

## 骨粗鬆症の分子標的治療薬

埼玉医科大学整形外科准教授

田中伸哉

(聞き手 池田志孝)

骨粗鬆症の治療薬として、分子標的治療薬の注射等が用いられていますが、各薬剤の特長、使用上の診療、中止後の後療法、併用等についてご教示ください。

<愛媛県開業医>

**池田** 田中先生、分子標的治療薬を用いた骨粗鬆症の治療についての質問です。おそらく分子標的治療薬は最近出てきたと思うのですが、この使われ方は、ガイドライン上ではどうなっているのでしょうか。

**田中** 抗RANKL抗体であるデノスマブが発売されたのは2013年なので、ガイドラインに記載されていますが、抗スクレロスチン抗体であるロモソズマブは2019年の発売なので、ガイドラインにまだ記載されていません。デノスマブは、大腿骨近位部骨折、椎体骨折、非椎体骨折のいずれにも骨折抑制効果が認められているということがガイドラインに記載されています。

**池田** 分子標的治療薬以外にも、以前からビタミンD<sub>3</sub>、あるいはカルシウ

ム、それからビスホスホネートなどありますが、これらの使い方というのはどうなっているのでしょうか。

**田中** ビスホスホネートは骨粗鬆症治療におけるアンカードラッグと考えてよいと思います。日本では活性型ビタミンD、それからビタミンD誘導体といったものが治療薬として使われていますが、カルシウムやビタミンDは骨粗鬆症治療の基本として常に充足されるべきものであり、活性型ビタミンDや誘導体の使用は限定的にすべきだと思います。

**池田** ということは、いわゆる基本的薬であって、それを続けながら、その上に何を足していくかということですね。

**田中** はい。カルシウムを充足する

ことが基本です。ビタミンDの活性化障害がある症別に限定して活性型ビタミンDを投与すべきです。

**池田** 分子標的も含めてたくさん薬が出てきていますけれども、どうやって選ぶのでしょうか。

**田中** 選択の仕方について決まりとといったものはなく、私見を述べさせていただきます。骨粗鬆症治療は骨吸収と形成のカップリングからなる骨の新陳代謝を調節することです。骨吸収抑制薬と骨形成促進薬がありますが、骨吸収抑制薬というのは、破骨細胞の活動を抑制することにより骨の新陳代謝を制御し、骨密度を上昇させるというものです。わかりやすく説明しますと、骨の新陳代謝は1サイクルが3年ぐらいかかります。骨吸収と骨形成だけでほしい1年ぐらいかかり、あとの2年間はほとんど休止期間になるわけです。骨の新陳代謝を制御すると、この休止期間が長くなり、骨の二次的な石灰化、受動的な石灰化が進行することによって、骨密度が上がってきます。つまり、骨吸収抑制薬というのは骨を増やす作用はなく、骨そのものにカルシウムを沈着させていく、新陳代謝を制御してカルシウムを沈着させていくことによって固くしていくといった作用だと考えていただいたらよいと思います。

**池田** それがデノスマブのほうですね。

**田中** そうです。デノスマブは破骨細胞の分化と活性化に必要なRANKL-RANKシグナル、これを止めてしまうわけです。抗RANKL抗体ですので、RANKLのシグナルがなくなると、破骨細胞が根絶やしにされます。新陳代謝はびたっと止まってしまうので、当然骨密度が上昇する。骨密度上昇効果は非常に高く、腰椎では1年間で9.1%、大腿骨の近位部で4.6%、大腿骨頸部で4.0%上昇すると報告されています。

**池田** デノスマブの使い方は半年に1回打っていくとうかがったのですが、これは中止しないのですか。

**田中** デノスマブは基本的には中止できません。なぜかという、デノスマブは抗体製剤なので、6カ月を過ぎるとその抗体の作用がなくなります。そうすると、破骨細胞の活動が急に激しくなって、骨吸収のオーバーシュートが起こり、骨密度が一気に下がります(図1)。また、デノスマブの最終投与から8カ月以上たつと、多発性椎体骨折の危険性が上昇するとPMDAからも勧告を受けています(図2)。ですから、基本的には中止できません。

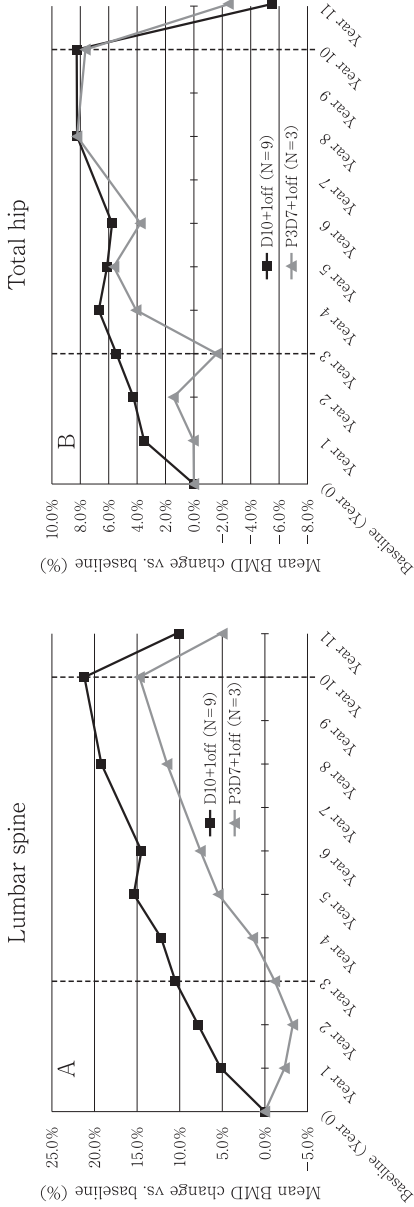
**池田** 1回始めたらずっと6カ月に1回打つということですね。

**田中** そうですね。

**池田** デノスマブを使うときの注意点は何かありますか。

**田中** デノスマブの発売前に、実は多発性骨髄腫とか、あとは固形がんの

図 1

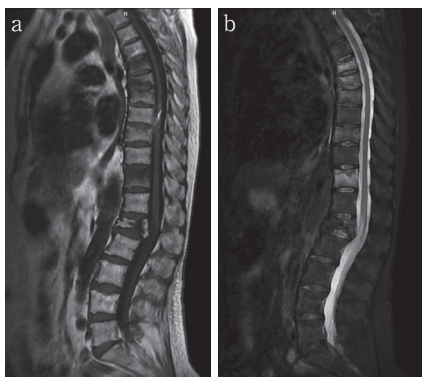


デノスマブ投与による骨密度上昇効果は申し分ないが、投与中止後急激に骨密度が低下する。投与中止後1年での腰椎骨密度は研究開始時 (Baseline) と比較すると、D10 + 1off群で10.1%の増加、P3D7 + 1off群で4.9%の増加であった。また、大腿骨近位部トータルではそれぞれ5.5%、2.4%の低下、大腿骨頸部では3.8%、3.9%の低下であった。

A ; 腰椎骨密度、B ; 大腿骨近位部トータル骨密度、C ; 大腿骨頸部骨密度  
 D10 + 1off群 ; デノスマブ10年間投与 + 1 年間休業  
 P3D7 + 1off群 ; プラセボ3年投与 + デノスマブ7年投与 + 1年間休業

(Popp AW, et al. Calcif Tissue Int. 103: 50-54, 2018 より引用)

図2



症例は69歳の女性  
骨粗鬆症に対してデノスマブの投与を6  
か月ごとに5回行った。5回目の投与後  
4か月で上顎炎を発症。6回目の投与が  
4か月延期となった。6回目の投与2日  
後に背部痛が出現。MRIでは第5、6、7、  
9、11胸椎に新規椎体骨折が認められた。  
(Niimi R, et al., Osteoporos Int, 29,  
769-772, 2018より引用)

骨病変に対してデノスマブが倍量で投  
与可能でした。そのときに低カルシウ  
ム血症を起こして何名かお亡くなり  
になったという事故が起きました。そ  
れで、デノスマブにはカルシウムとビ  
タミンDの合剤を投与することが保険  
で認められています。骨から血中への  
カルシウム供給量は非常に大きく、生  
命を維持するうえで非常に重要であ  
ることがこのことからわかります。  
骨粗鬆症治療薬の投与により身体のカ  
ルシウム需要が上昇するので、カルシ

ウムを十分に供給してあげることが大  
事です。

池田 次に、2019年に販売になった  
ロモソズマブですけれども、これの投  
与法はどうなっているのでしょうか。

田中 ロモソズマブは月1回の皮下  
注射で12回やります。

池田 ということは1年ですね。そ  
こで一応終了ということになるわけ  
ですね。

田中 はい。

池田 やめたときにデノスマブみた  
いなことにはならないのでしょうか。

田中 ロモソズマブに対しては中止  
後の多発椎体骨折とか急激な骨吸収の  
オーバーシュートといったことは報告  
されていません。

池田 では、いったんやめることは  
できるということですね。

田中 そうですね。ただ、中止時、  
終了時には、先ほどのデノスマブやビ  
スホスホネートなどを投与して新陳代  
謝を止めることによって増えた骨を維  
持させることが大事です。そういった  
逐次療法は医療経済的にも意味のある  
ことです。

池田 これは後療法ということです  
ね。

田中 そうですね。後療法としては  
そういったことをする必要があります。

池田 ロモソズマブに関しても何か  
注意点はあるのでしょうか。

田中 まずロモソズマブの機序につ

いてお話しさせていただきたいと思えます。ロモソズマブですけれども、骨の形成というのはWntというシグナルが細胞膜上のLRP5・6とFrizzledに結合し、シグナルが通ると、細胞内のβ-カテニンが核内DNAのプロモーター領域に結合し、骨芽細胞が分化します(図3)。スクレロスタチンは、このWntがFrizzled、LRP5・6と結合するのを阻害します。そうすると、β-カテニンが壊されているのでDNAの読み出しができず、骨形成が起こらなくなってしまいます。

そして、さらに言うと、β-カテニンはRANKLのデコイであるオステオプロテゲリンの分泌を促進するのですが、この分泌が止まる。つまり、スクレロスタチンは骨形成を抑制して、骨吸収を促進する作用がある。この作用はリモデリング、つまり骨の新陳代謝を開始するために必要です。これを抗体製剤で止めてしまうわけですから、ロモソズマブは骨の新陳代謝を制御した状態で骨形成のみを促進します。よって、その骨量増加作用は非常に早く発現します。骨の同化作用が非常に高く、即効性があるということになります(図4)。

**池田** この際もカルシウム等の代謝にはかなり影響があるのでしょうか。

**田中** ロモソズマブを投与すると、骨から血中へのカルシウム供給を抑制した状態で骨にカルシウムが取り込ま

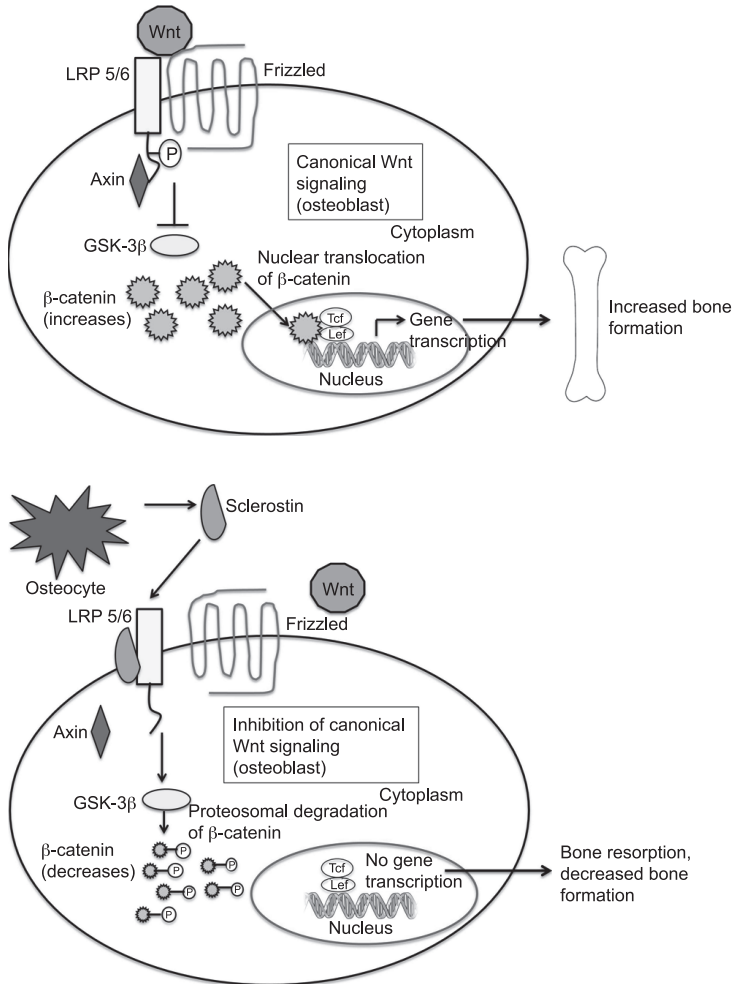
れていくわけです。つまり、体のカルシウム需要が非常に高くなります。ですから、日本で行われた治験であっても、カルシウムは毎日600mg以上、天然型ビタミンDは500インターユニット以上が投与されています。それによって、日本での治験に参加した患者さんには死亡例や心血管イベントはみられません。

しかし、これが発売されて、2020年の3月で1年になるわけですが、その間に99例の心血管イベントが報告されています。そのうち64例については併用薬が書いてあるのですが、その64例のうちの42%は活性型ビタミンDが入っているのです。つまり、そういう方々には十分なカルシウムが投与されていなかった可能性があります。

**池田** ビタミンD<sub>3</sub>だけで、カルシウムが投与されていなかったということですね。

**田中** そうですね。そこは非常に問題だと思われれます。といいますのは、このロモソズマブは海外で治験が行われた際には2.5%に心血管イベントが起こっています。ちなみに、対照群であったアレンドロネートでも1.9%に起こっています。しかし、このときの心血管イベントは投与期間を通して発生頻度に偏りはみられません。スクレロスタチンには心血管の石灰化を抑制する作用があり、抗スクレロスタチン抗体の投与が血管の石灰化を促進する危険性が

図 3

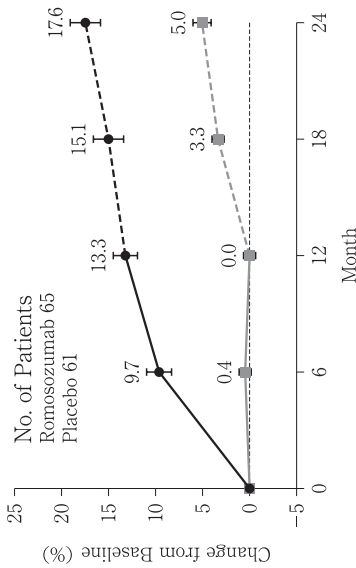


WNTが共受容体であるLRP5/6およびFrizzledに接着すると、b-カテニンを分解する複合体が阻害され、細胞内b-カテニン濃度が上昇し、骨形成に関連する遺伝子の読み出しが始まる。しかし、スクレロスチンによりWNTのLRP5/6への接着が阻害されると、b-カテニンが分解され、骨形成は抑制され、骨吸収が亢進する。

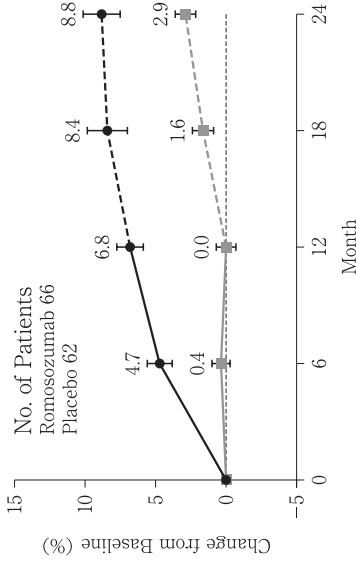
(Shah AD, et al., Int J Womens Health, 7, 565-580, 2015より引用)

図4

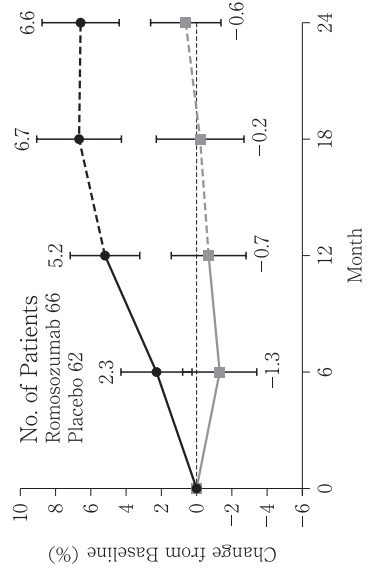
A Change in Bone Mineral Density at Lumbar Spine



B Change in Bone Mineral Density at Total Hip



C Change in Bone Mineral Density at Femoral Neck



ロモソズマブの骨密度上昇効果。12カ月のロモソズマブ投与により急激に骨密度は上昇し、さらに、デノスマブへの変更後も骨密度上昇が持続する。

A；腰椎、B；大腿骨近位部トータル、C；大腿骨頸部。

(Cosman F, et al., N Engle J Med, DOI:

10.1056/NEJMoa1607948, 2018より引用)

述べられています。

**池田** 血管にも反応するということがですね。

**田中** はい。ところが、日本で起きている事故を調べてみると、3カ月未満の発症が全体の55%を占めています。心血管の石灰化が原因というには、発症が早すぎる。そう考えると、別の機序が考えられてくるわけですが、私はおそらく低カルシウムが誘因になっているのではないかと考えています。

**池田** ということは、ロモソズマブを使う前にはビタミンDとカルシウムをまず補強しておいて、それからスタートするということがですね。

**田中** そうですね。

**池田** 使い方に注意が必要ですね。

**田中** 日本人はカルシウム摂取不足があるので、カルシウムをとにかく十分取っていただきたいです。私が調べたところ、患者さんはだいたい1日に400~600mgぐらいしか取れていないのです。骨粗鬆症患者に対しては1日当たり800~1,000mgぐらいの摂取が推奨されています。カルシウムを補充しなければ、カルシウムが不足した状態で骨粗鬆症治療を行っている状態と考えられます。それでも、活性型ビタミン

Dを投与すれば、腎からの再吸収と腸管からの吸収を促進するので、ある程度は補えると思うのですが、急激な変化については対応できないのではないかと思います。

**池田** 最後にちょっとうかがいたいの、こういった特殊で、使い方が少し難しいような薬ですので、やはり整形外科専門医、あるいは骨代謝の専門医に治療をお願いすればいいのでしょうか。

**田中** 50代後半の女性の20%、70代後半の女性の50%は骨粗鬆症といわれています。それほどに多い患者さんで、しかも骨粗鬆症というのは50~90代まで続くわけです。そう考えると、とても専門家だけで対応できるものではありません。日常診療に携わる多くの先生方にもこういった治療をやっていただきたいのです。最後に重要なことですが、日本ではとかくカルシウム補充の重要性が軽視され、活性型ビタミンDや誘導体の投与にすり替えられがちです。カルシウムを十分に充足することが骨粗鬆症治療の基本であるということを忘れないでいただきたいというところであります。

**池田** ありがとうございます。