

- results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J. Bone Miner. Res.*, 25: 928-930, 2010.
- 16) Morita, Y., Endo, N., Iga, T., et al.: The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. *J. Bone Miner. Metab.*, 20: 311-318, 2002.
 - 17) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版). *日本骨代謝学会雑誌*, 8: 76-82, 2001.
 - 18) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智ら: 高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporosis Japan*, 12: 77-79, 2004.
 - 19) Sakuma, M., Endo, N., Oinuma, T., et al.: Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. *J. Bone Miner. Metab.*, 26: 373-378, 2008.
 - 20) Sakuma, M., Endo, N., et al.: Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int.*, 17: 1608-1614, 2006.
 - 21) Shiraki, M., Kuroda, T., Miyakawa, N., et al.: Design of a pragmatic approach to evaluate the effectiveness of concurrent treatment for the prevention of osteoporotic fractures, *J. Bone Miner. Metab.*, 29: 37-43, 2011.

新薬展望 2012

第三部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

骨粗鬆症治療薬 ～新しい活性型ビタミンD₃製剤～

遠藤 直人*

新しいビタミンD₃製剤であるエルデカルシトール：2β-(3-hydroxypropoxy)-calcitriol は、カルシウム代謝の改善のみならず、骨代謝異常を改善する点で新規性の高い薬剤である。さらに現在、既に骨粗鬆症治療薬として広く使われている1,25-(OH)₂-D₃に比して、骨密度増加効果は大きく、新規脊椎椎体骨折の発生頻度も相対リスクを26%低減させるものであった。また非椎体骨折、なかでも前腕骨骨折を有意に抑制することが明らかにされている新しい薬剤であり、その効果が期待される。

■キーワード：血液中25(OH)D、活性型ビタミンD₃、エルデカルシトール、脊椎骨折、前腕骨骨折、大腿骨頸部/転子部骨折

1 はじめに

骨粗鬆症は「骨折リスクを増すような骨強度上の問題を既に持っている人に起こる骨格の疾患」(2000年のNIH [National Institute of Health] コンセンサス会議)で、骨強度の低下(骨脆弱)により骨折をきたす。骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版で示されているように、骨粗鬆症の予防と治療の目標は「骨格の健康を保ち、身体の健全な形態と運動性を維持し、骨折を予防すること」である¹⁾²⁾³⁾。

2 ビタミンD不足は骨粗鬆症の危険因子

岡野らの報告では高齢者の半数はビタミンD不足であり、特に80歳以上では70%の人が不足している。日本人ではカルシウム摂取が少なく、高齢者では腸管からのカルシウム吸収能の低下、腎

におけるビタミンD活性化能の減弱とともに二次的にPTH(副甲状腺ホルモン)分泌亢進を呈する³⁾⁴⁾。

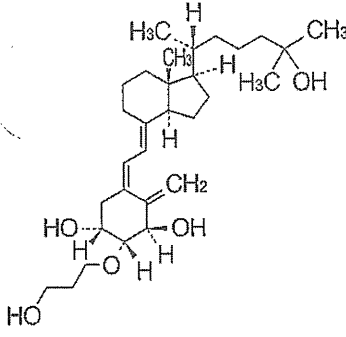
ビタミンDは食物からの摂取と皮膚での合成を経て、肝臓にて25(OH)Dに変換され、腎臓で水酸化され、1,25-(OH)₂-D₃(活性型ビタミンD₃)に変換され、活性を示す。ビタミンDは小腸におけるカルシウム、リンの吸収を促進し、副甲状腺(上皮小体)に作用してホルモン(PTH)の合成・分泌を抑制し、さらに尿細管におけるカルシウム再吸収を促進する。

ビタミンDの充足については、血清25(OH)Dを指標として評価される。25(OH)Dが30ng/mLより低くなるにつれて、PTH値が上昇することが知られている⁵⁾。Pfeiferら⁶⁾は閉経後女性237人において血液中25(OH)レベルと体幹動揺性が負に相関すること、Steinら⁷⁾は転倒経験のある

*新潟大学大学院 医歯学総合研究科機能再建医学講座 整形外科学分野(医学部整形外科学教室)・教授
(えんどう・なおと)

表1-1 エルデカルシトールの概要(1)

エルデカルシトールは、ビタミンD誘導体の中で強い骨量増加効果を有する化合物である。

一般名	エルデカルシトール
商品名	エディロール® カプセル 0.5μg, 同 0.75μg
剤形	軟カプセル
化学構造式	<p>化学名：(1<i>R</i>, 2<i>R</i>, 3<i>R</i>, 5<i>Z</i>, 7<i>E</i>)-2-(3-Hydroxypropyloxy)-9, 10-secocholesta-5, 7, 10(19)-triene-1, 3, 25-triol</p> <p>構造式：</p>  <p>分子式：C₃₀H₅₀O₅ 分子量：490.72</p>
効能・効果	骨粗鬆症
用法・用量	通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75μgを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5μgに減量する。
規制区分	処方箋医薬品
規格	エディロールカプセル 0.5μg, 0.75μg それぞれに有効成分エルデカルシトール 0.5μg, 0.75μg を含有する
製造・販売	発売：大正富山医薬品株式会社 製造販売元：中外製薬株式会社

(添付文書より)

人は転倒経験のない人に比して血液中 25(OH)レベルが低値であること、Nuttiら⁹⁾は、大腿骨頸部骨折患者は血液中 25(OH)D₃が低値であることを報告しており、ビタミンD不足が転倒、骨折と関連していることが示唆される。新潟県佐渡市(総人口70,011人、高齢化率34%、2004年)での調査によれば、大腿骨頸部/転子部骨折症例の血液中 25(OH)Dは対照(骨折なし)に比して低値であった^{9)~11)}。さらに佐渡市、愛知県、鳥取県、熊本県の4地域における同時調査によれば、大腿骨頸部/転子部骨折例のみならず、脊椎骨折例も血中 25(OH)Dが低値であった¹²⁾。また骨粗鬆症

関連骨折の一つである遠位端骨折においてもビタミンD不足がみられると報告されている¹³⁾。

以上のことは、ビタミンD不足が骨粗鬆症性脆弱骨折の危険因子であることを示している^{5)11)~13)}。

3 日本におけるビタミンD₃製剤

日本において活性型ビタミンD₃製剤は1980年代から使われており、骨粗鬆症治療薬としては長い歴史を有する。日本では天然型ビタミンD₃は医薬品として処方されておらず、活性型ビタミンD₃である1α-(OH)-D₃と1α25(OH)₂D₃が骨粗鬆症治療の薬剤として処方されている。

新薬展望 2012 第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別)～新薬の広場～

表1-2 エルデカルシトールの概要(2)

血清カルシウム値上昇作用は軽微であり、骨吸収低下効果も有すると思われる。

慎重投与：使用上の注意	<p>・慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 高カルシウム血症のおそれのある患者[血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある.] 腎機能障害のある患者 悪性腫瘍のある患者 原発性副甲状腺機能亢進症の患者 等</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者[安全性は確立していない.]</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者[高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある.]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、問診及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。</p> <p>(2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的(3～6カ月に1回程度)に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム血症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(4) 高カルシウム血症に関連する症状(倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇感等)の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。</p>
-------------	--

(添付文書より)

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版によれば、ビタミンDは「特にカルシウム不足が主体になっている症例や、転倒頻度が高く、骨折を起こしやすい高齢者への使用」として推奨されている²⁾。

臨床的にはビタミンDの骨密度増強効果は弱い。一方、骨折予防効果については、Tilyardら¹⁴⁾が既存の椎体骨折患者、全例女性392人を対象に3年間ビタミンDを投与した結果、非投与群に比して椎体骨折が低減したと報告している。さらにTanizawaら¹⁵⁾は新潟県佐渡島の住民11,377人を対象に調査し、ビタミンD服用者は大腿骨頸部/転子部骨折発生が非服用者に比して低いこと、ビタミンD服用中止により、骨折発生率は非

服用者と同等レベルにまで高まることを明らかにした。このように活性型ビタミンD₃製剤は脊椎骨折および大腿骨頸部/転子部骨折を予防する。

4 新しいビタミンD₃製剤(表1)

新しいビタミンD₃製剤であるエルデカルシトール: 2β-(3-hydroxypropoxy)-calcitriolはカルシウム代謝のみならず骨代謝異常を改善する点で新規性が高い薬剤であり、1,25(OH)Dに比して、ビタミンD結合タンパクへの結合能は4.2倍高く、一方ビタミンD受容体への親和性は50%程度と弱く、PTH分泌抑制作用も弱い¹⁶⁾¹⁷⁾。

骨密度への増加効果については、1,054人の骨粗鬆症患者を対象に3年間服用では腰椎、大腿骨

NTX: 尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド

近位部での変化率はそれぞれ3.3%、2.7%と有意に高いものであり、 1α -(OH)-D₃ (アルファカルシドール) に比して大きな増加であった。さらに新規脊椎椎体骨折の発生頻度を相対リスクとして26%低減させるものであった。非椎体骨折のうち前腕骨骨折発生を71%抑制した。前腕骨骨折を予防する効果を示したことは、骨粗鬆症治療薬として他に比して特徴的な薬剤と言える。さらにこれらの比較試験における対照は、アルファカルシドール服薬群であった。アルファカルシドールは上記にも述べたが、活性型ビタミンD₃製剤であり、骨粗鬆治療薬として広く使われており、骨密度増加効果は大きくないものの骨折予防効果があることが知られている。そのことを合わせて考えると、エルデカルシトールはアルファカルシドールを上回る骨折予防効果を有していることを示すものである。さらにこの効果は血液中25(OH)Dの値に関わらず、ほぼ同等の効果を示した。すなわち、ビタミンD充足下でも有意な効果であったことを示すものである。

骨代謝マーカー値では、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) 値を下げ、骨形成マーカー値を抑制する結果を示した¹⁸⁾。

5 副作用

尿中カルシウム増加や血液中カルシウム上昇が報告されている。

ラット骨折モデルにおいて骨折治癒過程で骨の形状、骨折治癒に影響を示さなかったと報告されている¹⁸⁾。

6 適応と注意点

現在、活性型ビタミンD₃製剤服用中、即ち既に骨粗鬆症に対して活性型ビタミンD₃ (アルファカルシドール) が使われている人には、この新規のビタミンD₃製剤が適応となろう。今までの活性型ビタミンD₃に比して高い骨折の抑制効果を有していることから、現在活性型ビタミンD₃治療を継続したい患者、および新規にビタミンD₃の適応のある患者にはエルデカルシトールの適応がある^{16)~18)}。

骨吸収抑制作用があり、実際吸収マーカー値を

骨粗鬆症治療薬～新しい活性型ビタミンD₃製剤～

下げることが明らかになっていることから、骨吸収亢進例に対して適応と考えられよう。その際、吸収亢進の程度、要因を考え合わせて、本ビタミンD₃製剤とビスホスホネート製剤(強力な骨吸収抑制作用を持つ)とを使い分けることができよう。

7 おわりに

新規ビタミン製剤は今までの活性型ビタミンD₃製剤を上回る骨密度増加効果があり、前腕骨および脊椎椎体骨折予防効果が示されている。アルファカルシドールを上回る効果を示しており、幅広く骨粗鬆症症例への適応が期待される。

文 献

- 1) 遠藤直人: 骨粗鬆症における骨折の特徴と治療・予防. *Osteoporosis Japan* 15: 74-75, 2007.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 折茂肇), 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版, ライフサイエンス社2006年.
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (委員長 折茂肇). ライフサイエンス社, 2011年.
- 4) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智ほか: 高齢者を中心とした日本人女性のビタミンD栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporosis Japan* 12: 77-79, 2004.
- 5) Piemel M, Domarus CV, Klatter TO, et al: Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 25: 305-312, 2010.
- 6) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al: Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fracture among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 87-92, 2001.
- 7) Stein M, Wark TD, Scherer SC, et al: Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hospital. *J Amer Geriatric Soc* 47: 1195-1201, 1999.
- 8) Nutti R, Martini G, Valenti R, et al: Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop* 422: 208-213, 2004.
- 9) Sakuma M, Endo N, Minato I, et al: Changes in

新薬展望 2012 第三部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

- Serum 25-hydroxycholecalciferol and Intact Parathyroid Hormone Status after Hip Fracture. *Acta Medica et Biologica* 54 (3) : 93-98, 2006.
- 10) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al : Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 26 : 373-378, 2008.
- 11) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al : Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporosis International* 17:1608-1614, 2006.
- 12) Sakuma M, Endo N, Hagino H, et al : Serum 25-hydroxy vitamin D status in hip and spine-fracture patients in Japan. *J Orthop Sci* 16 : 418-423, 2011.
- 13) Øyen J, Margrette E, Gjesdal AG, et al : Vitamin D inadequacy is associated with low energy distal radius fractures : A case control study. *Bone* 48 : 1140-1145, 2011.
- 14) Tilyard MW, Spears GF, Thompson J, et al : Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitrol or calcium. *N Eng J Med* 326 : 357-362, 1992.
- 15) Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al : Treatment with active vitamin D metabolism and concurrent treatment in the prevention of hip fractures : a retrospective study. *Osteoporosis Int* 9 : 163-170, 1999.
- 16) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al : Effect of 1α -hydroxy vitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 54 : 370-376, 1994.
- 17) Papadimitropoulos E, Wells G, Beverley S, et al : The osteoporosis methodology group and osteoporosis research advisory group : meta-analysis of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 23 : 560-569, 2002.
- 18) Matsumoto T, Miki T, Hagino H, et al : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol* 90 : 5031-5036, 2005.

骨粗鬆症治療の画像評価

2) SERM

高田 潤一* 射場 浩介**1) 山下 敏彦**2)

Selective estrogen receptor modulator (SERM)の画像評価として、単純X線、dual X-ray absorptiometry (DXA)、quantitative computed tomography (QCT)、hip structure analysis (HSA)が報告されている。ラロキシフェンとバゼドキシフェンは、新規椎体骨折を有意に抑制し、高リスク群においては、非椎体骨折の抑制効果も示された。また、DXAによる骨密度も有意に増加させた。volumetric QCTとhigh-resolution peripheral QCTによる解析では、ラロキシフェンは、脊椎と上下肢骨の骨量と微細構造を有意に改善する効果が示された。HSAにおいて、ラロキシフェンは頸部、転子部、骨幹部の骨密度、曲げ強度、皮質骨面積を有意に改善させた。これらの画像評価の結果から、ラロキシフェンは椎体の骨質ばかりではなく、上下肢骨や股関節の骨質も改善する効果があることが示された。

Diagnostic imaging of bone metabolism diseases.***Diagnostic imaging of treatment in osteoporosis : SERM.****Kitago Orthopaedic Clinic/Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University.****Junichi Takada****Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University.****Kousuke Iba, Toshihiko Yamashita***

The effectiveness of selective estrogen receptor modulator (SERM) in X-ray, dual X-ray Absorptiometry (DXA), quantitative computed tomography (QCT), and hip structure analysis (HSA) are reviewed. Raloxifene and bazedoxifene increase bone mineral density in the spine and femoral neck, and reduce risk of vertebral fracture in women with osteoporosis, and reduce risk of nonvertebral fractures in women with higher fracture risk. Raloxifene improved bone density and micro architecture in spine and limbs (distal radius and distal tibia) represented by volumetric QCT and high-resolution peripheral QCT. Raloxifene also improved HSA parameters in femoral neck, intertrochanter, and shaft regions. The tendency to change in these

*北郷整形外科 副院長 / 札幌医科大学整形外科・臨床准教授 (たかだ・じゅんいち)

**札幌医科大学整形外科 ¹⁾ 講師 (いば・こうすけ) ²⁾ 教授 (やました・としひこ)

parameters is approximately similar in raloxifene and bisphosphonates (alendronate, risedronate, minodronate). These results indicate that raloxifene improved the bone density and bone quality in spine, limbs and hip.

はじめに

骨粗鬆症の治療評価としていくつかの画像診断が用いられている。本稿では、わが国で承認されている SERM (selective estrogen receptor modulator, ラロキシフェンとバゼドキシフェン) の画像評価として、単純X線と dual X-ray Absorptiometry (DXA) に加えて、骨質評価法である quantitative computed tomography (QCT) と hip structure analysis (HSA) について述べる。

単純X線による骨折評価

1. ラロキシフェン

ラロキシフェンは海外で行われた大規模臨床試験である MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 試験において、椎体骨折の有意な抑制効果が示された¹⁾。この試験では、新規椎体骨折を QM (quantitative morphometry) 法によって、椎体の前縁、中央部、後縁のいずれかの高さが 20% 以上かつ 4 mm 以上低下したものと定義して評価した。治療開始時に既存椎体骨折を有しない群において、36 カ月後に 1 個以上の新規椎体骨折が発生したのは、プラセボが 4.5% であったのに対し、ラロキシフェン 60 mg では 2.3% であった。新規椎体骨折発生の相対リスク (relative risk ; RR) は、0.5 (95% confidence interval, CI : 0.4-0.8) であり、有意な椎体骨折の抑制効果が認められた。また、治療開始時に既存椎体骨折を有する群において、1 個以上

の新規椎体骨折の発生は、プラセボが 21.2% であったのに対し、ラロキシフェン 60 mg は 14.7% であり、有意な骨折の抑制効果が認められた (RR : 0.7, 95% CI : 0.6-0.9) (図 1A)。

さらに、SQ (semiquantitative) 法の grade 3 (椎体前縁、中央、後縁のいずれかの高さが 40% 以上減少) の椎体骨折を有する例において、ラロキシフェンは新規椎体骨折を 26%、非椎体骨折 (鎖骨、上腕骨、手関節、骨盤、股関節、下肢) を 47%、それぞれ有意に減少させた (図 1B)²⁾。

アジア (日本と中国) においてもラロキシフェン 60 mg は、全ての臨床骨折 (椎体 + 非椎体) を有意に抑制する効果が示された (RR : 0.17, 95% CI : 0.04-0.75)。さらに、既存椎体骨折を有する例において、非椎体骨折の有意な抑制効果が示された (プラセボ : 8.1%, ラロキシフェン : 0.0%, $p = 0.04$) (図 2)³⁾。

2. バゼドキシフェン

Silverman らは、バゼドキシフェンの新規椎体骨折抑制効果を報告した⁴⁾。それによると、椎体骨折を SQ 法と QM 法で評価した結果、プラセボの新規椎体骨折発生が 4.1% であったのに対し、バゼドキシフェン 20 mg は 2.3% であった (Hazard ratio ; HR : 0.58, 95% CI : 0.38-0.89)。さらに、対象を既存椎体骨折の有無で分けて新規椎体骨折の発生率を検討した。その結果、バゼドキシフェン 20 mg は既存椎体骨折のない群にお

SERM : selective estrogen receptor modulator (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)

DXA : dual X-ray absorptiometry (二重エネルギー X 線吸収測定法。骨密度・骨塩量の測定に用いられる)

QCT : quantitative computed tomography (定量的 CT), HSA : hip structure analysis (大腿骨近位部構造解析)

MORE : Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (ラロキシフェンの大規模臨床試験)

QM 法 : quantitative morphometry (定量的評価法), SQ 法 : semiquantitative (morphometry) (半定量的評価法)

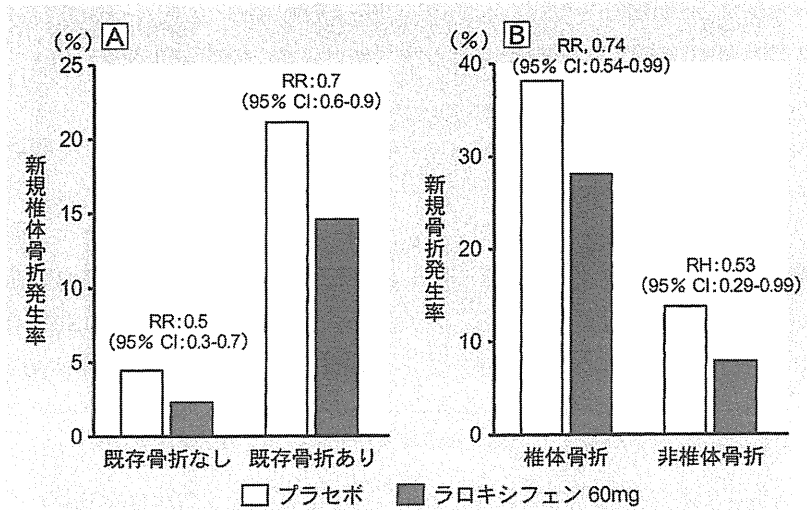


図1 ラロキシフェンの骨折抑制効果

A：既存椎体骨折の有無による新規椎体骨折の発生率

ラロキシフェン 60 mg は既存椎体骨折の有無にかかわらず新規椎体骨折の発生を有意に抑制した。

B：SQ grade 3 を有する症例の椎体と非椎体骨折の発生率

SQ 法の grade 3 の椎体骨折を有する例において、ラロキシフェンは椎体骨折と非椎体骨折を有意に抑制した。

RR : relative risk, RH : relative hazard, CI : confidence interval, SQ : semiquantitative (method)

SQ grade 3 : 椎体前縁, 中央, 後縁のいずれかの高さが 40%以上減少

(文献 1, 2 より引用改変)

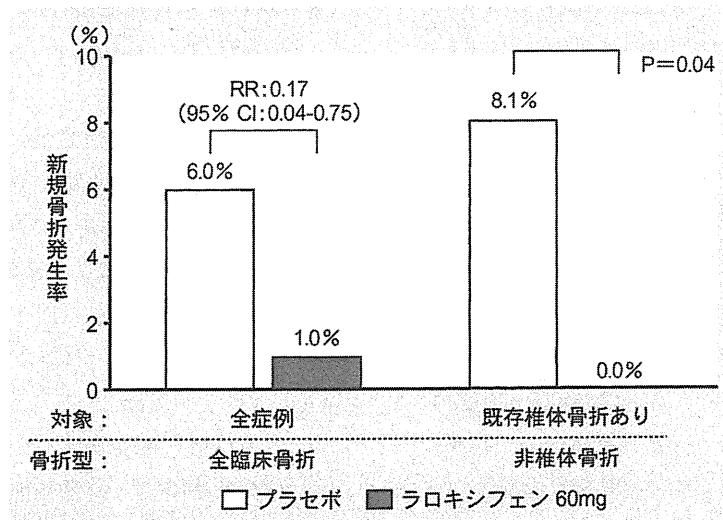


図2 アジア(日本, 中国)におけるラロキシフェンの骨折抑制効果

ラロキシフェンはアジアにおける試験においても新規の全臨床骨折を有意に抑制した。また、既存椎体骨折を有する例においては、非椎体骨折の発生を有意に抑制した。

RR : relative risk

CI : confidence interval

(文献 3 より引用改変)

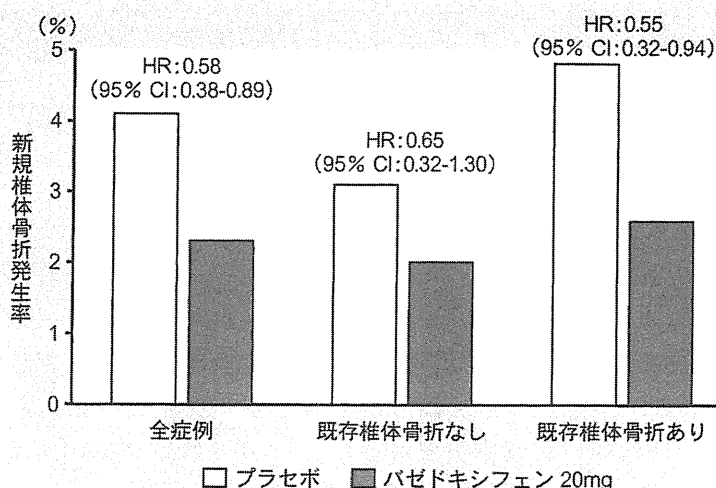


図3 バゼドキシフェンの椎体骨折抑制効果

バゼドキシフェン 20 mg は、全症例、既存椎体骨折を有する例において新規椎体骨折を有意に抑制した。また、既存椎体骨折を有しない例においては骨折発生が減少傾向を示した。

HR : hazard ratio
CI : confidence interval

(文献4より引用改変)

いて、有意ではないものの新規椎体骨折の発生を減少させる傾向がみられた (HR:0.65, 95% CI: 0.32-1.30)。一方、既存椎体骨折を有する群では、有意に新規椎体骨折の発生を低下させた (HR : 0.55, 95% CI : 0.32-0.94) (図3)。また、骨折の高リスク群を対象に非椎体骨折の抑制効果を検討した。高リスク群の定義は、大腿骨頸部骨密度が -3.0 SD 以下、SQ 法で1個以上の moderate (椎体前縁、中央、後縁のいずれかの高さが25~40%以上減少) または severe な椎体骨折を有する例、SQ 法で mild (椎体前縁、中央、後縁のいずれかの高さが20~25%以上減少) な多発性椎体骨折を有する例のいずれかとした。その結果、バゼドキシフェン 20 mg はプラセボと比較して有意に新規非椎体骨折の発生を抑制した (HR:0.50, 95% CI:0.28-0.90, $p = 0.02$)⁴⁾。

DXA による骨密度評価

1. ラロキシフェン

MORE 試験において、ラロキシフェン 60 mg はプラセボと比較して36カ月後に大腿骨頸部骨密度を2.1%、腰椎骨密度を2.6%それぞれ有意に増加させた¹⁾。また、わが国においても、ラロキシフェン 60 mg は24週後には投与開始時と比較して腰椎骨密度を有意に増加させた。その増加率は、24週で3.3%、52週で3.5%であった⁵⁾。

2. バゼドキシフェン

バゼドキシフェン 20 mg は、36カ月後に投与開始時と比較して、腰椎骨密度が2.21%、全大腿骨骨密度が0.27%の増加を示した⁴⁾。わが国の試験においても、バゼドキシフェン 20 mg は腰椎骨密度を24週後から有意に増加させ、104週後には2.43%の増加を示した。また、全股関節、大腿骨頸部、大転子部の骨密度もそれぞれ

1.01%, 1.73%, 1.73%の有意な増加を示した⁶⁾。

画像による骨質評価

1. volumetric QCT (vQCT)

vQCTとは、多数のスライスを構築して海綿骨と皮質骨の骨密度を3次的に評価する方法である。本方法は、通常のDXAによる骨密度測定と比較して、椎体の海綿骨をより選択的に測定できること、血管の石灰化や脊椎の後方成分を除外できることが優れた点とされている⁷⁾。

Genantらは、MORE試験におけるvQCTの解析結果を報告した⁸⁾。第1, 2腰椎を測定し、ラロキシフェン群は60 mgと120 mgを合算して評

価した(プラセボ:21例, ラロキシフェン:38例)。2年間の縦断研究の結果, ラロキシフェンは、海綿骨が含まれる6部位のうち3部位で有意な改善($p < 0.05$)を認めた。すなわち, midintegral, total trabecular, total integral (AP DXA like region)の骨密度が, プラセボ群よりもそれぞれ3.01%, 2.94%, 2.28%の有意な増加を示した。また, 有意差は認められなかったものの, midtrabecular, midintegral (LAT DXAからendplateを除外した部位)がそれぞれプラセボよりも高い値を示した($p < 0.1$)。一方, 通常の2次元の骨密度には両群間に有意な差は認められなかった(図4)。

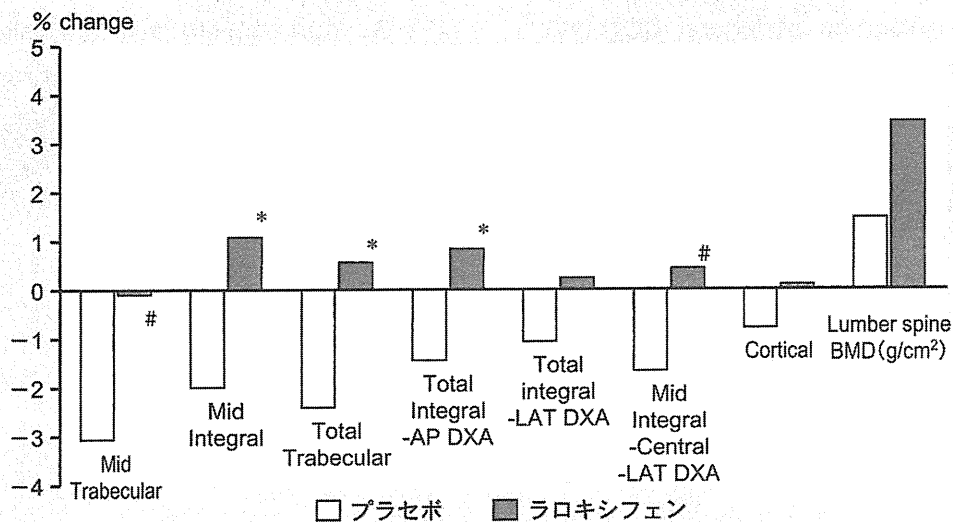


図4 vQCTによるラロキシフェンの治療評価

ラロキシフェンは海綿骨が含まれる6部位のうち3部位で有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。また, 2部位においては改善傾向を認めた ($p < 0.1$)。

vQCT: volumetric quantitative computed tomography

* $p < 0.05$ vs プラセボ

$p < 0.1$ vs プラセボ

(文献8より引用改変)

RR: relative risk (相対危険率), CI: confidence interval (信頼区間)

vQCT: volumetric QCT (海綿骨と皮質骨の骨密度を3次的に評価する方法)

AP DXA: anteroposterior dual X-ray absorptiometry (DXAによる椎体前後像)

LAT DXA: lateral spine dual energy X-ray absorptiometry (DXAによる椎体側面像)

表1 HR-pQCT によるラロキシフェンの治療評価

ラロキシフェンは橈骨と脛骨の trabecular density, cortical density, BV/TV, trabecular number を有意に増加させ、trabecular separation は有意に減少させた。cortical thickness は橈骨で有意に減少したが、脛骨では有意な変化が認められなかった。

	橈骨・変化率(%, /year)	脛骨・変化率(%, /year)
Trabecular density	+ 1.4 *	+ 1.4 *
Cortical density	+ 1.6 *	+ 0.5 *
BV/TV	+ 1.3 *	+ 1.4 *
Trabecular number	+ 1.9 *	+ 2.0 *
Trabecular thickness	- 0.3	- 0.3
Trabecular separation	- 1.7 *	- 1.1 *
Cortical thickness	- 1.2 *	0.0

HR-pQCT : High-resolution peripheral quantitative computed tomography

* p < 0.05

BV/TV : trabecular bone volume to total volume ratio

(文献 11 より引用改変)

2. High-resolution peripheral QCT (HR-pQCT)

HR-pQCT^{脚注}は、従来の QCT による体積骨密度の測定に加え、海綿骨と皮質骨の微細構造 (microarchitecture) を評価できる方法である^{9) 10)}。

Radspieler らは、ラロキシフェンを服用した 23 例の閉経後女性 (平均年齢 64.4 歳) の橈骨と脛骨遠位部を HR-pQCT を用いて評価した¹¹⁾ (表 1)。その結果、ラロキシフェンは橈骨と脛骨の trabecular density, cortical density, BV/TV (trabecular bone volume to total volume ratio), trabecular number (Tb.N) を有意に増加させ、trabecular separation を有意に減少させた。Cortical thickness は橈骨で有意に減少したが、脛骨では有意な変化が見られなかった。この結果から、ラロキシフェンは上下肢骨の海綿骨と皮質骨の骨量を増加させるのに加え、骨の微細構造も有意に改善する効果を有することが示された。

3. HSA (Hip structure analysis)

HSA とは、DXA を用いて大腿骨近位部の骨構造を 3 次元的に評価する方法である。HSA は、通常の診療で測定するときと同じ方法で股関節の骨密度を DXA で測定する。得られた DXA から pixel ごとの骨量を算出し、骨を 3 次元的に再構築する。解析部位は、頸部、転子部、骨幹部の 3 部位である。評価の指標として、骨密度、外径、内径、皮質骨幅、皮質骨面積、曲げ強度 (Section modulus)、座屈比 (Buckling ratio) がある¹²⁾⁻¹⁵⁾。

Uusi-Rasi らは、MORE 試験のうち HSA が可能であった 4,086 例についてその結果を報告した¹⁶⁾。それによると、ラロキシフェン 60 mg はプラセボと比較して頸部、転子部、骨幹部の骨密度、内径、皮質骨幅、皮質骨面積、曲げ強度、座屈比を有意に改善した。

また、わが国においては、著者らがラロキシフェン 60 mg を服用した閉経後骨粗鬆症 198 例

HR-pQCT : High-resolution peripheral QCT (従来の QCT による体積骨密度の測定に加え、海綿骨と皮質骨の微細構造 (microarchitecture) を評価できる方法)

BV/TV : trabecular bone volume to total volume ratio (骨梁と組織量の比), Tb.N : trabecular number (骨梁数)

表2 HSA によるラロキシフェンの治療評価

ラロキシフェンは2年後には治療開始時と比較して、全ての部位で骨密度、皮質骨面積、曲げ強度が有意に改善していた。各指標の増加率を比較すると、全ての部位で皮質骨面積と曲げ強度は骨密度よりも高い改善率を示した。

	頸部	転子部	骨幹部
骨密度	1.27 *	2.55 *	1.80 *
皮質骨面積	2.67 *	4.49 *	3.54 *
外径	1.44 *	1.92 *	1.74 *
曲げ強度	3.90 *	6.60 *	4.74 *
皮質骨幅	1.28	2.78 *	2.08 *
座屈比	0.56	-0.69	0.11

* p < 0.05 vs. baseline

HSA : Hip structure analysis

% change from baseline

(文献 17 より引用改変)

表3 ラロキシフェンとビスホスホネートのHSA 指標の変化の比較

ラロキシフェンのHSA 指標の変化はビスホスホネートにおける変化とほぼ同じ傾向を示していた。

著者, 文献番号		Takada ¹⁷⁾	Takada ¹⁸⁾		Bonnick ¹⁹⁾		Ito ²⁰⁾
薬 剤 (投与量)		ラロキシフェン (60 mg/日)	アレンドロネート (35 mg/週)	リセドロネート (17.5 mg/週)	アレンドロメート (70 mg/週)	リセドロネート (35 mg/週)	ミノドロロン酸 (1 mg/日)
頸部	骨密度	↑	↑	NS	↑	↑	↑
	皮質骨面積	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	外径	↑	NS	NS	↑	↑	NS
	曲げ強度	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	皮質骨幅	NS	↑	↑	↑	↑	↑
	座屈比	NS	NS	NS	↓	NS	↓
転子部	骨密度	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	皮質骨面積	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	外径	↑	NS	NS	NS	NS	NS
	曲げ強度	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	皮質骨幅	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	座屈比	NS	↓	↓	↓	↓	↓
骨幹部	骨密度	↑	NS	↑	↑	↑	↑
	皮質骨面積	↑	↑	↑	↑	NS	↑
	外径	↑	NS	NS	NS	↓	↑
	曲げ強度	↑	↑	↑	↑	NS	↑
	皮質骨幅	↑	↑	↑	↑	↑	↑

NS : not significant

↑ : significant increase from baseline

↓ : significant decrease from baseline

(文献 18 より引用改変)

を対象に HSA を行った¹⁷⁾。その結果、ラロキシフェンは2年後には治療開始時と比較して、全ての部位で骨密度、曲げ強度、皮質骨面積が有意に改善していた(表2)。各指標の増加率を比較すると、全ての部位で曲げ強度と皮質骨面積は骨密度よりも高い改善率を示した。その増加率は、骨密度の増加率に対して皮質骨面積で1.8～2.1倍、骨強度で2.6～3.1倍であった。この結果は、ラロキシフェンは骨密度の増加率は高くないが、骨折を抑制する効果を示すという臨床の報告を支持するものといえる。

このように、ラロキシフェンはHSAの強度指標を有意に改善していることが示された。そこで、同じ骨吸収抑制剤であるビスホスホネート(アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロネート)におけるHSAの報告と比較した(表3)¹⁸⁾⁻²⁰⁾。これらは直接比較ではないものの、ラロキシフェンのHSA指標の変化は、ビスホスホネートの変化とほぼ同じ傾向を示していた。このことは、ラロキシフェンがビスホスホネートと同様に大腿骨近位部の強度を改善する効果があることを示唆するものである。

おわりに

SERMは骨密度の増加が高くないが、骨折の抑制効果を示す。近年のvQCT、HR-pQCT、HSAなどの結果は、ラロキシフェンが椎体のみならず上下肢骨、股関節においても骨質を改善し骨強度を高める効果があることを示すものである。今後のさらなる研究の進歩が期待される。

文 献

- 1) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, 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.
- 2) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al : Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures : results from the MORE trial. *Bone* **33** : 522-532, 2003.
- 3) Nakamura T, Liu JL, Morii, H et al : Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* **24** : 414-418, 2006.
- 4) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al : Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis : results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* **23** : 1923-1934, 2008.
- 5) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al : Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis : results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* **14** : 793-800, 2003.
- 6) Itabashi A, Yoh K, Chines AA, et al : Effects of bazedoxifene on bone mineral density, bone turnover, and safety in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* **26** : 519-529, 2011.
- 7) Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, et al : Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* **30** : 247-250, 2002.
- 8) Genant HK, Lang T, Fuerst T, et al : Treatment with raloxifene for 2 years increases vertebral bone mineral density as measured by volumetric quantitative computed tomography. *Bone* **35** : 1164-1168, 2004.
- 9) Liu XS, Cohen A, Shane E, et al : Bone density, geometry, microstructure, and stiffness :

- Relationships between peripheral and central skeletal sites assessed by DXA, HR-pQCT, and cQCT in premenopausal women. *J Bone Miner Res* **25** : 2229-2238, 2010.
- 10) Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, et al : Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites : A population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* **26** : 50-62, 2011.
 - 11) Radspieler H, Dambacherb MA, Neff M, et al : Raloxifene improves bone-densities and micro architectural parameters (bone quality). *Bone* **44** : S432, 2009.
 - 12) Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, et al : Predicting femoral neck strength from bone mineral data : A Structural approach. *Invest Rad* **25** : 6-18, 1990.
 - 13) Beck TJ : Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int* **S5** : S81-S88, 2003.
 - 14) Takada J, Beck TJ, Iba K, et al : Structural trends in the aging proximal femur in Japanese postmenopausal women. *Bone* **41** : 97-102, 2007.
 - 15) 高田潤一, 射場浩介, 吉崎 隆ほか : 構造解析からみたラロキシフェンの骨質改善効果. *Clinical Calcium* **20** : 355-363, 2010.
 - 16) Uusi-Rasi K, Beck TJ, Semanick LM, et al : Structural effects of raloxifene on the proximal femur : results from the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Osteoporos Int* **17** : 575-586, 2006.
 - 17) Takada J, Miki T, Imanishi Y, et al : Effects of raloxifene treatment on structural geometry of the proximal femur in Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* **28** : 561-567, 2010.
 - 18) Takada J, Katahira G, Iba K, et al : Hip structure analysis of bisphosphonate-treated Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* (Epub ahead).
 - 19) Bonnick SL, Beck TJ, Cosman F, et al : DXA-based hip structural analysis of once-weekly bisphosphonate-treated postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* **20** : 911-921, 2009.
 - 20) Ito M, Sone T, Fukunaga M : Effect of minodronic acid hydrate on hip geometry in Japanese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* **28** : 334-341, 2010.

Course of NTX changes under continuous bisphosphonate treatment in cases of NTX over-reduction due to long-term treatment with bisphosphonates

Kousuke Iba · Junichi Takada · Koichi Sasaki · Takuro Wada · Toshihiko Yamashita

Received: 21 March 2010 / Accepted: 7 September 2010 / Published online: 4 February 2011
© The Japanese Orthopaedic Association 2011

Abstract

Background It has recently been suggested that long-term continuous treatment with bisphosphonates can eventually result in skeletal harm. We reported that the level of urinary cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTX) was over-reduced in 11 of 87 (12.7%) patients receiving long-term therapy with bisphosphonates. In this case, it is inconclusive whether treatment with bisphosphonates should be continued or not after over-reduction of bone resorption markers. In this study, we demonstrated changes in NTX levels in 13 patients who consented to continue treatment with bisphosphonates even after the over-reduction of NTX levels.

Materials and methods We investigated 13 osteoporosis patients who wanted to continue taking bisphosphonates even after an over-reduction of their NTX levels (less than 9.3 nmolBCE/mmol Cr) caused by the long-term treatment had been recognized. We measured NTX and serum alkaline phosphatase (ALP) levels, and lumbar bone mineral density (BMD). Measurements were made at 12, 24 and 36 months before and after the recognition of NTX over-reduction.

Results Mean NTX levels at 42, 36, 24 and 12 months prior to recognition of NTX over-reduction (42.6 ± 38.5 , 31.9 ± 16.4 , 25.0 ± 10.2 and 20.4 ± 9.5 nmolBCE/mmol Cr, respectively) decreased incrementally. In contrast, mean NTX levels at 6, 12, 24 and 36 months

(16.0 ± 4.6 , 19.6 ± 11.9 , 16.8 ± 6.4 and 18.2 ± 5.9 nmolBCE/mmol Cr, respectively) after NTX over-reduction (8.7 ± 0.9 nmolBCE/mmol Cr) returned to within the reference range. Mean ALP levels did not reveal significant change and stayed within the reference range (110–370 IU/l) during the total course of bisphosphonate treatment. Mean BMD values had a tendency to increase throughout the entire period of bisphosphonate treatment.

Conclusion The NTX levels in all 13 cases returned to within the reference range even when bisphosphonate treatment was continued after the over-reduction of NTX levels because of long-term bisphosphonate treatment, and continued treatment was not observed to cause atypical fractures of the femur in any of the patients.

Introduction

There is abundant evidence showing that potent nitrogen-containing bisphosphonates, such as alendronate, risedronate and zoledronic acid, increase bone mineral density (BMD) and prevent osteoporotic fractures, and may even prevent post-fracture mortality [1–4]. Long-term continuous treatment for 10 years with alendronate was shown to preserve the therapeutic effects of increased BMD and reduce the incidence of fractures [5]. In contrast, it was suggested that potent and prolonged suppression of bone remodeling by these agents could eventually result in skeletal harm. Histomorphometric analysis of bone taken from patients receiving long-term alendronate treatment showed changes consistent with severely suppressed bone turnover, suggesting an adynamic bone disorder [6, 7]. There have also been an increasing number of reports that long-term bisphosphonate therapy causes severe suppression of bone turnover (SSBT) that can develop into atypical

K. Iba (✉) · K. Sasaki · T. Wada · T. Yamashita
Department of Orthopaedic Surgery,
Sapporo Medical University School of Medicine,
South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan
e-mail: iba@sapmed.ac.jp

J. Takada
Kitago Orthopaedic Clinic, Sapporo, Japan

fractures, such as low-energy cortical fractures of the femoral diaphysis, or impaired fracture healing [6, 8–12]. However, the diagnosis of SSBT prior to atypical fractures is difficult because bone biopsy for histomorphometric analysis is too invasive for osteoporosis patients with no symptoms. For this reason, most case series studies showed post-fracture conditions, and only a few studies investigated the conditions predicted to result in adverse events, such as atypical fractures due to long-term bisphosphonate treatment.

In practical clinics, we use measurement of a bone resorption marker to evaluate bone turnover in patients with osteoporosis. In contrast, it is difficult to accurately assess histomorphometric bone conditions based on marker values. For example, it is not known whether over-reduction in the bone resorption marker implies over-suppression of bone resorption after long-term bisphosphonate treatment. Recently, we reported that urinary cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTX), a bone resorption marker, was over-reduced in 11 of 87 (12.7%) patients receiving long-term alendronate or risedronate therapy of more than 2 years in duration [13]. However, most of those patients revealed no symptoms and/or no pathological conditions. In this case, it is inconclusive whether treatment with bisphosphonates should be continued or not after over-reduction of bone resorption markers or, additionally, whether the continuous treatment caused the pathological condition when an over-reduction in the marker was observed. Here, we present results showing changes in NTX levels in 13 patients who consented to continued treatment with alendronate or risedronate even after NTX over-reduction due to long-term treatment had been recognized.

Materials and methods

Twenty of 239 primary osteoporosis outpatients attending the clinic of our university hospital were included in this study. The data were retrospectively collected from the 20 patients who satisfied the following criteria: (1) a lumbar spine or hip BMD of less than 2.5 D below the young adult mean of premenopausal Japanese women; (2) a NTX level of less than 9.3 nmol bone collagen equivalent (BCE)/mmol Cr that represented a decrease of 35% from the baseline value, which was defined as an over-reduction in NTX as previously reported [13] (according to the guidelines of the Japanese Osteoporosis Society, the reference range is from 9.3 to 54.3 nmolBCE/mmol Cr [14]); (3) the absence of any illness or other medication that might affect bone mineral metabolism; (4) the absence of clinical fractures for a period of 6 months prior to the start of treatment or over the follow-up period, which was

monitored by plain radiographs of the spine every 6 months; (5) consent to receive treatment with alendronate (5 mg/day or 35 mg/week) or risedronate (2.5 mg/day or 17.5 mg/week) for a period of more than 2 years (average period, 3.1 years; range 2–4 years).

Initially, we informed each patient that her NTX level was less than 9.3 nmolBCE/mmol Cr. In addition, we explained that though there was abundant evidence that bisphosphonates, such as alendronate or risedronate, increase BMD and prevent osteoporotic fractures [1–5], there were nonetheless some reports that potent and prolonged suppression of bone remodeling by these agents could eventually result in skeletal harm. Agreement to continue bisphosphonate treatment was eventually received from 13 of 20 of the patients who had met the inclusion criteria. All 13 patients were women, and the average age was 74.1 ± 7.5 (mean \pm SD; range 63–88). Nine patients were treated with alendronate and four with risedronate. Five of the 13 patients had previously been identified to have an over-reduction in NTX in a previous report [13]. Informed consent was obtained from each patient before enrollment in this study, and the study was approved by the institutional review board of the university.

NTX levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Osteomark (Ostex International, Seattle, WA). Correction for creatinine was measured using second morning void urine samples. NTX and serum total alkaline phosphatase (ALP) levels, and BMD at the lumbar spine (QDR4500; Hologic, Waltham, MA) were measured from the start of bisphosphonate treatment. The NTX level was first recognized to be less than 9.3 nmolBCE/mmol Cr; i.e., NTX was over-reduced, at 0 months (baseline). The measurements at 12, 24, 36 and 42 months before the recognition of NTX over-reduction are indicated as –12, –24, –36 and –42 months, respectively. Measurements were also performed at 6, 12, 24 and 36 months after NTX over-reduction. Any adverse events, such as atypical fractures of the femoral diaphysis attributable to the prolonged administration of bisphosphonates, were noted.

The results were expressed as mean \pm SD and as percent changes from the baseline (0 months) levels of NTX, ALP and BMD. Statistical analysis was performed using Student's *t* test, and a *p* value of less than 0.05 was considered significant.

Results

Table 1 shows the NTX level for each patient during the total course of bisphosphonate treatment. Values returned to the reference range within 2 years of the over-reduction in NTX levels. At –42, –36, –24 and –12 months, which

Table 1 NTX levels in each patient during bisphosphonate treatment

Case	Age	-48	-42	-36	-24	-12	0	6	12	24	36	Drug
1	79			33.2	19	23.3	9.1	19	ND	23.3		Aln
2	88				10.5	ND	8.9	ND	46.3			Aln
3	69			21	25.3	ND	8.8	21.2	15.2	27.1	26.9	Aln
4	73		17.1	ND	ND	24.8	9	ND	25.1	16.2	17.2	Aln
5	78	37.4	ND	ND	ND	15.7	7.7	9.3	8.4	ND	13.8	Aln
6	83			59.1	ND	ND	9.2	16.7	8.9	10.5		Aln
7	77			20.5	15.9	13.2	9.2	13.9	19.5			Aln
8	72		23.7	ND	ND	43.4	6	ND	39.5			Aln
9	63			52.2	37.2	25.1	9	ND	14.3			Aln
10	80			11.5	34.3	16.6	9.2	ND	13.7	9.3		Ris
11	69			33.5	ND	16.2	9.1	ND	18.1	16.2		Ris
12	65			24.4	32.9	11.8	9.2	ND	13.4	14.8		Ris
13	67		86.9	ND	ND	13.6	9	ND	12.9	ND	15	Ris

Duration of bisphosphonate treatment (months)

At 0 months (baseline), the NTX level (nmolBCE/mmol Cr) was first recognized to be less than 9.3 nmolBCE/mmol Cr, i.e., NTX was over-reduced (reference range 9.3–54.3 nmolBCE/mmol Cr)

The measurement at 12, 24, 36, 42 and 48 months before the over-reduction in NTX was indicated as -12, -24, -36, -42 and -48 months, respectively. Measurements were also performed at 6, 12, 24 and 36 months after the over-reduction of NTX

Values in bold font are those at which an over-reduction in NTX levels was first recognized

ND not determined, Aln alendronate, Ris risedronate

represent the course prior to recognition of NTX over-reduction, mean NTX levels [42.6 ± 38.5 ($p = 0.003$), 31.9 ± 16.4 ($p < 0.0001$), 25.0 ± 10.2 ($p < 0.0001$) and 20.4 ± 9.5 ($p < 0.0001$) nmolBCE/mmol Cr, respectively] were significantly higher, although decreasing incrementally, than that at 0 months (baseline), at which time the NTX level was first observed to be less than 9.3 nmolBCE/mmol Cr (over-reduction in NTX). In contrast, mean NTX levels at 0, 6, 12, 24 and 36 months after NTX over-reduction were significantly higher and increasing incrementally, compared with the baseline level (0 month) [8.7 ± 0.9 , 16.0 ± 4.6 ($p = 0.023$), 19.6 ± 11.9 ($p = 0.008$), 16.8 ± 6.4 ($p = 0.034$) and 18.2 ± 5.9 ($p = 0.049$) nmolBCE/mmol Cr, respectively]. Figure 1 shows that the mean percent changes compared to the baseline NTX level at -42, -36, -24, -12, 0, 6, 12, 24 and 36 months were $+416.8 \pm 401.9$, $+209.2 \pm 146.2$, $+175.8 \pm 111.9\%$ and $+110.6 \pm 62.5$, 0, $+80.3 \pm 47.4$, $+136.8 \pm 173.9$, $+85.3 \pm 74.2$ and $+110.7 \pm 64.1\%$, respectively.

Mean ALP levels at -42, -36, -24, -12, 0 (baseline), 6, 12, 24 and 36 months were 200.3 ± 69.0 , 212.0 ± 74.5 , 204.1 ± 61.6 and 186.2 ± 47.2 , 178.4 ± 54.9 , 157.6 ± 62.6 , 190.2 ± 98.9 , 168.0 ± 43.1 and 150.8 ± 18.5 IU/l, respectively. These data were within the reference range (110–370 IU/l) and were not significantly different from the baseline level (0 months, 178.4 ± 54.9 IU/l). Figure 2 shows that the mean percent changes compared with the baseline

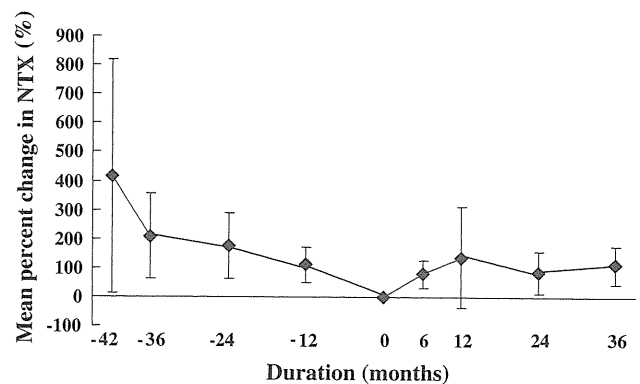


Fig. 1 Mean percent changes compared with the baseline NTX level (0 months). At -42, -36, -24 and -12 months, the mean percent change of NTX levels was significantly higher than at 0 months (baseline) and proceeded to decrease. In contrast, NTX was significantly increased from the baseline level at 6, 12, 24 and 36 months. The baseline level (0 months) was defined as the level at the time that the NTX was first recognized to be less than 9.3 nmolBCE/mmol Cr

ALP value at -42, -36, -24, -12, 6, 12, 24 and 36 months were $+12.9 \pm 29.3$, $+21.6 \pm 29.3$, $+3.0 \pm 13.2\%$ and $+7.7 \pm 10.1$, -3.6 ± 24.2 , $+11.0 \pm 36.8$, -7.3 ± 15.7 and $+2.3 \pm 24.7\%$, respectively.

Mean BMDs at -42, -36, -24, -12, 0 (baseline), 6, 12, 24 and 36 months were 0.541 ± 0.093 , 0.584 ± 0.096 , 0.616 ± 0.042 , 0.621 ± 0.034 , 0.645 ± 0.093 , 0.683 ± 0.087 , 0.664 ± 0.097 , 0.683 ± 0.064 and 0.701 ± 0.121 g/cm², respectively, which shows that there was a tendency

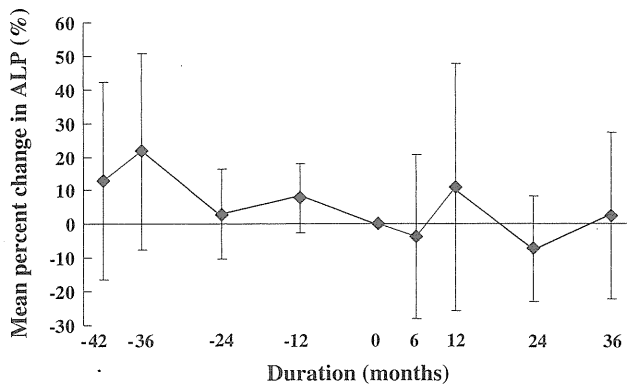


Fig. 2 Mean percent changes from the baseline ALP level. ALP values at -42, -36, -24, -12, 6, 12, 24 and 36 months were not significantly different from the baseline ALP level (0 months)

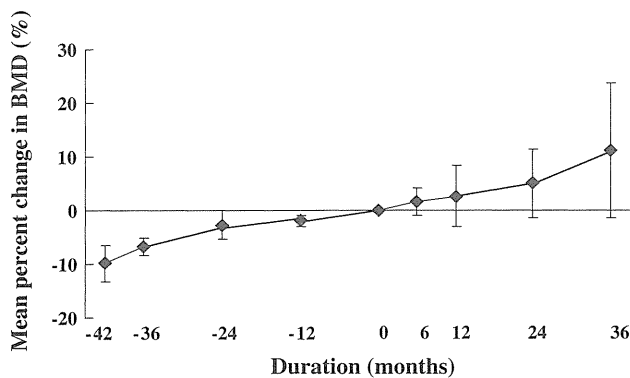


Fig. 3 Mean percent changes from the baseline BMD value. BMD values tended to increase throughout the study period, but the differences were not significant

for values to increase, although the increases were not significant compared with the level at 0 months. Figure 3 shows that the mean percent changes compared with the baseline BMD value (0 months) at -42, -36, -24, -12, 6, 12, 24 and 36 months were -9.9 ± 3.3 , -6.7 ± 1.5 , $-2.7 \pm 2.7\%$ and -1.9 ± 1.0 , $+1.7 \pm 2.6$, $+2.7 \pm 5.7$, $+5.1 \pm 6.5$ and $+11.2 \pm 12.5\%$, respectively.

Discussion

Many case series studies have indicated that long-term treatment with nitrogen-containing bisphosphonates, such as alendronate, can cause atypical fractures associated with SSBT [6, 8–12]. However, which osteoporosis patients receiving long-term bisphosphonate treatment are candidates for the development of SSBT is still unclear. We have noticed that a bone resorption marker was over-reduced in several patients, and previously reported that 11 of 87 patients (12.6%) receiving long-term therapy with alendronate or risedronate revealed an over-reduction in

NTX. In the report, we also showed that the incidence of NTX over-reduction at 1, 2, 3 and 4 years after the start of treatment was 0, 1.1, 11.9 and 4.7%, respectively. We found that there were no correlations among average age, BMD, baseline NTX level, or administration period and high levels of NTX suppression during alendronate or risedronate treatment [13]. However, it is difficult to determine whether a patient with an over-reduction in the bone resorption marker should stop bisphosphonate treatment. These data prompted us to investigate the subsequent course of NTX level after over-reduction in osteoporosis patients when bisphosphonate treatment was continued.

The present study showed that the percent change from the baseline NTX level (the level at which over-reduction was recognized) was +50 to 150% irrespective of the continuous treatment with bisphosphonates, whereas the values were observed to continuously decrease before over-reduction in NTX levels. Furthermore, the NTX level eventually returned to within the reference range (9.3–54.3 nmolBCE/mmol Cr) in all 13 patients. The changes in ALP were generally $\pm 10\%$, and the values remained within the reference range (110–370 IU/l) throughout the entire period of bisphosphonate treatment. In addition, no atypical fractures were observed during the follow-up period after NTX over-reduction. Regarding the return of NTX levels to within the reference range irrespective of bisphosphonate treatment, we speculated that under conditions of prolonged over-suppression of osteoclast function, some feedback signals from osteoblasts stimulated pre-osteoclast or osteoclast function. In all patients, ALP levels remained within the reference range independent of changes in NTX values, which indicates that osteoblast activity was maintained throughout the entire period of bisphosphonate treatment. Thus, this study revealed the transient nature the over-reduction of NTX levels. In addition, NTX is not a direct marker of osteoclast activity, although it is a bone resorption marker used to track the excretion of total bone-derived type I collagen. Therefore, it was considered better to examine changes in other bone metabolic markers, such as pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen, tartrate-resistant acid phosphatase or receptor activator of NF- κ B, or several cytokines related to bone metabolism to assess over-reduction in bone turnover.

Throughout the entire period of bisphosphonate treatment, BMD values continued to increase, although not to a significant degree compared to the baseline BMD value (0 months), regardless of the changes in NTX values. These changes could be based on the inhibitory effect of bisphosphonates on bone resorption and the fact that bone formation activity was maintained even when NTX values returned to within the reference range, because the NTX value still stayed at a low level even within the reference

range, and the ALP value was also stable in the middle of the reference range.

These results indicate that patients with an over-reduction in NTX levels due to long-term bisphosphonate treatment do not reflect pathological conditions such as histomorphometric changes in bone.

Visekruna et al. [10] indicated that biochemical markers of bone turnover in all patients developing SSBT were very low in the premenopausal range; however, they also suggested that additional circumstances (endogenous estrogen) or medication (glucocorticoids, hormone replacement therapy or ralxifene) likely resulted in further suppression of bone turnover beyond the effect of the oral bisphosphonate alone. In addition, they speculated that osteoclast tolerance for pharmacological suppression may vary among individual patients and that, in some cases, combined anti-remodeling therapy may result in skeletal harm. Somford et al. [15] suggested that an imbalance between bone resorption and bone formation at the affected femur rather than excessive suppression of bone turnover might be the mechanism underlying subtrochanteric/diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate. Thus, careful follow-up is required for osteoporosis patients undergoing long-term bisphosphonate treatment, focusing not only on bone turnover findings, but also on the contribution of additional risk factors.

Recently, Abrahamsen et al. [16] reported a large case control study in which no differences were observed in the incidence of subtrochanteric/diaphyseal fractures of the femur between patients with or without alendronate treatment.

In our investigation, the number of patients was small, and the follow-up period after the over-reduction in NTX was relatively short. However, the number of primary osteoporosis patients in our clinic was almost 250, and the incidence of patients with over-reduction of the NTX levels seemed to be less than 10%, as shown in a previous study [13] and again in this study. Thus, there was a limitation to our research because of the small number of suitable patients among our outpatients, and an additional multiple center study is needed to determine the subsequent course of NTX levels after over-reduction in NTX in patients with osteoporosis undergoing continuous treatment with bisphosphonate.

In this report, we have shown that long-term continuous treatment with alendronate or risedronate excessively suppressed NTX levels in 20 of 239 (8.4%) patients. In 13 of these 20 patients, the administration of bisphosphonates was continued in accordance with the patient's wishes. The NTX levels in all 13 cases returned to within the reference range even when treatment was continued, and continued treatment was not observed to cause atypical fractures of the femur in any of the patients.

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests. No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this article.

References

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535–41.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:333–40.
- Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med*. 2006;119(4 Suppl 1):S3–11.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Noore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1861–2.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189–99.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294–301.
- Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006;355:2048–50.
- Kwek EBK, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39:224–31.
- Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008;358:1304–6.
- Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2948–52.
- Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, Watkins M, Civitelli R, Teitelbaum S, Novack D. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int*. 2009;85:37–44.
- Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture—what should be done predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int* 2009 (Epub).
- Iba K, Takada J, Hatakeyama N, Ozasa Y, Wada T, Yamashita T. Changes in urinary NTX levels in patients with primary osteoporosis undergoing long-term bisphosphonate treatment. *J Orthop Sci*. 2008;13:438–41.
- Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K, Miura M. Guideline for the use of biochemical markers of bone