

Point**骨粗鬆症における薬物療法の開始基準**

- 骨粗鬆症における薬物療法の目的は骨折予防である
- 50歳以上の男女で椎体骨折や大腿骨近位部骨折の既往がある場合には、再骨折のリスクが高まっており、鑑別診断・除外診断を行ったうえで、骨粗鬆症の薬物治療を検討する
- まだ脆弱性骨折を起こしていない場合は、骨量測定値や骨折のリスク評価を参考にして薬物治療を検討する

● 文献

- 1) 『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/編, ライフサイエンス出版, 2011
- 2) Fujiwara S et al. : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM). Osteoporos Int, 19 : 429-435, 2008

〈細井孝之〉

Q15

ビスホスホネート製剤の副作用に注意

ビスホスホネート製剤の使い方

ビスホスホネート製剤を胃潰瘍の既往のある症例に使用しようとして指導医から叱責されました。高齢者においてビスホスホネート製剤の使用を避けるべき病態とその副作用について教えてください。

A 骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防であり、骨折発生を抑制することによってADLとQOLの低下を防ぐことです。このため骨粗鬆症治療薬には骨折抑制のエビデンスが求められています。臨床の場では、骨折抑制効果のみならず骨密度の増加効果も薬物治療効果の有力な目安となります。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版¹⁾では、それぞれの薬剤について、骨密度上昇効果、椎体骨折抑制効果、非椎体骨折抑制効果、大腿骨近位部骨折抑制効果に関するエビデンスについて評価され、推奨グレードが提示されました。ビスホスホネート製剤、特に分子内に窒素を含む第2世代以降のものについては高い評価が下されており、今日骨粗鬆症治療薬の第一線にあると言えます。

ビスホスホネート製剤の内服薬としては現在、エチドロロン酸（ガイドロネル[®]）、アレンドロン酸（フォサマック[®]、ボナロン[®]、その他）、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）、ミノドロロン酸（リカルボン[®]、ボノテオ[®]）などがあり、骨粗鬆症治療に用いられます。フォサマック[®]とボナロン[®]は第2世代、ベネット[®]、アクトネル[®]、リカルボン[®]、ボノテオ[®]は第3世代と呼ばれます。第1世代のガイドロネル[®]は骨粗鬆症にはあまり使われなくなりました。それぞれ服用間隔が異なる剤型があるので注意が必要です。

また、悪性腫瘍による高カルシウム血症などに用いられる静注薬としてパミドロロン酸（アレディア[®]）、アレンドロン酸（テイロック[®]）、ゾレドロロン酸（ゾメタ[®]）などがあります。

用法については、当初、一日一回服用するタイプのみでしたが、現在では一週間に一度服用するタイプが主流になり、さらに最近は4週に一度服用すればよいものも実用化され、利便性が高まってきました。ただし、い

くつかの注意点があります。

●ビスホスホネート製剤の使い方

まず、きちんと服用できることが必要です。ビスホスホネート製剤は朝食の30分以上前に十分な量の水か白湯でしっかりと飲み込み、その後30分は横にならないということが守られなければなりません。ADLが低下している場合、認知症などでこのような服薬行為ができない場合には処方してはいけません。

副作用のなかで、頻度が比較的高いのは上部消化管障害です。上記のような服薬方法を遵守することは副作用予防にもつながります。ただ、**食道潰瘍、逆流性食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍**など上部消化管疾患について治療中の場合は処方を避けるべきです。また、誤嚥などの嚥下障害がある場合には処方すべきではありません。誤嚥がない場合でも、認知症などによる行動異常として、口腔内に薬剤をとどめる傾向がある場合にも処方を控えるか、服用後に口腔内に薬剤が残留していないことの確認が必要です。

上部消化管について現在治療中の疾患はないものの、それらの既往がある場合にも処方を避けることが望ましいが、**止むを得ず処方する場合は十分な観察と必要に応じた胃粘膜保護剤や胃酸分泌抑制剤の使用も考慮します。**

頻度は低いものの、難治性の副作用が**ビスホスホネート関連顎骨壊死**です。この病態の本質は顎骨の骨髄炎であり、感染症であると考えられています。ビスホスホネート製剤を使用していなくても発症することが知られていますが、特にビスホスホネート製剤を経静脈的に使用した場合に頻度が高まります。現在わが国においては骨粗鬆症の治療を目的として経静脈的にビスホスホネート製剤を使用することはありませんが、骨粗鬆症治療を目的として、経口的にビスホスホネート製剤を使用した場合に非使用者に比べて頻度が上昇する可能性があります。

ただ、ビスホスホネート製剤に関連した顎骨壊死の発症については、いくつかの重要な危険因子が判明していますので、これらの危険因子がある場合はビスホスホネート製剤を処方しないか、危険因子を除去してから本

製剤を処方することによって多くの場合顎骨壊死の発症を防ぐことができると考えられます。この危険因子とは、侵襲的歯科治療、飲酒・喫煙、糖尿病、ステロイド使用、肥満、抗がん剤使用、口腔内衛生不良です。特に侵襲的歯科治療と口腔内衛生不良については医療面接と口腔内の診察で確認します。

正確な頻度については今後の調査・研究の成果を待たなければなりません。が、ビスホスホネート製剤に関連すると思われる稀な副作用に、非定型大腿骨骨幹骨折があります。これは、文字通り大腿骨の骨幹部の骨折ですが、前兆としてその部位の痛みやX線写真上の皮質の肥厚化が認められることがあります。長期にビスホスホネート製剤を使用する場合には念のために注意を払うとよいでしょう。

Point

ビスホスホネート製剤使用の注意点

- ビスホスホネート製剤を使用する場合は正しい服用方法を遵守する
- 上部消化管に問題がある場合は特に慎重に対処する
- ビスホスホネート製剤による稀な副作用に顎骨壊死がある。危険因子を把握し、予防を心がける

● 文献

- 1) 『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/編, ライフサイエンス出版, 2011

〈細井孝之〉

Q16

骨粗鬆症治療薬の併用は効果ある？

骨粗鬆症治療薬の併用

高齢者においてビスホスホネート製剤、活性型ビタミンD₃薬、カルシトニン製剤、ビタミンK₂薬などの骨粗鬆症治療薬を複数使用することの意義とエビデンスについて教えてください。

骨粗鬆症治療薬は単剤で使用することを前提として開発されたものであり、原則としては単剤で用いられるべきものです。しかしながら臨床の現場では、異なる作用機序をもった薬剤を併用することによって相乗効果または相加効果を狙ってみたい状況が出てくることは当然です。ところが骨折抑制をアウトカムとしたエビデンスは乏しく、大きな課題となっています。一方、骨吸収抑制作用をもつ薬剤同士を併用することや、骨吸収抑制作用をもつ薬剤と骨形成促進作用の併用は勧められません。

活性型ビタミンD₃薬はわが国の骨粗鬆症診療において汎用され、単剤で用いられるのみならずビスホスホネート製剤との併用もよく行われています。ビタミンD欠乏状態は多くの高齢者で認められ、易転倒性を含めた虚弱の要因としても重要であることが知られています。そのため骨吸収抑制を介して骨強度を向上させるビスホスホネート製剤との併用による効果には期待される面もありますが、先に述べたようにエビデンスに欠けていました。

そこで、日本骨粗鬆症学会の下部組織であるA-TOP研究会で行われた医師主導型臨床研究の一つとして、高齢者の骨粗鬆症薬物治療におけるビスホスホネート製剤の一つであるアレンドロン酸と活性型ビタミンD₃薬を併用することの意義が検討されました¹⁾。この研究はJOINT-02と呼ばれる研究であり、閉経後骨粗鬆症患者のうち、A-TOPリスクファクター（骨密度のTスコア<3.0、既存骨折、骨代謝回転マーカー高値）のうち一つ以上をもつ者が対象者とされました。対象者（平均年齢は約76歳）は無作為にアレンドロン酸（5 mg/日）単独群（単独群）とアレンドロン酸（5 mg/日）と活性型ビタミンD₃薬アルファカルシドール（1 μg/日）併用群（併用群）の2群に振り分けられ、脊椎椎体骨折の発生率をプライマリーエンドポイントとして2年間の観察が行われました。さらに、非椎体骨折お

よびQOLに対する影響についても検討されました。

試験終了時の新規脊椎圧迫骨折発生頻度について症例を層別せずに比較した場合には、両群間で統計的な有意差を認めませんでした。ベースラインでの脊椎変形がより強い場合や複数の骨折を有する症例では、単独群に比して併用群での新規脊椎圧迫骨折発生頻度は有意に低いことが観察されました。また、非椎体骨のうち荷重骨における新規骨折発生率は併用群で有意に低下していました。このようにアレンドロン酸（フォサマック[®]、ボナロン[®]、その他）と活性型ビタミンD₃薬（ワンアルファ[®]、アルファロール[®]）の併用はより重症な骨粗鬆症の治療に有用であることが示唆されています。現在、A-TOP研究会では、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）単独とリセドロン酸にビタミンK₂薬〔メナテトレノン（グラケー[®]）〕を併用した場合について、椎体骨折等をアウトカムとした医師主導型研究を進行させています。

このように、骨粗鬆症治療薬の併用についてはやっとエビデンスが出てきたところです。一方、骨粗鬆症治療薬を使用する際に非薬物療法として「栄養療法」を行うことはすべての患者について必要です。栄養療法の基本は食事内容の改善によって食物から骨代謝に重要な栄養素、特にカルシウム、ビタミンD、ビタミンKを摂れるように指導することです。しかし、栄養素が食物から摂れない場合にはサプリメントの利用を考え、適正な使用方法をお伝えすべきでしょう。

Point

骨粗鬆症治療薬の併用のポイント

- 骨粗鬆症治療薬の併用についてはまだエビデンスが不足している
- 椎体骨折が複数ある場合や高度の変形を伴う椎体骨折がある場合に、アレンドロン酸にアルファカルシドールを併用することの有用性については医師主導型臨床研究でエビデンスが得られた

◎ 文献

- 1) Orimo H et al. ; A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group : Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. Curr Med Res Opin, 27 : 1273-1284, 2011

〈細井孝之〉

第4章 ロコモティブシンドロームと 遺伝子多型性

細井 孝之*

1. はじめに

ロコモティブシンドロームは加齢に伴う骨、関節、筋肉、そしてそれらを制御する神経システムの機能低下によって総合的にもたらされるものである。加齢に伴う身体の様々な変化は、運動器に限らず、いずれの臓器・器官においても個人差が大きいことが特徴である。この個人差をもたらす要因は大きく遺伝的素因と生活習慣因子に分けることができるが、両者とも複数のものから構成される。このうち、遺伝的素因の解析は、まれな疾患の原因遺伝子の探求から推進されることもあるが、遺伝子の個人差、つまり遺伝子多型性の解析を集団についてよく実施されてきた。これまで、ロコモティブシンドロームの全体像を目的とした（従属変数とした）遺伝的素因の探求、あるいは遺伝子多型性を用いた検討はなされていないと思われる。ここでは、ロコモティブシンドロームの一部を形成する骨粗鬆症に関する遺伝的素因の検討について、遺伝子多型性を用いた連関解析について述べる。

2. 骨粗鬆症における遺伝的要因とその探索

骨粗鬆症の発症には、複数の生活習慣に関連する因子として遺伝的素因が関わっており、骨粗鬆症は多因子遺伝病の一つと考えられている。骨粗鬆症に対する危険因子（表4-1）として「家族歴」が、骨粗鬆症性骨折の危険因子としても「両親いずれかに大腿骨近位部骨折の既往があること」が挙げられる¹⁾。

* 国立長寿医療研究センター

これらは骨粗鬆症発症において遺伝的素因が存在することを反映している。骨粗鬆症は骨強度の低下をきたす全身的な疾患として定義され、骨密度とともに、「骨質」も重要な因子としてとらえられているものの²⁾、やはり、病態の基盤は骨密度の病的な減少である。骨密度の遺伝性 (heritability) は母娘のペアを用いた研究では、前腕骨骨密度のheritabilityは72%³⁾、大腿骨近位部骨密度については67%とも推定されている⁴⁾。一方、骨粗鬆症の合併症である骨折は骨密度と別の遺伝的素因が関連していることも示唆されている⁵⁾。

骨粗鬆症の発症には遺伝的素因と生活習慣因子のそれぞれが複数関わっており、本症は多因子疾患の一つである。多因子疾患における原因遺伝子の同定には候補遺伝子の多型性を用いた連鎖解析が用いられてきた。候補遺伝子を選定するにはいくつかの方法がある。骨代謝に関連する遺伝子を候補遺伝子として取り上げていくことが本来の候補遺伝子アプローチである。一方、家系を用いた連鎖解析で遺伝子の領域を絞り込み、その範囲にある遺伝子を骨代謝の面から検討して、さらなる検討ステップに持っていく作業もある意味では候補遺伝子絞り込みのプロセスであるともいえよう (図4-1)。

これまで骨代謝に関連することが知られているサイトカイン、ホルモンやそれらの受容体、細胞内情報伝達物質などをコードする遺伝子を候補遺伝子として取り上げ、それらの遺伝子内部または近傍にある遺伝子多型性と骨密度や骨折発生との関連を非血縁集団について統計学的に解析する連鎖解析が多くなされてきた。遺伝子多型の中では、single nucleotide polymorphisms (SNPs) が最もよく用いられてきた (図4-2)。なかでも、regulatory SNP (rSNP) と coding SNP (cSNP) は生物学的多様性に直接結びつく可能性がある。

これまで多数の候補遺伝子が検討され報告されてきた。それらは、核内受容体、ホルモン、サイトカインなど様々な物質に関する検討であり、骨代謝との関連が想定されるほとんどの物質が網羅されてきたといってもよからう (表4-2)⁶⁾。しかしながら、結果の再現性に乏しいことやそれぞれの多型性の骨密度決定における寄与度が低いこと、生物学的意義が不明である多型性がほとんどあること、生活習慣因子などの交絡が無視できないことなど課題は多い⁷⁾。

表4-1 骨粗鬆症の危険因子

除去しえない危険因子	除去しうる危険因子
加 齢	カルシウム不足
性 (女性)	ビタミンD不足
人 種	ビタミンK不足
(白人 > 黒人)	リンの過剰摂取
家 族 歴	食塩の過剰摂取
遅 い 初 潮	極端な食事制限 (ダイエット)
早 期 閉 経	運 動 不 足
過 去 の 骨 折	日 照 不 足
	喫 煙
	過 度 の 飲 酒
	多 量 の コー ヒー

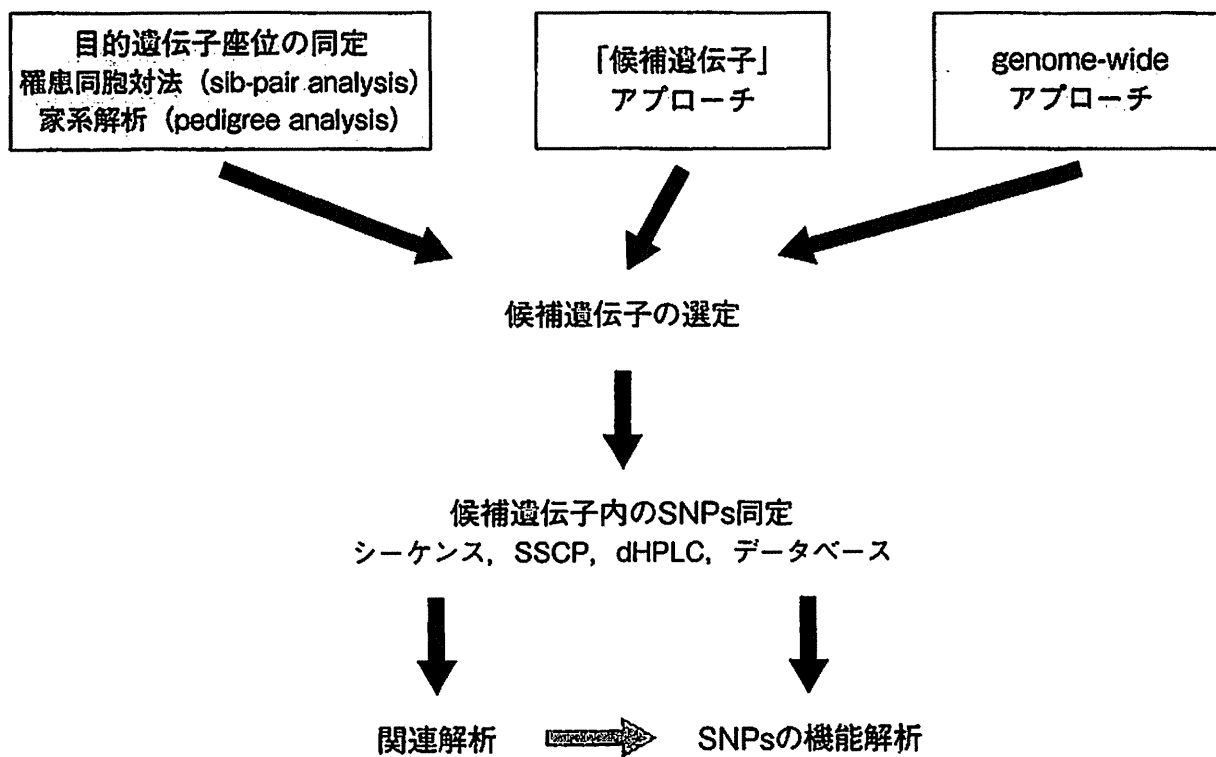


図4-1 多因子遺伝疾患における原因遺伝子同定のストラテジー

一方、ゲノム全体について充実してきた多型性情報、特にSNPsの情報をもとに骨密度と相関する遺伝子を探求する手法、つまり genome-wide association study (GWAS) による検討も進められ、成果が得られてきた (表4-3)⁶⁾。

表4-2 骨密度 (BMD) に関する候補遺伝子

核内受容体および関連分子	インターロイキン1 β
ビタミンD受容体	インターロイキン10
エストロゲン受容体 α	TNF- α
エストロゲン受容体 β	TNF- α 受容体
アンドロゲン受容体	Smad 6
グルココルチコイド受容体	TGF β 受容体3
ペルオキシソーム活性化受容体	アディポネクチン
核内受容体コアクチベーター3	ミオスタチン
ER α コファクター網膜芽細胞腫相互作用	
亜鉛フィンガータンパク質	ホルモンおよび関連分子
	カルシトニン
コラーゲンおよびその他の	カルシトニン受容体
マリトリクスタンパク質	甲状腺ホルモン受容体
タイプIコラーゲン α 1	甲状腺刺激ホルモン受容体
タイプIコラーゲン α 2	カルシウム感知受容体
オステオカルシン	副甲状腺ホルモン
マリトリクスGlaタンパク質	副甲状腺ホルモン/副甲状腺ホルモン様
α 2-HS糖タンパク質	ペプチド受容体
	ドーパミンD ₄ 受容体
RANKL/RANK システム	プレプロニューロペプチドY
RANKL (核内受容体活性化因子- κ Bリガンド)	成長ホルモン
RANK (核内受容体活性化因子- κ B)	成長ホルモン受容体
オステオネクチン (SPARC)	プロオピオメラノコルチン
	カンナビノイド受容体タイプ2
サイトカインおよび関連分子	レプチン受容体
形質転換成長因子 β 1	β 3アドレナリン作動性受容体
インスリン様成長因子1	ビタミンD結合タンパク質
TNF- α	性ホルモン結合グロブリン
TNFRSF1B	
TNFRSF11B	酵素
TNF受容体会合因子6	アデニル酸シクラーゼ
骨形成タンパク質-2	メチレントトラヒドロ葉酸還元酵素
骨形成タンパク質-4	メチオニン合成酵素
LTBP3	カタラーゼ
インターロイキン6	ファルネシルニリン酸合成酵素
インターロイキン1	ファルネシルピロリン酸合成酵素
インターロイキン1受容体拮抗物質	FMS-関連チロシンキナーゼ
	アロマターゼ

p450	Cdx-2
炭酸脱水酵素	cyclin D1
アンギオテンシン変換酵素	CD38
CYP1A1	
CYP1B1	LRPsおよびwntシグナル
CYP3A7	LRP5
CYP3A4*18	LRP6
CYP17	WISP 1
CYT19	FZD 1
COMT	多様なwnt経路遺伝子
eNOS	SOST
GGCX	
ウロキナーゼ	細胞表面分子
PAI-1	ダッフィ抗原受容体
ALDH2	toll様受容体
下垂体グルタミルシクラーゼ	GALR3 受容体
ホスホジエステラーゼ	CCドメイン受容体
組織非特異的アルカリホスファターゼ	CD38
CYP1A1	CD40
ALOX15	CLCN7 (塩素イオンチャネル)
ALOX12	破骨細胞関連受容体
ラクターゼ	血管プロトンポンプ
パラオキシナーゼ	プリン作動性 P2RX7受容体
プロコラーゲン・リジン-2-	セマホリン7
オキソグルタル酸-5-ジオキシゲナーゼ	
Rho GTPアーゼ-Rho REF	転写因子
WRN (ウェルナー症候群原因遺伝子産物)	RUNX2/CBRA1
基質メタロプロテアーゼ-1	小眼球症関連転写因子
カテプシンK	フォークヘッドボックスC2
成熟メタロプロテアーゼ-9	
アミノレブリン酸脱水素酵素	その他
ウリジンニリン酸グルクロニル転換酵素	ペリリピン

細胞周期関連分子

p57

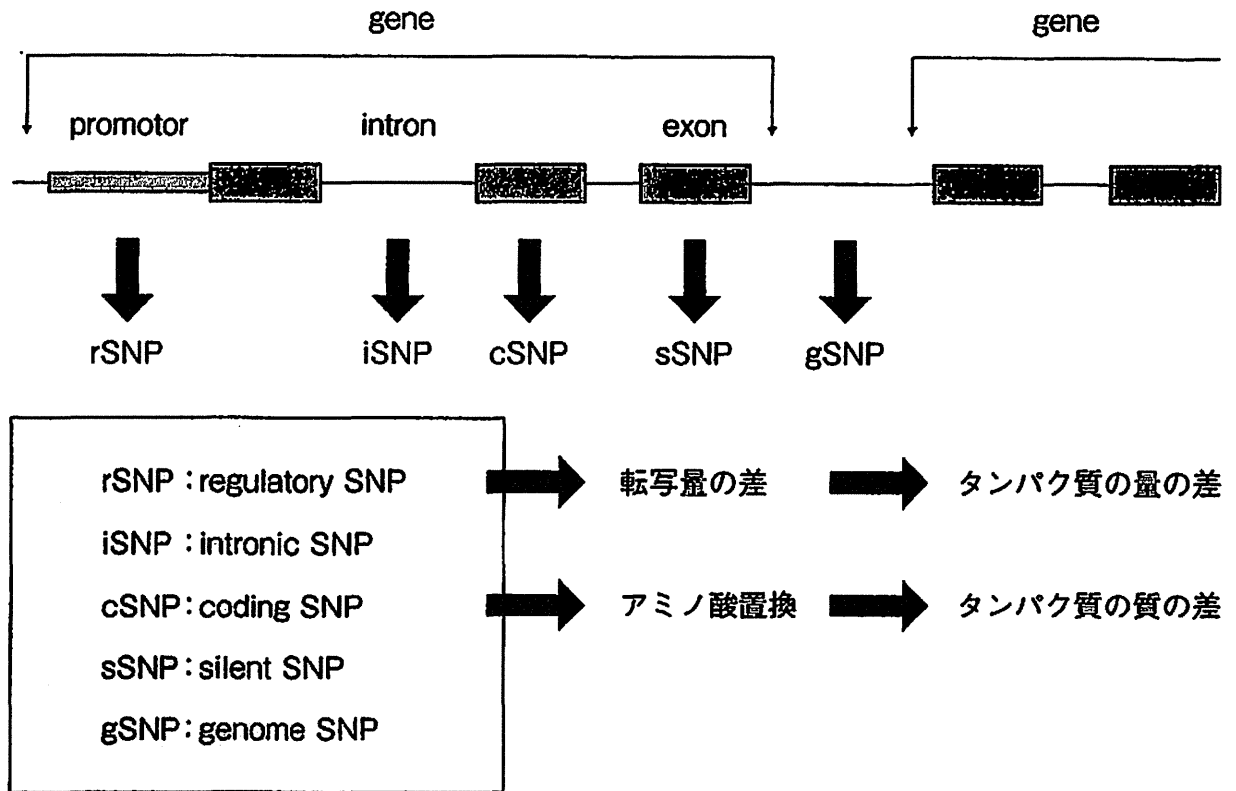


図4-2 一塩基多型性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) の分類

表4-3 genome-wide association studyによる候補遺伝子

遺伝子	染色体
ADAMTS18 (メタロペプチダーゼおよびトロンボスポンジン タイプ1 motif, 18)	16q23
TGFBR3 (形質転換成長因子β受容体Ⅲ)	1p33-32
TNFRSF11B (腫瘍壊死因子スーパーファミリー, メンバー11b, オステオプロテゲリン)	8q24
LRP5 (リポタンパク質受容体関連タンパク質5)	11q13.4
核内受容体活性化因子-κBリガンド (RANKL)	13q14
オステオプロテゲリン (OPG)	8q24
エストロゲン受容体1遺伝子 (ESR1)	6q25.1
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有 40遺伝子 (ZBTB40)	1q36
主要組織適合遺伝子複合体領域	6q21

文献6) より改変

3. Wntシグナル系遺伝子と骨代謝および生活習慣病との関連

骨系統疾患の原因遺伝子に関する研究から見いだされた骨粗鬆症関連遺伝子の一つとして骨粗鬆症・偽グリオーマ症候群 (osteoporosis-pseudoglioma syndrome, OPPG) の原因遺伝子がある⁸⁾。その原因遺伝子として同定されたLRP5遺伝子における別の変異が、骨粗鬆症とは逆の病態である高骨密度を引き起こすことが明らかにされた⁹⁾。この遺伝子が存在する座位は連鎖解析によって高骨密度に関連する遺伝子が存在する座位として認識された座位の一つに一致していた。

LRP5が属するlipoprotein receptor-related protein familyは細胞表面に存在し、脂質代謝、レチノイドの取り込み、神経細胞の移動など、様々な生物学的プロセスに関わっている。このファミリーに属する遺伝子の半数にアポリポタンパク質Eが結合する¹⁰⁾。LRP5の重要な機能の一つは、Wntタンパク質のシグナル伝達調節である。Wntタンパク質が、細胞膜上に埋め込まれているfrizzledタンパク質を介して細胞内シグナルを伝達するためにはLRP5の存在が必要とされている。LRP5は骨以外の組織でも発現されていることが確認されているが、その変異が骨芽細胞におけるWntシグナルを伝えなくすることが、骨芽細胞の機能低下に結びつき、病的骨密度減少を含むOPPGがもたらされると考えられる。

常染色体性優性遺伝子形式を持つ高骨密度者を有する家系について連鎖解析が行われ、この遺伝子の別の変異が骨粗鬆症の病態とは逆の高骨密度を生じることが判明した。これらの高骨密度を有する者すべてが口腔内外骨症 (torus palatinus) を持っている⁹⁾。さらにこの変異を持つLRP5タンパク質はそのアンタゴニストであるDickkopf (DKK) ファミリーのタンパク質によってコントロールされなくなり、この変異によってWntによる骨形成シグナルが増強されることが想定されている。

LRP5遺伝子が骨密度決定における主要効果遺伝子の一つであることが示唆

され、さらにこの遺伝子における多様性が、一般集団における骨密度の個人差に寄与していることがいくつかのグループによって報告された。すなわち、LRP5 遺伝子の多型性と骨密度との間には遺伝統計学的に有意な相関が認められた¹¹⁾。このことは複数の報告でも再現性の高い結果として示されている¹²⁾。一方、高骨密度をきたすLRP5 遺伝子の変異を持つ者がすべて口腔内外骨症を有していた。筆者らは非血縁集団において、口腔内外骨症を有する者は対照に比較して、骨密度が高いことを観察している¹³⁾。

このようにLRP5/6は骨代謝において重要な役割を果たすことが明らかになってきたが、さらに生活習慣病との関連が注目されている。すなわちLRP6の遺伝子変異が肥満を伴わないメタボリックシンドロームや冠動脈疾患の早期発症と関連すること¹⁴⁾が報告されている。また、LRP5の遺伝子変異で、糖代謝異常と低骨密度が併存することが観察されるなど¹⁵⁾、骨代謝と生活習慣病の病態を遺伝子レベルで結びつける知見も集積してきた。

4. ホモシステイン関連遺伝子について

生活習慣病に関連する遺伝子の中には骨粗鬆症の原因遺伝子としても注目されているものがある。その一例がメチオニン代謝に関わるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) である。この遺伝子多型のうち酵素活性が低いものを持つ者の血中ホモシステイン濃度は高く、動脈硬化のリスクが上昇することが知られている¹⁶⁾。一方、同じ多型は低骨密度とは独立して骨折リスクを上昇させるため、骨質劣化の原因遺伝子の一つとして注目されてる¹⁷⁾。これらのことは、生活習慣病と骨粗鬆症の遺伝的素因や病態に共通の基盤が存在することを示すものであり、共通の介入手段が両方の疾患における予防や治療に有効性を発揮する可能性を示唆している。

5. 今後の課題と展望

genome-wide スクリーニングの成果により骨折発症リスクや低骨密度と関連する遺伝子群がさらに整理されると思われるが、それぞれの寄与度は高くないものと考えられる。しかしながら、生活習慣病と骨折リスクとの両方に関与している遺伝子群が存在することも示唆されており、共有する病態の研究や、新たな予防法や治療法を開発するための突破口につながる期待が持たれる。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，ライフサイエンス出版。
- 2) NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001 ; 285 ; 785 – 795.
- 3) Nguyen T. V., Eisman J. A. : Genetics of fracture : challenges and opportunities. J Bone Miner Res 2000 ; 15 ; 1253 – 1256.
- 4) Aerssens J., Dequeker J., Peeters J. et al : Polymorphisms of the VDR, ER and COLIA 1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. Osteoporosis Int 2000 ; 11 ; 583 – 591.
- 5) Andrew. T., Antoniadou. L., Scurrah K. J. et al : Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. J Bone Miner Res 2005 ; 20 ; 67 – 74.
- 6) Hosoi T. : Genetic aspects of osteoporosis. J Bone Miner Metab 2010 ; 28 ; 601 – 607.
- 7) Uitterlinden A. G., Fang Y., Bergink A. P. et al : The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. Mol Cell Endocrinol 2002 ; 197 ; 15 – 21.
- 8) Gong Y., Slee R. B., Fukui N. et al : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001 ; 16 ; 107 ; 513 – 523.
- 9) Boyden L. M., Mao J., Belsky J. et al : High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 2002 ; 16 ; 346 : 1513 – 1521.
- 10) Kim D. H., Inagaki Y., Suzuki T. et al : A new low density lipoprotein receptor related protein, LRP 5, is expressed in hepatocytes and adrenal cortex, and recognizes apolipoprotein. E J Biochem (Tokyo) 1998 ; 124 ; 1072 – 1076.

- 11) Urano T., Shiraki M., Ezura Y. et al : Association of a single-nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 2004 ; 22 ; 341 – 345.
- 12) Koay M., Brown M. A. : Genetic disorders of the LRP 5-Wnt signalling pathway affecting the skeleton. *Trends Mol Med* 2005 ; 11 ; 129 – 137.
- 13) Hosoi T., Yoda T., Yamaguchi M. et al : Elderly women with oral exostoses had higher bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 2003 ; 21 ; 120 – 122.
- 14) Mani A., Radhakrishnan J., Wang H. et al : LRP 6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007 ; 315 ; 1278 – 1282.
- 15) Saarinen A., Saukkonen T., Kivela T. et al : Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP 5) mutations and osteoporosis, impaired glucose metabolism and hypercholesterolaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 72 ; 481 – 488.
- 16) Morita H., Kurihara H., Tsubaki S. et al : Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18 ; 1465 – 1469.
- 17) Shiraki M., Urano T., Kuroda T. et al : The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fracture. *J Bone Miner Metab* 2008 ; 26 ; 595 – 602.

VI 骨粗鬆症の治療

2. 骨粗鬆症の治療薬

6) その他(カルシトニン, ビタミンK, イプリフラボン)

1 カルシトニン

1. 骨粗鬆症の病態とカルシトニン

カルシトニンは甲状腺のC細胞から分泌される蛋白質性のホルモンであり、その受容体を有する破骨細胞に働き、骨吸収を強力に抑制する。一方、カルシトニンノックアウトマウスの骨量は対照マウスの骨量よりも増加していることが報告されている¹⁾。このことは、内因性カルシトニンの骨代謝における役割は、単に骨吸収を抑制することによる骨量の調節のみではないことを示唆する。また、カルシウム負荷実験において、反応性にカルシトニンが分泌されることや²⁾、甲状腺摘出後の無甲状腺者におけるカルシウム負荷による血清カルシウムの正常化が健常人よりも遅延すること³⁾などから、哺乳類におけるカルシトニンの主要な役割は体内環境を高カルシウム状態にさらさないことにあると考えられている。カルシウム負荷時のカルシトニン分泌は加齢に伴って減少することや、男性に比して女性の分泌能が低いことも示されており²⁾、カルシトニンは加齢に伴う骨代謝の変化や骨代謝における性差を決定する因子の1つとして、重要な役割を果たしているといえよう。

カルシウム調節に対するカルシトニンの作用は、あくまでも内因性カルシトニンによるいわば生理的濃度の範囲内での作用であり、健常人の内因性カルシトニンの血清濃度は0.22～0.5 pg/mL

とされている^{4,5)}。

わが国で用いられるカルシトニン薬の1つであるエルカトニンを20単位筋肉内注射すると、血中濃度のピークは約30分後に得られ、30 pg/mL程度に上昇した⁶⁾。この濃度は生理的濃度を大きく上回っており、薬理的な濃度に達しているといえよう。この領域のカルシトニン濃度を、エルカトニンまたはサケカルシトニンとして *in vitro* の破骨細胞培養系に加えると、骨吸収はほとんど抑制される⁴⁾。近年、わが国における骨折予防試験⁷⁾では、20単位/日に対して「対照」として用いられた2.5単位/日によって得られる血中濃度でも、破骨細胞の骨吸収は約半分になると推定されている。

骨粗鬆症の診療において、カルシトニンは疼痛管理に有用であり、生活の質 (QOL: quality of life) 向上に寄与している。カルシトニンの疼痛抑制作用のメカニズムは未だ解明されていないが、セロトニン神経系を介して疼痛抑制機能を発揮していることが作用機序の1つとして提示されている⁸⁾。

2. 骨粗鬆症治療におけるカルシトニン薬の位置づけと 実地診療における活用

骨粗鬆症治療の最終目標は骨折の予防であり、骨粗鬆症治療薬には骨折予防のエビデンスが求められている。骨量の増加は骨折予防効果に対してサロゲートエンドポイントとして捉えられ、わが国においても骨量増加効果についてはいくつかの報告がある^{9,10)}が、骨折予防に関するデータは少ない。

骨折と骨密度の両方をエンドポイントとしたわが国における前向き研究報告がある⁷⁾。この研究は、エルカトニン20単位に対して対照として低用量のエルカトニン(2.5単位)を用いた二重盲検試験である。それぞれ週に一度筋肉内注射され、期間は3年間であった。この試験では両群とも二重エネルギーX線吸収測定法(DXA: dual-energy X-ray absorptiometry)で測定された腰椎骨密度は上昇傾向にあり(図)、対象が高齢者であることを考えると、骨量に対する効果は両群で認められたと考えられるかもしれない。また、骨折抑制効果については両群間に有意な差を証明す

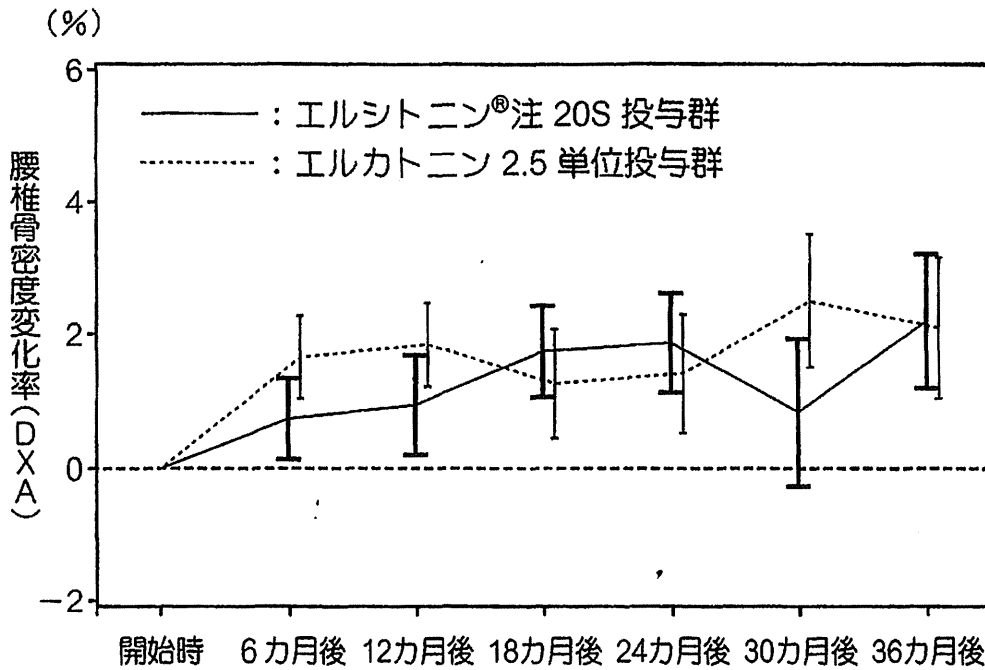


図 カルシトニン薬による腰椎骨密度の変化

2用量のカルシトニン薬が比較されたが、変化率に有意差は認められなかった。

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギー X線吸収測定法)

(文献7より引用改変)

ることはできず、結論が得られなかった。このため、わが国においてカルシトニン薬を、骨折抑制を目的として用いていくためにはさらなる検証が必要となった。

一方、この試験で「対照」として用いられた2.5単位のエルカトニンが、カルシトニンとして生理的濃度以上の作用を骨吸収系に及ぼしていた可能性があることは前項で述べたとおりである。また、変形性脊椎症などによるバイアスがかかる可能性も否定はできない高齢者の集団ではあるが、腰椎骨密度の増加が両群で認められたことは、今後もし本試験に関する再検討をする場合には、2.5単位ではなく、完全なプラセボを用いなければならないことを示唆する。

海外では経鼻カルシトニン薬を用いた臨床データが蓄積されている。そのうちの代表的なものが、PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study) である¹¹⁾。この試験は胸腰椎圧

迫骨折を有する女性の骨粗鬆症患者 1,255 名を, プラセボ, サケカルシトニン (sCT) 100 単位, 200 単位, 400 単位 (それぞれ経鼻投与) の 4 群に無作為に割り当てた多施設二重盲検試験である。試験期間は 5 年間と長期であり, DXA による腰椎ならびに大腿骨近位部の骨密度測定, レントゲン写真による椎体骨折の評価がなされた。その結果, 200 単位群において, 椎体骨折のリスクが 33% 減少した (相対リスク [RR: relative risk] 0.67, 95% 信頼区間 [CI: confidence interval] 0.47 ~ 0.97)。一方, 100 単位群, 400 単位群では椎体骨折発症の有意な抑制は認められなかった。また, すべての治療群で腰椎骨密度の増加が認められ, 骨吸収マーカーは 200 単位群と 400 単位群において低下した。

本試験は経鼻カルシトニン薬の有用性と安全性を示したものであるが, 椎体骨折予防効果において用量依存性が認められなかった点や, 大腿骨近位部骨折に関するデータが得られなかった点など今後の課題を残している。なお, PROOF 試験で有用であった

表 わが国で認可されている
骨粗鬆症治療薬

カルシウム薬
カルシトリオール
アルファカルシドール
エルデカルシトール
ビタミンK薬
カルシトニン薬
女性ホルモン薬
ビスホスホネート薬
SERM
副甲状腺ホルモン薬
イプリフラボン
蛋白同化ホルモン

わが国においては, 10 種類以上の薬剤が骨粗鬆症に対する適用を得ている。

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