

# 週1回投与製剤アレンドロネート35mgによる骨粗鬆症の治療効果

The effects of once weekly alendronate 35mg for the treatment of osteoporosis.

坂田 仁  
Hitoshi Sakata

Key Words : アレンドロネート35mg、骨粗鬆症、DXA、骨密度測定、尿中NTX

## はじめに

アレンドロネートは骨粗鬆症治療薬の中で、腰椎、大腿骨頸部骨折の予防効果について、2006年ガイドラインでグレードAの評価を受けている。また、骨密度増加効果についても広く認められている<sup>1)2)3)4)</sup>。日本においてはアレンドロネート5mgが2001年8月に、週1回投与製剤のアレンドロネート35mgが2006年8月に発売され、現在長期投薬も可能となっている。このアレンドロネート35mgについて治療効果を調べたので、検討を加えて報告する。

## 症例

症例は2007年4月より週1回投与製剤アレンドロネート35mg（ボナロン35mgまたはフォサマック35mg）を投与開始して、1年以上経過を見ることの出来た47~88歳の原発性骨粗鬆症の女性52例である。その内訳は臨床所見、腰椎X-P、MRI検査などにより、腰椎非骨折群29例（平均70.5±8.8歳）、腰椎陳旧骨折群13例（平均74.1±6.9歳）、腰椎新鮮骨折群10例（平均79.8±3.4歳）に分けることが出来た。

投与前後に尿中NTXを測定できたのは31例で、その検査間隔は平均5.8±2.0カ月であった。

## 方法

骨密度測定にはGE Healthcare社製DXA装置Prodigy<sup>5)</sup>を用い、治療開始前、投薬後4カ月、12カ月の腰椎正面L1~4（以下腰椎）と大腿骨近位部Total（以下大腿骨）の骨密度を測定した。ま

た尿中NTXは午前中の採尿として測定を行った。

## 結果

1) アレンドロネート35mgの骨密度増加効果と腰椎骨折の骨密度に与える影響（図1）

腰椎に骨折を有しない症例では、投薬後4カ月の骨密度増加は腰椎において3.0±2.7%、12ヶ月では4.9±3.1%であった。腰椎陳旧骨折例では4カ月で3.2±2.9%、12カ月で6.4±3.9%の増加を認めた。腰椎新鮮骨折例では4カ月で7.0±10.2%、12カ月で11.4±11.5%の増加を認めた。

大腿骨の骨密度の増加率を見ると、腰椎に骨折を有しない症例において、4カ月では1.9±2.8%の増加、12カ月では2.7±3.4%であった。腰椎陳旧骨折例では4カ月で1.7±2.1%、12カ月で2.2±2.9%の増加を認めた。腰椎新鮮骨折例では4カ月で1.0±5.5%、12カ月で2.4±6.6%の増加を認めた。

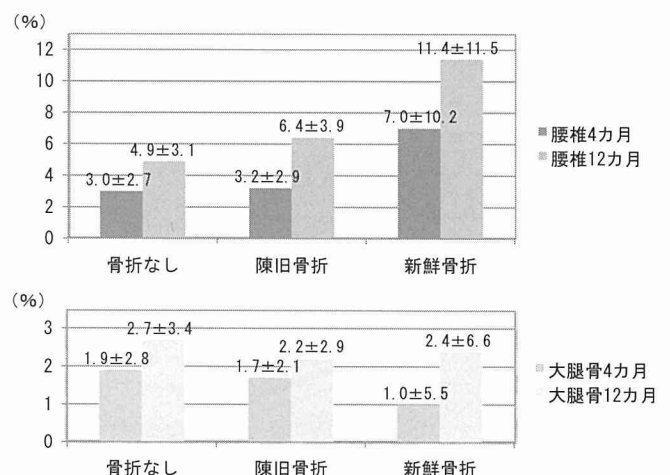


図1 アレンドロネート35mgの骨密度増加効果と腰椎骨折の影響

2) 同一部位での骨密度変化率の推移 (図2)

投薬後4カ月の骨密度増加率と12カ月の骨密度増加率との相関を調べた。腰椎の4カ月と12カ月の増加率の相関は $r=0.753$ で、大腿骨の4カ月と12カ月の増加率の相関は $r=0.628$ であった。

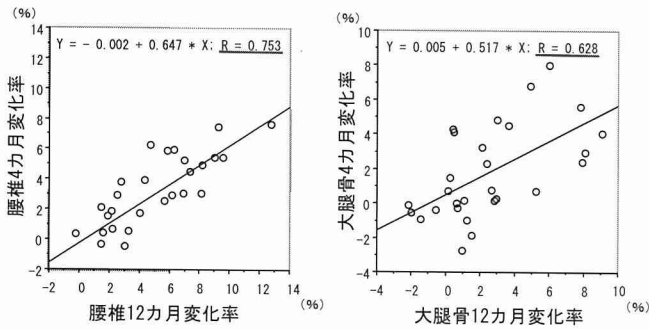


図2 同一測定部位での骨密度変化率の推移

3) 異なる部位での骨密度変化率の比較 (図3)

腰椎と大腿骨の4カ月同志の変化率の相関は $r=0.480$ 、12カ月同志の変化率の相関は $r=0.497$ であった。

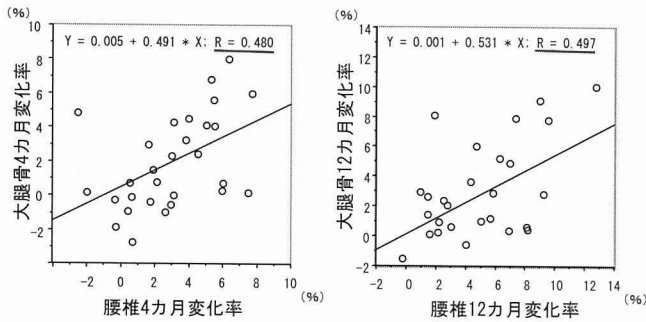


図3 異なる測定部位での骨密度変化率の比較

4) アレンドロネート35mg投与前後の尿中NTXの低下効果 (図4)

投与前の尿中NTXはアレンドロネート35mg投与後平均5.8カ月に2例に増加を認め、5例が投与後45nmolBCE/nmol・Cr以上を示し、全体として平均 $33.8 \pm 35.9\%$ の低下を示した。

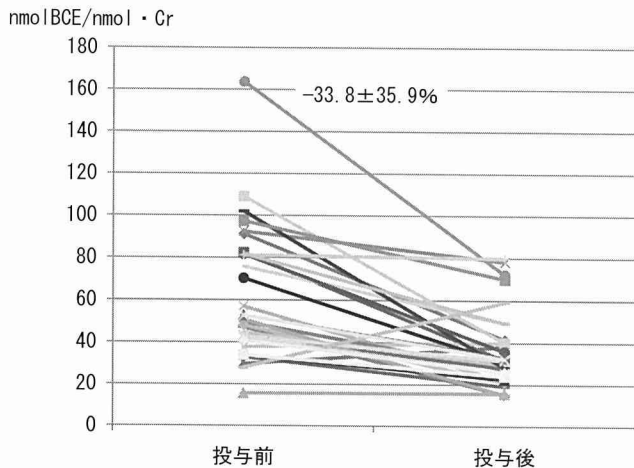


図4 アレンドロネート35による尿中NTX低下効果

考察

アレンドロネート35mgの骨密度増加効果については、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験でアレンドロネート5mgとほぼ同程度で、腰椎(L1-4)において52週で6.35%、大腿骨(Total)で2.96%と報告されている<sup>3)</sup>。当科において骨密度増加を各症例で検討してみると、腰椎の新鮮骨折を有する症例で、年間10%を超える症例が認められ、腰椎骨折を有する症例を分けて評価する必要があると考え、腰椎骨折のない症例と陳旧骨折、新鮮骨折を有する症例とを分離して評価を行った。その結果、腰椎骨折のない症例の増加効果が腰椎において最も少なく、真の薬物効果と考えられる。この腰椎非骨折例の4カ月の増加率が3%、12カ月の増加率が4.9%で、内田らの報告に比べて同様に骨密度増加効果が認められた。

また、薬物の短期効果のうちで、腰椎の4カ月の骨密度増加率は大きく、12カ月ではその1.6倍程度と経時的に増加効果は減じることがうかがえる。新鮮骨折を有する症例が4カ月、12カ月で骨折のない症例の2倍以上を呈している。症例が少ないが、骨密度測定時期と骨折時期の関係でこの値は規定され、骨折の前後4カ月で大きく増加するようである。当院においては初診時にX-Pで骨折を認める場合、また明らかな骨折のない場合でも腰背部痛の強い症例にはMRI検査を行っている。当然のことながら、腰椎の信号変化の程度が軽い場合には骨密度の増加は軽度で、信号変化が強かつ圧迫が進むと骨密度の増加が大きくなる傾向が認められる。そのために、骨折のある場合はない場合の2倍以上という増加変化は検査する時期によって影響を受けるため、初診時に腰椎の明らかな骨折を認めない症例で、骨密度を検査する経過中に骨密度の増加が大きい症例にはX-P、DXAでのスカウトスキャンのチェックは最低限必要となる。

大腿骨密度のアレンドロネート35mgの骨密度増加効果は4カ月、12カ月ともに腰椎骨密度よりは少なく、腰椎骨折のない症例において、4カ月で1.9%、12カ月で2.7%と、腰椎骨密度増加は大腿骨の1.6~1.8倍である。腰椎骨折のない症例と陳旧骨折例の骨密度増加は近似しているが腰椎新鮮骨折例の4カ月値は1.0%と低値を示した。これは腰椎骨折急性期の疼痛のための不動性により骨密度増加効果が減弱し、12カ月までには疼痛改善により回復して来たことが考えられる。

同一部位での薬物の効果判定では、4カ月と12カ月の増加率の相関は腰椎での $r=0.753$ に比べて大腿骨では $r=0.628$ と劣っていたが、ともに4カ月値で12カ月値を推測することが可能と考えられる。一方、腰椎と大腿骨での骨密度変化率の相関は4カ月で $r=0.480$ 、12カ月で $r=0.497$ と強いものではなかった。今後大腿骨の骨密度測定が主流になっても、腰椎の骨密度測定を合わせておこなうべきものと考えられる。また骨折椎体を除外した腰椎骨密度の評価について今後検討を加える必要があると考えられた。

当院では、2007年に躯幹骨用DXA装置の導入に際して骨吸収マーカーを尿中Dpdから尿中NTXに変更した。アレンドロネート35mgによる尿中NTXの低下効果は平均33.8%と良好な値を示した。

## まとめ

- 1) 週1回投与製剤アレンドロネート35mgの治療効果を躯幹骨用DXA装置による骨密度測定ならびに骨吸収マーカー（尿中NTX）で調べた。
- 2) 腰椎骨折により、新鮮骨折は腰椎骨密度を薬物効果以上に増加させた。
- 3) 腰椎の新鮮骨折による不動性が大腿骨の骨密度増加を減弱させていた。
- 4) 腰椎骨折を有しない症例の、アレンドロネート35mgの真の骨密度増加効果は、腰椎において4カ月で3%、12カ月で4.9%であり、大腿骨において4カ月で1.9%、12カ月で2.7%と腰椎において大腿骨より増加効果が大きく認められた。

た。

- 5) 腰椎、大腿骨ともに4カ月の薬物効果で12カ月の効果を予測できる可能性が認められた。しかし、4カ月値に比べて12カ月ではその増加効果は腰椎で1.6倍、大腿骨で1.4倍と経時的な骨密度増加効果は減弱しているものと考えられた。
- 6) 骨吸収マーカーは尿中NTXのアレンドロネート35mgによって投与前に比べて投与後に平均33.8%の良好な低下効果を示した。

本論文の要旨は第22回北海道骨粗鬆症研究会（平成22年1月23日）で発表した。

## 文 献

- 1) 折茂 肇ほか：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版。ライフサイエンス出版。東京。2006。
- 2) 日本骨粗鬆症学会骨強度評価委員会：大腿骨近位部BMD測定マニュアル。Osteoporosis Jpn15：359-399,2007。
- 3) 内田 真嗣,東 由明,谷口 忠明ほか：骨粗鬆症治療薬アレンドロネート週1回投与製剤（フォサマック35mg/ボナロン35mg）の薬理学特性と臨床効果。日薬理誌130：305-312,2007。
- 4) 坂田 仁：アレンドロネートによる骨粗鬆症の治療経験。名寄市病誌14：13-20,2006。
- 5) 坂田 仁：最新鋭躯幹骨用DXA装置Prodigy（GE Healthcare社製）による部位別骨密度測定。名寄市病誌17：9-12,2009。