

週1回投与製剤リセドロネート17.5mgによる骨粗鬆症の治療効果

The effects of once weekly risedronate 17.5mg for the treatment of osteoporosis.

坂田 仁, 京極 元

Hitoshi Sakata, Hajime Kyogoku

Key Words : リセドロネート17.5mg、骨粗鬆症、DXA、骨密度測定、尿中NTX

はじめに

リセドロネートは第3世代のビスフォスフォネート系骨粗鬆症治療剤で骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版でも第2世代のアレンドロネートと並んで骨密度、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折に対する有効性についてグレードAの高い評価を得ている¹⁾。第3世代のリセドロネートは第2世代のアレンドロネートよりもその効果が優ることが期待された。この2剤の同一医療施設においての報告はあまり認められず、今回当院において、アレンドロネート、ミノドロン酸水和物の報告に引き続いて、リセドロネートの治療効果を調べたので報告する。また3年間の治療経過から、薬剤の効果減弱について検討し、さらに薬剤変更の時期について検討を加えて報告する。

症例

症例は週1回投与製剤リセドロネート17.5mg(ベネット[®]錠17.5mgまたはアクトネル[®]錠17.5mg)を投与し、1年以上経過を見ることの出来た44~91歳(平均73.7±9.0歳)の原発性骨粗鬆症の女性60例である。また、リセドロネートを投与して3年以上の経過観察ができた症例は17例であった。

投与前、投与後4カ月目に尿中NTXを測定できたのは47例であった。

方法

骨密度測定にはGE Healthcare社製DXA装置Prodigy²⁾を用い、治療開始前、投薬後4カ月、12

カ月~3年までの腰椎正面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) リセドロネート17.5mgの短期(1年)骨密度増加効果(図1)

リセドロネートにより骨密度は腰椎で4カ月2.1±3.3%、12カ月3.7±3.4%、大腿骨で4カ月0.8±2.2%、12カ月1.8±3.4%の増加効果を認めた。腰椎、大腿骨共に骨密度増加効果を捉えることができた。

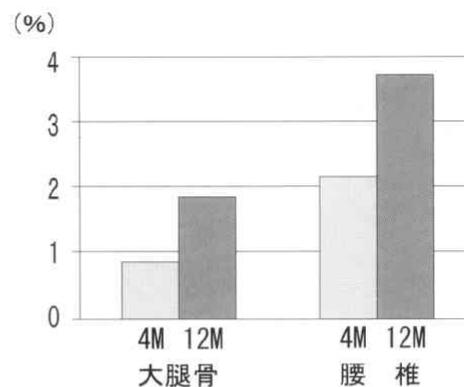


図1 リセドロネートによる骨密度増加効果

2) 腰椎と大腿骨密度の12カ月目の変化率の相関(図2)

リセドロネート投与後12カ月で骨密度は、腰椎で-4~10%、大腿骨で-8~8%の変化を示した。その相関係数は0.210と低値を示した。つまり、同一症例における腰椎と大腿骨密度の増加率のバランスの悪さを示している。

12カ月目の骨密度が投与前よりも低かった症例は、腰椎において13.3%(8/60例)、大腿骨において20%(12/60例)であった。

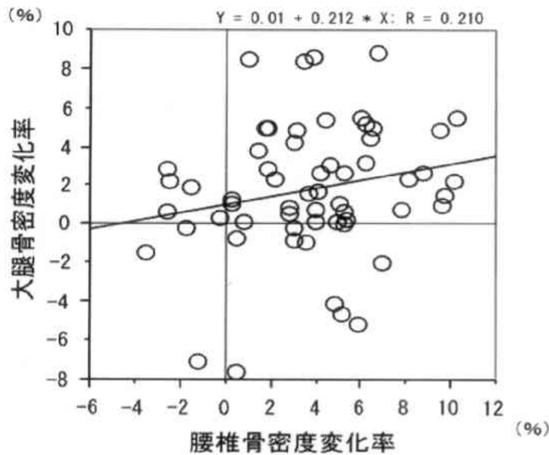


図2 腰椎と大腿骨密度の12カ月目の変化率の相関

3) リセドロネートの長期（3年）骨密度増加効果（図3）

腰椎の骨密度増加率は4カ月で2.6%、1年で4.0%、2年で5.7%、3年で5.6%であった。腰椎の骨密度増加効果は投与開始直後の方が大きく経過と共に小さくなっており、2～3年では増加効果は横ばいとなっていた。また、大腿骨の骨密度増加率は4カ月で1.0%、1年で3.2%、2年で3.7%、3年で4.0%であり、2～3年にかけても増加効果が持続して認められた。

大腿骨密度は腰椎骨密度に比べて増加率は少なく、かつ変動の幅も少なかった。

4) 長期経過観察例の個別の効果判定（表1、2）

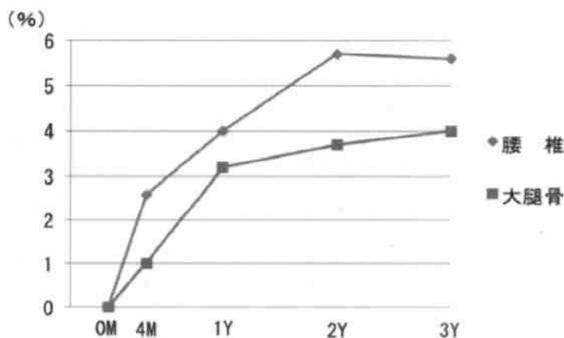


図3 リセドロネートの長期骨密度増加効果

17例の個別の3年目骨密度を表1に示した。また骨密度変化パターンを調べてみると表2のように分類できた。症例No.は3年目の腰椎骨密度増加率が12.7%と最も多かった症例を症例1として大きい順に並べ、症例15が0.8%で骨密度が投与開始前よりも高いのは88.2%（15/17例）で、12カ月に比較して治療薬の効果としては長期の方が良好な結果であった。症例16と17は図4に示すように3年目の腰椎骨密度変化率は0.1%と-4.4%であった。

投与後3年目においても腰椎骨密度が増加し続

表1 リセドロネート投与後3年目の症例別骨密度増加率

No.	年齢	腰椎骨密度増加率(%)	大腿骨密度増加率(%)
1	74	12.7	20.6
2	58	12.5	4.8
3	66	12.5	2.7
4	89	11.5	7.7
5	77	10.1	5.6
6	72	9.1	6.0
7	78	6.0	3.3
*8	65	5.6	3.8
9	84	5.4	2.8
10	57	4.8	3.7
11	69	3.5	2.6
12	66	3.2	0.9
*13	53	1.3	2.1
14	84	1.0	3.0
15	67	0.8	1.4
*16	71	0.1	-0.1
*17	74	-4.4	-3.4

表2 リセドロネートによる長期（3年）治療効果 - 腰椎・大腿骨密度変化パターン -

	type	pattern	腰椎	大腿骨
増加傾向	I	—	6	4
増加停止	II a	—	4	7
増加減少 (投与前より増加)	II b	(^)	4*8	4*13
増加減少 (投与前より減少)	II c	(^)	1*16	1*16
減少傾向	III	(>)	1*17	1*17
不安定	IV	~	1*13	1*8

けている症例（type I）が6例、増加後横ばいとなっている症例（type II a）が4例、増加傾向から減少傾向に変わった症例（type II b）が5例で、その内投与前よりも減少した症例（type II c）が1例（No.16）、投与後から骨密度が増加しなかった症例（type III）が1例（No.17）、経過観察期間中の骨密度の変化が増減して安定しなかった症例（type IV）が1例（No.13）であった。

大腿骨密度の経時的変化率を見ると、投与後から増加傾向を示す症例が4例、増加後横ばいの症例が7例で、この11例と腰椎骨密度の増加傾向と増加後横ばいの症例はほぼ同様の傾向が得られた。増加後減少に転じた症例が1例、投与前より増加傾向を示さなかった症例が1例認められ、この2例は腰椎骨密度でも同様のパターンをとった症例と同じであった。この2例を投薬後3年目の薬剤効果不良例と判定すると、効果不良例は11.8%（2/17例）となる。

5) 尿中NTXの低下効果

投与前と投与後では尿中NTXは42.7±26.8%の良好な低下効果が認められた。

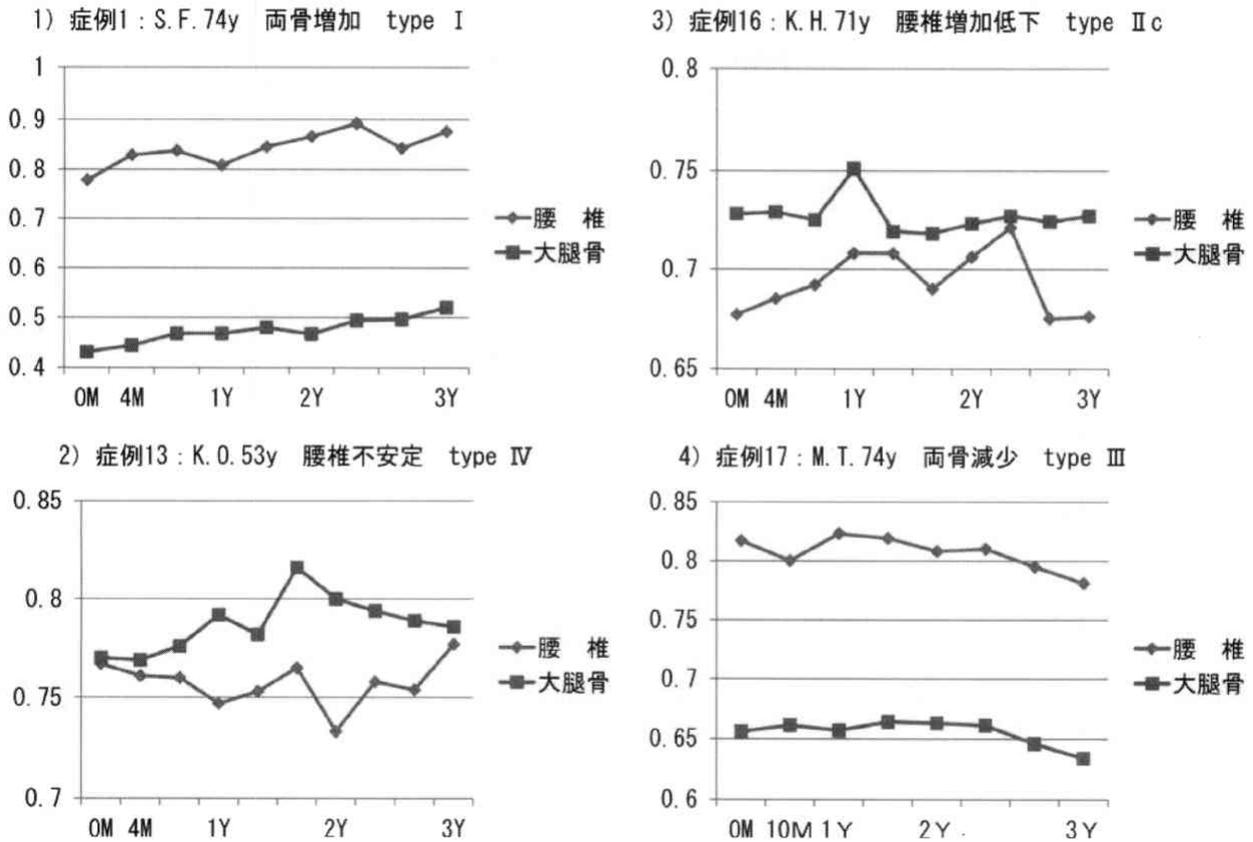


図4 症例報告

考察

現在、ガイドライン2011年版にもあるように骨粗鬆症の治療薬の中で骨密度増加効果、骨折予防効果が期待されて最も汎用されているのがビスフォスフォネート製剤である。その中で第2世代のアレンドロネートにより強い骨密度増加効果が報告され、さらに第3世代のリセドロネートがさらなる効果を期待されて処方できるようになった。また、服用方法が毎日から週1回となり、服薬コンプライアンスも向上してきている。

当科において、リセドロネート17.5mgを投与した短期（1年）症例において、腰椎、大腿骨密度共に増加傾向を示した。しかし先に同様の方法で調査して報告したアレンドロネートでは、腰椎骨密度4カ月で3.0%、12カ月で4.9%、大腿骨密度4カ月で1.9%、12カ月で2.7%の増加であった³⁾。また、ミノドロン酸水和物でも腰椎骨密度4カ月で4.3%、12カ月で7.4%、大腿骨密度4カ月で2.7%、12カ月で3.9%の増加であった⁴⁾。いずれの時期においてもリセドロネートはアレンドロネート、ミノドロン酸水和物に比較して骨密度増加効果は小さかった。

また、当科で報告したアレンドロネートとリセドロネート毎日製剤のpQCTによる年間骨密度増加率はアレンドロネートの1.2%に対してリセドロネートは0.7%と今回と同様に骨密度増加効果が小さかった⁵⁾⁶⁾。

12カ月後の骨密度変化率を見ると、腰椎と大腿骨密度の相関は $R=0.201$ と低く、ガイドライン2011年版で推奨されているように、腰椎と大腿骨の両方の骨密度測定をおこなう必要がある。また、12カ月目に比較して3年目の骨密度の増加する割合が多いが、2点間での骨密度測定での比較には限界があり多数回の測定の必要性が示唆された。

次にリセドロネートの長期治療効果を見てみると、L.-G.Ste-marieら⁷⁾の5年間でも腰椎骨密度が増加するという報告があるが、投与当初の骨密度増加は大きく、2年目以降は増加傾向は低下している。

当科におけるリセドロネートの長期（3年）骨密度の増加効果では、腰椎では2年目以降3年目まで横ばい傾向、一方、大腿骨密度は増加傾向を維持していた。症例ごとの投薬開始後の腰椎、大腿骨密度変化パターンを見ると、1) 投与後増加傾向を示している症例（type I）、2) 増加が止まり維持の状態を示している症例（type II a）、3)

この維持の状態から減少傾向を示している症例 (type II b)、そして4) その減少の継続により投与開始時よりも骨密度があまり増加せず減少傾向を示す症例 (type II c、5) 当初より骨密度増加の見られない症例 (type III) というように分類できた。このパターンの変化は1) ~4) にそれぞれの症例がたどる経過と考えられる。一方、骨密度測定にもばらつきが見られることがあり、評価困難な症例が腰椎、大腿骨骨密度において各1例ずつ認められた (type IV)。薬剤変更の時期は type II c のパターンの腰椎の1例が薬物変更の時期と判定した。また、当初より骨密度の増加効果が鈍く、維持から減少に転じた type III の1例にも薬物変更と判定した。この骨密度の変化パターンから薬剤変更を行った2例を除いて、今後の骨密度の変化によりさらに薬剤変更をどの時期かで判定しなければならないが、3年目のリセドロネートの有効効率が88.2%と考えると気長に投薬継続を行うことも必要になってくる。

近年、ビスフォスフォネート製剤の長期投与例が増えていることから、たとえ強い骨密度増加効果があるといわれるアレンドロネートやリセドロネートでも長期間投薬を続けるとその骨密度増加効果が減弱したため、他剤変更された報告がなされるようになってきた。その薬剤切り替えの時期についての報告として、小川⁹⁾らは1年以上ALNを投与しているにもかかわらず、腰椎骨密度の増加が認められないか、あるいは一旦は増加するもののその後停滞もしくは低下した症例で腰椎骨密度が4カ月前に比較して減少した症例にMINに切り替えている。下田⁹⁾は2年以上ALNを投与しても腰椎および大腿骨密度増加率が2年前と比べて3%を超えなかった症例を効果不十分例と判定し、MINに切り替えた。尾田¹⁰⁾らはRIS (毎日製剤) 投与中に2年間にわたり腰椎骨密度変化率が漸減状態であった症例にALNに切り替えた。清水¹¹⁾はALN、RISの週1回製剤を8カ月以上投与しても骨密度の増加が頭打ち、あるいは減少傾向にある症例にMINへの変更を行っている。

骨密度測定の保険適応は4カ月毎であり、最短で小川らのように4カ月前の骨密度より減少した症例の切り替え、清水の8カ月以上投与しても骨密度の増加が頭打ち、あるいは減少傾向にある症例の切り替えを報告しているが、今回の当科のようにさらに経時的なパターンを見るのがより正確な骨密度の増加効果を評価できるものと考えられる。今回の薬剤効果判定には3年間の症例のパ

ターンから17例中2例に薬剤効果不良と判定したが、判定には3年を要した。今後、症例によっては薬剤切り替えの時期を判定するのなるべく短くすべきものとする。清水の判定したように1回の検査間隔の骨密度の変化がさらに4カ月後の骨密度の変化で確認された場合、減少傾向の程度によるが少なくとも投与前のベースラインを割った症例は薬剤変更を考慮すべきである。

まとめ

リセドロネート17.5mg (週1回製剤) の治療効果を調べた。

- 1) 短期治療効果として投与4カ月後の尿中NTXは投与前に比較して $42.7 \pm 26.8\%$ の良好な低下効果を示した。また、骨密度増加効果については、腰椎で4カ月 $2.1 \pm 3.3\%$ 、12カ月 $3.7 \pm 3.4\%$ 、大腿骨で4カ月 $0.8 \pm 2.2\%$ 、12カ月 $1.8 \pm 3.4\%$ の増加効果が認められた。
- 2) 長期 (3年) の治療効果では、腰椎骨密度が全体として2~3年で横ばいの傾向を示した。一方、大腿骨密度では2~3年にかけて増加傾向を維持していた。骨密度の変化パターンの分類を行い、3年目の時点で17例中2例 (11.8%) が効果不良と判定し薬剤変更を行ったが、投与前よりも高い骨密度を維持していた症例が88.2% (15/17例) と骨粗鬆症治療薬としては良好な結果が得られた。
- 3) 治療効果不良例については腰椎と大腿骨密度の両方を測定し、かつ継続的な測定によりその変化率と変化パターンから評価すべきである。少なくとも2回の骨密度測定で減少傾向を示す症例には引き続き薬剤切り替えの時期を考慮に入れて治療を行うべきである。

本論文の要旨は第24回北海道骨粗鬆症研究会 (平成24年2月4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 2011年版。ライフサイエンス出版。東京。2011。
- 2) 坂田 仁：最新鋭骨幹骨用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。
- 3) 坂田 仁：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。名寄市病誌18：9-11, 2010。
- 4) 坂田 仁, 京極 元：ミノドロロン酸水和物による原発性骨粗鬆症の治療効果-腰椎骨折を有しない症例の検

- 討-名寄市病誌19：9-11,2011.
- 5)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14：16-20,2006.
- 6)坂田 仁：リセドロネートによる骨粗鬆症の治療経
験.名寄市病誌15：14-18,2007.
- 7)L.-G.Ste-Marie,E.Sod,T.Jhonson, et al：Five years of
treatment with Risedronate and its effect on bone safety
in women with Postmenopausal osteoporosis.Calcif tissue
Int 75：469-476,2004.
- 8)小川 亮三,高木 治樹：新規ビスフォスフォネート
製剤ミノドロネート水和物の臨床効果に関する検討-ア
レンドロネート効果不十分例における切り替え効果-
Osteoporosis Jpn19：725-734,2011.
- 9)下田 順一：アレンドロネート効果不十分例に対する
ミノドロネートの使用経験. Osteoporosis Jpn18：
739-744,2010.
- 10)尾田 和広,高木 治樹,高塚 和孝ほか：当科におけ
るビスフォスフォネート製剤の切り替え経験-リセド
ロネートからアレンドロネートへ-.中部整災誌52：
939-940,2009.
- 11)清水 富永：原発性骨粗鬆症患者に対する新規ビスフ
ォスフォネート製剤ミノドロネート水和物(リカルボン®
錠1mg)の治療効果に関する検討.Prog.Med.32：
359-365,2012.