

生涯研修プログラム 4 ㊦ 骨粗鬆症 その予防と治療

1) 産婦人科の骨粗鬆症治療—BP 製剤, SERMs の有害事象, 副効用—

弘前大学 樋口 毅

骨吸収抑制剤として認知されている BP 製剤, SERMs はともに産婦人科の骨粗鬆症治療においても使用頻度は高い。前者は, 強い骨親和性を持ち, 骨表面に沈着後破骨細胞に取り込まれ, ミトコンドリア代謝の障害や細胞骨格形成に関連する酵素の障害を通して破骨細胞をアポトーシスに導く。後者はエストロゲン作用を臓器選択的に促進, もしくは抑制的にもたらし性格を持ち, 骨に対しては, エストロゲンの統括的ともいえる健全性維持能力を発揮する。BP 製剤が骨に特化した治療薬と位置づけると, SERMs は全身にさまざまなエストロゲン様, 抗エストロゲン様効果を与えつつ骨にも作用する薬剤といえる。このような相違のため, 同じ骨吸収抑制剤に分類されるが, それぞれに適した症例や使い方があり, 着目しなければならぬ有害事象, および副効用がある。

重篤な有害事象については, BP 製剤では顎骨壊死, 非定型的大腿骨骨折等が挙げられ, 防ぐためには口腔内環境, 骨代謝の抑制程度や服用期間の評価などが必要となる。同様に SERMs では血栓症が挙げられるが, 投与症例の運動状態や血栓リスクの評価などが必要となる。副効用としては両剤とも脂質プロファイルの改善や2型糖尿病の発症抑制を示す報告がある他, BP 製剤では骨からのリンの放出を抑制することによる動脈硬化の抑制についての報告もみられる。一方 SERMs では子宮内膜癌の抑制, 骨盤臓器脱の手術例数の減少などの効果も報告されている。

本講演ではそれぞれに特徴的な有害事象, 副効用に焦点をあて, 最近のエビデンスを交え説明してゆく予定である。

2) 閉経後骨粗鬆症における骨量・骨質の低下とその治療

—BP 剤と SERMs の使い分け—

東京慈恵会医科大学 整形外科 斎藤 充

閉経後骨粗鬆症では, エストロゲン欠乏による骨吸収の亢進と, 酸化ストレスの増大による骨基質コラーゲンの劣化が生じ, 骨強度が低下する。骨密度以外の骨強度因子は世界的な基準として「骨質」と NIH のコンセンサス会議で定義され, 本邦の骨粗鬆症関連ガイドラインにも病態の柱の一つとして盛り込まれている。コラーゲンの劣化の本質は, 骨コラーゲンの分子間架橋の異常である。骨密度の低下と骨微細構造の破綻は骨吸収の亢進に依存しているためビスフォスフォネート (BP 剤) といった骨吸収抑制剤で改善できる。これに対し, コラーゲンの架橋異常は酸化ストレスの亢進に依存するため, 単に骨吸収を抑制するだけでは制御できない。エストロゲン欠乏, 加齢, 生活習慣病例では全身性に酸化ストレスが高まり骨質劣化型の骨粗鬆症となる。こうした病型には骨吸収の抑制に加えて酸化ストレスの軽減作用を期待

出来る薬剤の使用が望ましい。骨質は骨質劣化を反映するバイオマーカーで行う (検査機関で測定可能)。同マーカーのエビデンスも紹介する。すでに, 骨質劣化型の症例では BP 剤で骨密度を高めても骨折リスクが高いことが示されている。エストロゲン受容体修飾薬 (SERM) は, エストロゲン受容体を介して骨吸収抑制作用と抗酸化作用を発揮する。大型動物を用いた閉経後骨粗鬆症モデルに対する SERM, BP 剤の長期投与実験から骨質に及ぼす影響が異なることを見出している。そこで本講演では, 本邦発の世界初である骨質劣化の概念を解説し, 骨密度と骨質からみた病型分類に基づく SERM と BP 剤の使い分けについて最新のデータを報告する。(参考論文: Saito M, Osoteoporos Int 2010 Review, Calcif Tissue Int 2015 Review)