

表2 慢性副腎不全(慢性副腎皮質機能低下症)の病因

<p>I. 原発性</p> <p>1. アジソン病 (Addison's disease)</p> <p>1) 感染症: 結核, 真菌, 後天性免疫不全症候群 (AIDS)</p> <p>2) 自己免疫性 (特発性副腎萎縮)</p> <p>①副腎皮質単独病変</p> <p>②多腺性自己免疫症候群</p> <p>I型: Addison 病, 特発性副甲状腺機能低下症, 皮膚カンジダ症の合併 (HAM 症候群)</p> <p>II型: Addison 病, 橋本病の合併 (Schmidt 症候群)</p> <p>(参考) 多腺性自己免疫症候群では上記の疾患以外にインスリン依存性糖尿病, パセドウ病, 原発性性腺機能低下症, 悪性貧血, 萎縮性胃炎, 白斑, 中枢神経系疾患などの自己免疫疾患の合併をみることがある</p> <p>3) そのほかの副腎病変: 癌の副腎への転移, アミロイドーシス, 巨細胞肉芽腫, 血管障害など</p> <p>4) 薬剤性: ステロイド合成阻害薬 (アミノグルテチミド, o, p'-DDD, ケトコナゾールなど)</p> <p>2. 先天性副腎皮質酵素欠損症</p> <p>3. 先天性副腎低形成</p>	<p>II. 続発性</p> <p>1. 下垂体前葉機能低下症 (腫瘍, 感染, 手術, 外傷, 分娩後出血壊死など)</p> <p>2. ACTH 単独欠損症</p> <p>3. 糖質コルチコイド長期投与</p> <p>4. Cushing 症候群 (副腎腫瘍), Cushing 病 (ACTH 産生下垂体腫瘍) の腫瘍摘出後</p>
--	---

か、また、そのもっとも主要な原因であるステロイドの長期投与を必要とする疾患(表3)を理解しておくことは問診で副腎クリーゼを疑うきっかけとなるので重要である。原発性の慢性副腎不全の病因としては、結核や自己免疫が病因となる Addison 病、先天性の副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症(先天性副腎過形成: 21-水酸化酵素欠損症, 11 β -水酸化酵素欠損症, 17 β -水酸化酵素欠損症, リポイド過形成など)や副腎低形成、癌の副腎転移、ステロイド合成阻害薬の服用などがある。癌の転移などでは両側副腎皮質の90%以上が破壊されると発症する。続発性の慢性副腎不全の病因としては、下垂体性(汎下垂体機能低下症あるいは ACTH 単独欠損症)や Cushing 症候群の原因腫瘍の摘出後で萎縮副腎皮質の機能が回復していない時期、膠原病、腎疾患などで長期のステロイド療法(表3)²⁾のため両側副腎機能が抑制されている場合などがある。

副腎クリーゼの診断

副腎クリーゼの症状は非特異的であり、疑うことが重要で、血圧低下を伴った全身状態不良の患者では本症を念頭におかなければならない。さらに、副腎クリーゼが疑われたらただちに治療を開始することが重要で、いったんショックに陥るとステロイド

の補充によっても回復しない例もあり、時期を失さぬよう対処することが肝要である。確定診断は後でよく、そのためにステロイド治療の開始前に採血し、凍結保存し、事後に血中コルチゾールと ACTH の値を測定できるようにしておけばよい。

1. 病歴・問診のポイント
 - 1) 自覚症状

慢性副腎不全の症状として、高度の易疲労感、脱力感に加えて、体重減少、胃腸症状(食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢)、高熱、低血糖症状(発汗、意識障害)、女性では月経異常、腋毛、恥毛の脱落がみられる。病因により高度の色素沈着や出血傾向、さらに急性副腎不全の場合には循環不全を合併し、呼吸困難や痙攣を起こし昏睡となる。
 - 2) 家族歴

副腎不全症状、性腺機能低下症、思春期早発症や男性化症の有無。
 - 3) 既往歴

Cushing 症候群を呈した下垂体 ACTH 産生腫瘍やコルチゾール産生副腎腫瘍の手術、下垂体機能低下症、副腎不全、下垂体腫瘍に対する放射線療法歴の有無。
 - 4) 服薬歴

ステロイドの長期大量投与、抗ステロイド(グル

表3 ステロイド治療の適応疾患

比較的積極的に使用	
<p>膠原病および類縁疾患 関節リウマチ（関節局注，滑膜炎，全身性血管炎の場合），リウマチ様多発筋痛症，側頭動脈炎，全身性エリテマトーデス（SLE），皮膚筋炎，多発筋炎，混合性結合組織病（MCTD），血管炎症候群（結節性動脈周囲炎，顕微鏡的多発性動脈炎，Wegener肉芽腫），成人発症 Still 症，サルコイドーシス</p> <p>血液造血器疾患 自己免疫性溶血性疾患，特発性血小板減少性紫斑病，ATG（antithymocyte globulin）療法の副作用防止</p> <p>呼吸器疾患 気管支喘息，薬剤性肺炎，特発性器質化肺炎（BOOP/COP），好酸球性肺疾患〔Löfller 症候群，急性好酸球性肺炎，慢性好酸球性肺炎，アレルギー性気管支肺真菌症（ABPA），アレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）（Churg-Strauss 症候群）〕</p> <p>肝疾患 自己免疫性肝炎</p> <p>腎疾患 微小変化型ネフローゼ症候群</p> <p>神経筋疾患 脱髄性疾患急性期（多発性軟化症 MS，急性散在性脳脊髄炎 ADEM），慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP），重症筋無力症，ベル麻痺，HAM（HTLV-1 associated myelopathy）</p>	<p>皮膚疾患 薬疹，皮膚炎（アトピー性，接触性），乾癬，（類）天疱瘡</p> <p>眼疾患 発症直後視神経炎，アレルギー性結角膜炎，ぶどう膜炎（Vogt-小柳-原田病，眼サルコイドーシス） アレルギー性疾患，そのほか アナフィラキシーショック，エンドトキシンショック，血清病</p> <p>甲状腺疾患 亜急性甲状腺炎（軽症の場合使用しない）</p>
	病期病勢で判断
	<p>膠原病および類縁疾患 関節リウマチ，全身性硬化症，Sjögren 症候群，Behçet 病</p> <p>血液造血器疾患 急性白血病，悪性リンパ腫，多発性骨髄腫</p> <p>呼吸器疾患 間質性肺炎〔急性間質性肺炎（AIP），特発性肺線維症（IPF/UIP），放射線性肺炎〕</p> <p>消化器疾患 潰瘍性大腸炎，Crohn 病</p> <p>肝疾患 慢性 B 型肝炎，劇症肝炎，薬剤性肝障害</p> <p>腎疾患 ネフローゼ症候群（膜性腎症，巣状糸球体硬化症），急速進行性腎炎，IgA 腎症</p>

コルチコイド）剤の投与の有無。

2. 診察のポイント

1) 全身状態の把握

ショック状態の場合，副腎クリーゼを疑い，迅速に対処する。

2) 身長，体重（るいそうの有無），血圧，脈拍（低血圧，ショックの有無），貧血の有無，体温測定

3) 皮膚の状況

口腔粘膜，歯肉，舌，爪の色素沈着，脱水，皮下出血，紫斑，チアノーゼ，四肢の浮腫の有無。

4) 胸部

呼吸促進，肺ラ音の有無。

5) 神経系

意識障害（昏睡），髄膜炎症状，痙攣の有無。

6) 精巣萎縮，腋毛・恥毛の脱落の有無

副腎不全の原因には原発性と続発性があり，原発性のものは下垂体へのネガティブフィードバックに

より血中 ACTH が高値となり，全身の色素沈着を示すが，汎下垂体機能低下症や ACTH 単独欠損症など ACTH 分泌不全によるものでは色素沈着がなく，低血糖症状が前面に出ることが多い。副腎酵素欠損症では性早熟や男性化を呈し，先天性副腎低形成では続発性性腺機能低下症を合併することがある。女性の副腎皮質機能低下症では，副腎アンドロゲンの低下のため，腋毛・恥毛の脱落が認められる。ステロイドを長期大量使用している場合は医原性に Cushing 徴候を呈する。家族からも詳細な病歴が聴取できない場合，意識のない患者においてこのような所見が認められたときは，副腎クリーゼを疑わなければならない。

3. 検査のポイント

1) 尿，血算，血沈，CRP，動脈血ガス分析

炎症を随伴するときは白血球増加や血沈亢進，CRP 陽性をきたし，また，低コルチゾール血症を反映し好酸球増多をきたすことがある。

表4 副腎クリーゼの治療

<p>1. 急性期 (副腎クリーゼ)</p> <p>1) ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ®, サクシゾン®, ハイドロコートン®)</p> <p>100 ~ 200mg/回, 静注</p> <p>次いで</p> <p>2) 5%ブドウ糖 500ml + 生理食塩水 500ml + ヒドロコルチゾン 100 ~ 200mg/1 ~ 2hrs, 点滴静注, 以後輸液とヒドロコルチゾンの補給を続け, 初日は輸液量 3 ~ 4 l/day, ヒドロコルチゾン 15 ~ 25mg/hr で維持する。2日目以降, 症状が改善すれば漸減する。3 ~ 4日後以降, バイタルサイン, 意識レベルが安定したら, 経口ステロイド内服へ変更し最終的に下記で維持する</p> <p>2. 慢性期</p> <p>1) ヒドロコルチゾン (コートリル®)</p> <p>20mg/day 分2, 朝 1.5錠 夕 0.5錠</p> <p>本処方で低血圧症状, 低 Na 血症が改善しないときは処方例 2) を追加する</p> <p>2) フルドロコルチゾン (フロリネフ®)</p> <p>0.1mg/day 分1, 朝</p>

2) 血液生化学, 電解質, DIC 関連検査

低コルチゾール血症を反映し低血糖, 低 Na 血症, 高 K 血症をきたすことがある。また, 循環血漿量の低下を反映して血中尿素窒素, クレアチニン値高値を認める場合がある。DIC を併発し, アンチトロンビンⅢ減少, FDP 上昇などを認めることがある。

3) 血中コルチゾール, ACTH

ステロイド投与前に採血し, オーダーしておく。すぐにオーダーできないときは血漿分離して凍結保存しておく。血中コルチゾールは測定感度以下か低値の場合がほとんどである。

4) 心電図, 胸部腹X線, 頭部 CT, 腹部 CT, 超音波

高 K 血症による T 波の増高を認めることがある。

の場合は, 症状が回復した後, 病因精査と内分泌学的評価を行うため専門施設へ転送する。

患者教育, そのほか

急性期を脱した患者の教育と服薬指導がクリーゼの再発を防ぐうえで重要となる。すなわち, ①服薬が徹底されないと生命の危険があるので, 治療の徹底のため, 病態の概略を患者, 家族に理解させることは重要である。②抜歯, 外傷, 高熱, 下痢などのストレス時には副腎クリーゼ予防のためにステロイド投与量を 2 ~ 3 倍にする。③リファンピシン, フェニトイン, フェノバルビタールなどはステロイドの代謝を早めるため, 併用するときはステロイド補充量を 2 倍にする。④事故などに備え, ステロイド服用中であることを記載したものを所持しておくこともクリーゼ予防に役立つ。

副腎クリーゼの治療 (表4)³⁾⁴⁾

問診, 診察に加えて, 低 Na, 高 K 血症, 好酸球増多症など, 副腎クリーゼが疑われたら血中コルチゾールの検査結果を待たずしてただちに治療を開始する。ステロイドの投与とともに昇圧強心剤, 抗生物質, 抗 DIC 治療を必要に応じて併用する。ステロイドは弱いながらミネラルコルチコイド作用のあるヒドロコルチゾンを使用し, ミネラルコルチコイド作用のないデキサメタゾンを使用しない。表4に具体的なステロイド投与法を示す。症状が改善すればヒドロコルチゾンを減量し, 最終的に経口のヒドロコルチゾン 20mg/day で維持する。初回入院患者

【文 献】

- 1) 名和田新, 高柳涼一, 中川秀昭, 他: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会, 平成10年度研究報告書, pp 11-55, 1999.
- 2) 高柳涼一: ステロイド剤と治療. 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦編, 内科学, 第8版, 朝倉書店, 東京, 2003, pp 243-245.
- 3) 高柳涼一: アジソン病・急性副腎不全(副腎クリーゼ). 今日の治療指針・46, 医学書院, 東京, 2004, p 537.
- 4) 高柳涼一: 急性副腎皮質不全. Medicina 35: 360-361, 1998.

I 疾患別診療ガイド

骨粗鬆症

高柳涼一

■ 概 念

- 骨粗鬆症は「低骨量と骨組織の微細構造の劣化が特徴的で、その結果、骨の脆弱性が増し、骨折が生じやすくなった全身性の骨疾患」と定義されている。
- 閉経後骨粗鬆症や老人性骨粗鬆症などの原発性と骨量低下をきたす疾患に伴ってみられる続発性のものに分けられる(表1)。
- 骨粗鬆症の治療の目的は、骨折の防止とそれによる生命予後の改善、QOLの維持であり、ビスフォスフォネート、SERM (selective estrogen receptor modulator) などの強力な骨粗鬆症治療薬が登場している。

表1 骨粗鬆症の分類

1. 原発性骨粗鬆症

- 1) 退行期骨粗鬆症
 - ・閉経後骨粗鬆症
 - ・老人性骨粗鬆症
- 2) 特発性骨粗鬆症(若年性, 妊娠後など)

2. 続発性骨粗鬆症

- 1) 薬剤性(ステロイド, メソトレキセートなど)
- 2) 不動性(長期臥床, 麻痺)
- 3) 内分泌性(Cushing 症候群, 性腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症, 副甲状腺機能亢進症)
- 4) 代謝性(糖尿病, 肝疾患など)
- 5) 先天性(骨形成不全症)
- 6) その他(多発性骨髄腫, 関節リウマチ, 胃切除)

■ 診断基準, 診察・診断検査法

1. 症 候

- 臨床症状は比較的乏しく、骨折をきたさない限り自覚症状を認めないが、椎体骨折の進行したときの身長短縮、背中が丸くなる円背は特徴的である。椎体変形による周囲組織へのストレスにより慢性の腰背部痛を生じる。特に体を動かすときの初動作時痛が多い。
- 海綿骨が脆くなるので脆弱性骨折は海綿骨の豊富な部位(脊椎骨, 肋骨, 大腿骨頸部, 踵骨)や転倒時に衝撃を受けやすい部位(橈骨遠位端, 上腕骨近位端, 大腿骨頸部)に起きやすい。

- 椎体骨折は急激な腰背部痛に加えて、X線上、骨折が確認できる臨床骨折と自覚症状がほとんどなく、X線上の椎体変形により診断される形態骨折に分類される。骨粗鬆症における椎体骨折の2/3は形態骨折である。椎体骨折は胸腰椎移行部に多い。

2. 診 断

- 円背, 腰背部痛, 身長短縮, 過去の脆弱性骨折に加えて, 危険因子(高齢, 女性, 低体重, 骨折・骨粗鬆症の家族歴, 運動不足, ステロイド使用, 日光曝露不足, 飲酒, 喫煙, 低Ca摂取, 早期閉経や閉経前卵巣摘出, 胃切除)の有無をチェックする。

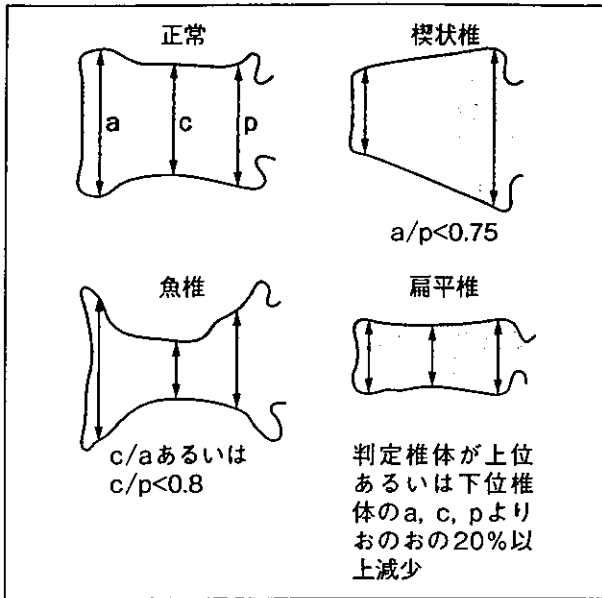


図1 椎体変形の種類

- 胸腰椎 X 線により椎体骨折の有無，骨粗鬆症以外の脊椎疾患の有無を判定する。椎体の不規則な透過像や破壊所見がある場合は MRI 検査などにより転移性骨腫瘍，多発性骨髄腫などの鑑別が必要となる。
- わが国では図1に示すように椎体骨折は楔状椎，魚椎，扁平椎に大別しているが，正確な椎体の変形率の判定には椎体側面から正中(椎体の傾き，回転を考慮した)撮影することが肝要である。
- 骨密度測定を行い日本骨代謝学会より提唱されている2000年度版診断基準(表2)，診断マニュアル(図2)を利用して診断する。腰椎の骨密度測定が原則であるが，変

表2 原発性骨粗鬆症診断基準(2000年度版)

I. 脆弱性骨折あり ^a		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 ^b	脊椎 X 線像での骨粗鬆症化 ^c
正常	YAM の 80% 以上	なし
骨量減少	YAM の 70% 以上 80% 未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70% 未満	あり
YAM：若年成人平均値(20~44歳) ^a 脆弱性骨折：低骨量(骨密度がYAMの80%未満，あるいは脊椎X線像で骨粗鬆症化がある場合)が原因で，軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎，大腿骨頸部，橈骨遠位端，その他 ^b 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし，高齢者において，脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨，第二中手骨，踵骨の骨密度を用いる ^c 脊椎 X 線像での骨粗鬆症化の評価は，従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う		
脊椎 X 線像での骨粗鬆症化		従来の骨萎縮度判定基準
なし		骨萎縮なし
疑いあり		骨萎縮度 I 度
あり		骨萎縮度 II 度以上

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず，骨評価の結果が上記の条件を満たす場合，原発性骨粗鬆症と診断する。(折茂 肇ほか：日骨代謝誌 18：76-82, 2001より)

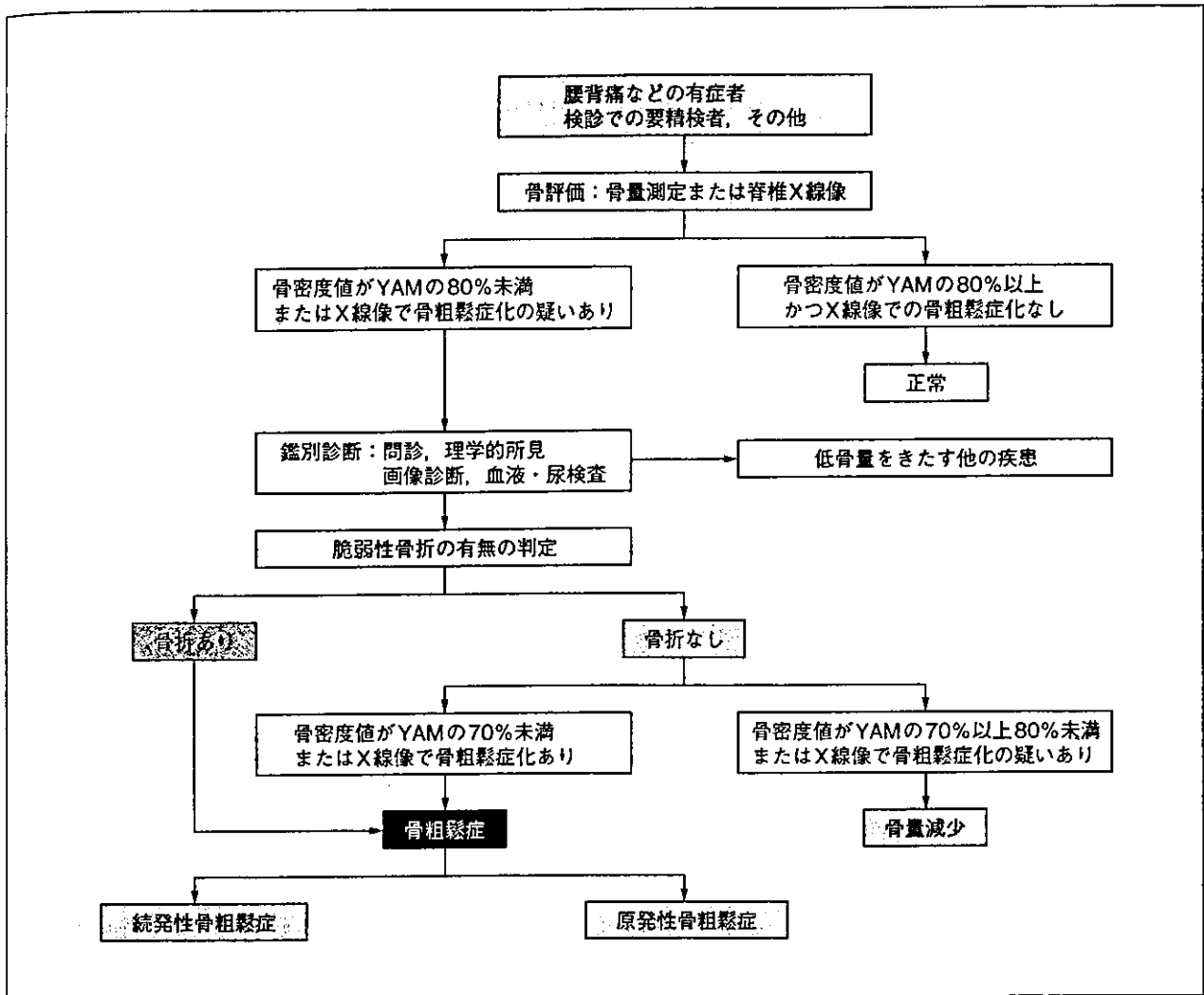


図2 原発性骨粗鬆症の診断マニュアル
(折茂 肇ほか: 日骨代謝誌 18: 76-82, 2001 より)

形性脊椎症の合併などにより骨硬化が存在すると見かけ上、骨密度が高値となるので、X線像とともに評価する。脊椎X線写真による骨粗鬆症化の判定は骨密度の測定・評価が困難な場合に用いる。

- 骨代謝マーカーを測定する。骨代謝マーカーは破骨細胞による骨吸収とその後の骨芽細胞による骨形成(骨リモデリング)時に出る代謝物である。骨吸収マーカーとしての尿中あるいは血中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx), 尿中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTx), 尿中デオキシピリジノリン(DPD), 骨形成マーカー

ーとしての骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)のいずれか一つの測定が保険適応となっている。骨代謝マーカーの高値(高回転型)は重度の骨粗鬆症を示す一方、異常高値の場合は転移性骨腫瘍などの骨疾患の可能性がある。

- Ca, Pを含めた一般生化学検査を行う。原発性骨粗鬆症ではCa, Pは正常であり、血沈, CRPも正常である。
- 続発性骨粗鬆症が疑われる場合は基礎疾患の鑑別を行う。男性の骨粗鬆症では肝硬変が基礎疾患となることが多い。

■ 基本的治療法 (図 3)

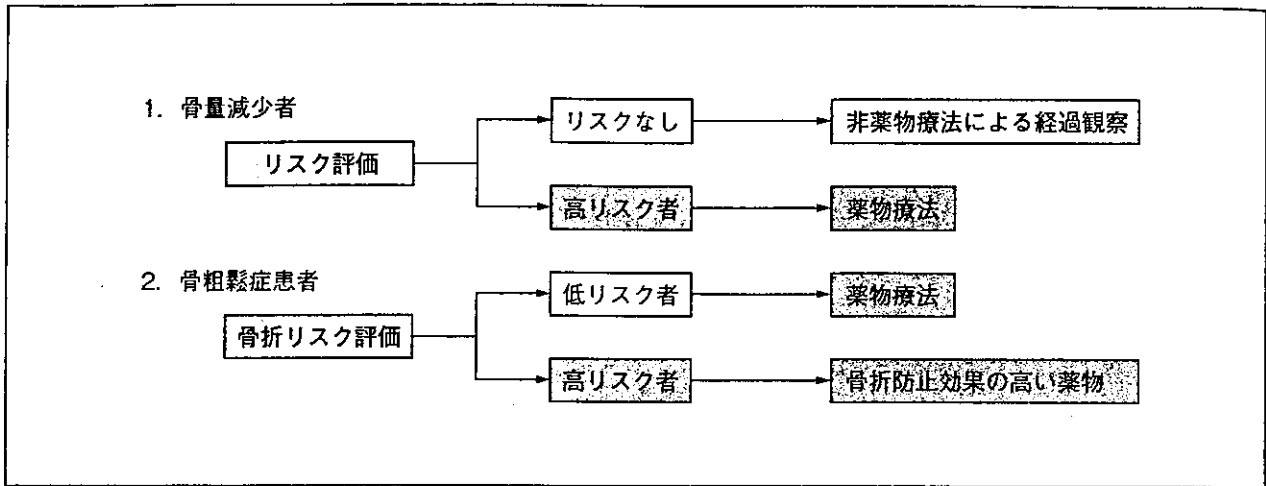


図 3 骨粗鬆症に対する薬物療法の適応基準
(折茂 肇ほか：Osteoporosis Japan 6：205-253, 1998 より改変)

- 骨量減少者(骨密度が YAM の 70% 以上 80% 未満)はリスクを評価し、リスクのない場合は運動を含めた生活習慣の改善を行う。運動は有酸素運動を行う。高齢者に最も良い運動は徒歩である。骨量減少者でもステロイド使用例、閉経前卵巣摘出例を含めて早期閉経例は薬物療法を行う。
- 骨粗鬆症患者(骨密度が YAM の 70% 未

満)は骨折危険度を考慮して薬物療法を行う。骨粗鬆症における新規椎体骨折発生の危険因子には低骨密度(YAM の 60% 以下)、既存椎体骨折の存在、高齢(65 歳以上)、骨代謝亢進の 4 つがある。これが一つ以上存在する場合は骨折防止効果の高い第 3 世代ビスフォスフォネートあるいは SERM を用いる。

■ 治療薬一覧

● 表 3 に示す。

表 3 骨粗鬆症治療薬の用法

種類	骨折抑制作用	骨密度増進作用	一般名	商品名	用量	用法
カルシウム製剤	-	±	L-アスパラギン酸カルシウム	アスパラ-CA	200 mg (Ca 22.3 mg/1錠)	3~6錠 分2~3
			リン酸水素カルシウム	リン酸水素カルシウム	(Ca 330 mg/散剤 1g)	1~3g 分1~3
			乳酸カルシウム	乳酸カルシウム	(Ca 130 mg/散剤 1g, 骨粗鬆症には保険適応なし)	2~5g 分2~3

種類	骨折抑制作用	骨密度増加作用	一般名	商品名	用量	用法
活性型ビタミンD ₃	+	+	アルファカルシドール	ワンアルファアルファロール	1.25, 0.5, 1.0 μg	0.25~1.0 μg 分1
			カルシトリオール	ロカルトロール	1.25, 0.5 μg	0.25~0.5 μg 分1~2
ビタミンK ₂ 製剤	-	+	メナテトレノン	グラケー	15 mg	3錠 分3(食後) (ワーファリン服用者は禁忌)
ビスフォスフォネート製剤	++	++	エチドロネート	ダイドロネール	200 mg	1錠 分1, 早朝空腹時に水とともに服用, 服用後60分は食物を摂取しない, 2週間投与/10~12週休薬の繰り返し
			アレンドロネート	ボナロン フォサマック	5 mg	1錠 分1, 早朝空腹時食前30分に水とともに服用, 服用後30分は食事, 臥床しない
			リセドロネート	ベネット アクトネル	2.5 mg	1錠 分1, 同上
カルシトニン製剤	+	+	サケカルシトニン	カルシトラン サーモトニン	10単位/アンプル	骨粗鬆症における疼痛に対して1回10単位週2回筋注 同上
			エルカトニン	エルシトニン	10単位/アンプル 20単位/アンプル	
			17β-エストラジオール	エストラダー ΔM エストラーナ	0.72 mg/1枚	2日ごとに1枚
エストロゲン製剤	++	++	酢酸メドロキシプロゲステロン	プロベラ	2.5 mg/1錠	1錠 分1, 上記に併せて同時併用投与 (骨粗鬆症には保険適応なし)
			SERM製剤	塩酸ラロキシフェン	エピスタ	60 mg/1錠

■個別治療

1. 各治療薬の使用上の注意

- 骨折リスクを低下させるエビデンスを持つものはエストロゲン, カルシトニン(椎体骨折のみ), 活性型ビタミンD₃, ビスフォスフォネート, SERM(ラロキシフェン)である。
- エストロゲン, プロゲステロン製剤による

ホルモン補充療法は骨折予防効果は認めるものの, 虚血性心疾患リスク抑制効果がないことや, 乳癌リスクの上昇が最近の大規模臨床試験で明らかになっており, 更年期障害を伴う女性に限定した慎重な使用が望まれる。乳房も含めて定期的婦人科検診が必須である。

- 第3世代ビスフォスフォネート(アレンドロネート, リセドロネート)は強力な骨吸収抑制作用により骨密度上昇作用が最も高いが, 副作用として食道, 胃刺激作用(消化性潰瘍)があり, 副作用が強い場合, 他剤に変更する。エチドロネートでは血中無機リンの上昇をみることがある。
- カルシトニン中枢神経を介した強い鎮痛効果があり, 腰背部痛の強い例に選択される。鎮痛効果の発現に2~3週間かかる。ビスフォスフォネートも投与後1ヵ月以内に発現する強い鎮痛効果を持つことが最近明らかになっている。
- 活性型ビタミンD₃には骨粗鬆症治療薬として以外に筋力増強と認知機能の改善による高齢者の転倒頻度の減少効果が示されている。ただし, 尿中Caのモニターが必要であり, 随時尿で尿中Ca排泄量300mg/gクレアチニンを越えるときは腎結石, 高カルシウム血症の出現の危険性が高いので中止する。
- ラロキシフェンは静脈血栓症のリスクはエストロゲンと同等であり, 肺塞栓症, 静脈血栓塞栓症の患者またはその既往のある患者には禁忌である。また, 長期不動状態に入る場合は3日前に中止する。
- 併用療法については, 骨折リスク低下のエビデンスは得られていないが, ビスフォスフォネートと活性型ビタミンD₃の併用は骨密度の上昇が単剤に比べて高い。ビタミンD₃とビタミンK₂の併用については一貫した効果を認めていない。
- ヒッププロテクターは介護単位で(施設として)装着すると大腿骨頸部骨折の発生を低下させると期待されている。個人の意思に任せたものでは有効性は明らかではな

い。

2. 治療効果の判定

- 治療開始6ヵ月, 12ヵ月後に骨密度測定, 胸腰椎X線撮影, 3ヵ月後に骨代謝マーカーを測定し効果判定を行う。骨密度の低下, 骨折の発生, 骨代謝マーカーの高値があれば治療法を変更する。効果があれば治療を継続する。第3世代ビスフォスフォネートでは10年間の投与による治療効果の持続が報告されている。ビスフォスフォネート, ラロキシフェン, エストロゲンでは3ヵ月以内に骨代謝マーカーの低下を認める。
- 治療による骨密度の変化は腰椎の骨密度が最も鋭敏なので, 腰椎骨密度で判定することが望ましく, 3%以上の変化があれば有意である。

3. ステロイド骨粗鬆症

- ステロイド骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症で最も頻度の高いものであり, その予防は重要である。骨量減少者のみならず, 正常骨密度でも既存あるいはステロイド治療中に新規骨折がある場合はさらに新規骨折が発生するリスクが高いので薬物療法を行う。また, 正常骨密度でもプレドニゾロン換算で7.5mg/日以上を3ヵ月以上投与する場合は薬物療法が望ましい。薬物はステロイド骨粗鬆症の骨折の防止効果が証明されているビスフォスフォネートを用いる。活性型ビタミンD₃の併用は骨密度減少防止の点では有効である。

4. 専門機関への転送

- 経過中, 不眠をきたすほどの腰背部痛や下肢の麻痺, 排尿障害が出現したときは破裂骨折による脊髄麻痺の合併が疑われるので整形外科への移送が必要である。

3. ステロイド性骨粗鬆症の診断基準と治療開始基準の検討

Diagnostic criteria and therapeutic guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis

高柳 涼一

Ryoichi Takayanagi (教授) / 九州大学大学院医学研究院老年医学

名和田 新

Hajime Nawata (教授) / 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

key words

glucocorticoid
osteoporosis
bone mineral density
diagnostic criteria
guideline

ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会で集計された692例を検討した結果、骨密度の cut-off 値は% YAM で約77%、骨折リスクが有意に増加するとされるプレドニゾン換算5mg/日以上を投与された群では約78%であった。また、既存骨折は高い骨折リスクを示した。以上から、ステロイド性骨粗鬆症の診断基準としては、ステロイド投与例において、①脆弱性骨折がある場合、あるいは、②脆弱性骨折はないが骨密度値が% YAM の80%未満の場合、ステロイド性骨粗鬆症と診断するのが妥当と考えられる。

はじめに

ステロイド(グルココルチコイド)の副作用で最も頻度の高いものが骨粗鬆症であり、ステロイド治療におけるステロイド性骨粗鬆症合併の深刻さが認識された欧米では、1996年より診断基準ならびに治療ガイドラインが発表され¹⁾、その改訂も行われている²⁾。わが国では日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準検討委員会において、1999年よりステロイド性骨粗鬆症の診断基準の検討が開始された³⁾。その後、それを引き継ぐ形で2001年より、日本骨代謝学会でステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会(検討小委員会)が組織され、診断基準と治療・予防のためのガイドラインの作成が検討されてきた。本稿

では、検討小委員会における2003年までの検討成績を紹介する。

検討小委員会の検討結果

1. 調査項目、施設、症例の内訳

調査項目は、性、年齢、身長、体重、原疾患、骨密度(使用機種、部位、測定値)、ステロイド治療歴(1日投与量、骨密度測定までの半年間の平均投与量、骨密度測定までの半年間の平均投与量、全投与期間のうちの最大投与量、全投与期間、総投与量、1年以内のパルス療法、吸入薬の使用)、骨粗鬆症治療歴、骨折歴であり、検討小委員会の関連施設、大阪市立大学、川崎医科大学、九州大学、九州大学生体防御医学研究所附属病院、近畿大学医学部奈良病院、札幌山の上病院、成人病診療研究所、

多摩老人医療センター、東京都老人医療センター、浜松医科大学、藤田保健衛生大学、放射線影響研究所へ調査を依頼した。その結果、1999~2000年にかけて集計された299例³⁾に加え、2002年までに合計692例の症例が集計された。女性627例、男性65例であった。原疾患は、関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)が319例で最も多く、RA以外が373例であった。その内訳は、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)162例、全身性強皮症(progressive systemic sclerosis : PSS)27例、混合性結合織疾患(mixed connective tissue disease : MCTD)26例、多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis : PM/DM)20例、リウマチ性多発筋痛症

(polymyalgia rheumatica : PMR) 16例, ネフローゼ12例, 喘息10例, 特発性血小板減少症 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) 10例, その他90例であった。

2. 骨密度の検討結果

各症例の測定骨密度値について, 骨折例と非骨折例をROC曲線を用いて効率よく分離できる値 (cut-off 値) の検討結果を表1に示す。全症例の cut-off 値は0.776 g/cm²であった。原疾患として最も多かったRAとRA以外に分けた場合, cut-off 値はそれぞれ, 0.744 g/cm²と0.820g/cm²であった。RA以外で最も多かったSLEに限ると, その cut-off 値は0.841g/cm²であった。この結果のみをみると, 原疾患がRAとRA以外では異なった cut-off 値を定める必要が生じることになるが, この点を年齢の面から検討したものを表2に示す。表2は, 40歳未満から70歳以上までの全症例を年齢別に分け, その年齢別に骨折例と非骨折例の骨密度の cut-off 値を求め, それを% YAMで表したものである。各年齢で10歳の差がある場合, cut-off 値(% YAM)がどの程度異なるかをみると, 40歳代と50歳代で6.5%, 50歳代と60歳代で7.1%であった。RAの平均年齢は60.4歳, RA以外の平均年齢は48.8歳で, その年齢差は11.6歳である。RAの cut-off 値は73.6%, RA以外の cut-off 値は81.1%で, その差は7.5%すなわち, この差は年齢による差とはほぼ一致することになり, RAとRA以外の疾患の cut-off 値の差は年齢によ

表1 骨折例と非骨折例を効率よく分離できる cut-off 値

	BMD (g/cm ²)	T score	% YAM
原発性骨粗鬆症	0.708	-2.60	70%
骨量減少症	0.809	-1.70	80%
ステロイド 投与例	全症例	0.776	-1.97
	RA	0.744	-2.24
	RA以外	0.820	-1.60
	SLE	0.841	-1.43

表2 ステロイド投与例の年齢と原疾患別の cut-off 値

年齢(全症例)	% YAM	平均年齢	原疾患
40歳未満	86.9%		
40歳代	85.9%		
50歳代	6.5%	48.8歳	RA以外
	79.4%		
60歳代	7.1%	60.4歳	RA
	72.3%		
70歳以上	69.3%		

る差をみていたことになる。次に, ステロイド投与量と cut-off 値との関係を表3に示す。全症例におけるプレドニゾン換算5.0mg/日以上で cut-off 値(% YAM)は77.7%, 7.5mg/日以上で80.3%, 10.0mg/日以上で82.1%と, 1日あたりの投与量が増えるほど, 高い骨密度で骨折する結果であった。RAではプレドニゾン換算7.5mg/日以上で75.1%, RA以外では5.0mg/日以上で81.8%, 7.5mg/日以上で82.6%であった。ステロイド総投与量と cut-off 値の関係については判明している症例数が少なく, 解析することができなかった。投与期間との関係ではほとんど差を認めなかったが, これは個々の症例のデータ不足のためと考えられ, 今後明らかにする必要があると

考えられた。

骨折リスクに影響する因子

今回の検討小委員会における骨密度の cut-off 値の検討以外に, 欧米およびわが国でステロイド性骨粗鬆症の骨折リスクの因子についていくつかの解析が報告されている。Van Staaらはメタアナリシスの結果, 腰椎骨密度とステロイド総投与量(1日使用量×期間)は逆相関すること, 1日投与量がプレドニゾン換算2.5mg未満でも脊椎の骨折リスクは1.55と1以上であり, 骨折率は用量依存的に上昇し, 7.5mg/日以上では5.18となる結果を得た⁴⁾。彼らは5.0mg/日以上が骨折リスク増大の閾値であると報告している。また, 一般にステロイド投与を中止す

ると若年者では骨密度が上昇し、骨折リスクは速やかに低下するが、高齢者ではステロイドを中止しても元のレベルには戻らないことも示されている⁵⁾。田中らは縦断研究により、年齢、ステロイド投与量、治療前既存骨折、ステロイド投与前骨密度、男性であることが危険因子として抽出されたと報告している。特に、治療前既存骨折が最も高い危険因子であることを強調している⁶⁾。今回の検討小委員会で、2年にわたる縦断分析が可能であった154例(RA : 103例, 膠原病 : 51例)においても、オッズ比は5.22と高い値を示した(宗圓)。

ステロイド性骨粗鬆症の 診断基準と取り扱い

今回集計された症例数は十分とは言いが、骨折のリスクを第一の指標として勘案した場合、表4に示す診断基準が考えられる。すなわち、投与されているステロイドの量や期間に関係なく(ステロイド性骨粗鬆症であるから過去にステロイドを投与されていることが前提となり、ステロイド投与前の症例を含めた予防のガイドラインとは異なる)、既存脆弱性骨折がある場合は最もリスクが高いことより、これのみでステロイド性骨粗鬆症と診断する。次に、既存脆弱性骨折がない場合、骨密度が% YAM で80%未満(原発性骨粗鬆症の骨量減少に相当する)の場合、ステロイド性骨粗鬆症と診断する。全症例での cut-off 値(% YAM)は76.8%であり、有意に骨折が増加するとされ

表3 ステロイド投与量と cut-off 値

	1日投与量 (プレドニゾン換算)	% YAM (T score)
全症例	5.0mg以上	77.7 (-1.90)
	7.5mg以上	80.3 (-1.67)
	10.0mg以上	82.1 (-1.52)
RA	7.5mg以上	75.1 (-2.12)
RA以外	5.0mg以上	81.8 (-1.55)
	7.5mg以上	82.6 (-1.48)

表4 ステロイド性骨粗鬆症の診断基準案

量・期間にかかわらず、グルココルチコイドを投与され骨評価が下記の条件を満たす場合、ステロイド性骨粗鬆症と診断する。
1. 脆弱性骨折あり ^(注1) 。
2. 脆弱性骨折はなく、骨密度値 ^(注2) が% YAM の80%未満である。

YAM : 若年成人平均値(20~44歳)

(注1) : 骨密度値にかかわらず骨折の有無のみで判定する。

(注2) : 骨密度測定法は原発性骨粗鬆症(2000年度改訂版)に準ずる。

るプレドニゾン換算5.0mg/日以上での cut-off 値が77.7%であること、原疾患による cut-off 値の差は考える必要はないこと(表2)、より高い骨密度で診断し、予防につなげることが望ましいことなどから、% YAM で80%未満が妥当と考えられる。また、年齢も重要な危険因子の一つであり、英国の2002年の治療ガイドラインでは、65歳以上の患者に3ヵ月以上ステロイドを投与する場合は、投与量や既存骨折、骨密度に関係なく治療を開始することを勧めている⁷⁾。今回の検討では症例数は少ないが、表2に示すように65歳以上ではすでに% YAM で80%未満となっていることが推察され、% YAM で80%未満をステロイド性骨粗鬆症と診断すれば自動的に年齢のリスクは含まれることになる。このような基準の

下、治療開始基準の一案を図に示す。すなわち、既存骨折がある場合は直ちに治療に入る。既存骨折がない場合は骨密度を測定し、% YAM で80%未満であれば治療、80%以上であってもプレドニゾン換算5.0mg/日以上×3ヵ月以上相当量(短期間でも総投与量5.0mg×90日=450mgを超える場合)を投与中あるいは投与する場合は治療を開始する。これ以外の場合でも、ステロイド投与中は6ヵ月ごとに胸腰椎X線および骨密度測定を行って管理していくことが望ましい。このような治療ガイドラインの場合、ステロイド投与前に判断する例は厳密にはステロイド性骨粗鬆症ではないが、骨折予防を主眼に治療ガイドラインは作成すべきと考えられる。

ステロイドによる骨粗鬆症 3. ステロイド性骨粗鬆症の診断基準と治療開始基準の検討

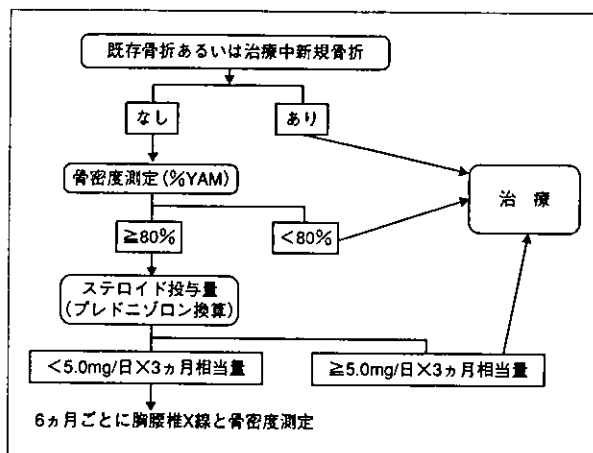


図 ステロイド性骨粗鬆症の治療開始基準(試案)

おわりに

本稿は、これまでの「ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会」(委員長:名和田 新, 副委員長:福永仁夫, 担当理事:西沢良記, 委員:佐川昭, 鈴木康夫, 宗圓 聡, 高岡邦夫, 高柳涼一, 田中郁子, 田中弘之, 藤原佐枝子, 松本俊夫, 三木隆己)での検討結果, 特に宗圓 聡氏を中心となって解析された結果を紹介したものであり, 今後さらに検討小委員会での検討と症例の集積による検証が必要と考えられる。

文 献

- 1) American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* **39**: 1791-1801, 1996
- 2) 高柳涼一, 大中佳三, 河手久弥: ステロイド骨粗鬆症の病態と治療指針. *CLINICAL CALCIUM* **13**: 134-140, 2003
- 3) 宗圓 聡: ステロイド骨粗鬆症の診断基準. *THE BONE* **15**: 261-264, 2001
- 4) Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis; a

meta-analysis. *Osteoporos Int* **13**: 777-787, 2002

- 5) Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* **15**: 993-1000, 2000
- 6) 田中郁子, 大島久二: ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究. 診断・治療指針への予備的検討. *Osteoporosis Jpn* **11**: 11-14, 2003
- 7) Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians: Glucocorticoid-induced osteoporosis. guidelines for prevention and treatment. London, Royal College of Physicians, 2002

ホルモン補充による抗加齢療法

河手久弥 高柳涼一

● はじめに

急速に高齢化社会が進むなかで、どうすれば老化のスピードを抑え、健康で活動的に生活できる健康寿命を延長できるかということに人々の興味が集まってきている。老化を促進する原因の一つとして、加齢に伴う性ホルモンや成長ホルモンなどの産生量の低下があげられる。これらの低下したホルモンを外から補充すれば、老化を食い止めることができるのではないかという考えのもとに、従来内分泌機能低下症患者に対する治療目的で行われてきたホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) を、抗加齢目的で使用する試みが欧米を中心に盛んに行われてきた。実際にエストロゲンは抗動脈硬化作用や抗高脂血症作用があることが証明されており、生活習慣病の予防効果が期待されていた。ところが、最近の大規模臨床研究の結果から、HRTを受けている群は、受けていない群と比較して、乳癌・脳卒中などの発症率が有意に高いという報告が相次ぎ、また冠動脈疾患の予防に関しても期待されていた効果が得られず、抗加齢療法としてのHRTは、現在岐路に立たされている。

● エストロゲン

閉経に伴うエストロゲン欠乏に起因する更年期障害に対して、エストロゲン単独あるいはエストロゲンとプロゲステロンの併用によるHRTは、著明な改善効果を認める。また女性ホルモンの抗動脈硬化作用および抗高脂血症作用が証明され、さらに複数の観察研究の結果から、HRTを受けている人は冠動脈疾患の発症率が低いという報告がなされた。このため閉経後女性のQOL (quality of life) 向上と冠動脈疾患の予防のためにHRTを受ける人は増え続け、1990年代後半は、欧米を中心に約2,000万人がHRTを受けていた¹⁾。ところが最近のHRTに関する

長期にわたる大規模前向き臨床試験の結果から、HRT施行群において乳癌・脳卒中・静脈血栓症の発生頻度が有意に高いことが明らかになった (図1)^{1~3)}。また、期待された冠動脈疾患の予防効果は認められなかった^{4,5)}。HRT投与群では、骨量増加と大腸癌の発症率低下というベネフィット (利益) はあるものの、乳癌などのリスク (危険) が上回るために、複数のHRTの臨床試験は予定期間より早く中断された。これらの臨床試験に用いられた薬剤は、ほとんどがエストロゲン 0.625 mg + 酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5 mg の併用であるが、最近ではエストロゲン単独でも脳卒中の発症率が増加していることが報告された⁶⁾。以上の結果を踏まえて、冠動脈疾患の予防目的でのHRTは行うべきではないという結論に至っている。更年期障害の治療にはHRTが必要なため、今後はHRTのリスクとベネフィットをよく考慮して、患者に対して十分な説明を行い、補充療法を行うかどうかについての慎重な判断が求められる。また日本人に合った投与方法についても十分検討される必要がある。

● テストステロン

テストステロンは加齢とともに漸減し、中高年以降の男性では、筋力低下、骨量減少、性欲減退、インポテンツ、記憶力低下、幸福感の低下などの多彩な症状を呈することから、PADAM (partial androgen deficiency in aging male) という概念が提唱され、男性更年期障害の意味で用いられている⁷⁾。テストステロンの補充は、筋力増強、骨量増加、性欲・性機能の改善をもたらすことが報告され、欧米では補充療法を受ける人の数が急激な伸びをみせている^{8,9)}。しかしながらテストステロン補充療法の効果に関しては、大規模臨床研究に基づく評価がされておらず、また前立腺癌などの副作用が懸念されているため、

かわて ひさや、たかやなぎ りょういち：九州大学大学院医学研究院老年医学

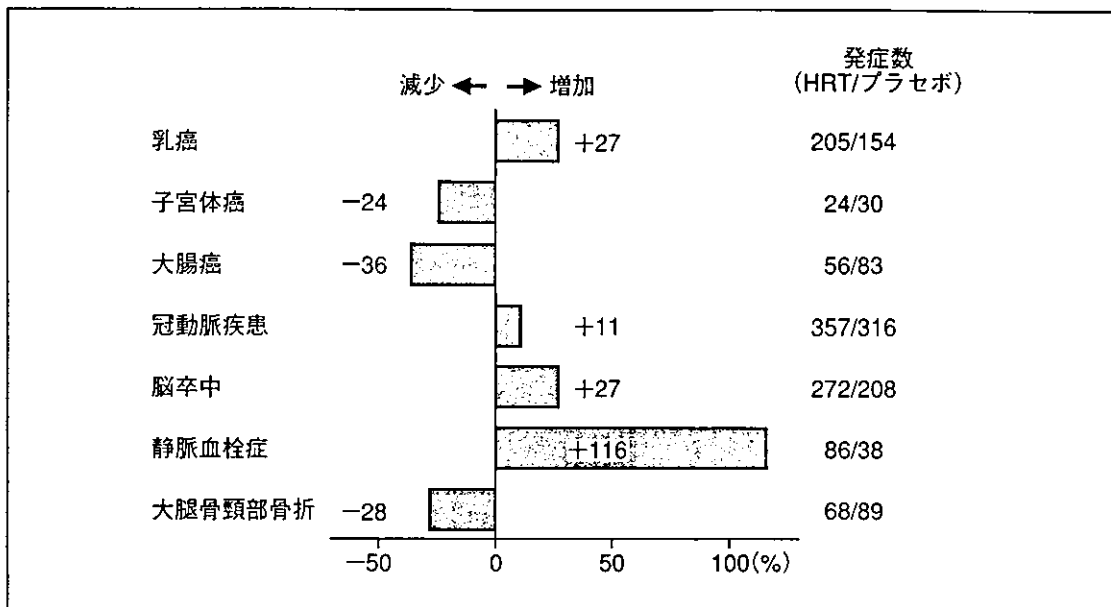


図 1 プラセボ群と比較した HRT 群における各疾患の発症頻度 (文献 1 を改変)
 対象数: HERS 2,763 人, EVTET 140 人, WEST 664 人, WHI 16,608 人。
 HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, EVTET: Estrogen in Venous Thromboembolism Trial, WEST: Women's Estrogen for Stroke Trial, WHI: Women's Health Initiative

その早急な検討が望まれる。

本邦でのテストステロン補充療法はデポー剤の筋肉注射が一般的であるが、欧米では経皮的投与（ゲル製剤、パッチ製剤）も広く用いられている。補充療法を開始する前に、諸症状が血中テストステロン濃度の低下に起因することを確認し、前立腺癌・前立腺肥大症・多血症・心機能低下などの可能性を否定したうえで投与を開始する。また投与中も腫瘍マーカーである PSA (prostate specific antigen) を定期的に測定し、前立腺癌の早期発見に努める必要がある。

● DHEA

副腎の網状層から分泌されるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) およびその硫酸塩 DHEA-sulfate (DHEA-S) は副腎アンドロゲンと呼ばれ、その血中濃度は 20~30 歳代をピークに直線的に低下する。米国における長期縦断追跡研究や動物実験の結果から、長寿と血中 DHEA-S 濃度が相関することが示されて、抗加齢ホルモンとしてますます注目を集めている¹⁰⁾。また動物実験においては、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗骨粗鬆症作用、免疫賦活作用などを認め、ヒトにおいても生活習慣病を防止することが期待されている。DHEA 補充の有効性に関しては、Yen ら¹¹⁾が 50 mg/日の DHEA を 6 ヶ

月間連続投与した場合の sense of well being (幸福感) の改善を報告している。しかしながら、DHEA による抗加齢療法の評価は必ずしも一定しておらず、今後の大規模臨床試験による DHEA 補充の抗加齢効果およびリスクの評価が望まれる。

DHEA はサプリメントとして比較的容易に入手することができるが、なかにはその純度に問題のあるものも含まれている。DHEA はホルモンであるため、服用開始時には、血中ホルモン濃度の測定および前立腺癌などの腫瘍の有無の検索が必要である。

● 成長ホルモン

成長ホルモン (GH) の分泌も加齢とともに低下する。また成人 GH 分泌不全症では、通常の老化と類似した症状が認められることから、GH も抗加齢ホルモンと考えられている。

1990 年の Rudman の報告¹²⁾では、GH によって分泌が促進されるインスリン様増殖因子 (IGF-I) の血中濃度が低い高齢者に対して、GH の投与を 6 ヶ月間続けたところ、lean body mass (除脂肪体重) の増加、体脂肪の減少、骨密度の増加などの効果を認めた。しかしながら、その後の多数の GH の臨床試験において、体組成の変化は認めるものの、はっきりした機能改善を示す結果は得られていない¹³⁾。抗加齢目的の GH 補充療法は、欧米を中心にかなり普

及しているが、GHの抗加齢効果やその副作用（腫瘍の増殖，老人性疣贅の増加など）については臨床的に十分な評価がされているとはいえ、今後さらなる検討が必要である

● ホルモン補充療法施行にあたっての注意点

日本人の死因の上位を占める生活習慣病の予防が、老化を抑えるいちばんの近道であるが、そのためには、まず食生活、運動習慣や禁煙などのライフスタイルを改善することが最も重要である。まずこれらを実践した後に、ホルモン補充療法を考慮すべきである。

米国ではGHやDHEAなどのホルモンが、サプリメントとして供給されているため、個人輸入が可能である。医療機関を受診せずにこれらを安易に服用している場合も多いと考えられる。

ホルモン補充療法の開始にあたっては、医療機関において詳細な内分泌学的検査、腫瘍や前立腺肥大などホルモン投与が不利益になる疾患の有無を評価して、個人に合った抗加齢療法を指導・実践していく必要がある。以下にホルモン補充療法施行にあたっての主な注意点をあげる。

- 1) 投与前の十分な検査（特に血中ホルモン濃度）。
- 2) 悪性腫瘍（乳癌・前立腺癌）などの投与前評価。
- 3) 個人のリスク/ベネフィットの評価。
- 4) 患者に対する十分な説明，最新情報の提供（特にリスクに関して）。
- 5) 投与後の定期的なフォローアップ。
- 6) 大規模臨床試験の結果などに関する最新情報の収集。

● おわりに

ホルモン補充による抗加齢療法に関しては、未だ

にその評価が確立していないものが多い。ホルモン補充療法の評価に関しては、現時点では欧米のデータに頼っているのが実状である。日本と欧米諸国では、遺伝的背景や生活習慣が異なるため、欧米での結果が必ずしもそのまま日本人に当てはまるわけではない。今後はわが国独自の大規模臨床試験において、日本人に適したホルモン補充療法を模索していく必要がある。

文献

- 1) Beral V, Banks E, Reeves G. Lancet 2002 ; 360 : 942-4.
- 2) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. JAMA 2003 ; 289 : 3243-52.
- 3) Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. JAMA 2003 ; 289 : 3254-63.
- 4) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 523-34.
- 5) Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 535-45.
- 6) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. JAMA 2004 ; 291 : 1701-12.
- 7) 柳瀬敏彦. 臨床と研究 2003 ; 80 : 1855-8.
- 8) Rhoden EL, Morgentaler A. N Engl J Med 2004 ; 350 : 482-92.
- 9) Kim YC. Asian J Androl 2003 ; 5 : 339-44.
- 10) 高柳涼一, 柳瀬敏彦, 大中佳三, 名和田新. 治療学 2003 ; 37 : 1081-4.
- 11) Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 1360-7.
- 12) Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. N Engl J Med 1990 ; 323 : 1-6.
- 13) Vance ML. N Engl J Med 2003 ; 348 : 779-80.

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法 1

ステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構

九州大学大学院医学研究院老年医学
 大中佳三 高柳涼一

はじめに

長期間のグルココルチコイド投与によって誘発されるステロイド性骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症のなかで最も頻度が高く、ステロイド療法の深刻な問題の一つとなっている。グルココルチコイドによる骨量減少の機序には、ステロイドの骨への直接作用とカルシウム (Ca) 代謝や内分泌系を介した間接作用が考えられている。ここではステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構について述べる。

1 ステロイド性骨粗鬆症の発症機序

グルココルチコイドは腎臓や腸管からの Ca 吸収を低下させ、Ca 欠乏の結果、二次性副甲状腺機能亢進症をもたらす。また、視床下部・下垂

体ホルモン分泌を抑制し、性ステロイドの分泌を抑制、あるいは副腎アンドロゲンの分泌を抑制することにより、骨吸収が亢進する。しかし、ステロイド性骨粗鬆症の発症機序のなかで、骨組織に対する直接作用が最も重要と考えられている^{1, 2)}(図1)。グルココルチコイド投与により、初期から骨芽細胞の機能が低下し、また破骨細胞の機能が亢進する結果、骨量は急速に減少する。その後、骨芽細胞機能、破骨細胞機能ともに低下し、骨量の減少はさらに進行する。

グルココルチコイドは生理量では骨形成に重要なホルモンであるが、過剰量になると、骨芽細胞分化の基本転写因子である Cbfa1 の発現や IGF-I, TGF-β などの増殖因子を抑制し、さらに骨芽細胞のアポトーシスを促進する結果、骨

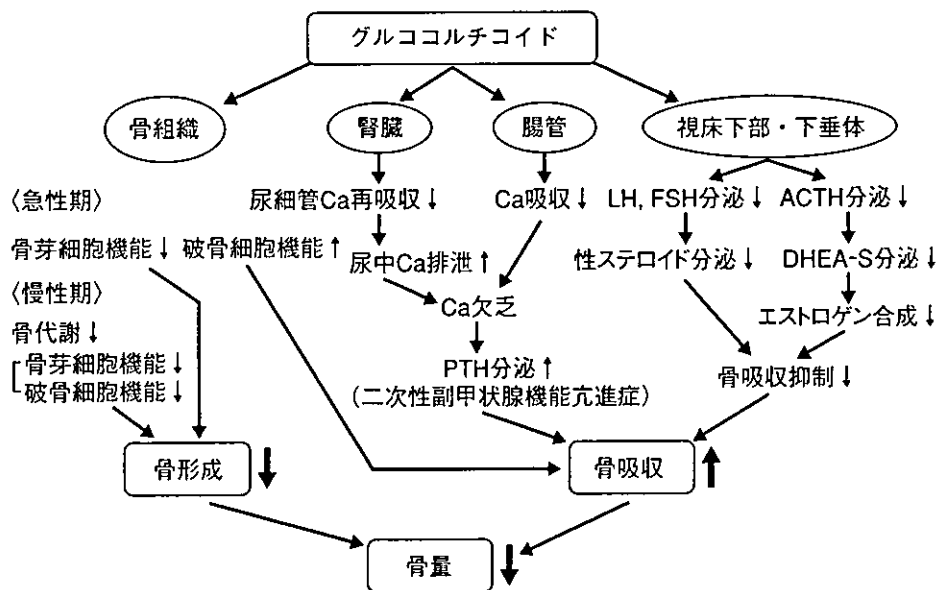


図1 グルココルチコイド投与による骨量減少の発症機序

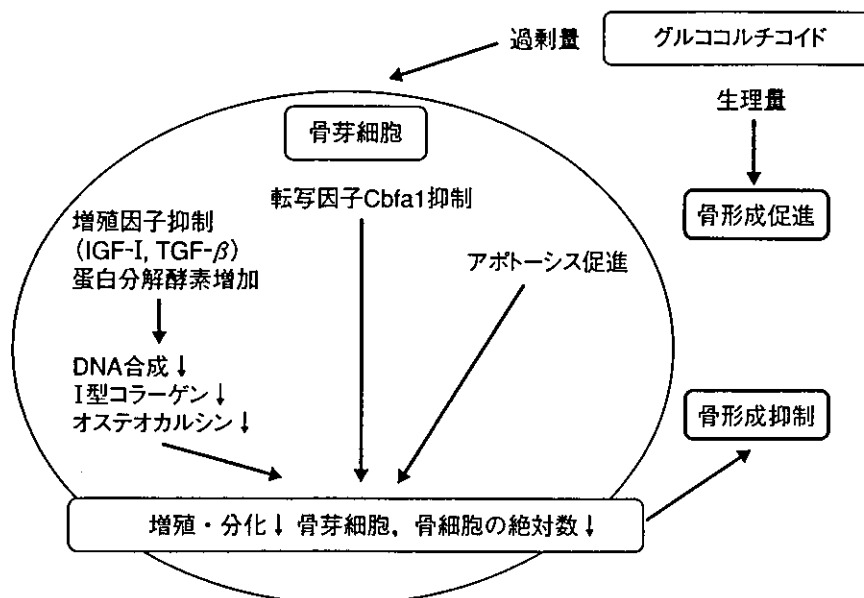


図2 グルココルチコイドの骨芽細胞に対する作用

芽細胞への分化・増殖が低下し、骨芽細胞や骨細胞の絶対数が減少する結果、骨形成が低下する(図2)。

2 骨形成促進薬

このような状況から骨形成を促進させる anabolic な作用をもつ薬剤の開発が重要となる。この観点から、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチン、PGE₂ 受容体 subtype の一つである EP4 受容体の選択的アゴニストおよび近年、骨形成シグナルとして注目されている Wnt signal についての研究を紹介する。

1) スタチン

スタチンは、高脂血症治療薬として広く用いられているが、コレステロール低下作用以外に多彩な作用が明らかとなっている。骨に対しては、1999年に Mundy³⁾が *in vitro*, あるいは動物モデルで骨形成を促進することを報告した。われわれは、スタチンの骨形成促進機序を明らかにするために、新規スタチンである pitavastatin (NK-104) を用いて、研究を行った。pitavastatin は従来のスタチンに比較し、強力な HMG-CoA還元酵素阻害活性を有することが知られている。ヒト培養骨芽細胞に対する pitavastatin の作用を検討した結果、BMP-2 やオステ

オカルシンの発現を著明に増加させることが認められた⁴⁾。この増加作用はメバロン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) の添加により著しく抑制された。

スタチンはメバロン酸経路を抑制し、コレステロールを低下させると同時にメバロン酸経路の中間体であるイソプレノイドの合成を抑制する。イソプレノイドは Ras, Rho などの低分子 G 蛋白の活性化、機能発現に重要な役割を果たしていることが知られている。たとえばリゾフォスファチジン酸 (LPA) で骨芽細胞を刺激すると、Rho A の細胞質から細胞膜への translocation がみられるが、pitavastatin はこれを抑制することが認められた。Rho の下流の標的蛋白質の一つに Rho-kinase が知られている。骨芽細胞を LPA で刺激すると、Rho-kinase 活性が上昇するが、pitavastatin はその活性を抑制した。

次に、Rho-kinase 阻害薬自身の骨芽細胞に対する影響を検討した。Rho-kinase 特異的な阻害薬の一つである hydroxyfasudil は、pitavastatin の場合と同様に BMP-2 やオステオカルシンの発現を増加させることが確認された⁴⁾。興味深いことに dexamethasone で細胞を処理すると、BMP-2 やオステオカルシンの発現は抑制されるが、hydroxyfasudil の同時添加により回復するこ

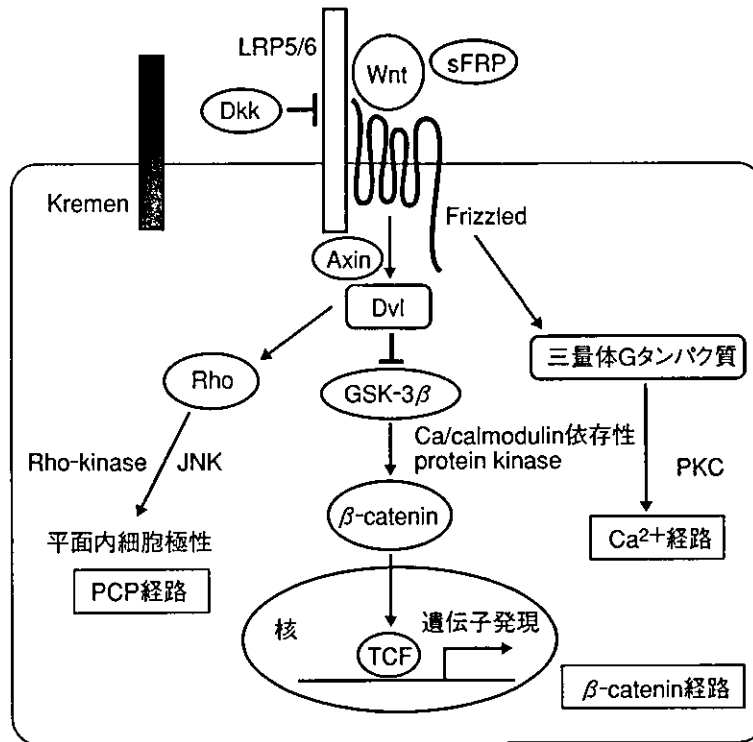


図3 Wnt signal 伝達経路

とが認められた。

これらの結果から、スタチンはメバロン酸経路を抑制し、Rho/Rho-kinase 系を抑制する結果、BMP-2やオステオカルシンの発現を増加させ、骨形成性に働くと考えられた。

2) EP4 アゴニスト

プロスタグランジン E₂ (PGE₂) は骨代謝の重要な mediator の一つとして知られている。近年 PGE₂ 受容体の subtype がクローニングされ、EP1 から EP4 の四つの subtype が存在することが明らかとなっている。それぞれの受容体ノックアウトマウスを用いた研究により、PGE₂ が骨形成促進作用を有すること、その作用は主に EP4 受容体を介して行われることが明らかにされた⁵⁾。また EP4 受容体に親和性が高い特異的なアゴニストが開発され、卵巣摘出ラットモデルで骨量減少を著明に回復させることが報告されている。この EP4 アゴニストを用いて、骨芽細胞への作用を検討した結果、骨芽細胞が分泌する growth factor の一つであるインスリン様成長因子 (IGF) を増加させることを認めた。また、EP4

アゴニストは dexamethasone による骨芽細胞のアポトーシスを抑制した。

これらの検討結果より、EP4 アゴニストは IGF の産生増加、骨芽細胞のアポトーシスの抑制により、骨形成促進的に働くと考えられた。今後、臨床応用が期待される。

3) Wnt signal

Wnt は中胚葉の誘導や四肢のパターニング、器官形成など、発生に重要な役割を担う成長因子の一つとして知られている^{6,7)}。Wnt は細胞膜の7回膜貫通型受容体、frizzled とその co-receptor である LDL receptor related protein (LRP) 5/6 に結合し、細胞内に情報を伝えると考えられている (図3)。Wnt のシグナル伝達系には β-catenin, TCF を介した β-catenin 経路、Rho を介した PCP 経路と Ca 経路が知られている。また、Wnt のシグナルを調節する分子として、sFRP、あるいは Dickkopf (Dkk) や Kremen が知られている。DKK は LRP5/6 に結合する結果、Wnt のシグナルを抑制する。LRP5/6 は、LDL 受容体遺伝子ファミリーに属する 1 回膜貫通型の

受容体で、そのリガンドはながらく不明であったが、Wntのco-receptorとして働くことがわかり、LRP5の遺伝子解析より、Wnt signal系が骨形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

osteoporosis-pseudoglioma 症候群 (OPPG) は、常染色体劣性遺伝性疾患であり、骨量の著明な低下と易骨折性および眼の発達異常を伴う疾患として知られているが、その原因遺伝子が positioning cloning により、LRP5 であることが明らかとなった⁸⁾。また、LRP5の欠損マウスも作成され、骨量低下、骨芽細胞増殖の低下および眼の発達異常という、OPPGと同様のphenotypeを呈することが報告されている⁹⁾。また、興味深いことにこの骨芽細胞増殖の低下はCbfa1に依存しないとされる。

一方、Boydenら¹⁰⁾は骨密度と口蓋外骨腫等の異常を呈する常染色体優性骨硬化症という遺伝性の疾患が、同じくLRP5の変異であることを報告している。すなわち、LRP5の171番目のグリシンがバリンに変異するため、LRP5とDKKの結合が不可能となり、活性型の変異となることが明らかとなった。これらにより、Wnt signal系は骨形成の維持促進に非常に重要であることが示唆された。そこでわれわれはWnt signalの関連分子に対するステロイドホルモンの作用について検討した。dexamethasoneは骨芽細胞のDKKを濃度依存性に増加させたが、他のホルモンでは影響がみられなかった。すなわち、グルココルチコイドはWnt signalのアンタゴニストであるDKKを増加させ、骨形成シグナルを低下させる可能性が考えられた。

おわりに

ステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構につい

てはいまだ不明の点も多く、今後の研究により、その解明とそれに基づく新たな治療薬の開発に期待したい。

文 献

- 1) Canalis, E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3441-7.
- 2) Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:79-85.
- 3) Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
- 4) Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:337-42.
- 5) Yoshida K, Oida H, Kobayashi T, et al. Stimulation of bone formation and prevention of bone loss by prostaglandin E EP4 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4580-5.
- 6) Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev* 1997;11:3286-305.
- 7) Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998;14:59-88.
- 8) Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107:513-23.
- 9) Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp 5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 2002;157:303-14.
- 10) Boyden, LM, Mao, J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002;346:1513-21.