

# 13

## ビスホスホネートをいつ休薬するか？

### Point

- ビスホスホネートを用いた治療開始時には長期治療計画を念頭に置く。
- 継続使用においては、経口薬は5年、注射薬は3年で治療効果の評価を行う。
- 長期継続使用ではベネフィットとリスクを考える。
- 長期継続使用と休薬の調節が可能である。
- 10年間の継続使用も治療選択のひとつである。

### 1 骨粗鬆症治療薬の長期継続使用

- ▶骨粗鬆症は代謝疾患であり、運動器疾患であるが、完治することは困難で、基本的には加齢とともに進行する。そのため、薬物治療を行う場合には、長期間の継続治療を念頭に計画を立てるべきである。特に、超高齢社会のわが国では、75歳以上の後期高齢者においても10年以上の薬物治療の必要性を考える必要がある。

### 2 ビスホスホネートの有用性と問題点

- ▶ビスホスホネートは骨粗鬆症治療薬として多くの高いエビデンスを有する骨吸収抑制薬であり、薬物治療の第一選択薬として広く使用されている。また、長期間の継続使用においても有意な骨密度上昇と高い骨折予防効果が保持されることが報告されている<sup>1, 2)</sup>。一方、長期継続使用患者において、非定型大腿骨骨折や顎骨壊死などの重篤な合併症の発生が報告されている<sup>3, 4)</sup>。

### 3 非定型大腿骨骨折と顎骨壊死

- ▶ビスホスホネートの長期使用で問題となる非定型大腿骨骨折と顎骨壊死の発生頻度や継続使用によるベネフィットとリスクに関しては、これまでに数多くの研究

がある。

## ① 非定型大腿骨骨折

- ▶非定型大腿骨骨折の発生頻度は非常に低く、ビスホスホネートを使用している骨粗鬆症患者10万人・年当たり3.2～50例と報告されている<sup>3)</sup>。一方、継続使用でその発生頻度は上昇し、3～5年間で1万人・年当たり2.5例となり、8年以上の継続使用では13例まで上昇することが報告されている<sup>5)</sup>。さらに1年間の休薬でそのリスクは半減し、3年以上の休薬で80%以上の低下を認めることが指摘されている<sup>5)</sup>。
- ▶このことは、ビスホスホネートの長期継続使用患者において“drug holiday”が推奨される根拠のひとつとなっている。しかし、高い骨折リスクを有する閉経後骨粗鬆症患者において、ビスホスホネート使用患者の非定型大腿骨骨折の発生リスクは、非使用患者の大腿骨近位部骨折発生リスクの1/100未満であり<sup>6)</sup>、休薬を検討する際は患者の状態を評価した上で慎重な判断が必要である。

## ② 顎骨壊死

- ▶顎骨壊死の診断基準では、病変部における骨露出が8週間以上継続して認められることが挙げられている<sup>7)</sup>。しかし、実臨床においてはこの基準があいまいとなる症例があることに留意する。また、ビスホスホネートを使用している骨粗鬆症患者での発生頻度は非常に低く、0.01～0.025%と推定されている<sup>7)</sup>。そのため、ビスホスホネート以外に顎骨壊死のリスクファクターを有しない原発性骨粗鬆症患者では、休薬に伴う骨折リスクを考慮した上でビスホスホネートの使用継続を検討するべきである<sup>8)</sup>。

## 4 骨粗鬆症治療薬の選択

- ▶ビスホスホネートに限らず、骨粗鬆症の薬物治療では、治療開始時に各患者で個別に治療ゴールを設定することが推奨されている。具体的には、薬物治療開始後3～5年の間で脆弱性骨折の発生を認めないことや、Tスコア $> -2.5$  (%YAM $> 70$ )などの目標が挙げられている<sup>9)</sup>。また、治療開始後3～5年で目標に到達する可能性が50%以上の薬物を選択することや、目標達成後には休薬や治療継続、薬物変更などを検討することが推奨されている<sup>9)</sup>。
- ▶一方、このような条件を考えて薬物治療を開始する場合、骨折予防効果において

高いエビデンスを有するビスホスホネート、抗RANKL抗体(デノスマブ)、副甲状腺ホルモン(テリパラチド)、抗スクレロシン抗体(ロモソズマブ)を選択する症例が多くなると考える。また、骨折発生リスクが高い原発性骨粗鬆症患者に対して、3~5年間の継続した薬物治療を計画する場合には、ビスホスホネートとデノスマブが第一選択薬となる。一方、テリパラチドとロモソズマブは継続使用に制限があるため、薬物変更を前提とした治療計画が必要となる。

## 5 ビスホスホネートの休薬時期

- ▶骨折予防効果が高いデノスマブ、テリパラチド、ロモソズマブの共通の問題として、いずれも休薬後比較的早期に薬物治療開始前の状態に戻ってしまうことが挙げられる。そのため、上記の薬物治療開始時には、必ず薬物変更時の治療計画を立てる必要がある。特にデノスマブは、休薬後すぐに、著明な骨吸収亢進と椎体多発骨折が高頻度に発生することが報告されている<sup>10)</sup>。また、その傾向は使用期間が長くなるほど強くなることが指摘されている<sup>10)</sup>。さらに、長期継続使用ではビスホスホネートと同様の重篤な副作用の発生を念頭に置く必要がある。デノスマブの長期継続使用症例では、休薬後は可及的早期に他の骨粗鬆症治療薬の開始が必須となる。
- ▶以上より、骨折予防効果において高いエビデンスを有する骨粗鬆症治療薬の中で、ビスホスホネートは長期継続使用と休薬が可能であり、そのベネフィットとリスクを考慮しながらの使用調節が可能で、有用な治療薬であると考えられる。
- ▶他の薬物と同様に、ビスホスホネートにおいても継続使用中に副作用を認めた場合には、使用期間に関係なく休薬や薬物の変更を検討する。非定型大腿骨骨折や顎骨壊死などの重篤な合併症以外にも、胃腸障害や腎機能障害を認めた場合には慎重な検討が必要である。特に腎機能障害を認めた場合には、患者が高齢であることやビスホスホネートが腎から排泄されることを考慮して休薬や薬物変更を早急に判断することが重要である。また、治療継続中に脆弱性骨折の発生を認めた場合、骨折予防効果の限界も考慮して薬物の変更を検討する。
- ▶米国骨代謝学会では、ビスホスホネートの薬物治療を経口薬で5年以上、注射薬で3年以上継続した症例において、治療期間中に脆弱性骨折の発生を認めず、股関節骨密度のTスコアが-2.5より大きく、高い骨折リスクを有しない場合には休薬を検討すること(図1)<sup>2)</sup>、休薬後は骨折リスクや骨密度評価を2~3年おきに行うことを推奨している。

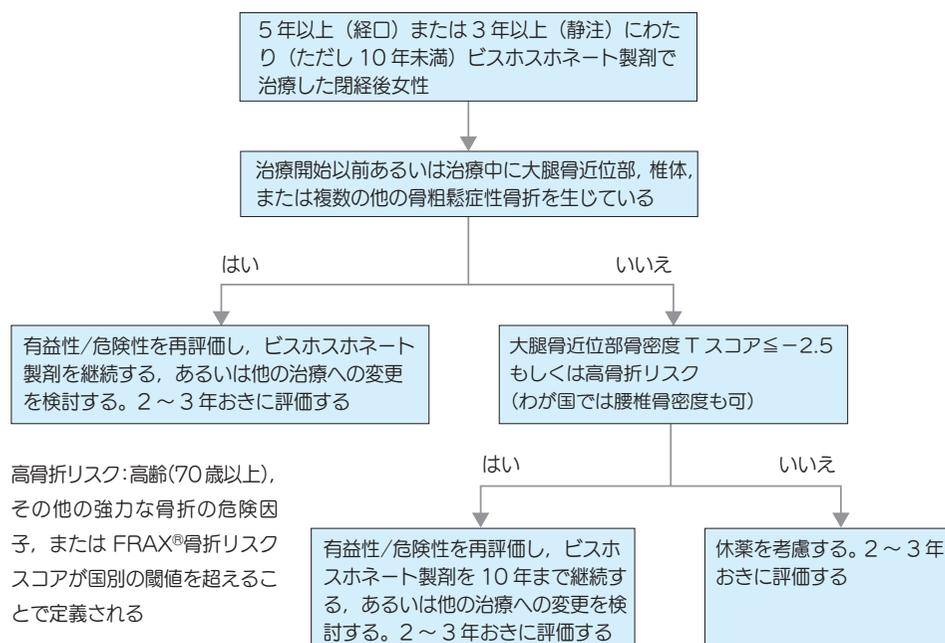


図1 ビスホスホネート製剤の長期投与に関する診療アルゴリズム

(文献2より改変)

▶一方で脆弱性骨折を認めた場合には、ビスホスホネートの継続使用や薬物変更について、そのベネフィットとリスクを再評価して薬物治療を継続する。また、骨折を認めなかった場合においても、Tスコアが-2.5以下や高い骨折リスク認められる場合は10年間までのビスホスホネート継続使用や薬物変更による治療継続を行うことが推奨されている。いずれの場合においても2～3年おきの再評価が必要である<sup>2)</sup>。また、他の研究においても5年間のビスホスホネート使用継続と1～2年間の休薬が推奨されている<sup>11)</sup>。一方、2年以上の休薬は骨折リスクを増加させることが指摘されている<sup>12)</sup>。

## 6 薬物変更の問題点

▶ビスホスホネートを長期使用した患者においては、テリパラチドやロモソズマブ、デノスマブを含め、いずれの骨粗鬆症治療薬も骨折予防効果について十分なエビデンスがないことに留意する<sup>2)</sup>。また、強い骨吸収抑制効果を有するデノスマブに変更する場合は、非定型大腿骨骨折などの重篤な副作用のリスクはビスホスホネートと同様に経時的に高くなる可能性があることも念頭に置くべきである。一方、他の骨粗鬆症治療薬を使用した後のビスホスホネートの効果につい

# 25

## 小児期の骨粗鬆症治療は？

### Point

- peak bone mass を最大限引き上げることが目標である。
- 骨量が低下するリスク因子(状態, 疾患, 薬剤)を把握して, 小児科と連携してスクリーニングを。
- 栄養摂取と運動負荷が治療の基本となる。
- 骨折を伴う症例など, 薬剤治療介入が必要な症例はビスホスホネート治療が第一選択となる。

### 症例をもとに考えてみよう！

#### 症例1 15歳女児

##### 多発骨折

- 生後8カ月時：前腕骨骨折, 3歳時：第1腰椎圧迫骨折。12歳時：脛骨骨幹部骨折。骨癒合が遅延し, 変形が進行して当院受診。髄内釘で観血的整復固定術施行。2年後に右大腿骨転子下骨折受傷。髄内釘で観血的整復固定術施行。骨密度低値と関節弛緩, 脊柱側弯症が成長とともに明らかになってきた(図1)。

##### 診断

- 家族歴はなく, 青色強膜, 歯牙形成不全, 難聴もなく, 遺伝子検査は行っていないため骨形成不全症の確定診断には至らないが, 強く疑われる症例である。治療は経口ビスホスホネートと, 必要に応じてビタミンDとカルシウムサプリメントを大腿骨骨折治癒後から継続している。

#### 症例2 14歳男児

##### コントロール不良のてんかん(強直性間代)発作

- てんかんの発作中に転倒して大腿骨頸部骨折(図2)。テグレトール<sup>®</sup>, ビムパット<sup>®</sup>, デパケン<sup>®</sup>服用中であった。
- 観血的整復固定術後1週間の血液検査(表1)では, ビタミンDがかなり欠乏している状態。骨塩定量(DCS-900FX)では, 腰椎(L1-L4)0.666 mg/cm<sup>3</sup>で年齢の基準値以下だった。

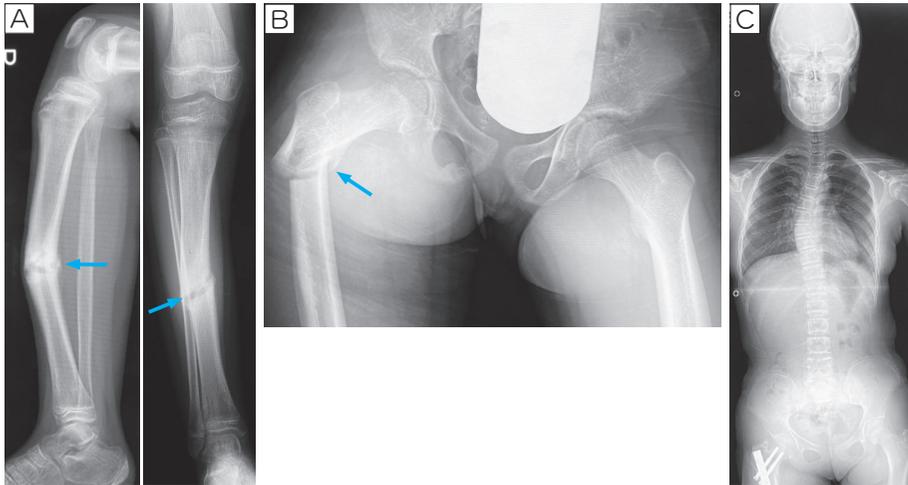


図1 症例1の単純X線画像

A: 脛骨骨幹部骨折の遷延癒合と変形 (矢印)

B: 大腿骨転子下骨折 (矢印)

C: 成長とともに進行してきた側弯

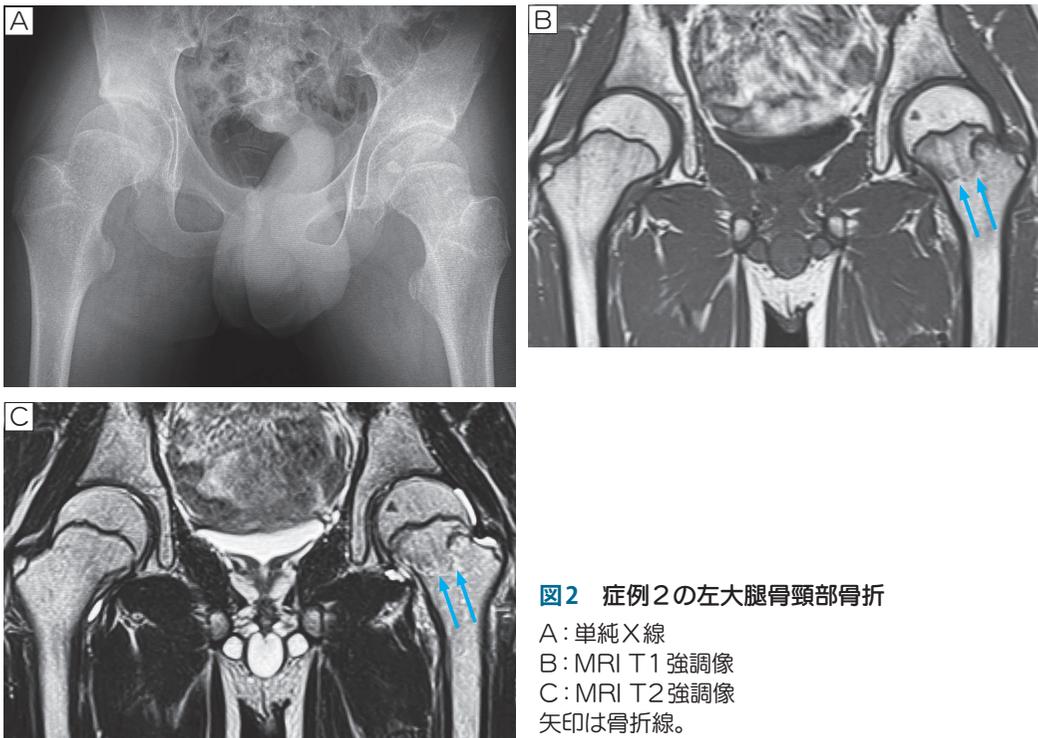


図2 症例2の左大腿骨頸部骨折

A: 単純X線

B: MRI T1強調像

C: MRI T2強調像

矢印は骨折線。

表1 症例2の観血的整復固定術後1週間の血液検査結果

TP	7.5 g/dL [6.5~8.5]	
Alb	4.5 g/dL [3.8~5.2]	
BUN	9 mg/dL [9~21]	
Cr	0.52 mg/dL [0.50~0.80]	
Ca	9.6 mg/dL [8.5~10.2]	
P	3.9 mg/dL [2.0~4.5]	
ALP (IFCC)	99 U/L [38~113]	
25(OH) D	<b>8.5 ng/mL</b> [30~70]	( )内は基準値 青太字：基準値より低値

### 診断

- この症例の患者が服用していた薬剤のうち、テグレートール<sup>®</sup>など抗てんかん薬の一部はビタミンD欠乏の誘因になることが知られている。
- ビタミンD欠乏はあるが、ALPは正常値であり、くる病には至っていない。

### 治療

- 治療はビタミンDサプリメントを、骨折が治癒するまで2,000 IU (50 μg) /日摂取。その後、テグレートール<sup>®</sup>服用中は1,000 IU (25 μg) 摂取を継続。

## 症例3 15歳女児

### RF陰性多関節型若年性特発性関節炎

- プレドニゾロン6 mg以上(最大20 mg)を2年服用中。骨折歴なし。特に目立った症状はないが、骨密度の定期検診を行った際の骨塩定量(DCS-900FX)での腰椎(L1-L4)0.699 mg/cm<sup>3</sup>は年齢の基準値以下だった。

### 診断

- ステロイド性骨粗鬆症は、小児でも早期からの介入が望まれる。
- 後述するガイドラインに従って、ビタミンD(400 IU/日)とカルシウム(500~1,000 mg/日)の摂取が満たされるよう食事指導を行い、不足分はサプリメントの摂取を勧めた。

## 1 peak bone mass

- ▶ 小児期は骨量が増加し、人生最大の骨量(peak bone mass)に達する時期であるが、その大切さについては、いまだに社会的認知度も低い。
- ▶ 小児期のpeak bone massを10%増加させられれば、骨粗鬆症の発症を13年遅ら

せることができると試算されている<sup>1)</sup>。

- ▶ peak bone massを1人残らず最大限に引き上げるため、骨量が低い可能性のある子どもたちを効率良くピックアップしてスクリーニングし、必要な介入をすることが大切である。

## 2 小児の骨量低下のリスク因子

- ▶ 小児の骨量に負の影響を及ぼすとされている因子は運動不足と栄養障害である。
- ▶ 身体活動量が低い(息のあがるような運動を行う習慣が日常的にない)場合は低骨量のリスク<sup>2)</sup>がある。荷重負荷がかかる運動(できればジャンプなど)が骨量を増加させる<sup>3)</sup>。
- ▶ 小児期の骨量増加に対してエビデンスを認める栄養は、カルシウムとビタミンDである。国際骨粗鬆症財団のposition paper<sup>4)</sup>によると、カルシウムは4~8歳には1,000 mg/日, 9~18歳には1,300 mg/日の摂取が推奨されている。日常の食事からの摂取量が足りない場合、サプリメントで補うと骨量が高くなると結論づけられている。

## 3 骨量減少の誘因となる小児期の疾患

- ▶ **表2**に、最近の2つの小児期の骨粗鬆症に関するレビュー<sup>5, 6)</sup>から小児期の骨粗鬆症の原因となる疾患や病態、薬剤を抜き出した。整形外科が普段目にしない疾患が多く、小児科に周知して連携することが大切である。

## 4 小児期の骨粗鬆症の定義

- ▶ 2013年にInternational Society for Clinical Densitometryが出した小児の骨粗鬆症の定義を以下に示す。
  - ① 骨密度に関係なく、局所的な病変のない部分に、高エネルギー外傷ではなく生じた1箇所以上の脊椎圧迫骨折があった場合
  - ② 脊椎圧迫骨折がない場合は、臨床的に明らかな骨折がある+骨密度(bone mineral density)のZ score < -2