主　論　文　要　旨

報告番号	甲 ㊁ 第　　号	氏　名	笠　井　英　史

主 論 文 題 名

Prediction of Fracture Risk From Early-Stage Bone Markers in Patients With Osteoporosis Treated With Once-Yearly Administered Zoledronic Acid
（年一回投与型ゾレドロン酸製剤で治療した骨粗鬆症患者における、投与後早期の骨代謝マーカーに基づく骨折リスクの予測）

（内容の要旨）

骨粗鬆症の治療における最終目標は骨折を予防することである。本研究は、ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸の年一回投与型製剤を投与後早期における骨代謝マーカーに基づく数理モデルを構築することにより、2年間の骨折リスクを予測することを目的とした。

本邦で行われた年一回投与型ゾレドロン酸製剤の第3相試験に参加した原発性骨粗鬆症患者656症例の匿名化データを対象とした。プラセボ（329例）もしくはゾレドロン酸5mg（327例）を年一回、計二回点滴静脈内投与した。初回投与後2年間の試験期間において骨折はプラセボ群で52例、ゾレドロン酸群で24例に認められた。

まず、骨吸収マーカーである酒石酸耐性ホスファターゼ-5b（tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRACP-5b） 濃度、もしくは腰椎骨密度（bone mineral density: BMD）（L2～L4）の投与開始前および治療開始後（TRACP-5bは3ヶ月、BMDは6ヶ月）の測定値、およびTRACP-5bもしくはBMDの経時推移を予測する数理モデルを用いて、それぞれの2年間の推移を推定した。次に、TRACP-5bもしくはBMDの推移に基づいて2年間の骨折リスクを推定するパラメトリック生存時間解析モデルを構築した。骨折リスクのハザードに対して影響を与える患者因子として、治療開始時の既存椎体骨折数が見いだされた。構築したモデルの当てはまりは視覚的事後予測性能評価によって妥当であることを確認した。骨折リスクを予測するにあたっては、TRACP-5bよりもBMDの推移に基づく方が、精度はわずかに良好であった。しかし、TRACP-5bは投与後3ヶ月の測定値であるのに対し、BMDでは6ヶ月の測定値となる。本薬剤による骨折リスク低下が期待できない患者においては他の治療法に変更するなどの臨床判断が早期に必要になる。したがって、より早期の検査結果が利用可能なTRACP-5bに基づいて骨折リスクを予測する方が臨床上有益であると考えられた。

以上、本研究においては、骨粗鬆症患者におけるゾレドロン酸を年一回投与後2年間の骨折リスクを、投与後早期の骨代謝マーカーに基づいて予測する数理モデルを構築した。それにより、骨粗鬆症患者の薬物治療を有効にすすめる上で臨床的に有用な情報を提供できるものと考える。