



## 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】ヒトの骨量は右図のように成長スパートの後は、年0.7%のゆっくりした減少に転ずる。骨の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）で評価。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は皮質骨に比べ活発なので脊椎などの躯幹骨で（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、エストロゲン単独では発癌があるので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ー

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<sup>®</sup> 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させる。【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)<sub>2</sub>のOはCa<sup>2+</sup>と配位結合<sup>\*1</sup>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Ca<sup>2+</sup>から解離、他のCa<sup>2+</sup>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<sup>®</sup>）やゾレドロン酸（ゾメタ<sup>®</sup>）の静注は悪性腫瘍の骨転移による高Ca<sup>2+</sup>血症や骨パジェット病に使用される<sup>\*2</sup>。重症高Ca<sup>2+</sup>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）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する（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）。ある種の生物ではCa<sup>2+</sup>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Ca<sup>2+</sup>血症で分泌されるが、甲状腺摘出後でも血清Ca<sup>2+</sup>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<sup>®</sup>）は高Ca<sup>2+</sup>血症の緊急治療に有用<sup>\*3</sup>（日本ではウナギエルカトニン（エルシトニン<sup>®</sup>）。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<sup>®</sup>、プラリア<sup>®</sup>）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①吸収抑制後約1年間増加する。その後骨吸収抑制に伴い骨形成や石灰化も抑制される。

【カテプシンK阻害薬】（オダナカチブ<sup>®</sup>）は例外で骨吸収抑制後も骨形成が続くので開発が期待されたが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副甲状腺ホルモンPTH（テリパラチド<sup>®</sup>）、経口リン吸着薬、Vitamin D（カルシトリエール）、Ca<sup>2+</sup>受容体アンタゴニスト（シナカルセト）、カルシウム、無機リンなどがある。しかしFDAが骨形成促進薬として認可しているのは1日1回のPTHの皮下投与のみ（日本では週1のテリボン<sup>®</sup>も）。PTHには高Ca<sup>2+</sup>血症や骨肉腫（齧歯類）などの問題がある。

<sup>\*1</sup>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。<sup>\*2</sup>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。<sup>\*3</sup>EMA（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？

