骨粗鬆症患者におけるアレンドロネートの有用性

門司労災病院整形外科

平 川 洋 平・金 崎 克 也
玉 木 隆・八 尋 和 彦
伊 藤 伸 一・横須賀 公 章
稗 田 寛

久留米大学整形外科

永 田 見 生

Use of Alendronate in Osteoporotic Patients

Yohei Hirakawa, Katsuya Kanasaki, Takashi Tamaki,
Kazuhiko Yahiro, Shinichi Ito, Kimiaki Yokosuka,
and Hiroshi Hieda

Department of Orthopaedic Surgery,
Moji Rosai Hospital, Fukuoka, Japan

Kensei Nagata

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,
Kurume University, Fukuoka, Japan

Postmenopausal osteoporosis is a serious health problem, and additional treatments are needed. We studied the effects of oral alendronate on bone mineral density (BMD) in the distal end of radius and L2-L4 spine, on a marker of bone resorption and on the incidence of fractures of the spine in 224 women with postmenopausal osteoporosis. The subjects were treated with alendronate or non alendronate, calcium, vitamin D and vitamin K. Eighty-nine cases received alendronate and 153 cases non alendronate. Relative to non alendronate-treated patients, the distal end of radius BMD increased by 3.3 percent. Increases at the lumbar spine were 3.7 percent. Alendronate groups showed significant progressive decreases at 20.9 percent relative to non alendronate in a marker of bone resorption. Alendronate reduces bone turnover and has highly positive effects on bone mass of radius and lumbar spine. Alendronate is a promising treatment for osteoporosis in postmenopausal women, but improvement of bone quality remains a problem to be solved.

Key words : postmenopausal osteoporosis (閉経後骨粗鬆症), alendronate (アレンドロネート)

はじめに

現在わが国においては人口の急速な高齢化に伴い骨粗鬆症患者が年々増加しつつあり、そのための対策が社会的にも重要な課題となっている。今回我々は当院における外来通院女性骨粗鬆症患者に対し投与したア

レンドロネートの有用性を、経過観察可能であった症例に対し非投与例と比較検討したので報告する。

対象および方法

腰痛を主訴とした外来通院女性骨粗鬆症患者全 224 例であり、年齢は 52~92 歳 (平均 72.3 歳) であった。

図1 橈骨末端でのBMDの年変化率

図2 腰椎でのBMD年変化率

図3 骨代謝マーカー (NTX) の年変化率

図4 新規脊椎椎体骨折発生率

経過観察期間は1.0年～9.87年（平均2.7年），このうちアレンドロネート投与群は2001年10月より追跡可能であった89例（平均約1年），非投与群は1990年より観察しえた153例（平均約3.7年）であった。

検討項目は，橈骨末端およびL2～4椎体でのBone mineral density（以下BMD）およびNTX（クレアチニン換算値）を年変化率で算出後比較し，また単純X線では第10胸椎及び第3腰椎を中心に撮影し脊椎圧迫骨折の有無・進行についてアレンドロネート投与群，および非投与群に分け比較検討した．骨密度測定にはHologic QDR1000Wを使用した．また各群の統計学的有意差に対しmann-whitneyのU検定を用い比較した．

結 果

各群での年齢，身長，体重，およびBMIについて

は明らかな有意差は認めなかった．BMDの変化率は橈骨末端では投与群 $2.7 \pm 0.011\%$ ，非投与群 $-0.4 \pm 0.004\%$ （図1），また腰椎においても投与群 $4.8 \pm 0.006\%$ ，非投与群 $1.1 \pm 0.007\%$ （図2）と投与群において有意に増加を認めた．さらにNTXにおいては投与群 $-31.1 \pm 0.086\%$ ，非投与群 $-10.2 \pm 0.061\%$ （図3）と投与群において有意に減少を認めた．次に新規脊椎椎体骨折発生率について比較すると投与群で4.9%，非投与群で10.6%と投与群において有意に新規脊椎椎体骨折の発生を抑えた（図4）．

症 例

症例1. 73歳女性，初診時椎体骨折は認めず（図5）橈骨末端および腰椎BMDはそれぞれ0.268，0.656g/cm²であり，ビタミンK2及びビタミンD3の併用を開始した．投与開始後3年で橈骨末端および腰

a. 胸椎

b. 腰椎

図5 初診時

a. 胸椎

b. 腰椎

図6 投与開始後3年目

図7 投与開始後6年目にて第12胸椎、及び第2腰椎に圧迫骨折を認めた(矢印)

図8 初診時第1腰椎に圧迫骨折を認めた(矢印)

椎 BMD はそれぞれ $0.263, 0.636\text{g}/\text{cm}^2$ と開始時よりも低下を認めたが、まだ椎体骨折は起こしていない(図6)。しかし6年目になりX線上Th12, L2椎体の圧潰を認め(図7)、橈骨末端および腰椎BMDもそれぞれ $0.23, 0.62\text{g}/\text{cm}^2$ とさらに若干の低下を認めている。しかしNTXは38.3から $22.7\text{nmolBCE}/\text{mmol.CRE}$ と減少していた。

症例2. 66歳女性、初診時L1椎体骨折を認め(図

8)アレンドロネート、ビタミンD3の併用を開始した。橈骨末端および腰椎BMDはそれぞれ $0.281, 0.632\text{g}/\text{cm}^2$ 、NTXは $75.7\text{nmolBCE}/\text{mmol.CRE}$ であった。投与開始後2年で橈骨末端および腰椎BMDはそれぞれ $0.288, 0.708\text{g}/\text{cm}^2$ へ、NTXは $23.6\text{nmolBCE}/\text{mmol.CRE}$ へと改善を認め、X線上椎体骨折の進行も認めていない(図9)。

図9 投与開始後2年目においても椎体圧潰の進行は見られていない(矢印)

考 察

Bone ら¹⁾によると10年間のアレンドロネート投与により投与前に対し腰椎では+13.8%, 大腿骨転子部では+10.7%と優位な骨量増加が確認されている。また5年間の実薬投与後にプラセボ群に変更した後も、骨量低下の予防効果は中止後長期にわたっていた。骨代謝マーカーにおいても健常閉経前女性の範囲へ安定して低下させ、5年目より実薬を中止した後も骨代謝マーカーは再び上昇を示したが、治療前と比較し低い値で推移したと述べている。

今回我々の経験した症例も平均2.7年と短期ではあるが、アレンドロネート投与群において有意に骨密度の上昇を認め、NTXも治療開始時より減少を認めていた。また新規椎体骨折の発生率も投与群のほうが低いとの結果を示した。これらのことよりアレンドロネートは骨粗鬆症患者において骨量改善に有効な薬剤の1つであると考えられた。

今後の骨疾患の治療において、ビスフォスフォネー

トに関する新しい知見は重要な位置を占めるとと思われる。ビスフォスフォネートの今後の課題として、まず至適投与法の問題⁹⁾がある。経静脈投与と経口投与、あるいは間欠投与と持続投与法の有効性をいかに比較するか?などの問題があげられる。次に長期使用時の frozen bone の危険性があげられる²³⁾が、現在骨の quality に対し骨密度は増加しても正確に骨組織量増加効果と一致しているのかを解析する device がないため、quality にどう影響をおよぼすのか検討が必要であり、今後の課題であると考えられる。さらに骨以外の疾患に対するビスフォスフォネートの臨床応用についても実質的には検討されておらず、興味深いものである。

結 語

①当科における女性骨粗鬆症患者に対し、アレンドロネート投与群・非投与群に分けBMD, X線, NTXの測定を行いそれぞれ比較検討した。

②アレンドロネート投与群では非投与群と比較し有意な骨量増加を認め、骨代謝マーカー(NTX)においても投与群は31.1%, 非投与群は10.2%と投与群の減少が大きかった。

③アレンドロネートは有意に骨塩量を増加させるが、骨質改善については今後の課題であると考ええる。

参 考 文 献

- 1) Bone, H.G., et al.: Ten-year's Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*, 350: 1189-1199, 2004.
- 2) Fleisch, H.: Bisphosphonates in Bone Disease (ビスホスホネートと骨疾患) (Japanese), 144-245, 森井浩世, 東京, 医薬ジャーナル社, 2001.
- 3) 折茂 肇ほか: 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン. *Osteoporosis Japan*, 10(4): 635-709, 2002.
- 4) 折茂 肇ほか: 骨粗鬆症治療と活性型ビタミンD₃. *Osteoporosis Japan*, 11(3): 385-394, 2003.