

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(12)

Osteoporosis

骨粗鬆症

(株) スギ薬局

薬事研修センター

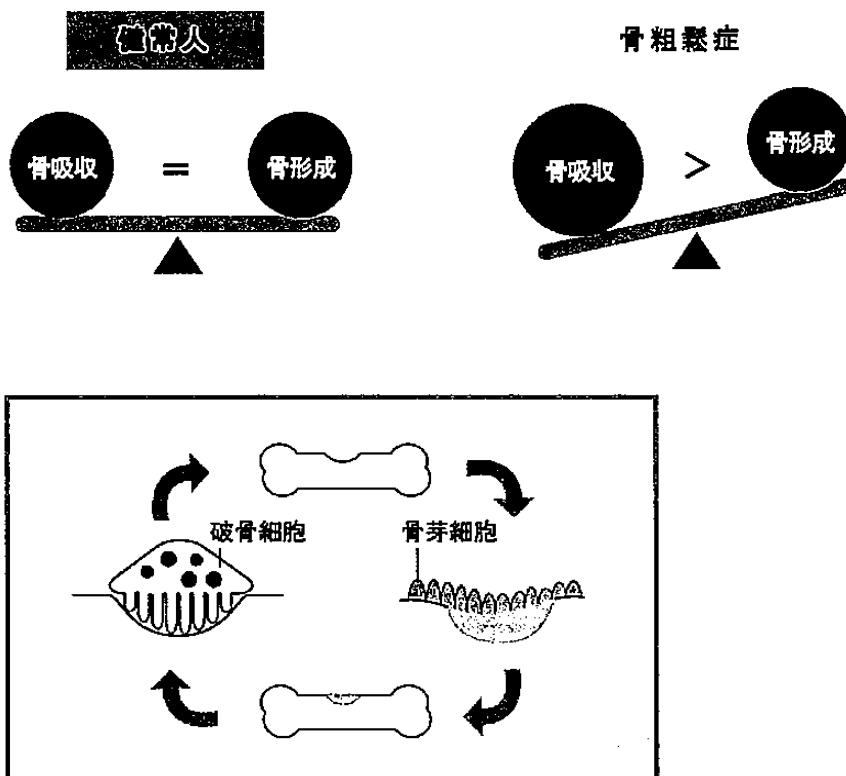
2019年8月

Key words

- ①骨折ハイリスク患者は **BP 剤** を計 **8~10 年** 使用可、10 年以上の可否は不明である。
- ② **BP 剤** で骨折全てに有効（抑制）なのは **ゾレドロネート**（リクスト点滴）、**アレンドロネート**（フォスマックがナロ錠）、**リセドロネート**（アクトネルベネット錠）である。
- ③ **BP 剤** で骨折予防効果を得るには **MPR(服薬遵守率)**80%以上必要である。

1. 骨リモデリングと骨粗鬆症発生メカニズム

骨は、内側にある海綿骨を主体として活発な代謝をおこなっている。この代謝においては、**破骨細胞**（モノサイト・マクロファージ系細胞）が骨を溶解（**骨吸収**）し、**骨芽細胞**が新たな骨を造る（**骨形成**）。破骨細胞が吸収を終えると（2~3 週間：約 1 ヶ月）、吸収部位に骨芽細胞が遊走し、増殖・分化し骨基質蛋白の合成、ハイドロキシアパタイト： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 結晶の沈着をもたらす骨形成を行う（10~15 週間：約 3~4 ヶ月。**全過程約 4~5 ヶ月間で新しい骨が形成される**）。健常人では両過程が均衡し骨量が一定に維持される。閉経後のエストロゲン欠乏状態や高齢者では、この共役関係が破綻し、骨吸収が骨形成を上回るため骨の量が減り、骨脆弱性および易骨折性が高まる。



(SAFE-DI ガイドラインシリーズ 骨粗鬆症 基礎 3 より引用)

2. 骨粗鬆症における治療目標

骨粗鬆症は中高齢者における骨折の最大の原因疾患である。骨粗鬆症に伴う 3 ヶ所の代表的な骨折は①脊椎の圧迫骨折、②前腕骨遠位端骨折（橈骨：とうこつ；前腕（手関節と肘の間）を形成する二本の骨のうち橈側（親指側）を形成する骨で、この橈骨の遠位端（手関節のすぐそば）の骨折）、③大腿骨頸部骨折（大腿骨のいちばん端（骨頭）が骨盤のくぼみにはまるところの少し下のくびれた部分）である。我が国における大腿骨頸部骨折の発生数は、1987年約 53,000 例、1992年約 77,000 例、1997年約 90,000 例、2002年約 12 万例と増加の一途をたどり、その対策が急がれている。

多くは骨折を契機に治療を受ける例が多いが、骨密度健診の広がりとともに骨密度の低値のみを示す無症候性の骨粗鬆症患者も増加している。骨折がある例では胸・腰椎移行部に「くさび状」に変化した椎体（脊柱を構成する臼状の骨）の圧迫骨折を認める場合が多い。骨粗鬆症は高齢化という社会変化に伴い患者が増大した疾患であり、遺伝的素因に加え内分泌環境（ステロイドの使用など）の変化、カルシウム摂取不足、運動不足など多要因が関与して進行する。合併症となる脊椎骨の多発骨折は、外見上は円背（えんぱい）、亀背（きはい：腰椎部が飛び出している）として認められるが、同時に内臓諸臓器にも影響し、消化器・呼吸器系に負荷を加え、逆流性食道炎や誤嚥性肺炎などの誘因となる。大腿骨頸部骨折は長期臥床を強いるとともに余病を併発させ、致命的になることがある。

3. 骨粗鬆症における診断ならびに治療体系の整備；骨粗鬆症ガイドライン

2011年 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン改訂（2011.11）：薬剤の評価、FRAX®による治療開始基準などが改訂された。

2015年 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版（2015年7月発刊）
診断基準や治療開始基準が改訂され、ロコモティブシンドロームやリエゾンサービスなど、骨粗鬆症の診療に関する新たな項目の追加がされた。

4. 骨粗鬆症の診断基準と治療開始基準：GL2015改訂

1) 診断基準

① 脆弱（ぜいじゃく）性骨折（骨粗鬆症による骨密度の低下やなどの原因により、僅かな外力によって外傷を伴わずに起こる骨折）がなく、或いは骨密度（BMD: bone mineral density）がYAM（若年成人：20～44歳の平均値）の70%以下の場合。

② 脆弱性骨折がある場合を原発性骨粗鬆症と診断する。

2) 薬物治療開始基準

① 脆弱性骨折（大腿骨近位骨折または椎体骨折）がある場合、

② 脆弱性骨折（大腿骨近位骨折または椎体骨折及びこれら以外骨折も）がなく、BMDがYAMの70%以下の場合。

③ YAMの70%より大きく80%未満の場合で大腿骨近位骨折の家族歴がある場合。

- ④ FLAX の 10 年間の主要骨折の確率が 15%以上の場合、
- ⑤ 脆弱性骨折（大腿骨近位骨折及び椎体骨折以外骨折のみ）があり BMD が YAM の 80%以下場合などは薬物治療を開始する。

3) 骨密度の測定部位

骨密度は海綿骨に富む**腰椎骨密度値を重視**することとしている。高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部を使用。なお、各種内分泌疾患、消化器疾患（胃切除など）、血液疾患（多発性骨髄腫など）、関節リウマチや薬剤などにより**続発性骨粗鬆症があるので、除外診断**を行うことが明記されている。

2015 年改訂では、測定部位によって T スコアも併記して「腰椎及び大腿骨近位部は T スコア（ $-2.5SD(30\%)$ ）：骨粗鬆症、 $-1.0SD(12\%)$ ）：骨減少症）とした。

T スコアとは若年齢の平均 BMD 値（基準値）を 0 として、標準偏差を 1SD として指標を規定した値をいう。

4) 骨粗鬆症リエゾンサービス： GL2015

日本骨粗鬆症学会は骨粗鬆症治療におけるリエゾンサービスの普及を目的に、骨粗鬆症の診療支援サービスに関わる医療職を対象にした教育プログラムを推進している。リエゾンとは「**連絡係**」と訳され、診療における**コーディネーター役割**を意味する。

第 16 回日本骨粗鬆症学会のシンポジウムにおいて、鶴上整形外科リウマチ科（熊本県玉名市）鶴上浩院長が同院の取り組みを報告した。治療計画を患者・スタッフ間で共有することや、服薬指導・副作用のチェック、骨代謝マーカーによる治療効果のフィードバックを重視している。多職種による勉強会を定期的で開催している。取り組みにより、治癒率は 2009 年 3 月 72.6%から 2012 年 3 月は 86.2%に上昇し、**服薬継続率も 81.1%**と報告された。

(MTPro 2014. 10. 30 引用)

5) FRAX® (fracture risk assessment tool)

2011 年改訂では、薬物療法開始基準において、骨量減少例に対する骨折リスク評価に WHO 骨折アセスメントツール FRAX®が導入された。

FRAX® (fracture risk assessment tool) は WHO（世界保健機関）が開発した骨折リスク評価法である。この評価法は 40 歳以上を対象にして、これを用いると、**今後 10 年間に起こると予想される骨折発生危険度が計算**される。①年齢、②性別、③体重、④身長、⑤骨折歴、⑥両親の大腿骨骨折歴、⑦現在の喫煙、⑧糖質コルチコイド、⑨関節リウマチ、⑩続発性骨粗鬆症、⑪アルコール摂取、⑫**大腿骨頸部骨密度（任意）**などの 12 項目を入力する。

5. 骨粗鬆症の臨床検査

骨折危険性を予知する最も科学的な検査は、dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法を用いた骨密度測定である。**DXA 法**（二種類の異なるエネルギーの X 線を用いることによって、筋肉や脂肪などに関係なく骨成分だけを測定する方法）は、海綿骨に富む部位の骨折予知に有用である。

骨代謝マーカーは、骨形成や骨吸収の状態を評価できる。骨芽細胞や破骨細胞由来の酵素、骨芽細胞が合成した I 型コラーゲンの前駆物質、破骨細胞が骨吸収を行って骨から放出される I 型コラーゲンと架橋分子の代謝産物などである。これらを血液中・尿中濃度を測定する。**骨吸収マーカーは、骨密度よりも敏感に変化し、短期間で治療効果を予測**できる。椎体などの形態学的変化を判断する場合は、胸部および腰腹部の側面単純撮影が有効である。椎体高の減少は 20% から脆弱性骨折とされている。

<治療効果の評価>

ビスホスホネート、SERM、女性ホルモン、テリパラチドなどの薬剤に対して評価可能である。**カルシウム薬、V.D 薬、V.K 薬などの骨質改善薬での評価は困難**である。

- 骨吸収マーカー** ; I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX : 血清)
I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX : 血清・血漿)
酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRACP-5b : 血清・血漿)
デオキシピリジノリン (DPD : 尿)
I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX : 尿)
I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX : 尿)
- 骨形成マーカー** ; 骨型アルカリホスファターゼ (BAP : 血清)
I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP : 血清・血漿)
- 骨マトリックス関連マーカー** : 低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC : 血清)

6. 続発性骨粗鬆症 (ステロイド性骨粗鬆症について)

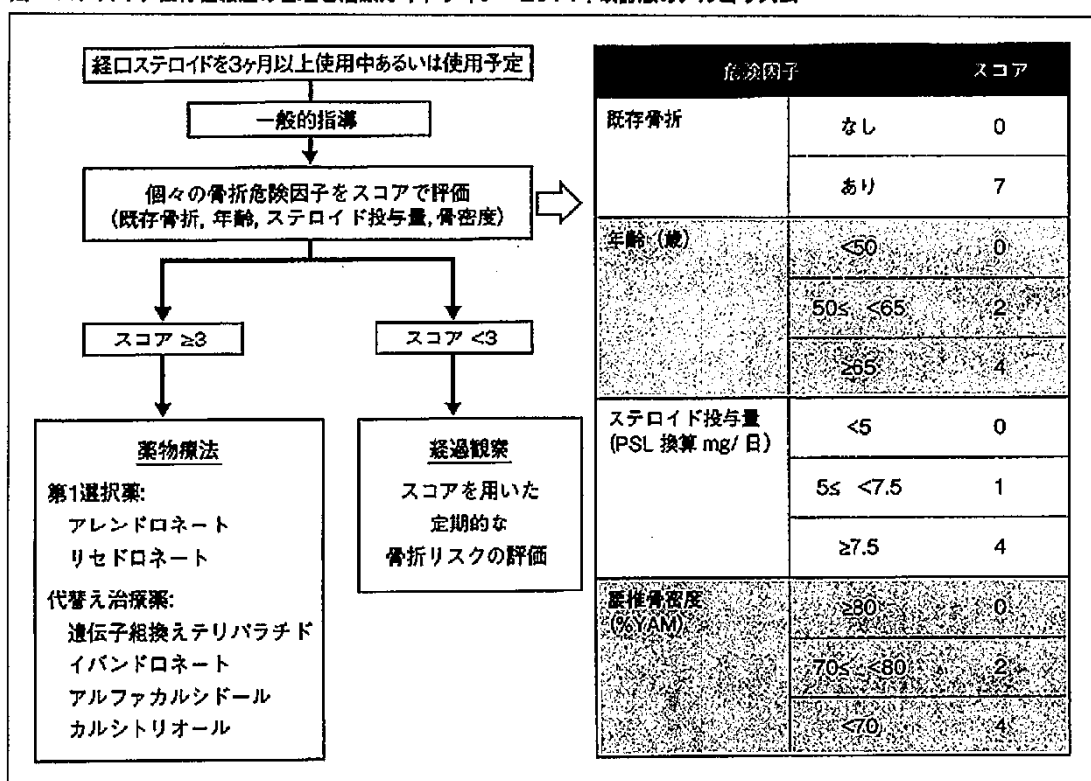
諸外国では臓器移植の進展により移植後骨粗鬆症がある。関節リウマチなどの自己免疫疾患に対する抗体療法 (生物学的製剤) や COX-2 阻害薬などの使用によって、ステロイドの投与量を減らし、ステロイド性骨粗鬆症の発生頻度を減少させるのではないかと推測されている。一方で、**前立腺癌に対するゴナドトロピン放出ホルモン誘導体 (GnRH : ゴラデックス) で骨密度が減少し** (男性ホルモン : アンドロゲン抑制によって骨密度減少、プラリアを半年毎に皮下注)、**男性においても骨折頻度が増加した**という。

ステロイド骨粗鬆症は、**骨量の減少以上に脊椎圧迫骨折が起こりやすい**。骨梁構造である内部構造が劣化する。**閉経後女性では骨密度が 1SD (12%) 低下すると骨折危険率が約 2 倍に高まる**。ステロイド内服中椎体の骨折率は 3.2~12.3 倍に上昇する。我国にもステロイド性骨粗鬆症の予防・治療ガイドライン 2004 年版が作成された。ステロイド使用時に骨密

度が YAN の 80%未満であれば骨折阻止を目的とした治療を実施する。ステロイド投与による骨折危険率の上昇は人種を問わず普遍的と考えられている。

<ステロイド性骨粗鬆症ガイドライン 2014 > 日本骨代謝学会が 10 年ぶりに改訂 2004 年版で推奨されていた脆弱性骨折の有無や骨密度測定に基づくリスク評価が廃止され、簡便に使用できる各種危険因子のスコアリングシステムが提唱される。ステロイドの**椎体骨折リスクは服用開始から 3~6 ヶ月程度で最大**となり以後プラトーが続く、なお、骨折に対するステロイドの 1 日用量の安全域がないことが明らかにされている。

図2. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014年改訂版のアルゴリズム



(出典：2014年4月17日日本骨代謝学会プレセミナー配布資料)

(MTPPro 2014年4月18日 引用)

7. 骨粗鬆症の症状

骨粗鬆症は骨折・変形がもたらせるまでは症状がないため、骨量減少のみでは自覚ができない。海綿骨の減少があると比較的軽度の力学的負荷により脊椎の圧迫骨折がもたらせられ、これに伴う腰背部痛や脊柱の変形による運動機能・呼吸機能の低下、消化管運動・機能の制約（特に逆流性食道炎など）が引き起こされる。高齢者では、大腿骨頸部骨折の危険性が高まり、本骨折をきっかけとし寝たきりとなったり、歩行障害を残すことがある。

8. 骨粗鬆症患者の日常生活について（服薬指導に応用）

①骨粗鬆症の治療は、**食事療法・運動療法が基本**である。カルシウムやビタミンDを摂取し、**運動で骨に力学的刺激**を加える。日本人に推奨されている**カルシウム 600mg**の摂取は到達していない。

②閉経後女性や高齢者では、**1日 1000mg 以上のカルシウムの摂取が必要**とされている。多くの高齢者は乳製品からのカルシウム摂取が低下する。小魚、桜えびの魚介類、小松菜、ほうれん草などの緑黄野菜、豆腐、がんもどき、納豆などの大豆製品などにふくまれるカルシウムを摂取する。しかし、食事・運動療法では、骨粗鬆症による骨折のリスクを十分に低下させることは困難である。

③過度のアルコール（1日2単位以上）、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴は、リスクを約2倍に上昇させる。

④普通の食生活から、必要なV.Dを摂取することができる。**適度な日照**（1日に必要なV.Dを作るには1日15分間紫外線を浴びれば十分とされている）と**抗重力運動、食生活（Ca摂取）、過度のアルコール・喫煙を控える**。家族歴ある場合は注意。

⑤WHOでは、低骨密度以外に、①既存骨折、②喫煙、③アルコール多飲（1日2単位以上：日本酒2合に相当）、④両親の大腿骨骨折の既往、⑤高齢、⑥関節リウマチ、⑦ステロイド剤の使用など**7項目を臨床的骨折危険因子**として、診断基準とは別に治療介入基準を提唱している。

9. 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価：GL2015

骨粗鬆症治療薬については、推奨グレード（A～D）に替えて「**有効性の評価**（A, B, C）」にした。

骨密度上昇効果については、

- A：上昇効果がある。
- B：上昇するとの報告はある。
- C：上昇するとの報告はない。

骨折発生抑制効果に関しては椎体、非椎体、大腿骨近位部のそれぞれについては、

- A：抑制する。
- B：抑制するとの報告がある。
- C：抑制するとの報告はない。

<骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧：GL2015>

薬剤名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿近位骨折
カルシウム剤				
(アストラ CA、リン酸水素 Ca)	B	B	B	C
女性ホルモン剤				
エストリオール(エストリール)	C	C	C	C
結合型エストロゲン (フレマリソ) ¹⁾	A	A	A	A
エストラジオール (ジュリナ)	A	B	B	C
活性型ビタミン D3 製剤				
(アルファロール/リソアルファ、ロルトロール)	B	B	B	C
エルデカルシトール (エデイロール)	A	A	B	C
ビタミン K2 製剤				
メナテトレノン (グラケー)	B	B	B	C
ビスホスホネート製剤				
エチドロネート (ダイドロネル)	A	B	C	C
アレンドロネート (ボナロン/フォサマック)	A	A	A	A
リセドロネート (アクトネル/ヘネット)	A	A	A	A
ミノドロロン (ボネオ/リカルボン)	A	A	C	C
イバンドロン (ボンビバ)	A	A	B	C
選択的エストロゲンモジュレーター				
ラロキシフェン (エビスタ)	A	A	B	C
バゼドキシフェン (ビビアント)	A	A	B	C
カルシトニン薬				
(エルシトニン/サカルシトニン) ²⁾	B	B	C	C
ヒト副甲状腺ホルモン製剤				
テパラチド 遺伝子組み換え (フォルテオ)	A	A	A	C
テパラチド 酢酸塩 (テリボン)	A	A	C	C
抗 RANKL 抗体薬				
デノスマブ (プラリア)	A	A	A	A
その他				
イプリフラボン (オステン)	C	C	C	C
ナンドロロン (デカデュラン)	C	C	C	C

¹⁾骨粗鬆症は保険適応外

²⁾鎮痛作用を有し、疼痛を改善する (A)

10. 骨粗鬆症治療薬の使用の実際

骨粗鬆症の治療は、食事・運動療法のみでは、骨粗鬆症による骨折リスクを十分に低下させることは困難である。骨粗鬆症により上昇した骨折危険率を健常人のレベルまで下げることである。

(1) ビスホスホネート製剤 (BP 製剤)

①ビスホスホネートは、経口投与の際の腸管からの吸収が1~2%であるが、循環血液に入るとリン酸カルシウムに高親和性を示すため新生骨面に分布する。**骨に沈着したビスホスホネートは、破骨細胞による骨吸収を経て破骨細胞に取り込まれ、細胞機能を障害する。**その機序は細胞内コレステロール合成系の阻害と言われている。

②**ビスホスホネートは強力な骨吸収抑制作用**を示す。アレンドロネート (ボナロン、フォサマック)、リセドロネート (アクトネル、ベネット) は、大規模臨床試験で骨折抑制効果が確認され、**骨粗鬆症治療薬の第一選択薬**である。

③我国の臨床試験でも、腰椎および大腿骨頸部の骨密度を著明に増加させ、骨吸収マーカーを抑制している。

④共通する副作用に**上部消化管障害**があり、低率であるが**顎骨壊死、非定形骨折**がある。

*** 悪性腫瘍を伴う高カルシウム血症には注射用ビスホスホネート製剤**が使用される。

第二世代；アレンドロン酸ナトリウム水和物：テイロック点滴静注

パミドロン酸二ナトリウム水和物：アレディア点滴静注

(乳癌の溶骨性骨転移の適応もある)

第三世代；ゾレドロン酸水和物：ゾメタ点滴静注

(多発性骨髄腫・固形癌骨転移による骨病変の適応もある)

<骨粗鬆症治療薬ビスホスホネート製剤の現況>

第一世代：**ダイドロネル錠 200mg**

・エチドロ酸二ナトリウム (ダイドロネル) は、1日1回を食間、2週間服用し、10~12週間休薬する周期的間欠投与である。

第二世代：**フォサマック/ボナロン錠：5mg (1日1回)、35mg (1週間1回)**

ボナロン経口ゼリー35mg/2g (1週1回)

ボナロン点滴静注バッグ 900mg (4週1回)

・**アレンドロン酸ナトリウム水和物 (フォサマック/ボナロン)** を用いたFIT (Fracture Intervention Trial)臨床試験では、「脊椎圧迫骨折がある閉経後女性」と「脊椎圧迫骨折はないが大腿骨頸部骨密度が低値を示す閉経後女性」の2群に対する効果を検討している。3年間の経過観察では、大腿骨頸部および橈骨遠位端でも新規骨折が抑制された。1個の脊椎骨折を認める例では、コントロール (プラセボ) の骨折危険率を半減させた。2個以上

の骨折を認める例では90%まで抑制することが示されている。**35mg 錠は週1回投与**である。ビスホスホネート製剤の内服中断理由は、空腹時投与のための上部消化管症状が大部分であったが、週1回製剤の投与は副作用の軽減から、高いコンプライアンスを得ることができる。**ボナロン注は4週に1回900mgを30分以上かけ点滴静注**する。新規剤形である**ボナロン経口ゼリー**が発売され(2013.3)、**1週1回の服用**である。

第三世代： **アクトネル/ベネット錠：2.5mg(1日1回)、17.5mg(1週間1回)、75mg(月1回)**

ボノテオ/リカルボン錠：1mg(1日1回)、50mg(4週1回)

ボンビバ静注1mg(月1回)、ボンビバ錠100mg錠(月1回)

① **リセドロン酸ナトリウム水和物(アクトネル/ベネット)**でも、上記のアレンドロネートと同様な骨折抑制効果が示されている。HIP(Hip Intervention Program)臨床試験において、骨粗鬆症患者の大腿骨頸部骨折の危険率を半減させることが示された。**17.5mg 錠は、骨粗鬆症には週1回投与**である。17.5mg 錠で効能追加となった**骨ページェット病(2008.7)**には、1日1回、起床時、十分な水(180ml)30分横にならない。8週間連日服用して、再開は2ヵ月休薬後に実施する。骨ページェット病は、骨の代謝が異常に亢進することで、骨の変形、疼痛、頭蓋骨の拡大・隆起、骨腫瘍に進展することがある(ページェット病とは異なる)。

・**75mg 錠は、月1回投与**の製剤として発売され(2013.2)、原則として毎月同じ日に服用することとされている。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた日に服用する。

② **ミノドロロン酸水和物(ボノテオ/リカルボン)**では、**50mg 錠の4週間間隔1回服用**が発売された(2011.9)。本剤は、骨密度の増加効果で週1回製剤への非劣性が認められた。50mg 錠は4週に1回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用すること。

・ミノドロロン製剤の骨吸収抑制作用は、エチドロネート(ダイドロネル)を1とした場合、10,000倍以上とされ、ビスホスホネート製剤の中で最も強い。**ビスホスホネート製剤のハイドロキシアパタイトとの結合親和性**は、アレンドロネート(ボナロン/フォマック) >> リセドロネート(アクトネル/ベネット) = ミノドロネート(ボノテオ/リカルボン)である。**皮質骨の深部まで薬剤が到達するためには弱いほうが有利**であるといわれている。皮質骨部位の高い骨折抑制効果得られる可能性がある。顎骨壊死や非定型大腿骨骨折について親和性の強さが回復の遅れにつながる可能性があるといわれている。(萩野 浩教授・鳥取大医学部)

・ミノドロネートの試験では**椎体骨折効果が現れてくるのは半年から1年後**である。長期の服薬継続が重要である。

③ **イバンドロン酸ナトリウム水和物（ボンビバ静注 1mg）** は、**月 1 回のワンショット静注薬**として発売された（2013.8）。海外では月 1 回の経口剤、3 ヶ月 1 回の注射剤が販売されている。我国も**ボンビバ錠 100mg 月 1 回投与製剤**（服用後 **60 分**は水以外絶食で横にならない）が発売された（2016.4）。他の BP 剤は、服用後 **30 分**は同様に横にならない。BP 剤は極めて吸収が悪いため、ボンビバのポテンシャルを最大限に発揮させるため、60 分とされた。

④ **ゾレドロン酸水和物（リクラスト点滴静注 5mg）** は、破骨細胞を介する骨吸収を阻害することにより種々の作用を示す。骨粗鬆症に **1 年に 1 回投与、5mg** を 15 分以上かけて点滴静注する。警告に急性腎不全の発現がある。5mg/100mL：39,485 円（2016 年 11 月発売）。同成分である**ゾメタ点滴静注 4mg** は、3～4 週間間隔投与。悪性腫瘍による高カルシウム血症（1 週毎投与）、多発性骨髄腫や骨転移による骨病変に認可されている。

*** Medication possession ratio (MPR：服薬遵守率)について**

現在、我国においてビスホスホネート製剤処方量の約 80%を Weekly 製剤が占めている。Weekly 製剤の服薬継続率（2009 年 Weekly 製剤発売直後）は、1 ヶ月で 96.8%、3 ヶ月で 87.6%、6 ヶ月で 78.9%であった。6 ヶ月で 20%以上が服薬を中断していることになる。

Medication Possession Ratio (MPR：服薬遵守率)は設定観察期間の総処方量に対して服用された薬剤の量の割合である。**ビスホスホネート製剤で骨折抑制効果を得るには、MPR80%以上が必要とされている。海外の報告で治療開始 1 年後の MPR は Daily 製剤、Weekly 製剤のいずれでも 80%以上を達成できていない。**我国においても Weekly 製剤で骨折予防に十分なコンプライアンスが得られていない。

Monthly 製剤は、米国市場で既にトップシェアとなっている。しかし、我国では **Daily 製剤を好む方が 15.9%も存在する**。患者さんの意向にあった薬剤の使い分けが必要であると指摘されている。調査によると現在、**ビスホスホネート製剤を服薬している患者の約 60%が Monthly 製剤を希望**することが示唆された。Monthly 製剤により骨折予防を見据えて MPR80%を目指したいとされている。（田中郁子講師・藤田保健衛生大）

<ビスホスホネート製剤の重大な有害事象>

ビスホスホネート製剤は骨折予防だけでなく、生命予後を改善するなどの優れた効果があるが、「**ビスホスホネート関連顎骨壊死**：bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw：BRONJ」及び「**非定型大腿骨骨折**」の有害事象が指摘されている。

1) 顎骨壊死について（6 学会の統一見解であるポジションペーパー2016 より）

ビスホスホネート製剤の投与中は、歯及び口腔内の清掃を励行し、虫歯の治療はよいが、**抜歯、歯周外科、インプラントは避け、定期的に歯科検診**を受ける。ビスホスホネート製

剤の中止により顎骨壊死のリスクを低下させる可能性はなく、むしろ低骨量患者に対する治療に悪影響を及ぼすことになる」とされている。

歯科治療を受ける際は事前に、主治医もしくは薬剤師と相談し、歯科医師に BP 剤を服用中であることを告げるよう患者に指導する。

2012 年以來の我国の 6 学会（日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯周病学会、日本歯科放射線学会、日本口腔外科学会、日本臨床口腔病理学会）共同による **ポジションペーパー2016** が公表された（2016.7）。

①顎骨壊死の呼称は、顎骨壊死の呼称は顎骨壊死国際タスクフォース推奨の**骨吸収抑制薬関連顎骨壊死**〔Anti-resorptive agent-related Osteonecrosis of the Jaw ; ARONJ〕とした。

②ARONJ に BP 製剤（BRONJ）、**デノスマブ**（DRONJ、抗 LANKL 抗体：プラリア皮下注）による顎骨壊死が含まれるとした。

③ARONJ の診断は、がん転移でない、8 週間以上持続して骨露出が認められるなどが挙げられた。

④リスクファクターとして、**ステロイド、糖尿病、喫煙、飲酒があり、感染リスクファクターと重複**することがある。**デノスマブ**による顎骨壊死でも**感染が起因**となることがあり、顎骨壊死が必ずしもビスホスホネート製剤のみに起因するものではない。

⑤口腔内に常在する**放線菌が顎骨壊死に関与するとの指摘**がある。放線菌はゾレドロン酸が沈着した骨により強く吸着する。BP 製剤が口腔内の創傷治癒を遅らせる可能性がある。

⑥ARONJ の発生頻度は、骨粗鬆症患者では顎骨壊死国際タスクフォースの算定値は **BP 剤経口薬で 1.04~69/10 万人・年**、同製剤静注で 0~90/10 万人・年、**デノスマブで 0~30.2/10 万人・年**である。がん患者 5,723 例を対象に 3 年間の発生率を検討した報告ではゾレドロン酸治療で 1.3%、デノスマブで 1.8%としている。

国内では、日本口腔外科学会が 2015 年に報告した骨粗鬆症患者およびがん患者対象の実態調査によると、BRONJ（BP 剤関連顎骨壊死）は 2006~08 年で 263 例、2011~13 年では 4,797 例が報告された。

骨吸収抑制薬治療を受ける患者が多いにもかかわらず、ARONJ の**発生頻度は極めて低い**。

⑦日本骨粗鬆症学会の調査では、骨粗鬆症患者に**骨吸収抑制薬を予防的に休薬しても ARONJ 発生率の低下は認められず**、休薬による発生予防との関連は不明である。発生頻度から見ると、休薬による骨粗鬆症患者の症状悪化や骨密度低下、骨折発生の増加が問題であり、休薬のリスクよりも**継続投与のベネフィット**の方が優る。歯科治療前の抗菌薬投与など感染予防を十分に行えば、ARONJ は減少するとの指摘がある。**歯科治療前の休薬を支持する根拠はない**とした。

⑧BP 剤投与を「**4 年以上継続する場合**」には顎骨壊死リスクが高まるため、骨粗鬆症患者に対しては骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば、「**2 カ月前後の休薬**」について主治医と歯科医で協議することと、徹底した感染対策が強調された。

⑨極めてまれだが BP 剤治療による**外耳道骨壊死**の報告を記載した。

(引用：Medical Tribune 2016.8.17)

厚労省は BP 剤の重大な副作用の項に「外耳道骨壊死」の追記を求める添付文書改訂の指示をした (2016.5.31)。

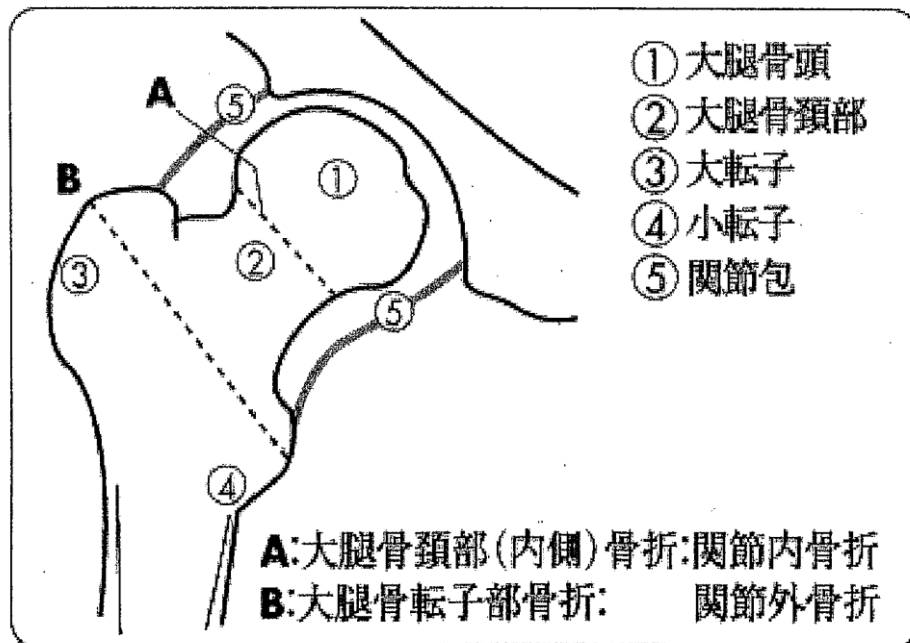
* 顎骨壊死とインプラント

ビスホスホネート系薬剤のメカニズムは、破骨細胞の生存期間を短縮させ骨吸収機能を停止させることである。このような**骨代謝異常を伴い活性の悪くなった骨表面が抜歯などの観血処置で口腔内に露出すれば、わずかな細菌感染でも抵抗できずに顎骨壊死**を生ずるものと考えられている。日本でのビスホスホネート顎骨壊死の発生頻度は、注射薬で 1~2% (米国 0.8~12%) であり、しかし、経口薬では 0.01~0.02% (米国 0.7 件/10 万人/年) と極めて低率であることが報告されている。ビスホスホネート顎骨壊死の発生頻度は低くとも有効な治療法の確立がない現状では、ビスホスホネート製剤が投与されている患者あるいは予定されている患者に対する**インプラント治療は、原則として避けたほうがよい**と考えられている。(高木昭英：エスエル医療グループ)

2) 非定型大腿骨骨折について

ビスホスホネート製剤は、**強力な骨吸収の抑制作用があるため、結果として古い骨を残し、骨の弾性を失わせ長期には骨折を残す可能性が懸念され**、投与継続期間が問題視されている。ビスホスホネート製剤は、骨粗鬆症薬として我国においても発売後 20 年以上経過した (ダイドロネル国内販売：1990 年)。最近、経口ビスホスホネート製剤を 5 年以上投与すると大腿骨の非定型骨折リスクが上昇することが、カナダの医師らが行なった大規模臨床試験で明らかとなり、JAMA2011 年 2 月に報告された。**5 年以上使用を継続していた高齢女性患者では、骨粗鬆症に起因すると考えられる大腿骨定型骨折 (頸部骨折、大・小転子間骨折) が 0.76 倍低下するが、大腿骨非定型骨折 (骨幹部骨折、転子下骨折) は、2.74 倍上昇**することが明らかにされた。その絶対リスクは小さい。スウェーデンの研究では 1 万人・年当たり 5 人の増加と報告されている。

大腿骨非定型骨折発生例に対して、**ガイドラインは非定型骨折が両側に発生する可能性を指摘し**、対側の画像診断を行なうことを推奨している。**専門医はビスホスホネート製剤の休薬を勧めている**。FDA は具体的な休薬期間を指示していない。



A 周辺部分の骨折：定型大腿骨骨折、B 以下部分の骨折：非定型大腿骨骨折

(医療法人 竜操整形ホームページより引用)

①米国のカイザーパーマネンテの研究グループは、ビスホスホネート製剤服用中に片側に大腿骨非定型骨折が発生した126例のうち、**対側の非定型骨折が発生したのは、最初の発生後も3年以上ビスホスホネート製剤を服用した患者では53.9%であったが、ビスホスホネートを休薬した患者では19.5%であった。休薬による対側の非定型骨折発生抑制効果は65.6%**と2012年2月の米国整形外科学会で報告された(2012年2月10日 MTPro より)。

②米国 Weill Cornell 医科大は、アレンドロネート(フォサマック/ボナロン)の使用と**非定型の低エネルギー損傷**(身長の高さか、それ以下からの転倒による骨折)による**大腿骨骨折に関連性がある**と報告している。

③今後も、ビスホスホネート製剤が治療の中心であることに変わりはないが、休薬や別の薬剤へのスイッチが考えられるようになった。一方、**休薬による2倍程度の大腿骨骨折リスクの増加が報告**されている。こうしたことを説明して患者の同意を得て休薬することが理想的であると言われている。

④2011年11月、ビスホスホネート製剤の添付文書の重要な基本的注意に、非定型骨折への注意喚起が次のように記載された。「骨折する数週間から数か月前に大腿部や鼠径部に痛み(前駆痛)が現れることがある」。休薬期間の記載はない。

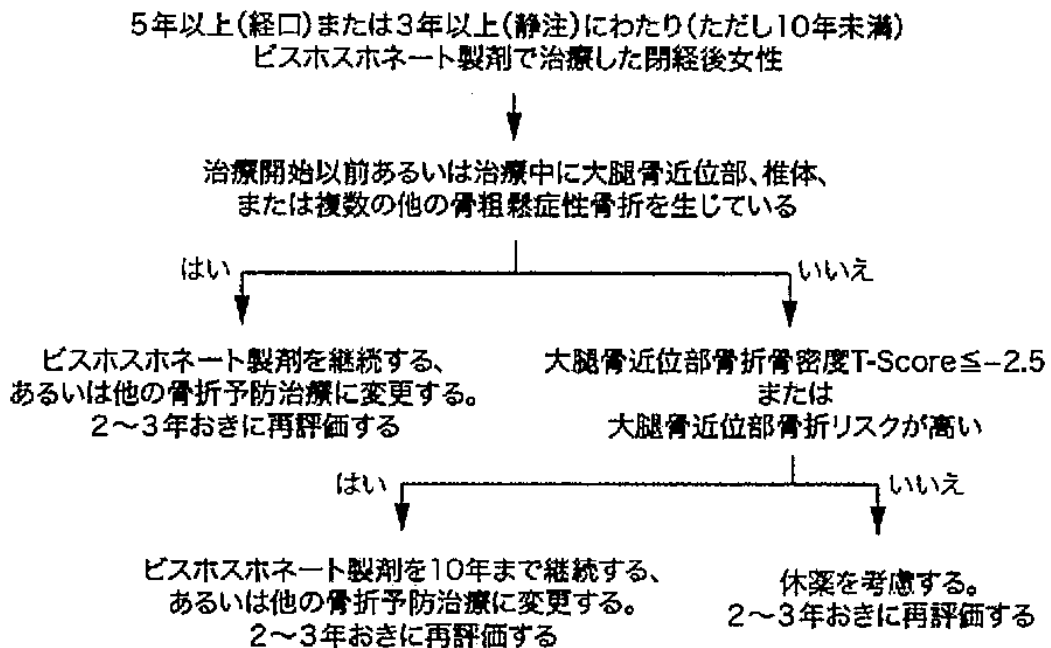
⑤第34回日本骨代謝学会（2016.7.20～23）の骨形態計測学会と日本整形外科学会との合同シンポジウムでは、非定型大腿骨骨折レジストリの報告がなされ、非定型大腿骨骨折とBP剤との関連について最近の知見が報告された。短期使用または非使用例でも非定型大腿骨骨折が散見されている。BP投与歴のある症例を検討した結果、**骨代謝回転の過剰抑制は非定型大腿骨骨折に特異的な現象ではない可能性があるとの指摘**もされた。

（引用：Medical Tribune 2016.8.3、2016.8.10）

＜ 米国骨代謝学会（ASBMR）によるビスホスホネート製剤の長期投与に関する診療アルゴリズム ＞

2014年秋のASBMRでは、ビスホスホネート製剤の長期投与に関する診療アルゴリズムが示された（図1）。**休薬による骨折リスクの増加があるが、5～10年間ビスホスホネート製剤で治療された骨折低リスク患者では休薬を考慮し、骨折高リスク患者では10年まで投与を継続する**という診療アルゴリズムが示された。（日経メディカル 2014.12.18）

図1●ビスホスホネート製剤で長期治療中の閉経後女性に対する診療アルゴリズム



（出典：ASBMR 2014 Task Force on managing osteoporosis patients after long-term bisphosphonate treatment）

(2) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

エビスタ錠 60mg、ビビアント錠 20mg

- ①SERM (selective estrogen receptor modulator)には、乳癌治療に用いるタモキシフェン (ノルバデックス) と閉経後骨粗鬆症治療に用いるラロキシフェン塩酸塩 (エビスタ) がある。SERM は組織特異的効果を発揮するのが薬理学的特徴である。
- ②ラロキシフェンは**骨に対してエストロゲン作用**を、子宮内膜や乳腺に対しては抗エストロゲン作用を示す。パゼドキシフェン酢酸塩 (ビビアント) が、閉経後骨粗鬆症治療薬に加わった (2010. 10. 13)。パゼドキシフェンは、骨折リスクが高くなるほど優れた骨折抑制傾向を示す特徴が椎体だけでなく、非椎体、全臨床骨折において認められている。
- ③ラロキシフェンを閉経後の骨粗鬆症患者に投与すると腰椎、大腿骨頸部の骨密度が増加し、椎体骨折のリスクが半減することが示されている。なお、エストロゲン受容体陽性の乳癌発生リスクは90%も減少した報告がある。乳癌の発症リスクが高い患者に対して、タモキシフェンをコントロールに比較した場合、タモキシフェン (ノルバデックス) と同程度の**乳癌発症予防効果**が示された。
- ④留意すべき副作用は、深部静脈血栓症の増悪の危険性があるので、危険因子を持つ患者には使用を控える。

(3) 活性型ビタミンD3製剤

アルファロール：散 $1\mu\text{g/g}$ 、軟 Cap 0.25, 0.5, 1, $3\mu\text{g}$
/ ワンアルファ：錠 0.25, 0.5, $1\mu\text{g}$ 、内用液 $0.5\mu\text{g/mL}$
ロカルトロール：Cap 0.25, $0.5\mu\text{g}$ 、注射 $0.5\mu\text{g/mL}$, $1\mu\text{g/m}$ 、
エディロール：Cap 0.5, $0.75\mu\text{g}$

- ①活性型ビタミンD3製剤には、アルファカルシドール (アルファロール、ワンアルファ)、カルシトリオール (ロカルトロール) があり、新たにエルデカルシトール (エディロール) が加わった (2011. 4)。
- ②日本人ではカルシウム摂取が不足しているため、本剤の**小腸からのカルシウム吸収を促進**させる効果が期待され、骨粗鬆症の基本剤として汎用されてきた。
- ③活性型ビタミンD3製剤とカルシウム製剤の併用は、高カルシウム血症の頻度を増すので、モニタリングが必要となる。
- ④ビタミンDがカルシウム代謝調節を介した作用のみでなく、**筋力増強作用、認知能の改善、転倒の減少**などをもたらす可能性が報告され、骨折頻度の減少に有用性をもつ可能性が示されている。活性型ビタミンD3製剤は、軽度の骨量増加しか期待できなかったが、高齢者のQOL改善で、骨粗鬆症治療の新たな役割の可能性が期待されている。
- ⑤エルデカルシトール (エディロール) は、活性型V. D3製剤で、従来の活性型V. D3製剤よりも、骨量増加作用と骨折抑制効果がある。エディロール投与群とアルファロール投与群において、3年間の新規椎体骨折の発生頻度を無作為二重盲検並行群間試験で検証の結果、

エディロール 0.75 μg を 1 日 1 回投与した群では、アルファロール 1.0 μg を 1 日 1 回投与した群よりも**新規椎体骨折の発生頻度が 3 年間有意に低下**していた。

(4) **カルシトニン製剤** エルシトニン注：10 単位/mL, 40 単位/mL
/エルシトニン S 注：20 単位/mL, キット 20 単位/mL、
カルシトラン：注 10 単位/mL, 注用 10 単位
/レトン注 10 単位/0.5mL

カルシトニン（**エルシトニン**）は、直接に破骨細胞に作用して**骨吸収を抑制**することから、骨粗鬆症の疼痛のみでなく高カルシウム血症、骨ペーজেット病（骨の代謝が異常に亢進することにより骨の変形や肥厚がみられ、疼痛や骨折、さらには骨肉腫にも結びつく）適応がある。骨折抑制効果は明示されていない。低用量エルカトニン（2.5 単位/週）を対照の臨床試験では、20 単位/週 1 回投与は骨折抑制、骨密度に有意差を認めなかった。本製剤は骨吸収抑制作用と**鎮痛効果**を併せもつ。骨粗鬆症に起因する腰背部痛の有用で高いエビデンスをもつ薬剤である。同様に骨粗鬆症の鎮痛効果があるサケカルシトニン（**カルシトラン/レトン**）がある。適応は骨粗鬆症そのものではなく、骨粗鬆症の鎮痛効果である。いずれも骨量増加・骨折抑制のエビデンスレベルは低い。

(5) **副甲状腺ホルモン（PTH）製剤** フォルテオ キット皮下注 600 μg/2.4mL
テリボン皮下注用 56.5 μg

本製剤は、骨芽細胞への分化を促進する。ビスホスホネート薬、SERM 薬などの治療でも骨折を生じた例や、高齢で複数の椎体骨折や大腿骨近位部骨折、骨密度低下が著しいなどの場合に勧められている。ビスホスホネート薬のスイッチ先として使用される。

①テリパラチド（**フォルテオ**）は遺伝子組み換え製剤であり、国内初の骨形成促進作用を持つ副甲状腺ホルモン製剤。適応は「**骨折の危険性の高い骨粗鬆症**」。従来の骨吸収抑制薬と異なり、**新しい骨の形成を促進**することで骨微細構造を再構築し、骨密度を高めて新たな骨折リスクを軽減させる（2010.10 発売）。用法・用量：成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μg を皮下注射。**自己注**。なお、本剤の投与期間は、18 カ月間（一生涯において：ラットで肉腫出現に因る）であったが、「**24 カ月間まで**」に変更された（2011/4/27）。28 日間処方可。

②テリパラチド酢酸塩（**テリボン皮下注用**）は、1vial を生食 1mL に用時溶解、**1 週間に 1 回皮下注**する。自己注は不可、**通院で投与**される（2011.11 発売）。投与は 72 週間（18 月間）までとされていたが、**24 ヶ月間に延長する承認**を取得した（2017.5.18）。24 ヶ月間の投与試験でヒトでの骨肉腫の発現リスクは増えることはなかった。

*** Dr カート・リップナー提唱説：先発起用の期待高まる PTH**

現在は骨吸収抑制薬を使用してから骨形成促進薬を使用するのが一般的である。**将来は PTH のテリパラチドで骨形成を図った後、骨吸収抑制薬で石灰化を進める**ことでより高い骨折抑制効果が期待される。

しかし現在、我が国では、他の薬剤で骨折を繰り返す患者にテリパラチドが使用され、「最後の砦」と考えられることが多い。2 剤とも投与期間制限がある。**テリパラチドの後治療**として選択的エストロゲン受容体モジュレーター (**SERM**) またはビスホスホネート (**BP**) 製剤を用いることで、骨密度の増加率が有意に上昇することが報告されている。

(6) ビタミン K₂ 剤 グラケー軟 Cap 15mg

①骨芽細胞が産生するたんぱく質（非コラーゲン性蛋白質）であるオステオカルシンは、 γ -カルボキシル化 (Gla 化) されることにより活性型の γ -カルボキシルオステオカルシン (オステオカルシン) に変換される。カルシウムは、この Gla 化オステオカルシンに結合し、次いでハイドロキシアパタイトに吸着し、骨の石灰化が進行する。メナテトレノン (**グラケー**) は、オステオカルシンの γ -カルボキシル化を触媒するカルボキシラーゼの補酵素として働き、**骨形成においてオステオカルシンの Gla 化を促進する**。

②メナテトレノンの投与は、Gla 化したオステオカルシン量を増加させ、骨の基質蛋白とミネラルであるハイドロキシアパタイトとのより強固な接合を可能にすると推測されている。**骨形成促進薬**でもある。高年齢女性では Gla 化オステオカルシンの減少が知られている。**ビタミン K の不足は骨の脆弱化に関与していると推測されている。**

③メナテトレノン投与群において、腰椎骨密度は維持されるにとどまったが、カルシウム投与群と比べ有意に骨折発生率が減少した報告されている。

(7) エストロゲン製剤 エストリール錠：0.5mg, 1mg / ホーリン錠 1mg
ウェールナラ配合錠

①エストロール製剤 (エストリール、ホーリン) は 0.5mg, 1mg の規格にのみ老人性骨粗鬆症の適応がある。女性のエストロゲン低下は閉経前 45 歳頃から始まり、閉経後 2～3 年間は 3～5%、10 年間では 20～25% も骨量が喪失する。**エストロゲン欠乏は高脂血症や更年期障害をもたらす。**

②エストロゲン補充 (HRT: hormone replacement therapy) は、Women's Health Initiative (WHI) Randomized Control Trial 報告 (2002 年) で、**動脈硬化性疾患に不利益**であり、**血栓症や乳癌の危険性を増加**すると報告された。本研究は大腿骨頸部骨折に対して、HRT の有用性が初めて明示された。**HRT は閉経直後の骨密度の減少を抑制し、更年期症状を軽快させる唯一の薬剤**である。最近、HRT は適正に使用すれば、リスクよりもベネフィットの方が高いと世界的に再評価されている。なお、**短期的 (約 5 年程度) な使用は有益**

と判断されている。「HRTガイドライン 2009 年版」でも、HRT は骨粗鬆症の予防と治療に「有用性が極めて高い」と推奨している。

③卵胞ホルモン（エストラジオール）と黄体ホルモン（レボノルゲストル）の合剤である**ウェールナラ配合錠**は、閉経後骨粗鬆症治療薬であり、強力な骨吸収抑制剤で骨折予防が期待される。

④結合型エストロゲン（**プレマリン錠**）は、骨密度・椎体骨折・非椎体骨折・大腿骨折に対して全て**有効性評価が A**である（GL2015）。しかし**我国ではプレマリンに骨粗鬆症の適応がない**。

(8) **イプリフラボン** **オステン錠 200mg**

・イソフラボンは植物エストロゲンの一つであり、その合成誘導体であるイプリフラボン（オステン）がある。その作用機序はエストロゲン受容体に対するアゴニスト・アンタゴニスト効果といわれている。本剤は主に骨吸収を抑制し、副作用が少ないといわれている。骨量増加作用は弱く、骨折防止効果の臨床データはない。

(9) **抗体医薬品**

① ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤

プラリア皮下注 60mg シリンジ（6 ヶ月 1 回）

デノスマブ（プラリア）は、**RANKL リガンド**（破骨細胞の形成・機能・生存に重要な役割を果たす蛋白質）を標的とする**ヒト型モノクローナル抗体**である。**RANKL** を特異的に阻害し、**破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制**する。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられている。プラリアの特徴は、**6 カ月に 1 回の皮下投与**で、優れた骨折抑制効果が確認され、抗体医薬品が初めて骨粗鬆症用薬として発売（2013.6.11）となった。本剤は骨粗鬆症患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（DIRECT 試験）において、プラセボとの比較で椎体骨折の累計発生率を有意に抑制しており、有害事象は大きな差異が認められなかった。海外では、欧州（2010.5）や米国（2010.6）で「閉経後骨粗鬆症」の適応で承認されて以降、世界 60 を超える国または地域で承認されている。同成分である**ランマーク皮下注 120mg**（2012.4 発売）の適応は多発性骨髄腫の骨病変・骨転移などである。

・重要な基本的注意に**治療中止後、骨吸収が一過性に亢進し、多発性椎体骨折**が現れることがあるため、投与を中止する場合には同薬による治療中止後に**骨吸収抑制薬の使用**を考慮すること、重大な副作用に「**治療中止後の多発性椎体骨折**」を追記することが指示された（厚労省：2017.4.20）。

デノスマブの副作用に**低 Ca 血症**があり、Ca 及び V. D3 配合剤「**デノタスチュアブル配合錠**」（第一三共）がプラリア/ランマーク皮下注の副作用防止用として併用処方される。

* プラリア皮下注 60mg シリンジ：**RA の追加適応取得・骨びらんの抑制**（2017.7.3）。

②ヒト型抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤

イベニティ皮下注 105mg シリンジ (2019. 3. 発売)

ロモソズマブ (イベニティ) は、骨細胞から分泌される糖蛋白質スクレロスチン (骨形成抑制に関与する) と結合してその作用を阻害し、**骨形成を促進**させるとともに**骨吸収を抑制**する新規の骨粗鬆症治療薬である。

我国において本剤は、骨粗鬆症治療薬として、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として承認が了承された。210mg を月 1 回、12 か月皮下投与する。

*** ロモソズマブの第Ⅲ相ランダム比較試験** (ARCH: Active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture)

外来通院中の骨粗鬆症 (全大腿骨近位部または大腿骨頸部の骨密度で定義) および骨折既往がある閉経後女性 (年齢 55~90 歳) を、ロモソズマブ 210mg/月を皮下投与する群またはアレンドロネート 70mg/週を経口投与する群に 1:1 でランダムに割り付け、盲検下で 12 か月間投与した後に全例にオープンラベルでアレンドロネート 70mg/週を経口投与した。4,093 が登録された。

24 か月後の**新規椎体骨折の発生率は、アレンドロネート単独群に比べてロモソズマブ+アレンドロネート群で有意に低く、48%のリスク低下**を示した (11.9% vs. 6.2%、リスク比 0.52、95%CI 0.40~0.66、 $P<0.001$)。

二重盲検期間中の**重篤な心血管イベント発生率**はアレンドロネート単独群に比べてロモソズマブ+アレンドロネート群でより多く観察された (1.9% vs. 2.5%、オッズ比 1.31、95%CI 0.85~2.00)。

骨折リスクが高い閉経後骨粗鬆症女性において、アレンドロネート投与前に 12 か月間ロモソズマブを投与した治療では、アレンドロネート単独治療に比べ、骨折リスクが有意に低かった。また、ロモソズマブはアレンドロネートに比べて、12 か月の治療で新規骨折および臨床骨折のリスクが有意に低く、**骨折リスクを短期間で持続的に減少させることが示された。一方、重篤な心血管イベントの発生**に関してはさらなる評価が必要である。

FDA は承認を見送った。EMA も未承認であった。前代未聞と言われている。

(Medical Tribune 2017.9.25)

<骨折後の骨粗鬆症用薬の使用について>

骨粗鬆症治療薬を骨折後も継続してよいのか。同薬が骨折治癒のプロセスを遅延させる恐れはないのか。これらの点に関するエビデンスは乏しく、専門家の間でも意見が分かれている。国際骨粗鬆症財団 (IOF) の骨折作業部会は、骨折後間もない時期における骨粗鬆症治療薬使用の適切性を評価した。

①BP 剤は、骨吸収抑制作用により懸念が存在する。「ビスホスホネートなどの骨吸収阻害薬により骨折治癒が遅延する可能性はあるが、その**リスクは低い**」との見解で合意した。ランダム化比較試験のメタ解析で、BP 剤投与による骨折治癒の遅延は示されていない。骨折

後の急性期における投与の可否について、「BP 剤の注射剤を骨折後 2 週間以内に投与した場合に骨折治癒が遅延するとのエビデンスは存在しない」としている。

②RANKL リガンドを阻害する骨吸収阻害薬デノスマブ（プラリア皮下注）については、FREEDOM 試験から骨折治癒を遅延させないことが示されている。

③骨形成促進薬が正常な骨折治癒過程をさらに加速させるとの科学的エビデンスはないが、骨折治癒に時間がかかるとされる高齢者、骨粗鬆症患者、閉経後女性、栄養不良患者などでの治癒改善を示唆する報告は存在する。

(Medical Tribune 2016.5.26)

<Lancet の骨粗鬆症の総説 (Seminar) >

Lancet (2019; 393: 364-376) の解説 西伊豆健育会病院病院長 仲田 和正先生

(Medical Tribune 2019.5.15)

Lancet (2019; 393: 364-376) の最重要点

- ①骨折ハイリスク患者はビス剤を計 **8~10 年使用可**、10 年以上の可否は不明。
- ②ロモソズマブ（イベニティ）は強力に骨量増加するが**心血管リスクあるかもしれない**。
- ③米国で大腿骨近位部骨折は減少、日本では増加している。
- ④治療開始は骨塩量と FRAX（大骨折 20%、頸部骨折 3%以上）で決める。
- ⑤Bone remodeling unit で**破骨細胞→骨芽細胞がペア**で起こる（coupling）。
- ⑥閉経後骨粗鬆症は破骨細胞↑、老人性骨粗鬆症は破骨↓+骨芽細胞↓。
- ⑦**カルシウム（サプリで 500mg 推奨）+ビタミンD の効果ははっきりしない**。
- ⑧ビス剤で全骨折減らすのは**ゾレドロネート**（リクラスト点滴静注）、**アレンドロネート**（フォサマック/ボナロン）、**リセドロネート**（アクトネル/ベネット）のみ。
- ⑨ビス剤でまれに非定型骨折、顎骨壊死。低 V.D で低 Ca。Ccr<30 でビス禁忌。
- ⑩ビス剤のリカルボン、ボノテオ、ボンビバは椎体骨折のみに有効。
- ⑪抗 RANKL 抗体**デノスマブ（プラリア）は全骨折抑制**、Ccr<30 は慎重投与。
- ⑫**閉経後 10 年経過時、エストロゲンは心血管リスクあり推奨しない**。
- ⑬**SERM（エビスタ、ビビアント）は椎体骨折のみ有効、血栓リスクあり乳がん減らす**。
- ⑭副甲状腺ホルモン薬**テリパラチド（テリボン、フォルオ）は大腿骨近位部骨折に無効**。
- ⑮抗スクロスチン抗体ロモンズマブ（イベニティ）は**骨形成増加+骨吸収減少。心血管疾患？**

< 骨粗鬆症の初期例には Ca や V. D を補充、ステロイド性骨粗鬆症はビスホスホネート剤で治療 >

伊東 学 先生（北海道大学大学院医学研究科整形外科学）：症例 1～5；症例に学ぶ・骨粗鬆症・医師が処方を決めるまで、日経 DI クイズ 日経ドラッグインホメーション編 11、pp. 28-32、2009 引用。

骨粗鬆症の治療は、**Ca や V. D など骨栄養因子の補充が基本**であり、患者の年齢や病態に応じて、**SERM**（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）や**ビスホスホネート製剤**を適宜使い分ける。初期例には Ca や V. D の補充が大切である。

*** 服薬指導に際して**

・骨粗鬆症の治療の目的は、骨脆弱化に伴う骨折のリスクを抑制し、患者の生活の質（QOL）を維持向上することである。治療薬を何歳まで、どのくらいの期間使用すべきかについての基準はなく、定期的に休薬期間を設ける「ドラッグホリデー」や、ある程度骨密度が改善した段階で月 1 回投与に切り替えるなどの投与方法が検討されている。

・「骨粗鬆症の治療目標を達成するには、薬物療法だけでは不十分である。生活習慣を健全化し、適度な強度の運動を継続したり、日々の暮らしにおける転倒を予防するなど、生活全体に対する根気良い介入が重要となる」。「**地域薬局の薬剤師の皆さんには、主治医とともに患者の生活改善（Ca や V. D の摂取など）に向けた支援をぜひ行なっていただきたい**」と、伊東先生は述べられている。

症例 1 健診で骨粗鬆症が見つかった無症状の 68 歳女性

Rp 1	ワンアルファ錠 1.0 μg	1 錠
	分 1 朝食後	28 日分
Rp 2	アスパラ CA200mg	6 錠
	分 3 毎食後	28 日分

・患者に基礎疾患がなく、独り暮らしで、パークゴルフによく行っている。比較的十分な運動量を維持しており、適度に日光にも当たっていることを考慮すると、薬剤は飲まなくてもいいのではないかとと思われる症例である。

< 処方根拠 >

①このような症例の場合は、まず食生活を聴取し、食事からの摂取 Ca 量をチェックする。高齢者は「自分の好みのものを少量食べる」「メニューにバリエーションが少ない」といった、偏った食習慣をもつことがあり、特に独り暮らしの場合は十分な Ca 摂取が行なわれていない場合が多いためである。本例の場合も食事が少なく、摂取 Ca 量が不十分であったため、**骨栄養因子の補充**を行なった。

②**活性型ビタミンDは、軟骨細胞の骨細胞への増殖・分化の促進や、小腸におけるCa吸収率向上のほか、筋力の向上や維持に有効**との報告がある。

③これらの薬剤で副作用を経験することはほとんどない。腎機能低下がある高齢者では、投与から数週間後に高Ca血症となり急性腎不全をきたす場合があるので、尿量のチェックに加え、定期的に血中Ca濃度や腎機能評価を行なう。

④骨質の改善にV.Kが有効という報告があり、V.KをV.Dの代わりに処方してもいいが、ワーファリンを使用している患者への投与は禁忌である。

症例2 健診で骨塩量がYAMの75%であることが判明した52歳女性

Rp 1	エビスタ錠 60mg	1錠
	アルファロール Cap. 0.5 μg	1Cap.
	分1 朝食後	28日分
Rp 2	アスパラ CA 錠 200mg	6錠
	分3 毎食後	28日分

・本患者は45歳で閉経しており、1日20本の喫煙者である。婦人科健診を受けたところ、骨塩量がYAMの75%であると言われ、受診した。

<処方根拠>

①50歳代から60歳代前半の、**比較的若い閉経後骨粗鬆症の患者には、SERM**（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）**が適している。特に、早発閉経を迎えた患者で骨密度の低下がある場合には、第一選択薬**として使用する。

②本剤は骨などのエストロゲン受容体に選択的に作用することから、婦人科以外の医師でも安心して使用できる。

③**SERMは骨密度の上昇のみではなく、骨質向上にも有効**と報告されている。骨痛や関節痛に対する**緩和効果**も報告されている。運動器の退行期変性が始まる中年期に本剤を投与することは、関節症状に対する副次的効果も期待できる。

④骨吸収阻害作用はビスホスホネート製剤には及ばないとされているが、服用時の煩わしさがなく、副作用が少ない。

⑤ナチュラルに骨強度を維持しておきたい中高年女性では、治療への意欲が高いこともあり、SERMを処方すると良好なアドヒアランスが得られるメリットもある。

⑥本例も作用機序の説明をしたところ、閉経後に骨の健康を維持することの大切さを本人が認識し、骨量減少のリスク因子である喫煙を止めることもできた。

⑦SERMは比較的若年の閉経後女性に適した薬剤であるが、**70歳以上の高齢女性でも、消化器症状などの副作用のためビスホスホネート製剤を服用できない症例には良い適応**となる。

⑧SERMは静脈血栓症のリスクを2~3倍上昇するとされており、静脈血栓症の既往例や長期臥床している症例への投与は慎重に行なうべきである。

症例3 経口ステロイド剤を1年間服用し、骨密度の低下と骨吸収マーカーの上昇が見られる58歳男性

Rp 1	フォサマック錠 5mg	1錠
	分 1 起床直後	28日分
Rp 2	アスパラ CA 錠 200mg	6錠
	グラケーCap. 15mg	3Cap.
	分 3 毎食後	28日分

・本患者は全身エリトマトーデスの治療のため、経口ステロイド剤をプレドニゾン換算で7.5mg/日、1年間にわたり服用した。骨塩量はYAMの79%。血液検査では、骨形成マーカーの骨型アルカリホスファターゼ（BAP）値は正常範囲であったが、骨吸収マーカーのI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTx）は32.7nmol BCE/L（BCE：bone collagen equivalent、骨コラーゲン相当量）であり、男性の正常範囲（9.5~17.7nmol BCE/L）を上回っていた（骨吸収の亢進により高値を示すことより、骨の吸収を直接に反映する指標になる）。

<処方根拠>

- ①二次性骨粗鬆症の原因は、ステロイド剤の長期使用のほか、糖尿病、関節リウマチ、膠原病、内分泌異常、消化器系疾患など多岐にわたる。特に**ステロイド性骨粗鬆症は、骨塩量がYAMの80%でも骨折を起こす危険**があり、原発性骨粗鬆症患者の骨塩量と同様な判断はできない。早期から、骨量維持のための積極的な治療を開始すべきである。ステロイドには**破骨細胞活性化と骨芽細胞活性低下作用**がある。
- ②骨塩量がYAMの80%未満であり、ステロイド剤をプレドニゾン換算で5mg/日以上かつ3ヵ月以上投与した患者では、こうした**続発性骨粗鬆症にビスホスホネート製剤が第一選択薬**となる。
- ③ビスホスホネート製剤は上部消化管粘膜に対する刺激作用を示すことがあるので、胃食道逆流症（GERD）や胃腸障害の有無を確認し、こうした疾患がある場合は慎重に投与する。
- ④骨脆弱性が高度な患者には、ビスホスホネート製剤とCa剤、さらに活性型ビタミンD製剤あるいはビタミンK製剤の併用療法を行う。
- ⑤ビタミンD製剤とビタミンK製剤との優劣を付けることは難しいが、続発性骨粗鬆症に対するビタミンK2の効果が報告されている。
- ⑥ビスホスホネート製剤による顎骨壊死の頻度は、経口剤では年10万人当たり1人未満と報告されている。癌の骨転移予防などに用いる静脈投与剤（アレディア注{パミドロン酸}、

ゾメタ注{ゾレドロン酸}) と比べると圧倒的に少ない。抜歯など侵襲的歯科治療の前後 3 ヶ月程度は投薬を中止することが望ましい (2016 の position paper によって、休薬のリスクが考慮され、**4 年以上継続服用した場合、2 ヶ月前後の休薬を主治医と歯科医で協議すること**となった)。顎骨壊死のリスクはステロイド剤の投与例で高くなる報告がある。口腔内細菌の繁殖もリスク因子となるため、口腔ケアを徹底して指導することが肝要である。

症例 4 GERD を合併したステロイド性骨粗鬆症の 67 歳女性

Rp 1	アクトネル錠 17.5mg	1 錠
	分 1 起床直後	4 日分 (実投与日数)
	週 1 回	28 日間で服用

・患者は関節リウマチのため、経口ステロイド剤を 5 年間服用している。骨密度は YAM の 72% で、胸腰椎移行部に陳旧性 (医学用語: 長く時間が経過した意。〜の跡がある。) の圧迫骨折が認められた。

<処方根拠>

・ステロイド剤を使用していること骨粗鬆症症例への第一選択薬はビスホスホネート製剤であるが、本例は **GERD (胃食道逆流症) を合併**しており、消化器系の副作用により連日の服用が難しくなることが予想された。このような症例に処方するのが、**週 1 回投与型**のビスホスホネート製剤である。副作用のため連日服用型の製剤が続けられなかった患者の多くが服薬可能になる。

・連日投与と週 1 回投与では骨吸収マーカー値の減少速度などが異なるといった報告もある。完全に同一の効果をもたらすものではない可能性もあると思われ、週 1 回投与型製剤に関する今後の臨床研究の成果が待たれる。

・ビスホスホネート製剤が使用できない患者が女性である場合は、SERM のラロキシフェン (エビスタ) やカルシトニン製剤 (注射剤) を中心に組み立てる。

症例 5 陳旧性椎体骨折があり、転倒して新たに隣接椎体を骨折した 81 歳男性

Rp 1	ワンアルファ錠 0.5 μg	1 錠
	分 1 朝食後	28 日分

・室内で転んで尻もちをついた後、背中が痛むため来院した。胸腰椎移行部の**椎体 (脊柱を構成する臼状の骨) に陳旧性の圧迫骨折**があり、今回の転倒で隣接する椎体に新たな圧迫骨折が引き起こされていた。骨塩量は YAM の 68% であった。外来で週 1 回、エルシトニン

S 注キット 20 単位を筋注。体幹を支える硬性装具（プラスチック、金属性）を作成し、装着させている。

<処方根拠>

- ・一般臨床で使用される投与量以内であれば、ビスホスホネート製剤のような強力な骨吸収抑制薬を用いても、骨折治癒過程には影響しないとされる。しかし、動物モデルでは骨癒合の遅延が報告されている。
- ・本例のように新鮮骨折が有る症例や骨折に対する手術直後の骨粗鬆症患者に対し、どのような薬物が最適であるかのコンセンサスはない。**安静臥床を余儀なくされる場合には、ビスホスホネート製剤は起立歩行ができるようになってから投与**している。
- ・それまでの間に伊東 学先生が使用しているのは、疼痛緩和作用のあるエルカトニン（エルシトニン注射薬）である。この疼痛緩和作用は、骨粗鬆症による背部痛にも有効である。投与開始から数週間で痛みの軽減が得られるので、痛みを伴う骨粗鬆症には有効な薬剤である（骨粗鬆症には1回10単位を週2回、1回20単位を週1回筋注）。
- ・エルカトニンとビタミンD製剤との併用で、腰椎骨密度が1年後に3~4%増加したとの報告がある。
- ・カルシトニン製剤（エルシトニン注、エルシトニンS注、カルシトラン注/レトン注）の副作用は、顔面紅潮やむかつき、嘔吐などがあるが、これは同剤の**セロトニン分泌亢進作用によるもの**と考えられている。また、**ビスホスホネート製剤との併用療法では、急激な低カルシウム血症を起こす危険性**がある。
- ・カルシトニン注射薬は外来で投与されるので、薬局で把握することは難しいが、**セロトニン分泌亢進による副作用や、手指や唇のしびれなど低カルシウム血症の初期症状**が現れていないか確認していただければと思うと伊東 学先生は述べられている。

症例 6 58 歳女性、骨粗鬆症治療薬の朝服用および休薬期間の理由について

Rp 1	ダイドロネル錠 200mg	1 錠	
	分 1	早朝空腹時服用	14 日分
Rp 1 の服用終了後に Rp2 の服用を開始			
Rp 2	アスパラ C A200mg	6 錠	
	分 3	毎食後	28 日分

・腰痛で外科を受診したところ、骨粗鬆症と診断された。医師から「ダイドロネルを**3カ月に2週間だけ飲んで下さい**」と指示されたのは、なぜか。ダイドロネルが早朝空腹時服用で処方されたのは、なぜか。次回受診時（6週間後）に受け取る処方せんは、どのような内容と推測されるか。

<処方根拠>

- ・骨代謝回転における吸収と形成のバランスが崩れ、骨量が減少した状態が骨粗鬆症である。閉経後女性では、エストロゲンの欠乏によって骨吸収が亢進し、骨量が減少する。
- ・ビスフォスフォネート製剤のダイドロネル（エチドロン）やエストロゲンは、亢進した骨吸収を抑制して骨量を増加させ、骨折率を低下させる。閉経後女性の骨粗鬆症に高い効果を示す薬剤である。老人性骨粗鬆症では、骨代謝回転が全般的に低下しているため、骨形成を促進するビタミン K₂ 製剤や活性型ビタミン D₃ 製剤などが適している。
- ・**ダイドロネルの投与期間は、2週間であり、再投与は10～12週の休薬期間を置く。**これを1クールとして、周期的間欠投与を行う。本剤の長期連続投薬は、骨代謝回転が過度に抑制されたり、骨形成の過程で石灰化を遅延させる副作用を回避するためである。
- ・しかし、10～12週間を完全に休薬すると、受診がおろそかに、或いは、次の服薬開始時期を忘れることが起き易いので、ダイドロネルの休薬期間を埋める形で、カルシウム剤（アスパラCA：骨粗鬆症のCa補給の適応症有り）やビタミン D₃ 製剤が処方される。
- ・ダイドロネルの腸管からの吸収率は6%と低率で、食後に服用すると吸収率がほぼ0%になる。添付文書には、「**服薬前後2時間は食物の摂取を避ける**」と記載されている。
- ・一般的には、こうした場合、早朝空腹時か就寝前が選択される。牛乳などに含まれる金属イオンも吸収に影響を与えるので、前後2時間は水以外を飲まないように注意する。体位制限はない。
- ・休薬期間である6週間後の次回受診時に受け取る処方内容は、アスパラCA200mg 6錠 分3 毎食後服用のRp2と同じ処方せんである。
- ・第一世代ビスホスホネートで、構造上N（窒素）を持たない。Nの数が多いほど骨吸収作用が強いといわれている。

（今泉真知子：日経DIクイズ 服薬指導・実践編 3、pp.107-108、2001）

症例7 58歳女性、起床時・朝食30分前に服用する骨粗鬆症治療薬について

Rp 1	ボナロン錠 5mg	1錠
分 1	起床時（朝食前 30分以上前）	14日分

- ・整形外科クリニックを受診し、骨粗鬆症と診断され、薬剤を服用することとなった。
- ・隣の奥さんは、3カ月に2週間の服用であり、本症例は毎日の服用の指示があり、自分の方が重症ではないかと心配になる。
- ・薬剤を服用したら、「少なくとも30分は横にならないように」と指示されたのは、なぜか。

<処方根拠>

- ・ビスフォスフォネート製剤は、消化管から吸収された後、骨に取り込まれ、破骨細胞による骨吸収を強力に抑制する。消化管からの吸収は極めて悪い。飲食物などの2価の陽イオンとキレートを形成する。お茶、牛乳、コーヒーなどではなく、必ず水で服用する。
- ・朝食2時間前の服用が望ましいが、実際には困難であるので、**アレンドロン酸は（ボナロン、フォサマック）は、起床時に服用し、朝食まで30分以上を空けるようにされた。**
- ・ビスフォスフォネート製剤であるエチドロン酸（ダイドロネル）は、「服用前後2時間は食物の摂取を避ける」と明記されている。食間や就寝前の服用で処方されることが多い。
- ・エチドロン酸は「3ヵ月に2週間服用」を1クールとした間歇投与が行われる。**アレンドロン酸は連日投与が基本である。**第二世代のビスホスホネートといわれている。
- ・エチドロン酸は、連日投与を行うと、本来の骨吸収抑制作用以外に、骨形成に重要な骨石灰化を抑制することがある。**アレンドロン酸は骨石灰化抑制作用よりも低い濃度で骨吸収抑制作用が発現するため、連日投与しても問題がない。**
- ・アレンドロン酸は、食道などの上部消化管に付着すると、粘膜を傷害し、食道潰瘍や食道穿孔などを引き起こすことがある。
- ・服用は、朝起床時に、噛んだり、口の中で溶かすことなく、必ずコップ1杯（約180ml）の水で一気に飲み込むようにし、**服用後30分間は横にならず**、飲食や他の薬剤も経口摂取をしない。ミネラルウォーター（Ca, Mg等の含量の高いもの）は本剤の吸収が強く抑制される。ボナロン、フォサマックに対しては、こうしたことを必ず指導する必要がある。

（今泉真知子：日経DIクイズ 服薬指導・実践編 4、pp.103-104、2004）

症例8 68歳女性 週1回の骨粗鬆症治療薬を飲み忘れた場合

Rp1	フォサマック錠 35mg	1錠	
	1週間に1回（月曜日）		
	起床時（朝食前30分以上前）		2日分
Rp2	ワンアルファ錠 0.25	2錠	
	分1 朝食後		14日分

- ・3年前から骨粗鬆症の治療を続けている。前回まで、フォサマック錠5mgが1日1回起床時の服用で処方されていた。
- ・1週間1回の服用であるが、飲み忘れた場合の対応について、患者から質問があった。例えば、月曜日に飲み忘れ、その週の土曜日夕方、飲み忘れに気付いた場合の適切な対応はあるのか。フォサマック錠35mgの1週間に1回服用する根拠は何か。

<処方根拠>

- ①アレンドロン酸（ボナロン、フォサマック）は、**血液中から骨表面に取り込まれると骨組織表面に数週間に渡り蓄積することから、連日投与の場合と累積投与量が同じならば同程度の継続的作用が得られると予測されていた。**
- ②1週間1回投与（7日分）と連日投与との比較試験の結果、腰椎の骨密度増加率に有意差が見られず、効果が同等であることが判明した。副作用発現率（吐き気、下痢、便秘など）も同程度であった。
- ③ビスホスホネート製剤の服用方法が煩雑なため、**服用継続率は治療開始から6ヵ月で50%に低下する**という報告がある。週1回服用型はコンプライアンスの改善が期待される。
- ④**週1回型の服用**において、海外の調査で**服用中止率は服用1年以上でも7%**である。
- ⑤フォサマック錠35mgは、飲み忘れを防ぐために服用する曜日を設定する。骨粗鬆症治療における本剤の2錠以上服用の安全性は確認されていない。アレンドロン酸は、骨組織表面に数週間にわたり蓄積していることを考慮する。

⑥次の服用予定日の前々日（本症例では月曜が服用日であるから土曜日）迄に**飲み忘れに気付いた場合、翌朝に服用する**。予定日の前日に服用した場合は、**2日間連続服用することになるが、問題ないとされている**。但し、**気付いたのが服用予定日の前日なら翌朝が予定日になるので、飲み忘れた週の方は服用しない**。そして、**次は、最初に決めた曜日に服用する**。飲曜日を変更すると患者が混乱し、コンプライアンスの低下が考えられるので、**当初設定した服用日に服用させた方が有用であろう**。

⑦**月1回製剤における誤用；忘れ月の分が、次月予定の1週間以内であれば当月を飛ばす。なお予定服用の前後7日間の服用は許可範囲と言われている。**

（今泉真知子：日経DIクイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 125-126、2007 改変）

症例9 糖尿病を合併した60歳女性 ビタミンD₃製剤の服用時点について

Rp	アルファロールカプセル0.5	2 Cap.
	分1 朝食後	14日分

・糖尿病の治療を続けている60歳女性、骨量が少ないことが判明し、アルファロールが処方された。糖尿病によって、骨量が減少するのか、骨を強くするには寝る前に服用した方が良いのではないかと質問があった。

<処方根拠>

・**糖尿病は、骨粗鬆症を誘発しやすい疾患の一つ**であり、副甲状腺機能の相対的低下、ビタミンD代謝異常、標的臓器でのビタミンDレセプター数の低下、骨芽細胞に対するイン

スリン作用の低下などが骨粗鬆症の成因と考えられている。病態は、骨形成、吸収が共に低下した状態（bone turnover）が見られることが多い。

・ビタミンDは、体内に入ると肝臓で側鎖の25位が水酸化され25(OH)Dになり、続いて腎で $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ や $24,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ に代謝される。

・ **$1\text{-}\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}$ は活性型ビタミン**と呼ばれ、小腸で核内にあるレセプターと結合し、カルシウムの吸収を高め、血中Caの濃度を上昇させる。(核内受容体とは、細胞の核の内に存在するホルモンやビタミンなどの受容体として転写調節因子の役割を担うタンパク質の総称。糖代謝、骨代謝、抗炎症作用、免疫制御などの重要な生命機能にかかわる種々の遺伝子発現制御を行っている)。

・アルファカルシドールは $1\alpha\text{-(OH)D}_3$ 製剤であるが、腸内で速やかに $1\text{-}\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ に代謝される。糖尿病では $1\text{-}\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ レセプターが減少していると報告されている。

・一般に骨吸収は夜間に行われ、骨を丈夫にするために牛乳を就寝前に飲むのが良いといわれている。夜間空腹時に $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ の血中濃度がピークになり、高カルシウム血症の発生を抑える効果もあると考えられている。

・アルファカルシドールの活性代謝物である $1\text{-}\alpha,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ のTmaxは9時間、T1/2は17.6時間(5 μg 投与時)と長く、**服用開始15日後に血中濃度の日内変動はほぼなくなる**。服用の時点が薬効や副作用(高カルシウム血症)の発生に影響するとは考えにくい。したがって、患者の服用し易い時間帯で差し支えない製剤である。**飲みわすれてもその日中に飲めばよい**。

・骨粗鬆症を合併し易い疾患として、糖尿病以外に**腎障害**(腎における $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ の産生低下による二次性副甲状腺機能亢進)、**内分泌障害**(副甲状腺ホルモンの過剰分泌による全身骨密度の低下)、**関節リウマチ**(関節の破壊などによるサイトカイン)、**卵巣機能不全**(女性ホルモンの長期分泌低下による骨量の減少)などがある。

(今泉真知子：日経DIクイズ 服薬指導・実践編 7、pp.101-102、2005)

症例10 72歳女性 ビタミンK製剤の服用時点について

Rp 1	ベネット錠 2.5mg	1錠	
	分1	起床時服用	14日分
Rp 2	グラケーカプセル 15mg	3 Cap.	
	分3	毎食後	14日分

・骨粗鬆症の治療を継続している。今回グラケーが追加になった。錠剤の服用法にやっと慣れてきたので、朝のグラケーをベネットと一緒に服用したいと要望があった。

<処方根拠>

・ビスホスホネート製剤は、**飲食物との併用でCaやMgとキレートを形成**し、吸収が

低下する。リセドロン酸ナトリウム（ベネット、アクトネル）投与後の AUC（血中濃度推移下面積）は、絶食時に比較して食前 30 分投与で 2.7 分の 1、食後 30 分投与で 16 分の 1 に低下したと報告されている。

・リセドロン酸ナトリウムは、**1 日 1 回起床時に約 180ml の水のみで服用する。服用後少なくとも 30 分は横にならない。Ca, Mg 等の含量の高いミネラルウォーター、食物、他の薬剤と一緒に服用しない。**

・**ビタミン K 製剤・メナテトレノン（グラケー）は、食後に服用しないと十分に吸収されない。**一晩絶食後に服用すると、朝食後 30 分以内に服用した場合に比べ、AUC が 6.8 分の 1 に低下した。これは本剤が脂溶性ビタミンであり、吸収には食事（特に脂肪）に反応して分泌される胆汁が必要とされるかである。添付文書の適応上の注意に明記されている。

・ビタミン K₂ 製剤グラケーは、カルシウムの骨への定着に関与する蛋白質（オステオカルシンなど）を活性化することで、骨形成促進作用を発揮し、併せて破骨細胞の分化阻害などによる骨吸収抑制作用を有する。骨吸収と骨形成というサイクルを繰り返しているが、このバランスが崩れると骨量の減少が起こる。**ビタミン K₂ 製剤は骨形成促進作用と骨吸収抑制作用を併せ持つことから、骨量増加の目的に有用性が高い**と言われている。

・本処方 of 2 剤は、それぞれ単独でも使用されるが、骨量の減少が著しく、骨折のリスクが高い例には、併用されることも多い。**ビスホスホネート製剤による強力な骨吸収抑制に、ビタミン K₂ 製剤の骨形成促進作用をプラス**することで、理論上、高い骨量増加効果が期待できる。

（笠原英城：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 125-125、2004）

症例 11 67 歳女性 肝障害が認められた骨粗鬆症患者

Rp 1	ロカルトロールカプセル 0.25	2 Cap.	
	分 2 朝・夕食後		14 日分
Rp 2	アスパラ-CA 錠 200	2 錠	
	分 2 朝・夕食後		14 日分

- ・数年前から骨粗鬆症の治療を継続している。
- ・体がだるくて疲れやすいので血液検査の結果、肝機能低下があった。前回まで、アルファロールであったが、今回、ロカルトロールに処方変更された。

<処方根拠>

- ・ビタミン D₃ 製剤は、肝代謝（水酸化）を経て腎での代謝（水酸化）で最終的な活性体である 1- α ,25(OH)₂D₃ になる。
- ・アルファカルシドール（アルファロール、ワンアルファ）は、あらかじめ水酸化された「1 α -OH-D₃」であり、肝での水酸化だけで最終的な活性体になる。腎での代謝が必要

ないため、慢性腎不全患者にも使用可能である。

・カルシトリオール（ロカルトロール）は、腎での 1α 位の水酸化だけでなく、肝での 25 位の水酸化も受けている。本剤は最終的な活性体である $1-\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ そのものであり、体内での活性化が全く必要ない。

・**肝臓への負担を軽減する目的でカルシトリオールに変更したものと思われる。**

・活性型ビタミン D_3 製剤の添付文書には、カルシウム剤は併用注意になっている。本処方では効率的に骨量を増加させることを期待して 2 剤を併用したものと思われる。こうした場合、定期的に血中カルシウム濃度を測定して、**高カルシウム血症に注意**する必要がある。

（今泉真知子：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 3、pp. 121-122、2001）

症例 12 68 歳女性 骨粗鬆症患者への食事・運動療法

Rp 1	グラケーカプセル 15mg	3 Cap.
	分 3 毎食後	14 日分
Rp 2	オステン錠 200mg	3 錠
	分 3 毎食後	14 日分
Rp 3	セルベックスカプセル 50mg	3 Cap.

・数ヶ月前から骨粗鬆症の治療を受けている。薬剤の服用のみでなく運動と食事に心がけよう指示された。また、**どのような運動と食事に心がけたらよいのか。**

<処方根拠>

- ・骨量を維持するために、骨が運動負荷であるストレスを絶えず受ける必要があり、**運動（メカニカルストレス；重力による負荷）は骨量の増加や維持**をする効果があることが実証されている。
- ・骨粗鬆症における運動療法は、既に低下した骨量の維持・増加の目的に行われる。高齢者の運動療法では、心肺機能、四肢関節などに加齢的变化があることから、歩行やゲートボールなどの軽い運動でも、継続して行うことで、骨量の維持・増加に有意な効果があったと報告されている。

① **Ca について**；食事指導においては、**カルシウムを多く含む牛乳や乳製品、魚介類（VD も豊富）**の摂取を勧めることが基本となる。また、**ビタミン K や D** は、骨代謝において重要な役割をはたしていることから、これらのビタミンを含む食品を十分に摂取することも重要である。

② **V.K について**；ビタミン K は、骨基質蛋白オステオカルシンの構成アミノ酸である γ -カルボキシグルタミン酸の生成に関与している（オステオカルシンの γ -カルボキシ化を触媒するカルボキシラーゼの補酵素として働き、骨形成においてオステオカルシンの Gla 化： γ -カルボキシグルタミン酸残基の生成促進する）。**ビタミン K を多く含む食品**

は、納豆、緑黄色野菜、クロレラが挙げられる。特に、100gの納豆（ひき割り）は1300mgの多量のビタミンKを含んでいる。生のキャベツは100g中に800mgが含有されている。

③ グラケーは骨形成促進と骨吸収抑制作用の両作用を有する。メナテトレノン[®]は脂溶性ビタミンであり、その吸収には食事時に分泌される胆汁酸によるミセル形成が必須と考えられている。本剤の服用には必ず食事を取ってから服用することを指導する。

④ **V.D**について；ビタミンDは腸管でのカルシウム吸収と腎臓からのカルシウムの再吸収を促進させる。また、骨芽細胞や破骨細胞への直接的な作用もあるといわれている。ビタミンDを多く含む食品はニシンやカレイの魚類、キノコ類、卵類にも多い。紫外線照射を受けることで人間の皮膚でも合成されることが知られている（日光で15分程度）。

高齢者では低蛋白食となる傾向があり、**適度な蛋白の摂取**を指導する。

（今泉真知子：日経DIクイズ 服薬指導・実践編1、pp.143-144、1999）

症例13 65歳女性 胃腸障害を合併する関節リウマチのステロイド性骨粗鬆症

Rp 1	リウマトレックス Cap2mg	2 Cap	
	分 2	月曜日の朝・夕食後	2 日分（実質投与日数）
Rp 2	リウマトレックス Cap2mg	1 Cap	
	分 1	火曜日の朝食後	2 日分（実質投与日数）
Rp 3	フォリアミン錠 5mg	1 錠	
	分 1	木曜日の朝食後	2 日分（実質投与日数）
Rp 4	プレドニン錠 5mg	1 錠	
	分 1	朝食後	14 日分
Rp 5	ガスターD 錠 10mg	1 錠	
	分 1	朝食後	14 日分
Rp 6	乳酸カルシウム	3g	
	分 3	毎食後	14 日分
Rp 7	アルファロールカプセル 1 μ g	1 Cap.	
	分 1	朝食後	14 日分

・通院治療中の関節リウマチ患者がステロイド性骨粗鬆症を合併したため、カルシウム、製剤、ビタミンD3製剤が併用されている。効果不十分のためビスホスホネート製剤の投与を検討されることとなった。胃潰瘍の既往があることから、医師より下記の質問があった。胃腸障害の既往のある患者にビスホスホネート製剤は投与可能か。ビスホスホネート製剤服用時の注意すべきことはなにか。週1回投与製剤のメリット・デメリットは何か

<処方根拠>

・ビスホスホネート製剤の服用について

ビスホスホネート製剤服用前後 1~2 時間は、飲食や薬剤を服用してはならない。

・ビスホスホネート製剤による食道炎、食道潰瘍などの防止について

食道狭窄またはアカラシア（食道弛緩不能症）などの食道通過を遅延させる障害のある患者、服用後 30 分以上上体を起こしていることの出来ない患者には禁忌である。食道炎、食道潰瘍などを防止するためには、180ml 上の水で服用し、確実に胃内へ薬剤を到達させることが必要である。また、**食道への逆流を防止するために、服用後 30 分は横にならず立位或いは座位を維持**させることが必要である。こうしたことから、起床時の服用が最適であり、逆流性の食道障害が発声し易い就寝前に投与してならない。

・水での服用について

硬度の高い水では、ビスホスホネート製剤が多価陽イオンとキレートを作成し吸収率を低下させる。硬度 300 以下の水（水道水）で服用する。

・噛み砕かない

噛み砕いた場合、口腔咽頭部に潰瘍を生じることがある。本剤は嚙んだり口中で溶かしたりしないで服用する。

・上部消化管障害への注意

重篤な上部消化管障害を防ぐため、服用開始後は嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛の発現に注意し、このような症状が出現したら、診察を受けるよう指導する。

・週 1 回投与製剤のメリット・デメリット

週 1 回投与製剤は連日投与製剤と同等の効果があり、中等度以上の消化器系の副作用が少ないと報告されている。本症例は関節リウマチを合併しており、起床時は手指のこわばりにより薬剤の服用が困難と推測される。週 1 回投与製剤は有用と考えられる。

・市販されている週 1 回投与製剤である 4 製剤は工夫をこらしたブリスター包装であり、利便性が高い。**患者にとって都合の良い曜日の中からリウマトレックスの服用曜日と異なる曜日をビスホスホネート製剤の服用曜日とする。**

・本症例は胃潰瘍の既往が 1 年前であり、現在、その症状がないことから、ステロイドによる消化性潰瘍発生の危険性を注意喚起することで投与可能と判断された。

・なお、**関節リウマチでは骨吸収が亢進しており、メトトレキサートにより骨形成が抑制されるため、骨リモデリング平衡が崩れやすい状態にある。続発性骨粗鬆症を発生するリスクが非常に高い。したがって、早期から骨量減少を最小限にとどめる治療が重要**である。

・関節リウマチでは、動作時の疼痛により運動量の減少する傾向にある。運動量の減少が骨リモデリングを抑制し、骨量低下による骨折の危険性を高める。**ウォーキングなど適度な運動と日光浴を日常的に取り入れる**よう指導することが必要である。

（中込あゆ美、他：胃腸障害を合併する骨粗鬆症患者へのビスホスホネート製剤の投与、月刊薬事、50(2)、105-110、2008）

症例 14 75 歳女性 骨粗鬆症患者と OTC カルシウム剤

Rp 1	アルファロールカプセル 0.25 μ g	3 Cap.
	分 3 毎食後	14 日分
Rp 2	グラケーカプセル 15mg	3 Cap.
	分 3 毎食後	14 日分

・半年前に転んだ拍子に手首を骨折し、ほぼ完治したが、現在は骨粗鬆症の治療を続けている。骨を丈夫にするため、OTC 薬のカルシウム剤と処方薬との併用を希望した。

<処方根拠>

①骨粗鬆症の多くは閉経後の女性と高齢者である。高齢者にはアルファカルシドールなどの活性型ビタミン D₃ 製剤が処方されることが多い。

②紫外線照射により皮膚で産生され、肝臓と腎臓で活性化したビタミン D₃ 剤は、腸管でのカルシウムの吸収を促進したり、骨に直接作用して骨形成を促進する。

③高齢者では腎臓でのビタミン D₃ の活性化が低下したり、腸でのビタミン D₃ の受容体の感受性が低下している場合が少なくない。

④薬剤によって活性型ビタミン D₃ を補充し、カルシウム吸収や骨形成を促進する。

⑤カルシウムは食品として摂取した量の 20~30% しか体内に取り込まれないが、活性型ビタミン D₃ 製剤を服用することで、吸収率が 1.5~2 倍に上昇する。

⑥グラケーは骨形成を促進する作用を持つ。

⑦活性型ビタミン D₃ 製剤を服用する場合、カルシウム剤の併用は高カルシウム血症を起こす可能性があるため注意したい、添付文書では併用注意である。

⑧高カルシウム血症について

一般にカルシウムのみを大量に摂取しても、ホルモンやビタミン D₃ のバランスでカルシウムの吸収や体内動態がコントロールされるため、高カルシウム血症になることは殆んどない。活性型ビタミン D₃ 製剤を服用している場合には、この制御機構が崩れ、高カルシウム血症が起き易い。高カルシウム血症は食欲不振、嘔吐などの消化器症状、脱力感、精神症状などが起き、重症化すると昏睡や心停止がおきる。慢性化すると、尿路結石や間質性腎炎などが起こる。アルファカルシドールの投与量が 1 日当たり 1 μ g を超えると高カルシウム血症が起き易い報告がある。

⑨カルシウム調節ホルモンについて

血液中のカルシウム濃度は、主に副甲状腺ホルモンとカルシトニン（甲状腺由来）という 2 つのホルモンによって調節されている。副甲状腺ホルモンは、首の甲状腺の周りにある 4 つの副甲状腺でつくられる。調節は、副甲状腺の主細胞で血中カルシウム濃度を感知して、血中のカルシウム濃度が低下すると、副甲状腺ホルモンの分泌が増加する。血中のカルシ

ウム濃度が上昇すると、副甲状腺ホルモンの分泌が減少する。**副甲状腺ホルモンは、消化管を刺激してより多くのカルシウムを吸収させ、腎臓に働きかけてビタミン D を活性化させる。ビタミン D は、消化管のカルシウム吸収機能をさらに高める。**副甲状腺ホルモンはまた、骨を刺激して血液中へカルシウムを放出させ、腎臓に働きかけて尿に排出するカルシウムの量を抑制する。甲状腺細胞でつくられるホルモンのカルシトニン（血中の Ca を下げるホルモン）は、骨吸収を抑制することにより、血液中のカルシウム濃度を下げる。

⑩カルシトニンについて

甲状腺から分泌されるホルモン、**骨吸収を抑制することにより血中の Ca を下げる（骨から血中への Ca 溶出を抑制）。**高 Ca 血症に用いることがある。

カルシトニン製剤（エルシトニン注）：骨吸収抑制作用と鎮痛作用があり、骨粗鬆症に起因する腰背部痛に有用。

⑪活性型ビタミン D₃ 製剤とカルシウム剤の併用は、特に老人性骨粗鬆症の骨折予防に有効であることが確認されている。この場合定期的に血中カルシウム濃度や尿中カルシウム濃度を測定しながら行う。

⑫本症例は、次回の受診時にカルシウム剤の服用を希望していることを患者から主治医に伝えることを指導する。

（成田延幸：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 141-142、2000）

症例 15 73 歳女性 骨密度低下者のめまいにも期待される骨粗鬆症治療薬

Rp 1	メリスロン錠 12mg	3 錠	
	メチコバル錠 500 μg	3 錠	
	アデホスコーフ顆粒 10%	1.2g	
	メトリジン D2mg	3 錠	
	分 3 毎食後		28 日分
Rp2	アクトネル錠 17.5mg	1 錠	
	分 1 起床時		4 日分（実質投与日数）
	毎週月曜日に服用		

・良性発作性頭位めまい症の治療を受けているが、それでも強いめまいが起こることがある。骨検査の結果、ビスホスホネート製剤が処方された。この薬剤によってめまいにも効果が期待されるのか。

<処方根拠>

①良性発作性頭位めまい症について

a. **臨床症状**：内耳などに障害がある「末梢性のめまい」の中で、最も頻度が高い疾患である。起床・就寝・洗髪・棚の物を取るといった日常の頭位の変化によってめまいが誘発さ

れ、10～30 秒程度持続する。めまいは、周囲がグルグル回るように感じる「回転性めまい」が多いが、ふわふわとした感覚が出現する「浮動性めまい」を起こすこともある。

耳鳴りや難聴、中枢神経症状は見られない。予後は良好である。日常動作によって強いめまいを繰り返す、強い不安感や恐怖を抱くケースもある。

b. **機序**：良性発作性頭位めまい症は、内耳の**耳石器**【：人の耳の内部には3つの輪を持つ三半規管がある。**三半規管の根元には耳石器**と呼ばれる器官があり、柔らかい歯ブラシの毛のような感覚細胞の上に、小さな石のような耳石がたくさん乗っている。大きさはわずか0.3mmの石が無数に存在している。これが耳石であり、主成分は**炭酸カルシウム**である。耳石は身体の傾きにもなって動き、その情報が脳に伝わることで身体の位置や動くスピードなどを把握している】にある**耳石が何らかの原因で剥がれて三半規管に落ち込み、前庭神経を刺激**するために生じると考えられている。

耳石が剥落する原因の多くは不明であるが、頭部外傷や慢性中耳炎、メニエール病などが指摘されている。

c. **治療**：頭位を動かして耳石を耳石器に戻す理学療法や、薬物療法が行なわれる。約3割りが自然に治癒するので、経過観察の場合もある。

d. **薬物療法**：抗めまい剤、抗不安剤、血管拡張剤などが単剤または組み合わせて用いられる。最近注目されているのが、めまいを繰り返す難治例への薬の使用である。耳石はカルシウムリザーバーとしての役割を果たすとされている。このため、**骨粗鬆症患者のように全身的な骨・カルシウムの代謝障害が背景にある場合は、耳石のカルシウム代謝にも障害を来し、脆弱な耳石が剥落してめまいを再発しやすいとの仮説**がある。

②50歳以上の女性の良性発作性頭位めまい症の患者は、同年代の健康女性に比べて骨密度が有意に低かったとの報告がある。なお、本症は高齢女性に多い。

③成人の生体には、約1kgのCaが有り、その99%はハイドロキシアパタイトの形で存在する。

④めまいを多発する難治性の本症の患者のうち、骨密度が低い患者7例に活性型V.D3製剤、ビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーターなどの骨粗鬆症治療薬を投与した。6ヵ月後にはめまいの再発はなくなったという臨床研究の報告がある。

⑤本症例には、骨密度を検査した結果、骨粗鬆症の治療に加えめまいの消失も期待して、ビスホスホネート製剤のリセドロン（アクトネル）が処方されたものと考えられる。

（東風平 秀博：日経DIクイズ 日経ドラッグインホメーション編11、pp. 129-130、2009）

引用文献

- ◆ 和田誠基、他、薬物療法編 骨粗鬆症、薬局、vol. 58, No. 4, 844 – 857, 2007
- ◆ 細井孝之、骨粗鬆症の予防と治療、日老医詩、44, 299 - 301, 2007
- ◆ 中込あゆ美、他、胃腸障害を合併する骨粗鬆症患者へのビスホスホネート製剤の投与、月刊薬事、vol. 50, No. 2, 105 – 110, 2008
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1 1999年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4 2003年
骨粗鬆症；ビスフォス、ビタミンD3を中心に骨代謝回転に応じて使い分ける
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9 2007年
- ◆ 日経D I クイズ 日経ドラッグインホメーション編 11 2009年
- ◆ 水沼英樹：再評価されるホルモン補充療法・閉経後骨粗鬆症の予防にも有効、クレデンシャル、No.41、February、26-27、2012
- ◆ 萩野 浩：骨粗鬆症治療の現状と新たな展望、Astellas Square No.42, 5-7, 2012
- ◆ 田中郁子：ビスホスホネート製剤の服用方法における患者意識、Astellas Square No.42, 8-10, 2012
- ◆ ビスホスホネート長期使用で非定型骨折リスクが上昇
大西淳子 日経メディカルオンライン 2011.3.10
- ◆ 対側の非定型骨折リスク半減、ビスホスホネート休薬で
米国整形外科学会年次学術集会で発表
医師のための専門情報サイト MTPro 2012.2.10
- ◆ **SAFE-DI ガイドラインシリーズ 骨粗鬆症ガイドライン 2011年版**
株式会社SAFE 2012年2月
- ◆ 高木昭英：ビスフォスフォネート系薬剤と歯科治療、エスエル医療グループ ニュース No.126、2011.3
- ◆ 宗圓 聡：骨粗鬆症治療薬としてのビスホスホネート製剤の役割、Astellas Square No.46. pp. 12-18. (2012. Vol. 8. No5)
- ◆ ビスフォスフォネート関連顎骨壊死検討委員会：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー
日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会、日本口腔外科学会 2010

- ◆ 医療法人 竜操整形ホームページ
<http://www.ryusoh.or.jp/ope/ope15.php>
- ◆ プラリア：6 ヶ月に 1 回の皮下注で効く骨粗鬆症治療薬
 北村正樹（慈恵医大病院薬剤部）、日経メディカル オンライン 2013.4.11
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201304/529965.html&di=1>
- ◆ ボンビバ：月 1 回のワンショット静注で済むビスホス製剤
 北村正樹（慈恵医大病院薬剤部）、日経メディカル オンライン 2013.7.29
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201307/531825.html>
- ◆ ビスホスホネート系薬の飲み間違い時の対応
 笹嶋 勝：クスリの鉄則、日経ドラッグインフォメーション オンライン 2013.1.20
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/tessoku/201301/528526.html>
- ◆ 日本骨代謝学会が 10 年ブリニステロイド性骨粗鬆症 GL 改訂
 MTPPro 2014.4.18
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1404/1404063.html>
- ◆ 女性の健康寿命延伸にかかせぬ骨粗鬆症治療の重要性
 太田博明（国際医療福祉大学）、日経メディカル オンライン Close up
<http://medical.nikkeibp.co.jp/all/special/viviant/>
- ◆ 先発起用の期待高まる PTH
 梅原慶太（浜松南病院）、日経メディカル 2014.4.15
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201404/535969.html>
- ◆ 骨粗鬆症の予防と治療 GL 改訂版を 2015 年春に発刊
 MTPPro 2014.10.27
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1410/1410074.html>
- ◆ 服薬継続率 80%以上、骨粗鬆症リエゾンサービス成功の鍵は？
 MTPPro 2014.10.30
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/nct/nct141006.html>
- ◆ 患者年齢 骨折タイプ別の骨吸収抑制薬の適応症例とは
 MTPPro 2014.10.27
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/nct/nct141003.html>
- ◆ ビスホスホネート製剤飲み忘れ 週 1 回製剤で 3 割
 DI online Nikkei Drug Information 2014.10.14
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201410/538921.html>
- ◆ 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版が発刊
 MTPPro 2015.8.5
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1508/1508015.html>

- ◆ 骨粗鬆症診療の最前線
日経メディカル 2014.12.18
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/special/sped/1412ortho/201412/539960.html>
- ◆ 顎骨壊死問題 6 学会の統一見解
Medical Tribune 学会レポート 2016.8.17
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0817504429/>
- ◆ 非定型大腿骨骨折の実態が明らかに
Medical Tribune 学会レポート 2016.8.3
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0803504286/>
- ◆ 非定型大腿骨骨折 BP の関与は
Medical Tribune 学会レポート 2016.8.10
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0810504370/>
- ◆ 骨折後の骨粗鬆症薬使用に問題なし
Medical Tribune ガイドライン・診断基準 2016.5.26
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0526503566/>
- ◆ 抗抗スクロスチン抗体に強力な骨折予防効果
ロモソズマブの第Ⅲ相ランダム化比較試験 ARCH
Medical Tribune 2017.9.25
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0925510848/>
- ◆ 骨粗鬆症治療薬など 3 剤「重大な副作用」改訂
Medical Tribune 安全性情報 2017.4.20
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0420507061/>
- ◆ 閉経後骨粗鬆症の第一選択はエストロゲンでなくビス剤
西伊豆健育会病院病院長 仲田 和正
Medical Tribune ドクターズアイ 2017.12.20
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2017/1220511940/>
- ◆ 骨折ハイリスク患者はビス剤を計 8～10 年使用可
西伊豆健育会病院病院長 仲田 和正
Medical Tribune ドクターズアイ 2019.5.15
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2019/0515520125/>