

# 選択的エストロゲン受容体修飾薬と骨粗鬆症

斎藤 充

## Summary

閉経後骨粗鬆症では、エストロゲン欠乏による骨吸収の亢進により骨の微細構造が破綻し、骨密度が低下する。同時に、エストロゲン欠乏による酸化ストレスの亢進により骨基質の主要な蛋白であるコラーゲンの老化を促進し、骨密度の低下とは独立した機序で骨折リスクを高める。骨密度以外の骨強度因子を骨質という。骨質の概念は、2000年に米国国立衛生研究所(national institutes of health ; NIH)で定義され、その後、わが国の骨粗鬆症関連ガイドラインにも「酸化ストレスの増大によるコラーゲンの異常」が病態の柱の1つとして盛り込まれている。コラーゲンの劣化の本質は、骨コラーゲンの分子間架橋の異常である。架橋には善玉と悪玉があり後者はいわゆる終末糖化産物(advanced glycation end products ; AGEs)である。選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulator ; SERM)は、エストロゲン作用による骨吸収の抑制と骨質の改善を併せもつ薬剤である。

## Key words

骨粗鬆症●骨質

SERM

コラーゲン●終末糖化産物

ホモシステイン

Mitsuru Saito

東京慈恵会医科大学整形外科学講座准教授

## はじめに

閉経後骨粗鬆症では、エストロゲン欠乏による破骨細胞活性の増大に伴う骨吸収の亢進と酸化ストレスの増大による骨基質コラーゲンの劣化が生じ、骨強度が低下する。酸化ストレスの増大は、それ自体が骨吸収を促進する一方で、骨芽細胞機能の低下を招く。骨吸収の亢進は、骨石灰化度の低下、微細構造の破綻を誘導し、結果として骨密度が低下する。これに対し、酸化ストレスの増大は、主に骨コラーゲンの分子間架橋構造を変化させ骨強度を低下させる<sup>1)-3)</sup>(図1)。こうした病態に対しては、骨吸収抑制薬を投与すれば、石灰化度や骨微細構造は改善し、骨密度は増加する。しかし、コラーゲン架橋異常は骨吸収とは異なる機序、すなわち、酸化ストレスの増大が主たる要因であるため、酸化ストレスを減弱させる薬剤が必要となる。選択的エストロゲン受容体修飾薬(selective estrogen receptor modulator ; SERM)は、エストロゲン受容体を介して骨吸収抑制作用と抗酸化作用を発揮する薬剤である。さらに臨床的にも骨質低下の一因となるホモシステイン代謝の改善に寄与して、骨質を改善する薬剤であることがわかってきた。本稿では、骨粗鬆症の病態のコンセンサスを述べたうえで、SERMの基礎的、臨床的エビデンスを概説する。

## SERMの骨折防止効果

SERMは椎体骨折防止効果に優れており、『骨