

氏名	吉岡 徹
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
A comparative study of the effects of daily minodronate and weekly alendronate on upper gastrointestinal symptoms, bone resorption, and back pain in postmenopausal osteoporosis patients	
(閉経後骨粗鬆症患者における、1日1回ミノドロネート製剤と週1回アレンドロネート製剤の上部消化管症状、骨吸収、および背部痛への影響についての比較研究)	
論文要旨	
(目的)	
閉経後骨粗鬆症患者における、1日1回ミノドロネート製剤と週1回アレンドロネート製剤治療後の、有効性と QOL に関する上部消化管症状を比較すること。	
(対象と方法)	
2009年4月1日～2010年3月31日の期間に原発性骨粗鬆症と診断され、新規に治療を開始する閉経後患者を対象とした。ミノドロネート群は1日1回1mg、アレンドロネート群は週1回35mgを24週間経口投与した。2つの薬剤の有効性は骨代謝マーカーおよびVASを使用した腰背部痛スコアの改善を元に評価した。QOLを害する胃腸症状は、出雲スケールのアンケートを使用して評価した。	
本研究は無作為化封筒法によって2群に割り付けした他施設研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して、倫理審査委員会の承認を得て実施した。	
(結果)	
本研究の症例数は、ミノドロネート群33例、アレンドロネート群26例であり、そのうち7患者(ミノドロネート群4例、アレンドロネート群3例)が胃痛による副作用の為に研究期間中に脱落した。	
出雲スケールでは、ミノドロネート群は、治療期間中胸やけ、胃痛、胃もたれの特有のスコアは有意な変化をしなかった。しかし、アレンドロネート群では、薬剤投与後のいくつかの観察時点で、スコアの有意な上昇を認めた。	
両群とも、骨吸収マーカーである尿中NTX(以下uNTX)と骨形成マーカーである骨特異的アルカリホスファターゼ(以下BAP)の有意な減少を認めた。uNTXの変化率は投与後8週でアレンドロネート群に比べミノドロネート群で有意に低値であった。	
VASを使用した背部痛スコアは、両群とも有意に低下した。しかしながら、鎮痛効果はミノドロネート群でより早期に認められた。	
(考察)	
上部消化管症状の発現はビスホスホネート製剤による骨粗鬆症治療を中断する一因となっておりアドヒアランス低下につながっている。今回、消化管症状に関連したQOLを包括的に評価できる出雲スケールを用いて比較した結果、ミノドロネート群では胸焼け、胃痛、胃もたれの3症状について有意な変化はなく、胃痛、胃もたれのscore変化量はアレンドロネートよりも有意に低かった。従ってミノドロネートはアレンドロネートよりも上部消化管症状に及ぼす影響が小さいことが確認された。	
両群ともuNTX値を有意に低下させたが、ミノドロネート群はアレンドロネート群に比べ投与後8週のuNTXの低下率が有意に高かった。ミノドロネートは投与開始早期から強力に骨吸収を抑制させるものと考えられた。一方、骨形成マーカーである血清BAPは両群とも有意に低下したが、群間の有意差は認めなかった。	
骨粗鬆症患者の背部痛は患者のQOLを低下させる。本研究では、腰背部痛軽減の評価をVAS scoreを使用し比較した。VAS scoreは、ミノドロネート群では投与後2週以降、アレンドロネート群では投与後6週以降すべての計測ポイントで有意に疼痛を軽減した。2群間に有意差はなかったものの、ミノドロネート群の方がその効果の発現は速やかであった。ミノドロネートのプリン受容体阻害作用による鎮痛効果が薬理作用発現時期の違いに反映されている可能性が考えられた。	
(結論)	
1日1回ミノドロネート製剤は週1回アレンドロネート製剤と比較して、上部消化管症状を引き起こすことが少なく、骨代謝と背部痛をより早期に改善した。	

## 学位論文審査結果要旨

氏 名	吉岡 徹					
論文審査委員	主査 所属	障害機構 系	病態機構 部門	田中 良哉		
	副査 所属	障害機構 系	災害医学 部門	原田 大		
	副査 所属	環境・産業生態 系	保健・疫学 部門	堀江 正知		
			系	部門		
			系	部門		
<p><b>論文題目</b>                  A comparative study of the effects of daily minodronate and weekly alendronate on upper gastrointestinal symptoms, bone resorption, and back pain in postmenopausal osteoporosis patients                  (閉経後骨粗鬆症患者における、1 日 1 回ミノドロネート製剤と週 1 回アレンドロネート製剤の上部消化管症状、骨吸収、および背部痛への影響関する比較研究)</p> <p><b>学位論文審査結果要旨</b></p> <p>【目的】 骨粗鬆症患者は全国で約 1300 万人を数え、骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折は日常生活動作や生命予後を著しく低下させる。ビスホスホネート製剤は、骨粗鬆症治療薬の第 1 選択に位置づけられるが、消化管からの吸収が悪く、上部消化管症状が少なくなく、服薬コンプライアンス低下の主因である。そこで、閉経後骨粗鬆症患者における、1 日 1 回ミノドロネート製剤と週 1 回アレンドロネート製剤の有効性と上部消化管症状を比較することを目的として研究を実施した。</p> <p>【方法】 平成 21 年 4 月～22 年 3 月末に原発性骨粗鬆症と診断され、新規に治療を開始する閉経後患者を対象とした。多施設で無作為化封筒法によってミノドロネート群(1 日 1 回 1mg)とアレンドロネート群(週 1 回 35mg)の 2 群に割り付けし、24 週間経口投与した。2 薬剤の有効性は骨代謝マーカーおよび visual analogue scale (VAS)による腰背部痛スコアの改善で、上部消化管症状は出雲スケールのアンケートを使用して評価した。なお、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して、倫理審査委員会の承認を得て実施した。</p> <p>【結果】 ①ミノドロネート群 33 例、アレンドロネート群 26 例に振り分けられたが、7 例(ミノドロネート群 4 例、アレンドロネート群 3 例)が胃痛による副作用の為に脱落した。②両群において、骨吸収マーカーである尿中 NTX (以下 uNTX)と骨形成マーカーである骨特異的アルカリホスファターゼ(以下 BAP)の有意な減少を認めた。uNTX の変化率は投与後 8 週でアレンドロネート群に比べミノドロネート群で有意に低値であった。③VAS を使用した背部痛スコアは、両群とも有意に低下した。しかし、鎮痛効果はミノドロネート群でより早期に認められた。④出雲スケールでは、ミノドロネート群は、治療期間中胸やけ、胃痛、胃もたれの特有のスコアは有意な変化をしなかった。しかし、アレンドロネート群では、薬剤投与後のいくつかの観察時点で、スコアの有意な上昇を認めた。</p> <p>【考察】 ミノドロネート群、アレンドロネート群ともに、骨吸収マーカーを有意に低下させたが、ミノドロネート群はアレンドロネート群に比べ投与後 8 週により有意に強く、ミノドロネートは投与開始早期から強力に骨吸収を抑制させたものと考えられた。また、骨形成マーカーは両群とも有意に低下したが、骨形成には群間の有意差は認めなかった。一方、骨粗鬆症患者の背部痛は患者の QOL を低下させるが、VAS score で評価した腰背部痛は、ミノドロネート群では投与後 2 週以降、アレンドロネート群では投与後 6 週以降すべての計測ポイントで有意に軽減した。2 群間に有意差はなかったものの、ミノドロネート群の方がその効果の発現は速やかであった。ミノドロネートのプリン受容体阻害作用による鎮痛効果が薬理作用発現時期の違いに反映されている可能性が考えられた。一方、ビスホスホネート製剤は、骨粗鬆症治療薬の第 1 選択であるが、上部消化管症状が少なくなく、服薬アドヒアランス低下につながっている。今回、上部消化管症状に関連した QOL を包括的に評価できる出雲スケールを用いて比較した結果、ミノドロネート群では胸焼け、胃痛、胃もたれの 3 症状について有意な変化はなく、胃痛、胃もたれのスコア変化量はアレンドロネートよりも有意に低く、ミノドロネートはアレンドロネートよりも上部消化管症状に及ぼす影響が小さいことが示唆された。</p> <p>【結論】 以上より、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤のうち、1 日 1 回ミノドロネート製剤は週 1 回アレンドロネート製剤と比較して、上部消化管症状を引き起こすことが少なく、骨代謝と背部痛をより早期に改善した。</p>						
平成 26 年 6 月 26 日						