

第3回 HAP ワーキングセミナーコンセンサスミーティング 骨粗鬆症治療の目的と方法 ～ QOL 向上を指向して～

2003年11月7日、第3回HAPワーキングセミナーコンセンサスミーティングが「骨粗鬆症治療の目的と方法 ～ QOL向上を指向して～」をテーマに開催されました（於：日本教育会館、東京都）。当日は、約75名の参加のもと、活発なディスカッションが行われ、そしてコンセンサスを得ることができました。

| | |
|------|-----------------------------|
| テーマ | 骨粗鬆症治療の目的と方法 ～ QOL 向上を指向して～ |
| 開催日時 | 2003年11月7日 |
| 会場 | 日本教育会館 |

【プログラム】

| |
|---|
| 1. Opening Remarks (13:00 ~ 13:05) |
| 麻生 武志 先生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授 |
| 2. Introduction (13:05 ~ 13:20) |
| 太田 博明 先生 東京女子医科大学 産婦人科 教授 |
| 3. Over view & Discussion (13:20 ~ 16:35) |
| 1. 治療目標の明確化 (13:20 ~ 14:10、講演：20分、Discussion：10分) |
| ①骨代謝異常の基本的な捉え方 田中 栄 先生 東京大学大学院医学研究科 感覚・運動機能学 |
| ②骨折リスク 細井 孝之 先生 東京都老人医療センター 内分泌科 医長 |
| ◎ Discussion 西沢 良記 先生 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科 教授 太田 博明 先生 東京女子医科大学 産婦人科 教 |
| 〈Coffee Break 14:30 ~ 14:45〉 |
| 2. 治療法の個別化 (14:25 ~ 16:35、講演：20分、Discussion：70分) |
| ①ビスフォスフォネート、骨代謝マーカー 三木 隆巳 先生 大阪市立大学大学院医学研究科 老年内科 助教授 |
| ②HRT、SERMs、レスポンス 新谷 雅史 先生 奈良県立三室病院 産婦人科 部長 |
| ③非薬物介入 林 泰史 先生 東京都老人医療センター 院長 |
| ◎ Discussion 西沢 良記 先生 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科 教授 太田 博明 先生 東京女子医科大学 産婦人科 教授 |
| 4. Conclusion & Consensus (16:35 ~ 17:00) |
| 西沢 良記 先生 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科 教授 太田 博明 先生 東京女子医科大学 産婦人科 教授 |

【コンセンサス】

Opening Remarks

明日からの実地診療に役立つコンセンサス形成をめざす

麻生 武志 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授

HAP Working Seminarは、女性のヘルスケアに関する諸問題を取り上げ、現時点におけるもっとも新しい知見を整理したうえで、全参加者によるディスカッションを徹底的に行うことが大きな特徴です。ディスカッションの結果は、コンセンサスとしてまとめられ、そして広く情報提供してまいりました。さらに関連学会や行政機関等に発信することで、社会にも還元していきたいと考えております。

今後ともHAPでは、女性の健康やQOLに影響を与える症状・障害の病態生理を明らかにし、適切な対応を提言していくために(1)調査研究、(2)データの解析、(3)コンセンサス形成、(4)公表と提言、に力を入れていきたいと考えています。幅広い分野から医師をはじめとした関連領域の専門家の方々、そしてよりたくさんの方々に参加していただける活動を展開していきたいと考えています。

Introduction

骨粗鬆症治療の現状

太田 博明 東京女子医科大学 産婦人科 教授

閉経後女性の健康を脅かす骨粗鬆症の適切な治療を行うために

骨粗鬆症患者の総数は、現在では1,000万～1,200万人と推計されています。また、骨粗鬆症による骨折は、虚血性心疾患、脳血管障害、胃癌、乳癌などと並び、わが国の閉経後女性の健康を脅かす8疾患のひとつと考えられています。また、寝たきりの原因としては、脳血管障害に続き、2番目に多いという統計データも報告されています。

椎体骨折は初発骨折部位であるケースが多く、多発する傾向があります。また疼痛の遷延によるQOLの低下が認められること、さらには心肺機能など諸臓器の機能低下を併発することから、その予防対策が非常に重要になります。さらにはコスメティックな面での心理的なデメリットへも配慮が必要です。

骨粗鬆症の診断基準はすでに確立し、治療においても、最近では薬物療法の選択肢も増え、また安全性・有効性ともにエビデンスが集積されています。その一方で、その恩恵を受けている患者さんが非常に少ないという現実があります。

こうした現状を踏まえたうえで、治療目標を明確にし、さらに治療法の個別化を図るための方法論について討議し、Conclusionとして1つのコンセンサスを提示したいと考えています。

Overview & Discussion

1) 治療目的の明確化

【1】骨代謝異常の基本的な捉え方

田中 栄 東京大学大学院医学研究科 感覚・運動機能学

骨粗鬆症は単なる加齢現象ではなく、ホルモンが関与する代謝性の疾患であると考えてよいと思われます。骨代謝マーカー測定などによる検討からは、閉経後のrapid phaseでも、slow phaseでも、骨代謝のハイターンオーバーが起こっていることが明らかにされていますが、破骨細胞による骨吸収の方が骨芽細胞による骨形成を凌駕しているために骨粗鬆症が生じてくると考えられます。骨代謝のハイターンオーバーとは、吸収相と形成相が繰り返される骨リモデリングサイクルにおいて、骨吸収の後に続く骨形成が不十分な段階で次の骨吸収が起こってくるということであり、その繰り返しのなかで骨粗鬆症が進んでいくと考えられています。

治療戦略としては、骨のターンオーバーを抑えてリモデリングサイクルのリスタートを抑制することが重要になります。現在、世界中でもっとも使用されているビスフォスフォネートについては、破骨細胞の(1)分化抑制、(2)骨基質への接着抑制、(3)アポトーシス誘導、(4)骨吸収機能の抑制などにおけるメカニズムが報告されています。エストロゲン、SERMsについては、明らかな骨密度増加効果、骨折抑制効果が臨床的に認められているものの、作用メカニズムはいまだ明らかにされていません。新しい骨粗鬆症治療薬としては、より強力に副作用の少ない骨吸収抑制剤として抗ランクル抗体やカテプシンK阻害剤などが、また骨形

成促進剤として、副甲状腺ホルモン（PTH）に注目が集まっており、今後の開発が期待されます。

【2】骨折リスク

細井 孝之 東京都老人医療センター 内分泌科 医長

従来、骨折リスクファクターとしては、骨量減少が重視され、わが国における診断基準においても骨折リスクという観点から骨量の診断基準値が設定されています。この診断基準に準じて、骨粗鬆症群、骨量減少症群、正常群における脊椎骨折の累積発生率について調査した結果では、3年後の骨粗鬆症群における脊椎骨折発生率は、骨量減少症群の3倍となり、骨量の10%低下が骨折発生率3倍に相当することが示されています。また、骨量のほか、年齢、既存骨折、骨代謝マーカー、転倒リスクなどが骨折発生リスクファクターとして関与することがさまざまなスタディで明らかにされています。

また別の試験において、多数の項目について多変量解析を行った結果、既存骨折、低骨塩量、年齢、骨代謝マーカーがそれぞれ独立した危険因子であることが示され、これらの因子をひとつでも有していれば、骨折防止を目的とした治療を考慮すべきでしょう。ただし、高齢者に対しては、これらのリスクに加え、転倒しやすさを含む“易骨折性症候群”をとらえることが必要です。

骨粗鬆症を結果として生じている骨量減少からのみととらえる立場から、根本にある骨代謝異常の面から理解することの重要性が認識されつつあります。骨代謝異常、そして骨量の減少を是正し、骨折によるADL、QOLの低下を改善していくことが、骨粗鬆症治療の重要な目的です。

Discussion

論点1：骨粗鬆症は加齢によるのか？骨代謝異常によるのか？

論点2：骨粗鬆症は何故治療が必要か？何を治療目標とするのか？

2) 治療法の個別化

【1】ビスフォスフォネート、骨代謝マーカー

田三木 隆巳 大阪市立大学大学院医学研究科 老年内科 助教授

現在わが国の臨床で使用されているビスフォスフォネート3剤（アレンドロネート、エチドロネート、リセドロネート）の骨折抑制効果に関する諸報告では、アレンドロネートとリセドロネートは脊椎骨折および非脊椎骨折ともに抑制効果が認められるのに対して、エチドロネートでは脊椎骨折抑制効果は認められているものの、非脊椎骨折では明確な効果が示されていません。ビスフォスフォネートの骨折抑制効果の特徴としては、骨折リスクが高いほど優れた骨折抑制効果が得られること、明らかな年齢差は認められないこと、発現までに少し時間を要することなどがあげられます。また、アレンドロネートを10年間投与した長期試験の結果から、5年程度治療を継続すれば、しばらく治療を中止しても効果は持続するものと考えられます。一方、主な副作用としては、胃腸障害がありますが、リセドロネートでは胃腸障害の発現頻度はプラセボと同程度であるという複数の報告もあります。

治療対象患者としては、複数の試験結果から少なくとも骨密度低下がみられる患者さんとすべきと考えられます。また、治療効果判定については、末梢骨密度による評価よりも骨吸収マーカーを指標にする方が良いと考えます。

患者背景などをベースに、これらのリスクとベネフィットのバランスについて考慮した薬剤選択を行うことが、治療の個別化につながると考えます。

【2】HRT、SERMs、レスポンス

新谷 雅史 奈良県立三室病院 産婦人科 部長

HRTは、1996年のPEPIトライアル（The Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions Trial）で、腰椎、大腿骨頸部の骨密度増加が認められた他、椎体骨折に対する抑制効果が複数の報告において認められ、2002年、WHI（Women's Health Initiative）では、乳癌や心血管イベントの増加により5.2年の観察期間で中止となりましたが、大腿骨頸部骨折が34%、全身の骨折が24%減少することが示されています。また、HRTの半量投与でも骨密度は維持されたというデータが得られています。

SERMsのひとつであるラロキシフェンについては、MORE（Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation）スタディで、腰椎および大腿骨頸部の骨密度増加、既存骨折の有無にかかわらず骨折抑制効果が認められ、さらに骨量減少症例でも新規の椎体骨折抑制効果が明らかにされています。主な副作用であ

るほてりは、ほてりを主訴とする更年期患者を除けば、さほど問題ではなく、下肢の痙攣については、カルシウムやカリウムを多めに摂取するよう指導すること、あるいは芍薬甘草湯で対応できると考えています。さらには、HRTのリスクである卵巣癌や乳癌の発生率、心血管・脳血管イベントの累積発生頻度の有意な低下が報告されるとともに、性器出血がほとんど認められないことから、患者さんの煩わしさが軽減され、また管理の面からも産婦人科以外の医師にとって有用だと思われれます。

以上の知見を踏まえたうえで、加齢に加え、更年期症状、心血管系のリスク、既存骨折の有無を考慮しながら選択していくことがポイントになると考えています。

【3】非薬物介入

林 泰史 東京都老人医療センター 院長

高齢者における骨折の原因については、(1)易転倒性、(2)皮下脂肪の菲薄化、(3)骨量の減少の3つが、同程度に関与していると考えます。易転倒性に対しては散歩の習慣、皮下脂肪の菲薄化についてはヒップ・プロテクターの装着、骨量の減少に対しては生活習慣の是正が主な対応策となります。

椎体骨折が生じると、肺活量の減少に伴う肺疾患、肋骨下端から腸骨までの距離の短縮に伴う逆流性食道炎や食道裂孔性ヘルニアなどの増加がみられます。また脊椎変形で背中が曲がって身長が低くなることにより、バランスを保つために膝が曲がり気味になることも明らかにされています。骨粗鬆症に伴う脊椎変形は、歩きにくさからの骨折への恐怖感を引き起こし、またボディイメージの低下から閉じこもりがちになってしまうなど、大腿骨頸部骨折と同様に、QOLを低下させます。

高齢者における骨粗鬆症治療目標のひとつとしては、できる限り寝たきりの期間を少なくし、“お達者期間”を延長して健康長寿を図ることであると考えます。

高齢者、とくに75歳以上の患者さんでは、ひとつの要因が連鎖反応的にさまざまな症状を発現する傾向があります。したがって、骨粗鬆症治療においても、老年症候群と呼ばれる種々の障害を包括的に治療していくことを視野に入れた取り組みが重要であると考えます。

Discussion

論点3：病態の特性を把握するためには

論点4：薬剤の特性を把握するためには

論点5：薬物的介入法

論点6：非薬物的介入法

Conclusion & Consensus

第3回HAPワーキングセミナーにおける講演、および活発な討論の帰結として、以下のようなコンセンサスが得られました。

- ①骨粗鬆症は骨量や骨強度が低下する疾患であり、骨代謝異常を背景として閉経や加齢に伴って進行する
- ②進行例では、脆弱性骨折を起こしやすく、多発化するので、ADL、QOLの低下を招き、寝たきり、死にも至る。
- ③生活習慣の是正・改善が予防と治療の基礎として重要である。
- ④骨粗鬆症と診断された場合には、骨折を防止し、ADL、QOLの改善を目指した積極的な介入が必要である。
- ⑤介入のためには骨折リスクを評価することが重要で、既存骨折、低骨密度、恒例、骨吸収マーカーの高値は、各々独立した骨折のハイリスク因子とみなされる。さらに、骨外因子（易転倒性・家族歴など）も考慮が必要である。
- ⑥薬物的介入は、骨代謝の改善、骨折防止を念頭に実施する。現時点で普遍的な骨折防止効果が証明されている薬剤は、ビスフィスフォネート、SERMs、HRTである。なお、薬剤の選択は、これらの薬剤と活性型ビタミンD₃、ビタミンK₂、カルシトニンなどを含めて、リスクとベネフィットを個別的に考慮したうえで行う。
- ⑦高齢者の場合、薬物的介入とともに転倒防止の指導やヒッププロテクターの装着などの非薬物的介入の併用が望まれる。

注）SERMsについては、本邦では骨粗鬆症治療薬として未承認である（2003年11月現在）。

共催：HAP アベンティス ファーマ(株) エーザイ(株) 帝人ファーマ(株) 日本ワイスレダリー(株)
協賛：旭化成ファーマ(株) キッセイ薬品工業(株) 住友製薬(株) 武田薬品工業(株)
中外製薬(株) 帝国臓器製薬(株) 日本イーライリリー(株) 日本シエーリング(株)
万有製薬(株) 久光製薬(株) (株)ヤクルト本社
(五十音順)