

## 骨粗鬆症と治療薬

近年、超高齢化社会の到来とともに、寿命を伸ばすだけでなく、いかに健康に生活できる期間を伸ばすかに注目した“健康寿命”の重要性がさらに高まっています。

骨粗鬆症は、鬆(す)が入ったように骨の中がスカスカの状態になり、骨がもろくなる病気です。骨がスカスカになるとわずかな衝撃でも骨折をしやすくなり、骨粗鬆症による骨折から要介護状態になる人は少なくありません。

今回は、その骨粗鬆症の治療薬についてまとめました。

### 【骨粗鬆症のメカニズム】

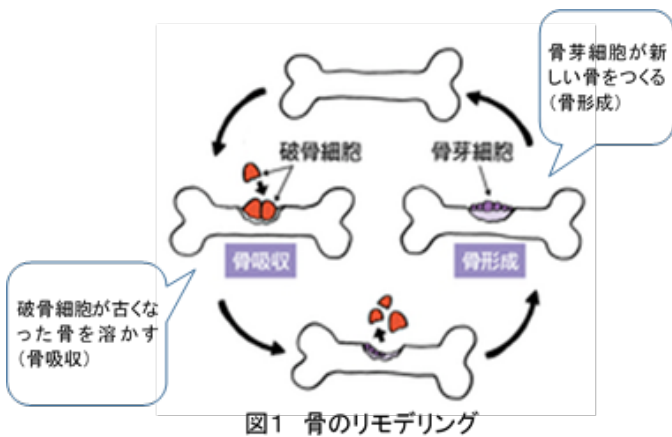


図1 骨のリモデリング

骨は一見全く新陳代謝が行われていないように思われがちですが、実際には常に作り替え(リモデリング)が起きています。(図1) 骨芽細胞と破骨細胞は互いに刺激しあうことで、過度な骨形成や骨吸収が起きないように調節されています。

このバランスがくずれ、骨吸収がどんどん進み骨形成が追いつかなくなると、骨がスカスカな状態になります(骨密度の低下)。

バランスが崩れる要因としては、加齢、閉経によるエストロゲン(※)の減少、ダイエット、生活習慣、薬剤などがあげられます。

(※) 女性ホルモン的一种であるエストロゲンは、骨の新陳代謝に際して骨吸収をゆるやかにして骨からカルシウムが溶けだすのを抑制する働きがあります。

### 【骨強度=骨密度+骨質】

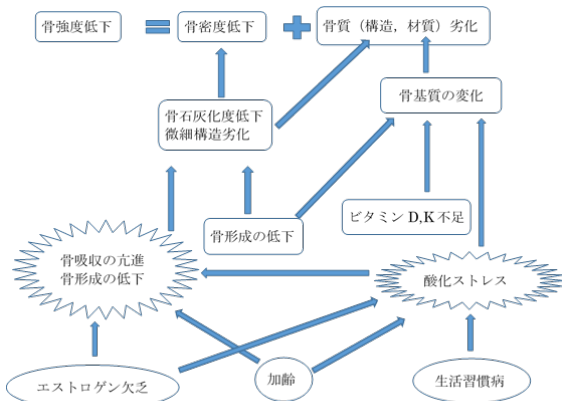


図2 骨強度低下要因の多様性

骨粗鬆症といえば、骨密度が低下して骨折しやすくなる病気として知られていますが、骨強度は骨形成と骨吸収のバランスだけで決まるわけではありません。骨密度は骨にどれだけのカルシウム塩が蓄積されているかであり、構造物としての骨はカルシウム塩を支える基質組織が健全に保たれていることも大切です。その基質組織が骨質であり、骨粗鬆症は骨密度の低下と骨質の劣化、その両方が影響しあって骨折リスクが高まる病気と考えられています。(図2)

### 【骨質因子:コラーゲン架橋の分類と機能】

骨の体積の50%は、コラーゲンです。このコラーゲン繊維の質の善し悪しが、骨質を決めるきわめて重要な因子であることが明らかとなっています。

コラーゲン繊維はコラーゲン分子が束になってできており、隣り合った分子が「架橋」によって強く結合しています。この架橋が

梁の役割をしています。架橋には次の2つのタイプがあります。

善玉架橋	適度な弾力を保ちながら骨を強くするタイプ 正常な生理作用による架橋で、骨芽細胞から分泌される酵素の働きによって作られる 中高年のころから年齢とともに減ってくる
悪玉架橋	無秩序に分子をつなぎ、骨を過剰に硬くして陶器のようにもろくしてしまうタイプ 生活習慣による酸化ストレスや血糖値の高い状態が続くことで生じる 加齢に伴って増えてくる

骨の質という点では善玉架橋が多く形成され、悪玉架橋が少ないのが理想的です。

## 【骨粗鬆症治療薬】

骨粗鬆症の治療薬は、それぞれ固有の作用を介して骨強度を高めています。それぞれに“得意分野”があり(表1)、骨粗鬆症のタイプ(表2)にあった薬を選択することが重要となってきます。

骨の強度		ビスフォスフォネート	ラロキシフェン	活性型ビタミンD <sub>3</sub>	ビタミンK <sub>2</sub>	PTH製剤※(テリパラチド)
骨の密度	ミネラルを増やす効果	きわめて高い	あり	あまりない	あまりない	あり
骨の質	善玉架橋を増やす効果	あまりない	あり	高い	高い	きわめて高い
	悪玉架橋を減らす効果	あまりない	あり	あまりない	あり	高い

表1 治療薬での効果の比較

### ※副甲状腺ホルモン(PTH)製剤

副甲状腺ホルモン(PTH)は持続投与した場合は骨吸収を示すが、間欠投与にすると骨芽細胞を活性化し、骨形成を促進させる。テリパラチドは間欠投与を可能とした副甲状腺ホルモン製剤。

骨質劣化型の症例は、ビスフォスフォネートで骨密度を高めても、新規骨折を生じるリスクが約 1.5 倍高い。一方、骨吸収の亢進を伴う低骨密度型には、ビスフォスフォネート剤で一網打尽的な治療が必要。

低骨密度型にはビスフォスフォネート剤が有効であり、骨質劣化型には抗酸化作用のある SERM や、善玉架橋増加作用のあるビタミン D・ビタミン K が有効であると考えられる。

健康な骨	骨質劣化型
骨密度: 高い	骨密度: 高い
骨質: 架橋異常なし	骨質: 架橋異常あり
	骨折リスク 1.5倍
低骨密度型	低骨密度+骨質劣化型
骨密度: 低い	骨密度: 低い
骨質: 架橋異常なし	骨質: 架橋異常あり
骨折リスク 3.6倍	骨折リスク 7.2倍

表2 骨粗鬆症の3つのタイプ

## 【主な骨粗鬆症治療薬】

分類	成分名	主な商品名	作用	注意・副作用	特徴
カルシウム薬	ヒ-アスバラギン酸カルシウム	アスバラCA*	カルシウムの補充	高Ca血症	
	リン酸水素カルシウム	リン酸水素カルシウム末			
女性ホルモン薬(エストロゲン製剤)	エストリオール	エストリール	骨吸収を抑制し、骨密度の減少を抑える	静脈血栓塞栓症、性器出血、乳房不快感など	
	エストラジオール	エストラーナ			
	配合剤	ウエールナラ			
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 薬	アルファカルシドール	アルファロール ワンアルファ*	・腸管からのカルシウムの吸収を助け、骨の代謝を調節する ・骨芽細胞の機能を高めて、善玉架橋を増やす	高Ca血症、食欲不振、全身倦怠感など	筋力増加や運動能力改善作用により転倒率低下 肝臓、腎臓での活性化が不要 他の活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤とくらべ、強い骨代謝改善効果を持つ
	カルシトリオール	ロカルトロール*			
	エルデカルシトール	エディロール			
ビタミンK <sub>2</sub> 薬	メナテトレノン	グラケ-*	・納豆などに含まれる成分で、骨形成を補助する ・骨にカルシウムが沈着するのを助ける	フルファリンと併用禁忌	
ビスフォスフォネート薬	エチドロン酸	ダイドロネル	破骨細胞の自然死を誘導することにより、骨吸収を強力に抑制する	・経口薬一服用方法に患者の理解が必要 ・副作用: 消化器症状、食道潰瘍、顎骨壊死など	1日1回服用 連日又は週1回服用 連日又は週1回又は月1回服用 連日又は4週に1回服用。他のBP製剤より鎮痛作用が強力 月1回静注 多発性骨髄腫、固形癌骨転移による骨関連事象を抑制。骨粗鬆症には適応外
	アレンドロン酸	ボナロン*、フォサマック			
	リセドロン酸	アクネル、ベネット			
	ミノドロン酸	ボノテオ*、リカルボン			
	ゾレドロン酸	ゾメタ注*			
SERM	ラロキシフェン	エビスタ*	エストロゲン受容体に対して選択的に作用し、骨吸収を抑制し、骨密度の減少を抑える	静脈血栓塞栓症のリスクが上昇するため、長時間寝たきり又はそれに近い状態では投与中止	抗乳癌作用、脂質改善作用を併せ持つ
	パゼドキシフェン	ビビアント			
カルシトニン薬	エルカトニン	エルストニン注*	破骨細胞を抑制することにより、骨吸収を抑制する	過敏症、注射部位の疼痛など	中枢性・末梢性の強い鎮痛作用を持つ
	サケカルシトニン	カルシトラン注			
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド	フォルテオ注* テリボン注*	骨芽細胞を活性化させ、骨形成を促進する	高Ca血症	重症な骨粗鬆症にも有効 1日1回皮下注。投与は24か月まで 週1回皮下注。投与は18か月まで
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤★	デノスマブ	ランマーク注* プラリア注*	破骨細胞に直接作用し、破骨細胞の抑制を介して骨吸収を低下させ骨密度を増加させる	低Ca血症	作用が強力かつ持続的 4週1回皮下注 適応: 多発性骨髄腫又は固形癌骨転移による骨病変 6か月に1回皮下注

\*は当院採用薬(患者限定薬も含む)

### ★ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤

骨芽細胞は骨形成を行いながら破骨細胞を誘導する。破骨細胞分化誘導因子(RANKL)は骨芽細胞で産生され、破骨細胞に発現するその受容体 RANK への結合を介して、成熟破骨細胞の誘導を行う。デノスマブは RANKL の RANK への結合を阻害して破骨細胞を抑制し、骨吸収を低下させる。

骨粗鬆症の治療は、効果が現れるまで長い期間を必要とします。治療薬の服用を始めて痛みが解消されたからといって服用を中止せず、根気よく服用を継続することが大切です。「将来の骨折を予防し、健康寿命を延ばす」という大きな目的も持っているため、あきらめずに服用を継続しましょう。

参考・引用文献: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 月刊「薬事」2014July Vol.56 NO.7, 各医薬品添付文書