



骨粗鬆症の生理と薬理 (3)

—骨粗鬆症の薬物治療—

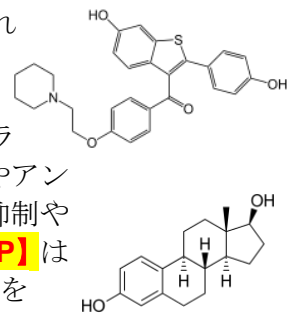
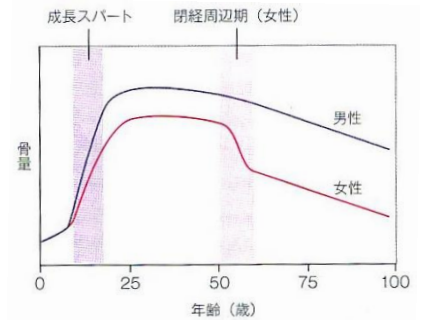
<https://l-hospitalier.github.io>

2020. 11

感染対策の基礎知識

#265

【骨粗鬆症】ヒトの骨量は成長スパート後、年 0.7%の減少に転ずる（右図）。骨ミネラル含有量は骨の単位面積あたりの X 線減衰量（面積骨密度 areal bone mineral density; aBMD）で評価。同一部位の aBMD を若年成人平均と比較した標準偏差（T-score）や同年齢平均と比較した標準偏差（Z-score）がある。Z-score が -1 ~ +1 は正常、-1 ~ -2.5 で骨量減少 osteopenia、-2.5 以下を骨粗鬆症 osteoporosis と定義。閉経後の女性はエストロゲン欠乏が骨芽細胞のアポトーシスを促進、破骨細胞活性も亢進する。骨芽細胞活性も亢進するが全体として骨量は減少。海綿骨のリモデリング 25%は皮質骨の 3%より活発で、脊椎などの軀幹骨で（圧迫）骨折が起きる。【治療薬】治療は①吸収抑制と②骨形成刺激（促進）。①はホルモン補充療法（HRT、エストロゲン単独は発癌が多く、エストロゲンとプロゲステロゲンの併用（英）や選択的エストロゲン受容体モジュレータ Selective Estrogen Receptor Modulator: SERM）（米）が使用される。SERM のラロキシフェン raloxifene（エビスタ® 右図）は骨に対してはエストロゲンのアゴニスト、子宮内膜や乳房に対してはアンタゴニストとして働く（但し血栓症には禁忌）。エストロゲン（①エストロン E1→②エストラジオール E2（右図下）→③エストリオール E3 の総称で卵胞ホルモンとも）やアンドロゲンは破骨細胞活性を抑制、骨代謝を低下させ免疫細胞での RANKL 産生抑制や骨芽細胞での IL-6 産生を抑制して破骨細胞活性を低下。【ビスホスホネート BP】は現在最も広く用いられている骨吸収抑制剤。加水分解されやすい P-O-P 結合を P-C-P 結合に置換したピロリン酸アナログ。BP のホスホン酸基 R-P(=O)(OH)₂ の O は Ca²⁺と配位結合¹し活性のまま骨に取り込まれる。破骨細胞が酸を分泌して骨を分解すると BP は Ca²⁺から解離、他の Ca²⁺に結合するか破骨細胞に取り込まれ細胞内でメバロン酸経路を阻害し、脂質代謝を阻害して破骨細胞のみにアポトーシスを起こす。パミドロン酸（アレディア®）やゾレドロン酸（ゾメタ®）の静注は悪性腫瘍の骨転移による高 Ca²⁺血症や骨パジェット病に使用²。重症高 Ca²⁺血症の緊急治療はとにかく生食点滴で GFR を維持、次に furosemide など利尿剤。それからカルシトニン etc。BP の高容量を必要とする悪性腫瘍の骨転移等では壊死性骨髄炎（顎骨壊死 BRONJ; bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw）に注意。【カルシトニン】は 32 アミノ酸のペプチドで、破骨細胞表面の受容体に直接結合して活性を抑制（サケカルシトニンはヒト受容体への親和性がより高く半減期も長い）。カルシトニンはある種の生物では Ca²⁺代謝の調節に重要だがヒトではさほど重要でない。甲状腺傍濾胞 C 細胞で合成され高 Ca²⁺血症で分泌されるが、甲状腺摘出後でも血清 Ca²⁺濃度はほとんど変化なし。一方、外因性のサケカルシトニン（カルシトラン®）は高 Ca²⁺血症の緊急治療に有用³（日本ではウナギエルカトニン（エルシトニン®）。即効性だがタキフィラキシー（脱感作）のため数日間で効果消失。



【RANKL 阻害薬】デノスマブ（ランマーク®、プラリア®）は RANK リガンドの完全ヒトモノクローナル抗体。多発性骨髄腫、関節リウマチや骨粗鬆症に適応あり。骨量は一般に①吸収抑制後約 1 年間増加。その後骨吸収の抑制に伴い骨形成や石灰化も抑制。【カテプシン K 阻害薬】（オダナカチブ®）は例外で骨吸収抑制後も骨形成が続くので期待されたが 2016 秋、脳卒中リスク上昇で全世界で開発中止。②骨形成刺激にはフッ化物や遺伝子組み換え副甲状腺ホルモン；テリパラチド（フォルテオ®）、経口リン吸着薬、Vitamin D（カルシトリオール）、Ca²⁺受容体アンタゴニスト（シナカルセト）、カルシウム、無機リンなど。FDA が骨形成促進薬として認可しているのは 1 日 1 回のテリパラチド皮下投与のみ（日本では週 1 のテリボン®も）。テリパラチドには高 Ca²⁺血症や骨肉腫（齧歯類）などの問題がある。

¹結合する 2 つの原子の片方からのみ電子が供給され、これを共有する結合。ルイス酸とルイス塩基の結合がこれに当たる。²日本では骨パジェット病にはエチドロン酸とリセドロン酸の経口のみ。³EMA（欧州医薬品庁）は発癌性のためサケカルシトニンの鼻腔スプレーの骨粗鬆症への適応を取り消し。FDA は維持？