

## 14

特集 骨粗鬆症治療薬のbreakthrough—ガイドライン2011年版を踏まえて—

## テリパラチド治療における骨吸収抑制剤の役割

酒井昭典

産業医科大学 整形外科 准教授

テリパラチドにアレンドロネートを併用すると、テリパラチド単独よりも骨密度増加効果が減弱する。しかし、テリパラチドにラロキシフェンを併用すると、ラロキシフェンはテリパラチドの骨形成促進作用を阻害することなくテリパラチドの骨吸収促進作用を阻害し、anabolic windowを拡大する。骨吸収抑制剤を用いた前治療のあるケースでは、テリパラチドによる骨密度増加効果が鈍化する。とくに、前治療薬がアレンドロネートやリセドロネートのケースはエチドロネートと比べてテリパラチドによる骨密度増加効果が鈍化する。テリパラチド投与により獲得した腰椎と大腿骨近位部の骨密度を維持するためには、テリパラチド治療終了後にラロキシフェンなどの骨吸収抑制剤を投与することが必要である。テリパラチドと骨吸収抑制剤を用いた有効なサイクル療法のプロトコールは、いまだ確立されていない。

## はじめに

日本の骨粗鬆症治療は現在、骨吸収抑制剤であるビスホスホネートと選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; SERM) に加え、骨形成促進剤である副甲状腺ホルモン製剤テリパラチドが骨粗鬆症治療薬として使用可能になった。ここでは、①テリパラチドと骨吸収抑制剤の併用療法、②骨吸収抑制剤の前治療例におけるテリパラチドの効果、③テリパラチド治療終了後の治療、④サイクル療法などについて、最近の報告に基づき概説する。

## テリパラチドと骨吸収抑制剤の併用療法

## テリパラチドとアレンドロネートの併用

Blackら<sup>1)</sup>とFinkelsteinら<sup>2)</sup>によると、テリパラチド単独投与のほうが、テリパラチドとアレンドロネートの併用、あるいはアレンドロネート単独投与よりも腰椎骨密度増加効果が上回っていた。併用療法の骨代謝マーカーは、アレンドロネート単独と同様の变化を示し、骨形成マーカー、骨吸収マーカーはテリパラチド単独とは異なり低下した。テリパラチド単独と比べて併用療法が効果を発揮しないのは、両剤を一緒に用いたときに、骨代謝動態へ及ぼす骨吸収抑制剤の効果が優位であるためと考えられる。

## テリパラチドとラロキシフェンの併用

Dealら<sup>3)</sup>によると、ラロキシフェンはテリパラチドの骨形成促進作用を障害しない。骨形成マーカーは、テリパラチ

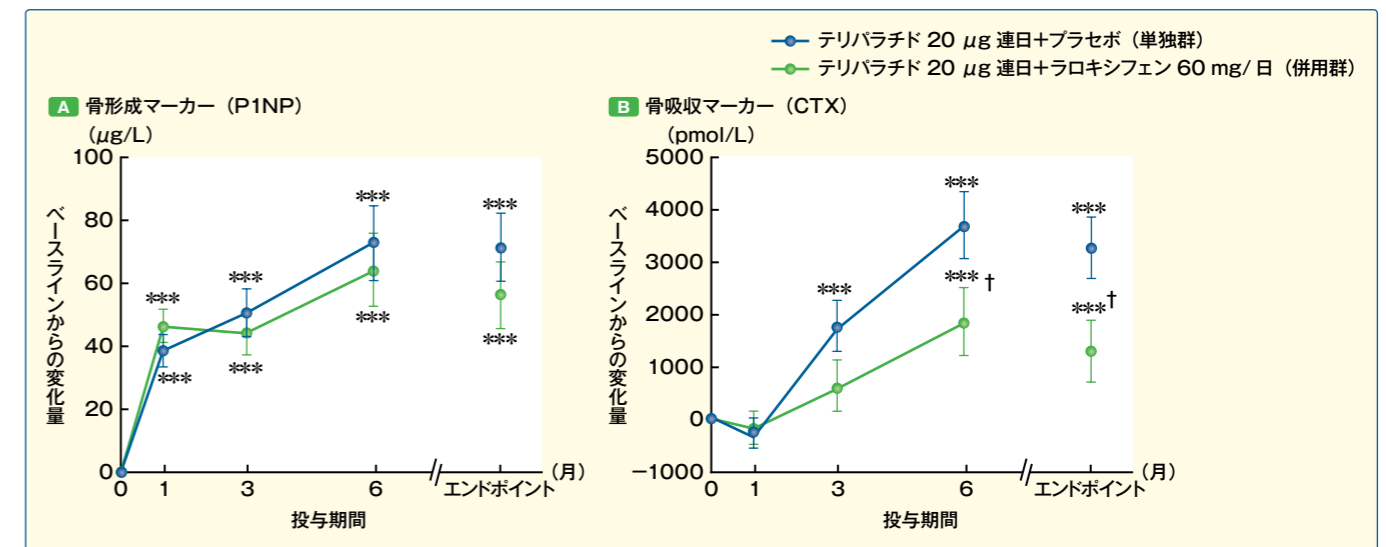


図1 テリパラチドとラロキシフェンの併用効果(骨代謝マーカー)(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

P1NP: I型プロコラーゲン-N-プロペプチド, CTX: I型コラーゲン架橋C-テロペプチド  
骨形成マーカーの増加は両群間に差がなかったが、骨吸収マーカーの増加はラロキシフェンを併用することにより抑制された。  
平均値±標準誤差, \*\*\*p < 0.001 vs. ベースライン, †p < 0.05 vs. 単独群 (ANOVA)

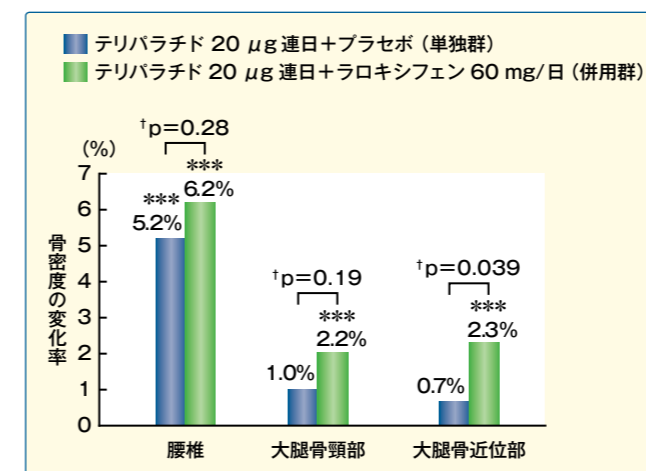


図2 テリパラチドとラロキシフェンの併用効果(骨密度)(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

大腿骨近位部骨密度はラロキシフェンを併用することにより有意に増加した。  
\*\*\*p < 0.001 vs. ベースライン, †intention to treatでの比較

ド単独群(テリパラチド+プラセボ)とテリパラチド+ラロキシフェン併用群で同程度に増加し、併用群の骨吸収マーカーは単独群よりも有意に低下していた(図1)。テリパラチド単独群では、腰椎骨密度はベースラインと比べて5.2%の有意な増加を示した(図2)。併用群では、ベースラインと比べて腰椎骨密度6.2%、大腿骨頸部骨密度2.2%、大腿骨近位部骨密度2.3%の有意な増加を示し、併用群における大腿骨近位部骨密度の増加はテリパラチド単独群と比べて有意に大きかった(p = 0.039)。ラロキシフェンはアレンドロネートよりも骨吸収抑制作用が弱いために、テ

リパラチドの骨形成促進作用を阻害することなくテリパラチドの骨吸収促進作用を阻害したと考えられる。こうして、テリパラチド単独よりもラロキシフェンを併用することによりanabolic windowを拡大することができる。

## 骨吸収抑制剤の前治療例におけるテリパラチドの効果

## 前治療歴の内容別効果

閉経後骨粗鬆症女性を対象に、①骨吸収抑制剤の治療歴なし(前治療なし群)、②前治療あり(前治療あり群)、③前治療による効果が不十分(効果不十分群)の3群に分けてテリパラチド投与開始18~24ヵ月後の骨密度の変化を調べた<sup>4)</sup>。24ヵ月間のテリパラチド治療は、骨吸収抑制剤の前治療歴にかかわらず、腰椎(図3)、大腿骨近位部(図4)および大腿骨頸部の骨密度を有意に増加させた。前治療なし群では24ヵ月間のテリパラチド投与により、骨密度は腰椎で13.1%、大腿骨近位部では3.8%、それぞれ増加した。骨吸収抑制剤の前治療によって、骨密度に対するテリパラチドの効果は鈍くなった。

## 前治療に用いた骨吸収抑制剤の種類別効果

アレンドロネート、リセドロネート、エチドロネート、非ビ