

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

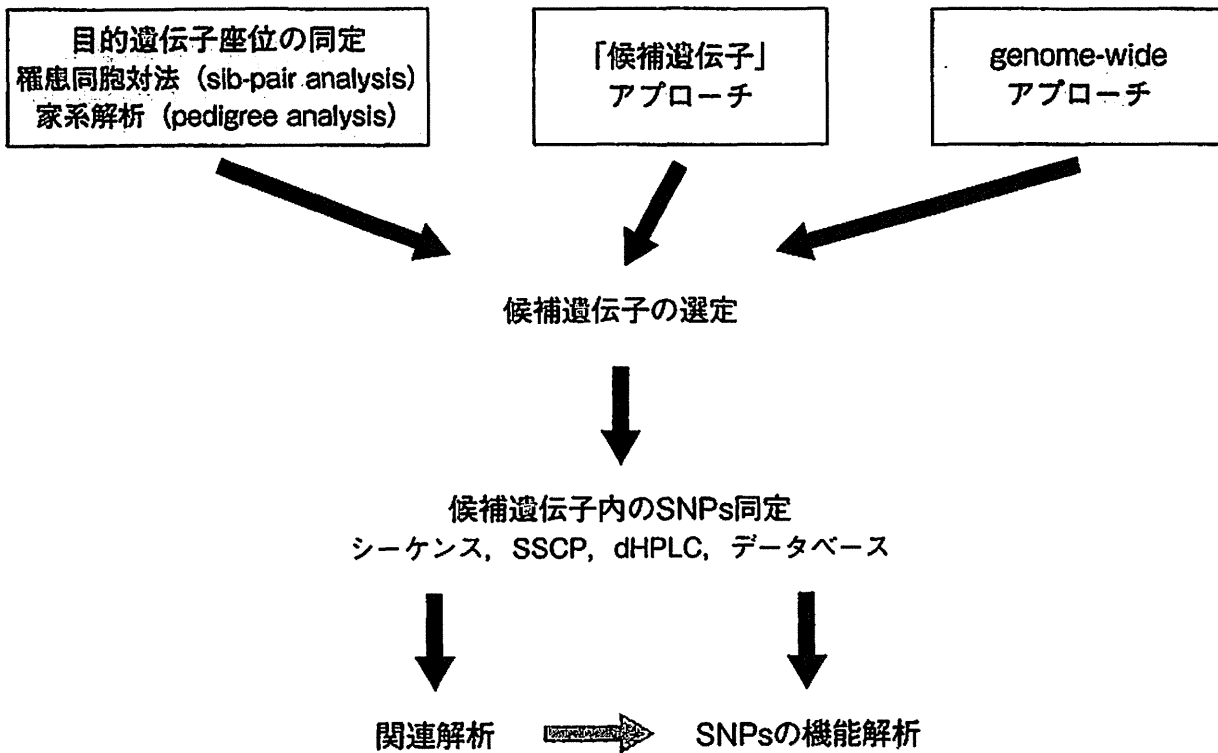


図4-1 多因子遺伝疾患における原因遺伝子同定のストラテジー

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
ベルオキシゾーム活性化受容体	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
マリティクスタンパク質	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
マリティクス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
アンジ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

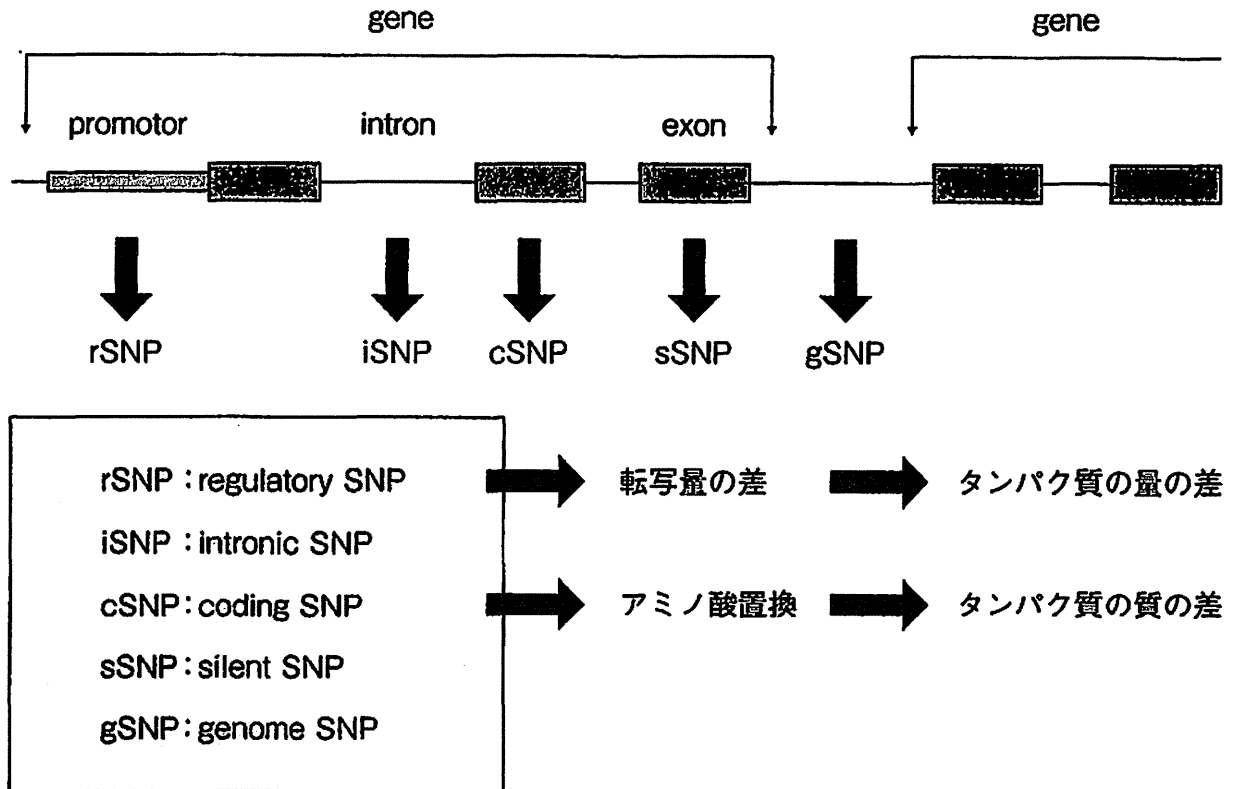


図4-2 一塩基多型性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) の分類

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

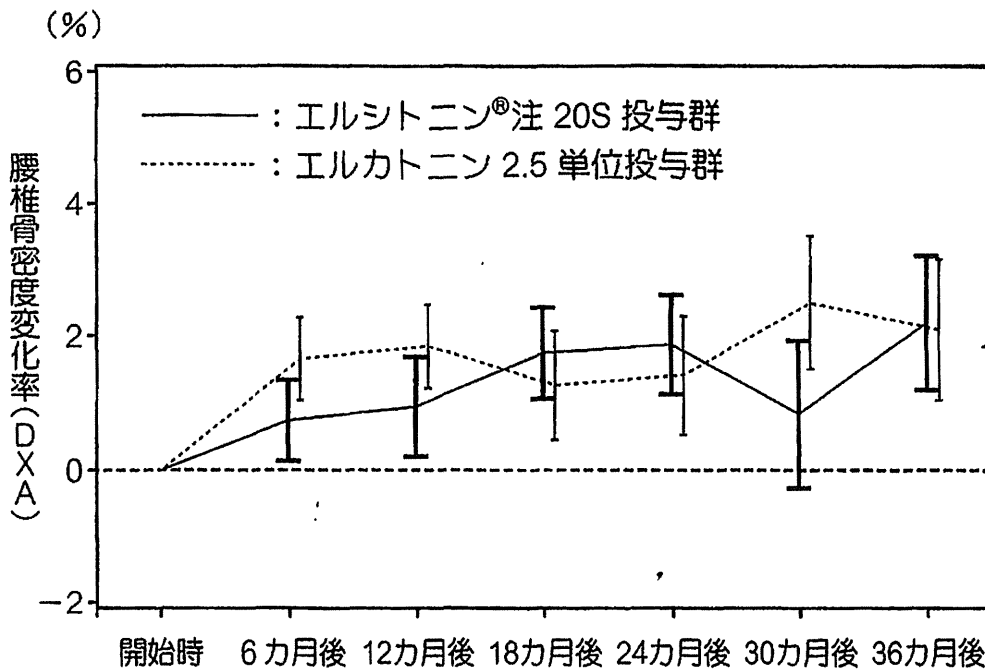


図 カルシトニン薬による腰椎骨密度の変化

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)

用量である1日あたり200単位のカルシトニン薬によって得られる血中濃度は、わが国で用いられる20単位製剤の筋肉内注射で得られる血中濃度と同様であることが示唆されている¹²⁾。

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(表)。このうち、骨折予防効果が提示されている薬剤を軸に個々の症例に適した薬剤を選択すべきである。

わが国で用いられているカルシトニン薬については、骨折予防効果について今後のさらなる検証が必要とされていることは先に述べたとおりである。しかしながら、本薬剤の鎮痛効果、特にその即効性は他の薬剤にないものであり、骨粗鬆症の臨床における有用性は十分に有している。疼痛コントロールは患者のQOLを向上させるものであり、骨粗鬆症治療における重要なエンドポイントとして認識されている。SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) というQOLの尺度を用いた研究で、カルシトニン薬によるQOL向上が示されている¹³⁾。

多くの骨粗鬆症患者のなかには、薬物療法の適応があるにもかかわらず、内服薬がどうしても服用できない場合がある。そのようなときには、カルシトニン薬の長期的な利用も考慮されるべきであろう。

2 ビタミンK

1. 骨代謝におけるビタミンKの役割

ビタミンKはその名のKがドイツ語の“Koagulation”に由来するように、正常な血液凝固に必要なビタミンとして発見された。生理的に重要なビタミンKは、主に植物に由来するビタミンK₁ (phylloquinone) と微生物などに由来するビタミンK₂ (menaquinone) に分けられるが、骨粗鬆症の治療薬として応用されているものは後者に含まれるMK4である。

このビタミンと骨代謝との関連を示す報告は、動物実験における骨折治癒促進作用に関するものが最初である¹⁴⁾。1980年前後には骨基質中にビタミンK依存性蛋白が見出され、骨代謝とビタミンKとが生化学のレベルでつながり、研究に発展がみられた。そのビタミンK依存性蛋白の1つとして代表的なものであるオステ

オカルシンのうち、グラ化が進んでいないもの(undercarboxylated gla)が多いほど、骨粗鬆症に基づくと思われる骨折の頻度が高いことが示されている^{15,16)}。また、わが国においても、脊椎圧迫骨折を有する高齢女性において血中ビタミンK濃度が対照よりも低いことが報告されており¹⁷⁾、骨代謝におけるビタミンKの重要性には疑う余地はないといえよう。

2. 骨粗鬆症治療薬としてのビタミンK₂(メナテトレノン)

本製剤開発時の二重盲験試験においては、ビタミンK₂(MK₄)の単独投与で、骨量増加作用がもたらされることがマイクロデンシトメトリー(MD: microdensitometry)法で確認された^{18,19)}。また、治療前後の骨代謝マーカーの測定により、骨形成促進作用が発揮されていることが示唆された。一方、*in vitro*の研究成果から予測される骨吸収抑制作用に対する臨床データからの裏づけは乏しい。MD法を用いた骨量に対する影響は、Satoらによって行われた脳卒中による片麻痺患者についての無作為オープンラベル試験でも確認されている²⁰⁾。

Shirakiらは、ビタミンK₂薬が閉経後骨粗鬆症患者の腰椎骨密度を維持・増加させ、脊椎圧迫骨折の発症頻度を低下させることを報告した²¹⁾。骨量増加効果が軽微なのにもかかわらず骨折予防効果を発揮する点は、活性型ビタミンD₃薬とも共通する臨床的特徴である²²⁾。また、脊椎圧迫骨折の発症抑制をエンドポイントとした大規模前向き市販後研究(OF〔Osteoporosis Fracture〕study)が行われ、複数の椎体骨折をもつ患者での有用性が示された²³⁾。

ビタミンK₂はいくつかの続発性骨粗鬆症についても試験規模は大きくないものの、その効果が検討されている。Yonemuraらは、メナテトレノンがプレドニゾロンを服用している慢性腎不全患者における骨量減少を抑制することを示した²⁴⁾。またShiomiらは、肝硬変患者における骨量減少抑制効果を報告した²⁵⁾。

骨量増加を介さない骨折予防効果が期待され、疫学的データもビタミンK₂による骨折予防効果を支持するものの、骨折やQOLをエンドポイントとした前向き研究がさらに望まれる。

骨粗鬆症に伴う骨量の減少と疼痛に対して保険適用を得ているビタミンK₂(MK4)(商品名グラケー[®], 15 mg/カプセルのソフトカプセル)は1日3回, 食後に服用することが勧められている。空腹時の服用は吸収率が極めて低い。副作用として腹部不快感などがあげられるが, 軽度のものであることが多い。ワルファリン服用患者には禁忌である。

3 イプリフラボン

1. イプリフラボンとは

イプリフラボンは, 植物性エストロゲンのうちイソフラボンに属する物質である。その発見の端緒は, 飼料用植物を多量に摂取した家畜にエストロゲン作用が観察されたことである。1970年前後に行われたイソフラボン誘導体の合成や薬理学的研究のなかで, 骨代謝に対する作用を有するものとしてイプリフラボンが開発された。わが国では1980年に導入され, 骨量減少抑制効果を示した1986年の多施設二重盲検比較試験結果²⁶⁾を受け, 1988年に骨粗鬆症治療薬として承認され現在に至っている。

イプリフラボンは, 体内では速やかに他の代謝産物に変換される。その構造にはステロイド骨格は含まれておらず, エストロゲン受容体への結合は想定されていない。一方, 固有の受容体に結合するという報告がある²⁷⁾。

本薬剤は骨粗鬆症治療薬として保険適用を受けているものの, 近年, 骨折予防効果については否定的なエビデンスが相次いで提示されており, 実際の診療現場でも用いることが少なくなっている薬剤であるといわざるをえない。

2. イプリフラボンの骨代謝における作用

骨粗鬆症のモデル動物である卵巣摘除ラットにイプリフラボンとエストロゲンを併用する実験では, 血中カルシトニン値がエストロゲンの用量に依存して増加することが観察されており, イプリフラボンの骨吸収抑制作用の一部はカルシトニン分泌の刺激を介することが想定された²⁸⁾。そのほかに, 低カルシウム食, 低ビタミンD食, 不動, ステロイド負荷などのモデル動物における骨

量減少に対する有効性も示されてきたが、最近の研究はない。

In vitro の研究にも最近のものはないが、骨吸収抑制と骨形成促進の両方を示唆する研究成果は数多く報告されている。すなわち、本薬剤による破骨細胞の形成抑制や骨吸収抑制²⁹⁾が示され、さらには破骨細胞上の受容体も検討された³⁰⁾。臨床的にも、本薬剤による骨代謝回転マーカーの抑制は観察されている³¹⁾。骨芽細胞を用いた骨形成系に関する研究では、イプリフラボンと主要な代謝産物によるコラーゲン合成やアルカリホスファターゼ活性の刺激作用、骨様の結節形成の促進作用が報告されている³¹⁾。

3. イプリフラボンの骨粗鬆症における治療効果

骨粗鬆症治療の目標は脆弱性骨折の予防であり、治療薬の評価もこの点を第一のエンドポイントとしている。骨量の増加も重要なサロゲートエンドポイントであるが、最終的には骨折予防効果によって治療薬の評価は決定される。

イプリフラボンの骨量増加効果についての報告は多くのものがある。わが国における多施設二重盲検試験²⁶⁾では、慈恵医大式骨萎縮度分類でI度以上かつ慢性腰背部痛または圧迫骨折を有する退行期骨粗鬆症患者が対象とされ、骨量の評価にはMD法による中手骨骨密度が用いられた。この検討で骨密度の減少が抑制されること、疼痛改善効果も認められた。脊椎骨密度の減少に対する抑制効果はAgnusdeiらによって報告された³²⁾。

骨折予防効果を示す報告もあるが、小規模な研究がほとんどである。近年、比較的規模の大きな前向き研究では、骨折予防効果について否定的な結果が得られた³³⁾。すなわちAlexandersenらは、45～75歳の閉経後女性474名をイプリフラボン群234名とプラセボ群240名の2群に分け、4年間の前向き研究を行った。その結果、腰椎骨密度、骨代謝マーカー、新規骨折発症数のいずれにおいても有意な差は認めなかった。

現時点でこの研究結果を覆すものはなく、骨折予防効果についてはエビデンスが得られていないといわざるをえない。わが国においても大規模な市販後研究は行われておらず、今後も新たなエビデンスが得られる可能性は低い。

4. 骨粗鬆症診療におけるイプリフラボン

以上に述べたように、本薬剤は骨粗鬆症治療において first line にある薬剤ではないことは事実であろう。

副作用については、消化器系のものがあげられているものの、一般的には軽微なものとされている。消化性潰瘍を有する場合やその既往をもつ場合には注意を払うべきであろう。また、エストロゲン製剤やテオフィリン薬の血中濃度を上昇させるという報告やワルファリンの作用を増強させるとの報告もあり、これらを使用している患者については慎重に使用する必要がある。

(細井孝之)

【文 献】

- 1) Hoff AO, et al: Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest* 110: 1849-1857, 2002.
- 2) Deftos LJ, et al: Influence of age and sex on plasma calcitonin concentration in human beings. *New Engl J Med* 302: 1351-1353, 1980.
- 3) Woodhouse NJ, Barnes ND: in *Calcitonin* (ed. Taylor S), Heinemann, London, p361-363, 1968.
- 4) Suzuki H: Calcitonin levels in normal individuals with new highly sensitive chemilluminescence enzyme immunoassay. *J Clin Lab Anal* 12: 218-222, 1998.
- 5) 山内広世ほか: 骨粗鬆症に対するカルシトニンの投与量について. *Osteoporosis Japan* 6: 139-144, 1998.
- 6) Takeyama M, et al: Enzyme immunoassay of elcatonin in human plasma. *Biol Pharm Bull* 18: 900-902, 1995.
- 7) 旭化成ホームページ: 「エルシトニン注 20S」の市販後調査について. <http://www.asahi-kasei.co.jp/asahi/jp/news/2003/m3030606.html>
- 8) Furue H, et al: Sensory processing and functional reorganization of sensory transmission under pathological condition in the spinal dorsal horn. *Neurosci Res* 48: 361-368, 2004.
- 9) Orimo H, et al: Effect of elcatonin on involutional osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 14: 73-78, 1996.
- 10) Fujita T, et al: A three-year comparative trial in osteoporosis treatment: effect of combined alfacalcidol and elcatonin. *J Bone Miner Metab* 15: 223-226, 1997.
- 11) Chesnut CH III, et al: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis:

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)

- the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 109 : 267-276, 2000.
- 12) Yamauchi H, et al : Calcitonin for the treatment of osteoporosis : dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab* 21 : 198-204, 2003.
 - 13) Yoh K, et al : Health related quality of life (HRQOL) in Japanese osteoporotic patients and its improvement by Elcatonin treatment. *J Bone Miner Metab* 23 : 167-173, 2005.
 - 14) Buuckaert JH, Said AH : Fracture healing by vitamin K. *Nature* 19 : 849, 1960.
 - 15) Szulc P, et al : Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 91 : 1769-1774, 1993.
 - 16) Vergnaud P, et al : Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women : the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 719-724, 1997.
 - 17) 金木正夫ほか:退行期骨粗鬆症におけるビタミンK濃度の検討. *日本老年医学会雑誌* 32 : 195-199, 1995.
 - 18) 折茂 肇ほか:骨粗鬆症に対する Ea-0167 (menatetrenone) の臨床評価; アルファカルシドールを対照とした臨床第Ⅲ相多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 20 : 45-100, 1992.
 - 19) Orimo H, Shiraki M, Tomita, et al : Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 16 : 106-112, 1998.
 - 20) Sato Y, Honda Y, Kuno H, et al : Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone* 29 : 291-296, 1998.
 - 21) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al : Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15 : 515-521, 2000.
 - 22) Sato Y, et al : Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. *Bone* 31 : 114-118, 2002.
 - 23) Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al : Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study) : a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 27 (1) : 66-75, 2009.
 - 24) Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, et al : Protective effect of vitamin K₂ and D₃ on prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine. *Am J Kidney Dis* 43 : 53-60, 2004.

- 25) Shiomi S, et al : Vitamin K₂ (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 97 : 978-981, 2002.
- 26) 藤田拓男ほか:骨粗鬆症に対する TC-80 (Ipriflavone) 錠の有用性. 多施設二重盲検比較対照試験. *医学のあゆみ* 138 : 113, 1986.
- 27) Miyauchi A, et al : Novel ipriflavone receptors coupled to calcium influx regulate osteoclast differentiation and function. *Endocrinology* 137 : 3533, 1996.
- 28) Yamazakai I, et al : Calcitonin secreting property of ipriflavone in the presence of estrogen. *Life Sci* 38 : 1535-1541, 1986.
- 29) Notoya K, et al : Inhibitory effect of ipriflavone on osteoclast-mediated bone resorption and new osteoclast formation in long-term cultures of mouse unfractionated bone cells. *Calcif Tissue Int* 53 : 206-209, 1993.
- 30) Maugeri D, et al : Ipriflavone-treatment of senile osteoporosis : result of a multicenter, double-blind clinical trial of 2 years. *Arch Gerontol Geriatr* 19 : 253-265, 1994.
- 31) Notoya K, et al : Effect of ipriflavone on expression of markers characteristics of the osteoblast phenotype in rat bone marrow stromal cell culture. *J Bone Miner Res* 9 : 395, 1994.
- 32) Agnusdei D, et al : A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 61 : 142-147, 1997.
- 33) Alexandersen P, et al : Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis : A randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 1482-1488, 2000.

4 骨粗鬆症

細井孝之*

4.1 骨粗鬆症の概念と分類

骨粗鬆症とは、骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進し、骨折危険率の増大した疾患である¹⁾。近年、骨強度の規定因子として骨量に加えて、それ以外の因子、すなわち「骨質」も重要な役割を果たしていることが明らかにされているが、骨量の測定とその評価は骨粗鬆症の診断や治療方針の決定において重要であることには変わりはない。骨強度は約7割が骨量によって、残りの約3割が骨質によって規定されていると考えられている¹⁾ (図1)。

骨脆弱性が亢進している状態が骨粗鬆症の状態であり、軽微な外力で発生する骨折、すなわち脆弱性骨折はその合併症である。ここでいう軽微な外力とは、立った状態からの転倒またはそれ以下の外力のことをさすのが一般的である。骨粗鬆症による骨折としては、椎体骨折（脊椎の圧迫骨折）、大腿骨近位部骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、下腿骨折、肋骨骨折、骨盤骨折などが含まれる（表1）。

骨脆弱性の指標として、骨量の低下や脆弱性骨折の既往をはじめとする骨折のリスクファクターを評価することが、その後の骨折の起こりやすさの目安となる。骨折のリスクファクターを減ずることが骨粗鬆症の予防と治療における具体的な目標となる。一方、骨折予防のためには骨のみ

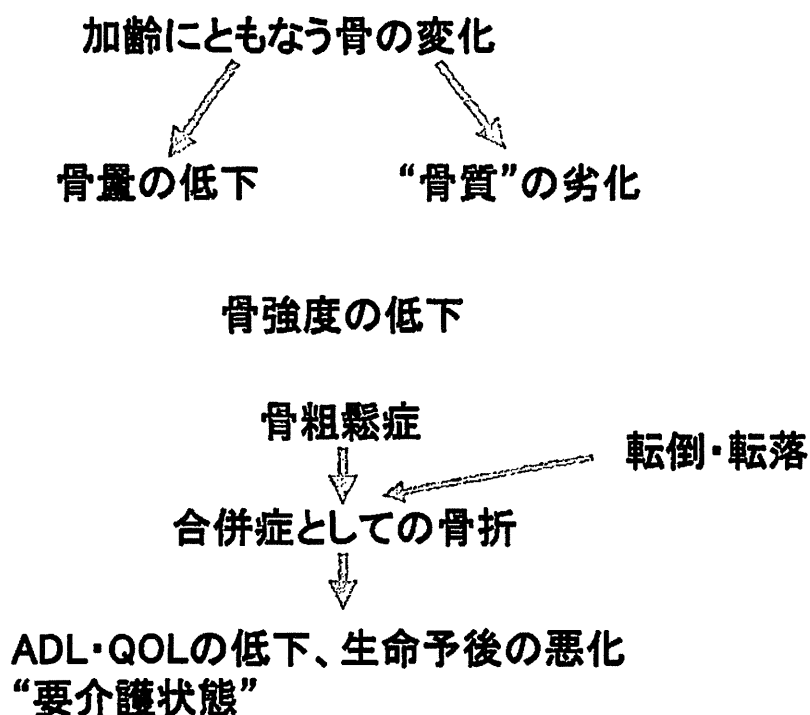


図1 骨粗鬆症とそれによる骨折

* Takayuki Hosoi 徳国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部 部長