placebo：21.2%	0.70（95% CI：0.60-0.90）	15.4
注射剤		
ゾレドロネート（HORIZON 試験；Yearly） 骨折率 ZOL：3.3%，Placebo：10.9%	0.30（95% CI：0.24-0.38）	13.2

MIN：ミノドロネート，ALN：アレンドロネート，RIS：リセドロネート，RLX：ラロキシフェン，ZOL：ゾレドロネート NNT（number needed to treat：治療必要数）

トの 1,000～10,000 倍とリセドロネートに匹敵する。

閉経後骨粗鬆症の治療では 2.5 mg 連日経口投与または間欠的投与（20 mg を 1 日おきに 12 回投薬して休薬を 3 カ月ごとにくり返す）を用いた 3 年間の骨折試験（BONE 試験）で、新規椎体骨折の発生率がプラセボ群と比べて各々 62%，50% の有意な抑制効果を示した¹³⁾（図 5）。この結果、骨粗鬆症治療薬剤として、欧米では 2.5 mg 連日経口投与または 150 mg 月 1 回投与による治療が行われている。

一方、3 カ月に 1 度の間欠的静脈内注射（0.5 mg と 1 mg の 2 用量）による 3 年間の臨床試験（IRIS 試験）では有意な骨折予防効果が得られず，“insufficiently dosed”と冠される結果となった¹⁴⁾。そこでその後、3 カ月に 1 回 3 mg あるいは 2 カ月に 1 回 2 mg 注射するプロトコールによる 2 年間の臨床試験（DIVA 試験）が計画され¹⁵⁾、いずれの投与量でも 2.5 mg 連日経口投与群に比べて、腰椎および大腿骨近位部骨密度の有意な増加効果が得られた¹⁶⁾（ブリッジング試験）。この臨床成績に基づいて、欧米では 3 カ月に 1 回 3 mg の注射製剤〔点滴ではなくプレフィルドシリンジ（3 mg/3 ml）で 15～30 秒かけて静注する〕の骨粗鬆症治療薬として認可された。

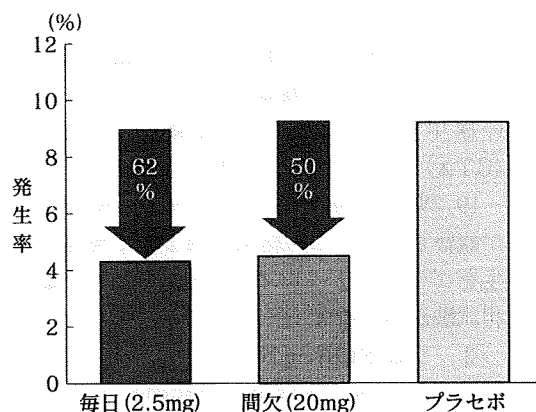


図 5 イバンドロネートの新規椎体骨折抑制効果〔文献 13〕より作成〕

イバンドロネート 2.5 mg 連日経口投与または間欠的投与（20 mg を 1 日おきに 12 回投薬して休薬を 3 カ月ごとに繰り返す）を用いた 3 年間の骨折試験（BONE 試験）で、新規椎体骨折の発生率がプラセボ群と比べて各々 62%，50% 低減し、有意な抑制効果を示した。

わが国では現在、骨粗鬆症治療薬として経口製剤とともに注射製剤が開発中である。228 例の骨粗鬆症患者を対象とした注射製剤の 6 カ月間にわたる第Ⅱ相臨床試験では、プラセボ群に比較して、1 カ月に 1 回 0.5 mg または 1.0 mg、2 カ月に 1

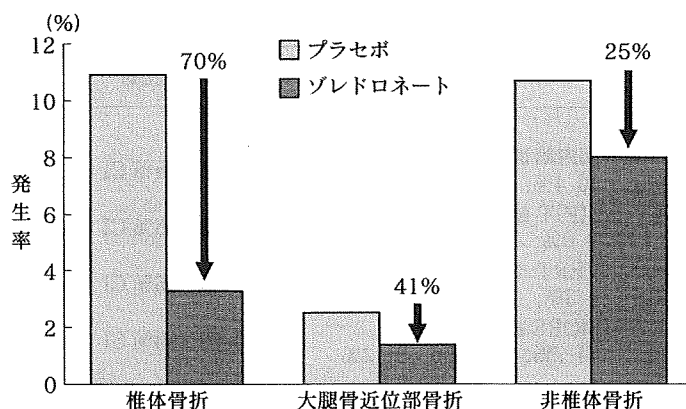


図 6 ゾレドロネート年 1 回投与による新規骨折発生抑制効果
〔文献 17) より作成〕

ゾレドロネート 5 mg を年に 1 回静注した結果、プラセボ群に比較して椎体骨折発生率が 3 年間で 70%、大腿骨近位部骨折発生率は 41% 低減した。

回 2.0 mg 静注群で腰椎および大腿骨近位部骨密度の有意な増加が観察された¹⁶⁾¹⁷⁾。また 6 カ月後の尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) 値はプラセボ群に比較してそれぞれ -19.2%, -49.4%, -64.7%, -63.8% の低下が観察された。この結果を踏まえて現在、骨折発生をプライマリーエンドポイントとした臨床第 III 相試験が進行中である。

3. ゾレドロネート

ゾレドロネートは第三世代のビスフォスフォネートで、*in vitro* で最も強力に破骨細胞の骨吸収を抑制する。米国では年 1 回の点滴静注製剤が骨粗鬆症治療薬として承認されている。承認された根拠となる臨床研究 (HORIZON Pivotal Fracture Trial) では、平均年齢 73 歳の 3,889 例の閉経後骨粗鬆症を対象に 3 年間の二重盲検比較が行われた¹²⁾。ゾレドロネート 5 mg を 0, 1, 2 年時点で静注した結果、プラセボ群に比較して椎体骨折発生率を 70% ($p < 0.001$)、大腿骨近位部骨折発生率を 41% ($p = 0.002$) 低減した (図 6)。また非椎体骨折、臨床骨折、臨床椎体骨折リスクをそれぞれ 25% ($p < 0.001$)、33% ($p < 0.001$)、77% ($p < 0.001$) 低減した。

さらに最近、大腿骨近位部骨折の既往例を対象

とした二重盲検比較試験 (HORIZON Recurrent Fracture Trial) の結果が報告され、ゾレドロネート 5 mg/年の投与によって死亡率が 28% 有意に低下したことが明らかにされた¹⁸⁾ (図 7)。この試験は骨粗鬆症治療によって生命予後が改善することを初めて示した画期的な研究で、臨床的に極めて重要な意味を持つ。

Ⅲ. 新規ビスフォスフォネートへの期待と問題点

整形外科医を対象にした全国調査結果によれば、現在、ビスフォスフォネートが骨粗鬆症治療では第一選択薬に位置している¹⁹⁾。その一方で、経口剤は起床後空腹時に服用しなければならず、30 分間は臥床ができないため、服薬継続率が良好とはいえない。週 1 回投与製剤の開発によって服薬継続率の改善が期待されているが、さらに月 1 回の投与が可能となれば一層改善すると予想される。また、骨折後の症例や、手術後などで座位をとることが困難な場合、さらに認知症を有する例では、骨折リスクが著しく高まっているにもかかわらず、服薬が困難な場合が多い。このように十分な治療がなされないでいるハイリスク症例に対して、注射製剤は多大の恩恵をもたらすと期待されている。

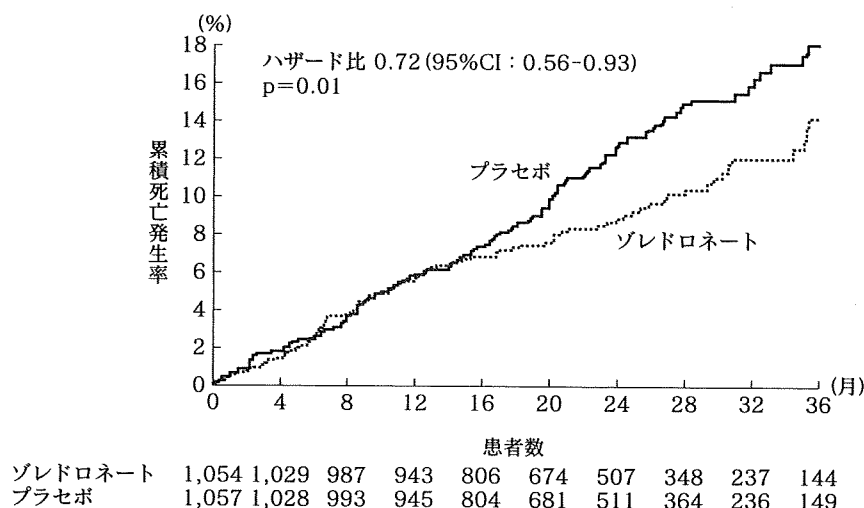


図 7 ゾレドロンート年 1 回投与による死亡率の低下〔文献 18〕を改変
ゾレドロンートの投与によって骨折発生率を低下させたのみではなく、死亡率が 28% 有意に低下した。

ビスフォスフォネートは安全性の高い薬剤であり、重篤な副作用は比較的少ない。しかしながら、長期間にわたり極めて多数の骨粗鬆症例に対して使用されてきた結果、種々の問題点も指摘されている。服用開始初期に筋関節痛の発生があること²⁰⁾、長期間使用例で顎骨壊死のリスクが高まること²¹⁾が報告されている。筋関節痛は数日持続するものの、再発はまれであり、比較的軽微な症状である。顎骨壊死への対応に関しては、現在、関連 5 学会（日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会）によるポジションペーパーが作成されている。

おわりに

骨粗鬆症治療においてビスフォスフォネートの有用性は極めて高い。わが国での疫学調査では、まだ大腿骨近位部骨折発生率の低下傾向は観察されていないが²²⁾、北欧、北米では低下が確認されていて、ビスフォスフォネートをはじめとした骨吸収抑制剤による治療が奏効したためと考察されている²³⁾²⁴⁾。新たなビスフォスフォネート製剤の開発によって、今後わが国でも骨折発生率低下が

もたらされると期待される。

文 献

- 1) Kishimoto H et al : Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risendronate in Japanese patients with involutional osteoporosis ; a comparison with 2.5 mg once-daily dosage regimen. *J Bone Miner Metab* **24** : 405-413, 2006
- 2) Uchida S et al : Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis ; a double-blind, randomized study. *J Bone Miner Metab* **23** : 382-388, 2005
- 3) Dunford JE et al : Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* **296** : 235-242, 2001
- 4) Morii H et al : ONO-5920 Phase II Osteoporosis Treatment Research Group ; A randomized controlled trial with ONO-5920 (minodronate/YM529) in Japanese patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* **17** (Suppl 1) : M342, 2002
- 5) Hagino H et al : A double-blinded head-to-head trial of minodronate and alendronate in women

- with postmenopausal osteoporosis. *Bone* **44** : 1078—1084, 2009
- 6) Matsumoto T et al : Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis ; a randomized placebo-controlled double-blind study. *Osteoporos Int* **20** : 1429—1437, 2009
 - 7) 萩野 浩 : 日本人骨粗鬆症患者におけるミノドロン酸の骨折予防効果に対する検討. *Clin Calcium* **19** : 75—84, 2009
 - 8) Chesnut CH et al : Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* **19** : 1241—1249, 2004
 - 9) Black DM et al : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* **348** : 1535—1541, 1996
 - 10) Harris ST et al : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis ; a randomized controlled trial. *JAMA* **282** : 1344—1352, 1999
 - 11) Ettinger B et al : Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene ; results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* **282** : 637—645, 1999
 - 12) Black DM et al : Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* **356** : 1809—1822, 2007
 - 13) Chesnut IC et al : Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* **19** : 1241—1249, 2004
 - 14) Recker R et al : Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* **34** : 890—899, 2004
 - 15) Delmas PD et al : Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthritis Rheum* **54** : 1838—1846, 2006
 - 16) 橋本純子 : イバンドロネート. *Clin Calcium* **17** : 11—17, 2007
 - 17) 萩野 浩ほか : ビスホスホネートの新たな展開—注射製剤. *Clin Calcium* **18** : 1176—1182, 2008
 - 18) Lyles KW et al : Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* **357** : nihpa40967, 2007
 - 19) 日整会骨粗鬆症委員会報告. *日整会誌* **81** : 984—989, 2007
 - 20) Bock O et al : Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* **7** : 144—148, 2007
 - 21) Assael LA : Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws ; clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* **67** : 35—43, 2009
 - 22) Hagino H et al : Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int* **20** : 543—548, 2009
 - 23) Kannus P et al : Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* **21** : 1836—1838, 2006
 - 24) Jaglal SB 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

*

*

*

*

*

IV. FRAX®の効用と今後の課題

1. 整形外科領域

萩野 浩* 片桐 浩史** 伊藤 靖代***

整形外科領域における FRAX® (fracture risk assessment tool : 骨折リスク評価ツール) の認知度や適応の状況についてアンケート調査を行った結果では, FRAX®は半数の整形外科医に知られているものの, その有用性についてはいまだ十分に認識されていなかった。さらに, 現在加療されている骨粗鬆症例および検診受診者の骨折リスクを評価した結果, 治療介入のための FRAX®閾値は 15% (主な骨粗鬆症性骨折) が適当であり, 65 ~ 74 歳がその適応範囲と考えられた。

WHO FRAX®.

The usability of FRAX® at orthopedic clinics.

School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University/Rehabilitation Division, Tottori University Hospital.

Hiroshi Hagino

Rehabilitation Division, Tottori University Hospital.

Hiroshi Katagiri

School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University.

Yasuyo Ito

A survey for orthopedic doctors was performed to evaluate the recognition and the usability of FRAX®. As a result, a half of them have known FRAX®; however, only a few recognized its advantage. Fracture risks were assessed by FRAX® for out patients in the orthopedic osteoporosis clinic and also for subjects in the osteoporosis screening. Appropriate threshold of the major osteoporotic fracture for pharmaceutical intervention seemed to be 15% and be applied from 65 to 74 years of age based on the data.

*鳥取大学医学部保健学科教授 / 附属病院リハビリテーション部・部長 (はぎの・ひろし)

**鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部 (かたぎり・ひろし)

***鳥取大学医学部保健学科 (いとう・やすよ)