

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	高桑 昌幸
<p>学位論文題目</p> <p>Five-Year Experience with Risedronate Therapy for Patients with Increased Fracture Risk : A Practice-Based Observational Study (骨折リスクが高い患者を対象としたリセドロネートの5年間の治療成績 —実臨床下における観察研究—)</p> <p style="text-align: right;">共著者名：岩本 潤</p> <p style="text-align: right;">Biol Pharm Bull. 38, 88-95 (2015)</p> <p style="text-align: center;">研究目的</p> <p>骨粗鬆症は「骨強度の低下によって骨折しやすくなった状態」と定義され、骨強度は骨密度と骨質により規定されている。骨粗鬆症による骨折の中でも、特に大腿骨近位部骨折は寝たきりの要因になることが報告されており、世界的には減少傾向にあるものの本邦ではいまだ増加の一途をたどっている実態がある。その理由の一つには、グローバルスタンダードである骨粗鬆症治療剤ビスホスホネート（以下BP、アレンドロネート：以下ALN、リセドロネート：以下RIS）のような大腿骨近位部骨折に対するエビデンスを有する薬剤の発売が5年～10年遅れているという背景もある。そこで我々は、ALN同様大腿骨近位部骨折に対して骨折抑制効果を有し、2002年に本邦で発売となった第三世代BPであるRISに注目した。その理由は次の5点である。①ALN同様に国内承認用量が半量であるが、血中濃度推移、骨密度増加効果が海外用量と近似しているため、骨折抑制効果は同等と考えられる。②ALNよりも強力な骨吸収抑制作用を有する③ビスホスホネート特有の有害事象である消化器症状がALNよりも少ないことが報告されている。④骨との親和性が低く、拡散が大きいいため効果発現が速い。⑤本邦での実臨床下における大腿骨骨密度骨強度に対する薬剤介入の長期投与成績がない（実臨床では、臨床試験のようにビタミンDやカルシウムが投与されない背景がある）。これらの理由から、大腿骨骨強度に対しても良い影響を与えるという仮説を立て経時的に検証するとした。具体的には、実臨床現場で測定可能なGE社製DXA用大腿骨強度解析ソフト（AHA：Advanced Hip Assessment）を用いて大腿骨骨密度、骨強度解析を検証する方法を選出した。</p>			

AHAは、大腿骨近位部の骨密度測定時に強度解析を自動的に行うことができ、骨強度指標としてFemur Strength Index (FSI) は、大腿骨の形状、大腿骨骨幹部と頸部との角度、身長、体重等から算出されるなど各パラメーターが簡便に測定しうる。これらは骨の構造、骨質を示唆するものと考えられる。これまでにAHAを用いて、RIS投与4ヶ月から36ヶ月までのAHAパラメーター、骨密度（腰椎、大腿骨近位部）を投与前より有意に増加することを報告してきた：J Int Med Res (2009)、J Bone Miner Metab (2011)、Clin Drug Invest (2012)。今回、我々はRIS投与5年間のAHAパラメーター、骨密度（腰椎も含む）の経時的変化を検討することを目的とした。

## 材 料 ・ 方 法

2005年7月～2007年10月までに骨粗鬆症または骨量減少（骨折危険因子あり）を診断され、RISを投与された患者255例を登録し、このうち骨密度（腰椎・大腿骨近位部）の投与前後のデータ解析が可能な181例を（男性9例、女性172例、平均年齢68.1歳）を対象とした。RIS投与12、24、36、48、60ヶ月後の骨密度（腰椎、大腿骨近位部）、AHAパラメーターの変化率を調査した。一般に大腿骨骨密度は左右どちらかの測定でよいとされるが、より脆弱な側が骨折を起こしやすいと考え、両側測定とした。（低値側を臨床上の問題点とした。）

## 成 績

RIS投与12ヵ月後のFSIの投与前からの変化率は、右大腿骨7.9%、左大腿骨7.0%と左右ともに有意( $p < 0.001$ )にベースラインより増加し、投与24、36、48、60ヵ月後では右大腿骨で12.3%、14.5%、10.9%、11.0% ( $p < 0.001$ )、左大腿骨で10.8%、13.3%、18.7%、9.7% ( $p < 0.001$ 、60ヶ月のみ $p < 0.01$ )と左右とも経時的に増加もしくは維持したが36ヵ月以降改善は少なかった。また、投与前に比べ、AHAパラメーターの内、CSMI（断面2次モーメント）、CSA（断面積）、d3（頸部関心領域範囲内における平均頸部幅）や腰椎骨密度（L1-4）は経時的に増加もしくは維持したが、大腿骨近位部骨密度（特に頸部）は、左右とも投与36ヶ月から減少する傾向にあった。経過観察中新規大腿骨近位部骨折の発生はなかった。

## 考 案

RIS投与による60ヶ月の本研究結果から、RIS投与は、4ヶ月という早期から骨密度（特に腰椎）とAHAパラメーターをベースラインより有意に改善し、60ヶ月まで増加もしくは維持することが明らかとなったが、大腿骨近位部については36ヶ月以降、頸部骨密度は減少傾向を示し、AHAパラメーターの改善も予想を下回った。これまでに報告されてきたRISの大腿骨近位部早期骨折予防効果は、早期からのAHAパラメーターの改善によるものであり（骨密度に比べて改善の増加が早い）、RISの持続的な骨折予防効果はこれらの効果が少なくとも増加もしくは維持されることが一因であると考えられた。しかしながら、骨粗鬆症は長期にわたる治療が必要で

あり、骨強度の因子である骨密度の増加も重要でありながら36ヶ月以降、大腿骨骨密度（特に頸部）、AHAパラメーター改善効果が減少したことも考えると、ビスホスホネートの効果を高めるとされる活性型ビタミンD3製剤の併用や他剤への切り替え、骨吸収過剰抑制の可能性も考え、休薬も視野に入れる必要があったと考える。

## 結 論

RIS投与による60ヶ月の本研究結果から、4ヶ月という早期から骨密度（特に腰椎）と大腿骨骨強度指標を含むAHAパラメーターを有意に改善し、その効果は60ヶ月まで増加もしくは維持すると考えられたが、36ヶ月以降では大腿骨骨密度（特に頸部）が増加しない症例が存在することと大腿骨骨強度指標を含むAHAパラメーターの改善が少ないことが明らかとなった。




引 用 文 献

1. Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy X-ray absorptiometry.  
J bone Miner Res. 9, 1053-1064(1994)  
Yoshikawa T, Turner CH, Burr DB.
2. Hip structure analysis of bisphosphonate-related Japanese postmenopausal women with osteoporosis.  
J Bone Miner Metab. 29, 458-4658(2011)  
Takada J, Katahira G, Iba K, Yoshizaki T.
3. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women.  
Gastroenterology. 119(3):631-638(2000)  
Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA.

参 考 论 文

1. Risedronate improves proximal femur bone density and geometry in patients with osteoporosis or osteopenia and clinical risk factors of fractures: a practice-based observational study.  
Takakuwa M, Iwamoto J, Konishi M, Qi Zhou, Itabashi K.  
J Bone Miner Metab. 29(1):88-95 (2011)
2. Three-year experience with risedronate therapy for patients with an increased fracture risk: assessment of proximal femoral bone density and geometry by DXA.  
Takakuwa M, Iwamoto J, Itabashi K.  
Clin Drug Investig. 1;32(2):121-129 (2012)
3. Elcatonin in combination with risedronate is more effective than risedronate alone for relieving back pain in postmenopausal women with osteoporosis.  
Takakuwa M, Iwamoto J.  
Bio Pharm Bull. 35(7):1159-1165(2012)

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	高桑 昌幸
審査委員長 大田 哲生 			
審査委員 西條 泰明 			
審査委員 伊藤 浩 			
<h3 style="margin: 0;">学位論文題目</h3> <p style="margin: 10px 0 0 0;"><b>Five-year experience with risedronate therapy for patients with increased fracture risk : A practice-based observational study</b></p> <p style="margin: 10px 0 0 40px;">骨折リスクが高い患者を対象としたリセドロネートの5年間の治療成績 - 実臨床下における観察研究 -</p>			
<p>本論文は大腿骨近位部骨折に対する骨折抑制効果を有する、第三世代ビスホスホネートであるリセドロネート (RIS) の長期投与が、骨折リスクの高い患者の大腿骨骨強度に対して与える影響を検証している。</p> <p>信頼できる骨密度のデータを得るためには、各症例とも毎回一定条件下で骨密度を測定することが必要であるが、論文提出者は下肢固定用の機器を製作し、正確に再現性高く骨密度の測定を行っていることが確認できた。したがって、DXA 用大腿骨強度解析ソフトを用いた評価は信頼できる値を呈しているものと考えられた。</p> <p>実臨床下における RIS 投与の効果を、単純に骨密度だけで評価するのではなく、骨強度の観点からの評価を併用している点で興味深い研究と捉えられる。5年にわたる RIS の投与で、大腿骨頸部の骨強度は増加もしくは維持できていることを示した点では価値のある研究と思われる。また、地域医療をベースとした臨床を行いながら、5年にわたるデータ収集、解析を行った努力も評価に値すると判断した。</p> <p>RIS 投与後、36ヶ月以降で骨密度は減少傾向を示しているが、考えられる理由につ</p>			

いても考察できており、今後、臨床的に骨密度改善に生かせる可能性についても言及できていた。さらに大腿骨頸部骨折や骨粗鬆症に関する基本的なことは理解できており、関連分野における試問に対しても的確に答えられていることから、本論文をもって学位を授与するに適切であると判断した。