

EHDP群よりEHDP+D₃群で高く、この併用は骨密度を速やかに増加させる点で有用であると考えられる。BP治療の骨折予防効果発現には数ヶ月かかることが知られているが²⁶⁾、活性型ビタミンD₃の併用によりその期間を短縮できる可能性がある。

BP製剤とビタミンK₂製剤の併用

われわれの研究で、2年時の新骨折発生率がコントロール群とくらべ低かったのはEHDP+K₂群だけであり、骨折予防の点で期待される併用である。しかし、その基礎的データがなく、現在、高齢卵巣摘出ラットで検討をおこなっている。

ホルモン補充療法(HRT)との併用

Komulainenら²⁷⁾は、平均53歳の閉経後女性でHRTとビタミンD(300 IU/日)製剤の併用を検討した(治療5年間)。HRTを含む治療で相対リスク0.43と非脊椎骨折を有意に抑制したが、ビタミンD製剤の併用効果は明らかではなかった。Goraiら²⁸⁾は閉経後5年以内の女性で骨量増加率を比較したが(治療2年間)、HRT単独群とHRTと活性型ビタミンD₃製剤併用群間の有意差は明らかではなかった。Gallagherら²⁹⁾は高齢女性(65~77歳)で骨量増加率を比較した(治療3年間)。HRT単独群とHRTと活性型ビタミンD₃製剤併用群間の差は、治療を遵守した対象での検討で有意であった。

Aisakaら³⁰⁾は、閉経後女性58人を、HRT群とHRT+K₂群に分け、1年間経過観察したが、骨密度変化率に有意差がなかった。

Wimalawansa³¹⁾は、閉経後骨粗鬆症に対し、HRTよりHRT+EHDPのほうが、骨密度増加にすぐれていることを報告した(治療4年間)。また、Lindsayら³²⁾は、HRTを1年以上おこなっている閉経後骨粗鬆症患者に、ALNもしくはプラセボを1年間追加投与し、プラセボ追加群よりALN追加群で有意に高い骨密度増加率を得た。

おわりに

骨粗鬆症治療薬の併用について、われわれの研究結果を概説し、併用療法の文献を紹介した。D₃+K₂の併用は、骨代謝回転抑制効果がなく、比較的重度な骨粗鬆症患者で骨折を誘発する可能性があり、注意を要する。BP製剤に活性型ビタミンD₃製剤を併用することでBP単剤より速やかに骨密度を増加させ、BP製剤の骨折予防効果発現までの期間を短縮できる可能性がある。EHDP+K₂の併用には骨折予防効果が期待される。HRTとビタミンD₃もしくはビタミンK₂との併用効果は、不明な点が多い。HRT+BPの併用は、HRT単剤に比べ骨密度増加にすぐれていたとの報告がある。骨粗鬆症治療のゴールである骨折予防に関し、併用効果がいまだ明確でないのが現状であり、今後の研究結果が待たれる。



文献

- 1) 西沢良記：骨粗鬆症の診断と治療に関する調査。 *Osteoporos Jpn* 11: 631-643, 2003
- 2) 白木正孝, 太田博明, 中村利孝ほか：日本骨粗鬆症学会 (Japan Osteoporosis Society) /骨粗鬆症至適療法 (A-TOP[Adequate Treatment of Osteoporosis])研究会報告：ビスフォスフォネート使用アンケート調査。 *Osteoporos Jpn* 11: 665-669, 2003
- 3) 折茂肇, 太田博明, 岸本英彰ほか：骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン：2002年度改訂版。 *Osteoporos Jpn* 10: 635-709, 2002
- 4) Eddy D, Johnston CC Jr, Cummings SR *et al* : Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 8 (Suppl 4): 1-88, 1998
- 5) Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P *et al* : Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 7: 390-406, 1997
- 6) Brown JP, Josse RG for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada : 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 167(suppl 10): S1-S34, 2002
- 7) Sambrook PN, Seeman E, Phillips SR *et al* : Preventing osteoporosis : outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. *Med J Aust* 176(Suppl): S1-S16, 2002

- 8) Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M *et al* : Diagnostic criteria of primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 16 : 139-150, 1998
- 9) Sugiyama T, Saito Y, Kaichi I *et al* : Menatetrenone plus alfacalcidol treatment for bone problems in 8 children with skeletal unloading. *J Bone Miner Metab* 18 : 41-44, 2000
- 10) Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M : Effect of continuous combined therapy with vitamin K₂ and vitamin D₃ on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 41 : 211-221, 2002
- 11) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S : Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 5 : 546-551, 2000
- 12) Riggs BL, Melton LJ 3rd : Bone turnover matters : the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 17 : 11-14, 2002
- 13) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F *et al* : Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327 : 1637-1642, 1992
- 14) Ranstam J, Kanis JA : Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteoporos Int* 5 : 450-454, 1995
- 15) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA *et al* : Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337 : 670-676, 1997
- 16) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T *et al* : Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 322 : 1265-1271, 1990
- 17) Black DM, Cummings SR, Karpf DB *et al* (FIT Res Group) : Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348 : 1535-1541, 1996
- 18) Cummings SR, Black DM, Thompson DE *et al* : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280 : 2077-2082, 1998
- 19) Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al* : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 1344-1352, 1999
- 20) Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH *et al* (VERT study group) : Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11 : 83-91, 2000
- 21) McClung MR, Geusens P, Miller PD *et al* : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344 : 333-340 2001
- 22) Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ *et al* : Effect of vitamin D or bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 3 : 1-6, 2002
- 23) Masud T, Mulcahy B, Thompson AV *et al* : Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 57 : 336-349, 1998
- 24) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S *et al* : Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain, in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 8 : 532-527, 2003
- 25) Frediani B, Allegi A, Bisogno S *et al* : Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis 2 years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 15 : 235-244, 1998
- 26) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T *et al* : The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* 63 : 1170-1175, 2002
- 27) Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT *et al* : HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 31 : 45-54, 1998
- 28) Gorai I, Chaki O, Taguchi Y *et al* : Early postmenopausal bone loss is prevented by estrogen and partially by 1 alpha-OH-vitamin D₃ : therapeutic effects of estrogen and/or 1 alpha-OH-vitamin D₃. *Calcif Tissue Int* 65 : 16-22, 1999
- 29) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR *et al* : Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3618-3628, 2001
- 30) Aisaka K, Nakagawa K, Miwa A *et al* : Evaluation of vitamin K₂ (menatetrenone) administration with hormone replacement therapy on prevention of osteoporosis in climacteric women. *Osteoporos Jpn* 8 : 481-488, 2000
- 31) Wimalawansa SJ : A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 104 : 219-226, 1998
- 32) Lindsay R, Cosman F, Lobo RA *et al* : Addition of

alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis : a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3076-3081, 1999

こばやし・せんえき

小林千益 信州大学医学部整形外科助教授

長野県生まれ。1976年、諏訪清陵高校卒業。1982年、新潟大学医学部医学科卒業。1989年信州大学医学部整形外科助手。1991～92年、ニューヨーク市コロンビア大学医学部整形外科に留学。1998年、信州大学医学部整形外科講師。2001年、同上助教授。現在に至る。専門は整形外科。研究テーマは、人工股関節置換術、人工膝関節置換術、骨粗鬆症、骨形態計測、変形性股関節症、大腿骨頭壊死症。趣味は、ウォーキング、水泳、スケート、スキー。愛読書は、各種英文のエッセイ。好きな言葉は、患者さん・後輩・子供たちのために。

特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工関節置換術の術後成績に関する研究：骨頭壊死Stage II・III症例での検討（多施設共同研究）

小林 千益、堀内 博志	(信州大学)
山本 卓明、本村 悟朗、神宮司誠也	(九州大学)
佛淵 孝夫、重松 正森	(佐賀大学)
樋口富士男、熊谷 優	(久留米大学)
大園 健二、坂井 孝司	(国立病院大阪医療センター)
菅野 伸彦、高尾 正樹	(大阪大学)
進藤 裕幸、榎本 寛、原田 真一	(長崎大学)
高岡 邦夫	(大阪市立大学)
久保 俊一、井上 重洋、藤岡 幹浩	(京都府立医科大学)
松本 忠美、杉森 端三、兼氏 歩	(金沢医科大学)
大西 英生、中村 利孝	(産業医科大学)
山野 健一、平沼 泰成、渥美 敬	(昭和大学藤が丘病院)
鳥居 行雄、長谷川幸治	(名古屋大学)
寺西 正、松野 丈夫	(旭川医科大学)

12施設で1986年1月～1995年12月に特発性大腿骨頭壊死症（ION）に行った人工骨頭置換術と人工股関節全置換術（THA）の術後成績を調査した。今回、2次性股関節症を生じる前のStage II・IIIのIONに対し、Bipolar人工骨頭置換術を行うべきかTHAを行うべきかとの疑問に答えるために検討を行った。Stage II・IIIの骨頭壊死症に対する人工物置換術としては、人工骨頭置換術よりTHAの方が耐用性が優れていた。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ION）に対する人工骨頭置換術と人工股関節置換術（THA）の術後成績を12施設で調査した。今回、2次性股関節症を生じる前のStage II・IIIのIONに対し、Bipolar人工骨頭置換術を行うべきかTHAを行うべきかとの疑問に答えるために検討を行った。

B. 研究方法

12施設で1986年1月～1995年12月にIONに行った人工骨頭置換術とTHA 549関節の術後成績を調査した。この内、ION Stage II・IIIは、Bipolar人工骨頭置換術267関節とTHA 74関節で、これらを検討対象とし、多変量生存率解析（終点は再置換術）を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報管理を徹底し、プライバシーの保護を厳守する。

C. 研究結果

白蓋コンポーネントの生存率は人工骨頭置換術と比べ、セメントソケットもしくはHarrisのセメントレスソケットを用いたTHA（n=41）が有意に高く、15年生存率はそれぞれ78%と100%であった。大腿骨コンポーネントの生存率には、人工骨頭置換術とTHAの別は関連していなかった。その他の合併症として、反復性脱臼が4関節、深部感染が3関節あった。

D. 考察

人工骨頭は、摺動による白蓋侵食と、人工骨頭頸

部とのimpingementによるポリエチレン摩耗が欠点であると考えられた。

E. 結論

人工骨頭置換術よりTHAの方が耐用性が優れていた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi S et al: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in developmental dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg 85A:615-621, 2003
- 2) Kobayashi S et al: Trabecular minimodeling in human iliac bone. Bone 32: 163-9, 2003
- 3) Ohta H, Kobayashi S et al: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty. J Bone Miner Metab 21: 229-233, 2003

2. 学会発表

- 1) Kobayashi S et al: Bipolar femoral head replacements are less durable than total hip arthroplasties in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Association of Bone & Joint Surgeons, Paris, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性大腿骨頭壊死症に対する 人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究

小林 千益、堀内 博志 (信州大学)
山本 卓明、本村 悟朗、神宮司誠也 (九州大学)
佛淵 孝夫、重松 正森 (佐賀大学)
樋口富士男 (久留米大学)
大園 健二、坂井 孝司 (国立病院大阪医療センター)
菅野 伸彦、高尾 正樹 (大阪大学)
進藤 裕幸、榎本 寛、岡野 邦彦 (長崎大学)
大橋 弘嗣、高岡 邦夫 (大阪市立大学)
久保 俊一、井上 重洋、藤岡 幹浩 (京都府立医科大学)
松本 忠美、杉森 端三 (金沢医科大学)

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）に対する人工股関節置換術（以下THA）の長期耐用性を、他の股関節疾患と比較した。1986-1987年に9施設で行った初回THA 617関節を対象とした。手術時年齢は平均61歳で、女性が89%を占めた。診断は股関節症が80%で、IONは3.4%（21関節）を占めた。平均経過観察期間は10年であった。IONのTHAの耐用性は、大腿骨コンポーネントには差がなかったが、ソケットは股関節症より劣った。ソケットの耐用性がIONで劣ることは、さらなる調査研究を要する。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）に対する人工股関節置換術（以下THA）の長期耐用性を、他の股関節疾患と比較した。

B. 研究方法

1986-1987年に9施設で行った初回THA617関節を対象とした。手術時年齢は平均61歳で、女性が89%を占めた。診断は股関節症が80%で、IONは3.4%（21関節）を占めた。平均経過観察期間は10年であった。

（倫理面への配慮）

個人情報管理を徹底し、プライバシーの保護を厳守する。

C. 研究結果

IONのTHAの耐用性は大腿骨コンポーネントには差がなかったが、ソケットは股関節症より劣った。

D. 考察

これまでも、IONに対するTHAでは、ソケットの耐用性が不良との報告がある。股関節症に比べ、患者が若く、活動性が高いため、ソケットのポリエチレンを摩耗して、破綻に至ることが多い。さらに、股関節症の象牙化した臼蓋と比べ、IONの臼蓋の強度が低いことも関連しているものと考えられる。

E. 結論

IONに対するTHAは、ソケットの耐用性が股関節症に対するTHAと比べ、劣る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi S et al: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in

developmental dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg
85A:615-621, 2003

- 2) Kobayashi S et al: Trabecular minimodeling in human iliac bone. Bone 32: 163-9, 2003
- 3) Ohta H, Kobayashi S et al: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty. J Bone Miner Metab 21: 229-233, 2003
- 4) 小林千益ほか：セメント固定人工股関節の臨床成績. New Mook整形外科 13: 232-238, 2003

2. 学会発表

- 1) Kobayashi S et al: Bipolar femoral head replacements are less durable than total hip arthroplasties in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Association of Bone & Joint Surgeons, Paris, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

日本臨牀 62巻 増刊号2 (2004年2月28日発行) 別刷

骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

X. 骨粗鬆症の治療法

薬物療法 併用療法

ビスホスフォネートと活性型ビタミンD₃

小林千益¹ 白木正孝² 高岡邦夫³

X. 骨粗鬆症の治療法

薬物療法 併用療法

ビスホスフォネートと活性型ビタミンD₃A bisphosphonate and vitamin D₃小林千益¹ 白木正孝² 高岡邦夫³Key words : 骨粗鬆症, ビスホスフォネート, ビタミンD₃, 併用療法

はじめに

日常診療では、骨粗鬆症に対し治療薬を併用することが少なくないが、薬剤併用の臨床成績の報告は少ない。臨床データが乏しいので、骨粗鬆症治療ガイドラインでも多剤併用療法を積極的に推奨していない¹⁾。著者らは、併用療法の有効性を調べるために、比較的併用されることが多いビタミン剤である活性型ビタミンD₃とビタミンK₂と、ビスホスフォネート(エチドロネート)の3薬剤について、単剤療法と2剤併用療法による骨粗鬆症治療効果を多施設で共同研究を行った。その結果を紹介し、特にビスホスフォネートと活性型ビタミンD₃の併用について考察を加える。

1. 活性型ビタミンD₃, ビタミンK₂, エチドロネートの薬剤併用に関する多施設共同研究

a. 方法

1 α OHビタミンD₃(1 μ g/日), ビタミンK₂(45mg/日), エチドロネート(200mg/日を2週間投与後10-12週休薬)について、単剤療法と2剤併用療法を検討した。単剤療法群をそれぞれD₃群, K₂群, EHDP群とし、2剤併用療法群とし

て、D₃+K₂群, EHDP+D₃群, EHDP+K₂群を設定した。これら6治療群に、日本骨代謝学会の診断基準²⁾によって診断した原発性骨粗鬆症患者(女性, 平均年齢66歳, 既存骨折ありが46%)を無作為に振り分けた。

薬効を、腰椎骨密度変化率と、新脊椎圧迫骨折発生率で判定した。治療半年, 1年, 2年で、腰椎DXA骨密度変化率と、胸椎・腰椎単純X線像上での新脊椎圧迫骨折発生を調べた。成人病診療研究所独自の治療例と無治療群(control群)を加え、7群間で検討を行った。検討対象は、治療半年時757人, 治療1年時679例で、治療2年時529人であった。尿中デオキシピリジノリン濃度変化率を、治療1, 3, 6, 12カ月で調べた。

薬効の検討に先立ち、患者背景(年齢, 体重, 身長, BMI, 閉経年齢, 治療開始時腰椎骨密度, 既存椎体骨折の有無の7項目)の群間比較を行った。統計には、ANOVA, χ^2 検定を用いた(有意水準5%)。

b. 結果

治療半年, 1年, 2年のいずれの検討対象でも、患者背景に群間の有意差がなかった。

経過観察半年の腰椎骨密度変化率は、control群と比べいずれの治療群でも有意に高く、

¹Seneki Kobayashi: Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine 信州大学医学部整形外科 ²Masataka Shiraki: Research Institute and Practice for Involutional Diseases 成人病診療研究所 ³Kunio Takaoka: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University School of Medicine 大阪市立大学医学部整形外科

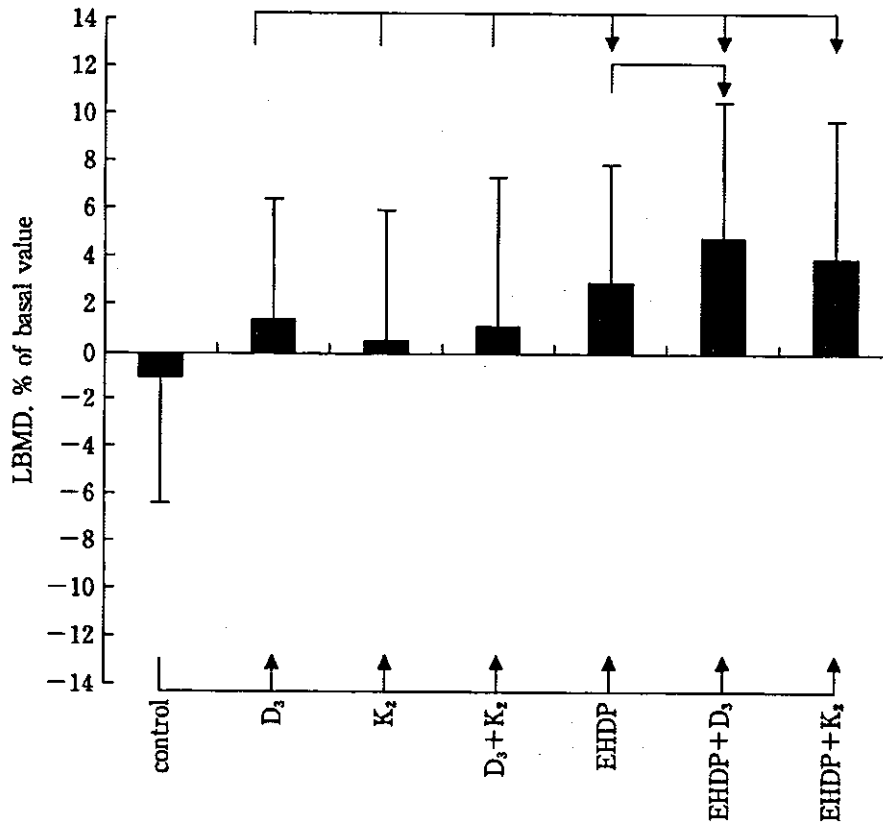


図1 経過観察半年腰椎骨密度 (LBMD) 変化率
矢印：有意差がある小値から大値の方向を示す。

EHDP非使用の3群とEHDP使用の3群間に有意差があり、EHDP群よりEHDP+D₃の方が高値であった(図1)。

経過観察1年の腰椎骨密度変化率は、D₃+K₂群の平均値がマイナスに転じ、control群との比較で有意差がなくなり、各薬剤単独投与群(D₃群とK₂群)より低値となっていた(図2)。EHDP使用の3群は、EHDP非使用の3群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

経過観察2年の骨密度変化率が、control群より有意に高かったのは、D₃群とEHDP使用の3群であった(図3)。EHDP使用の3群は、D₃群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

新規骨折発生率に関して、経過観察1年でcontrol群の10%と有意差があったのはEHDP+K₂群の0%だけであった。経過観察2年では、control群の骨折発生率15%と比べ、D₃+K₂群は30%と有意に高く、EHDP+K₂群は新たな

骨折発生がなく、有意に低値であった。

尿中DPD変化率は各時点でD₃+K₂群が高値を示す傾向にあった。エチドロネートを使用した3治療群では、DPD抑制効果が各時点でみられた。

c. 結果のまとめと考察

活性型ビタミンD₃とビタミンK₂の併用は、治療1年、2年で腰椎骨密度変化率にcontrol群と有意差がなく、2年時の新骨折発生率がcontrol群(15%)の2倍(30%)と有意に高く、不利な併用と考えられた。この併用では各時点で、DPDが増加傾向にあった。高骨代謝回転は、独立した骨折危険因子であることが知られている³⁾。この対象では、D₃+K₂の併用によって骨代謝回転が亢進し、骨折率が高くなったものと考ええる。

エチドロネートと活性型ビタミンD₃の併用は、治療半年の時点でエチドロネート単独投与と比べ骨密度増加率が有意に高く、速やかな骨密度増加効果を得られる点で有利な併用と考え

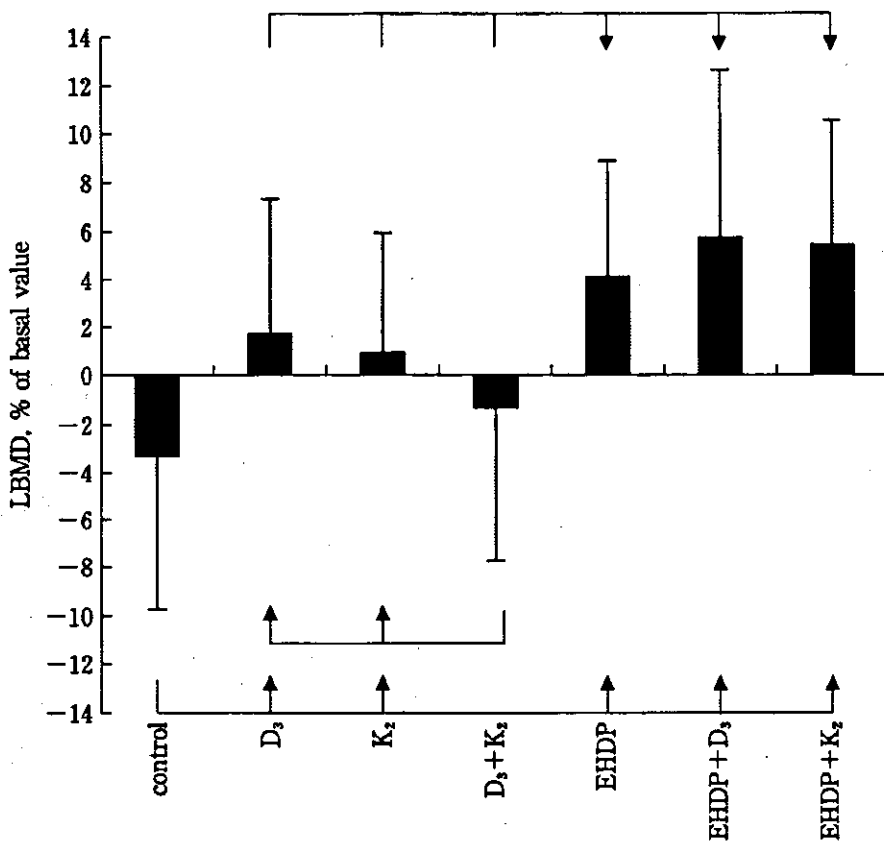


図2 経過観察1年腰椎骨密度(LBM)変化率
矢印：有意差がある小値から大値の方向を示す。

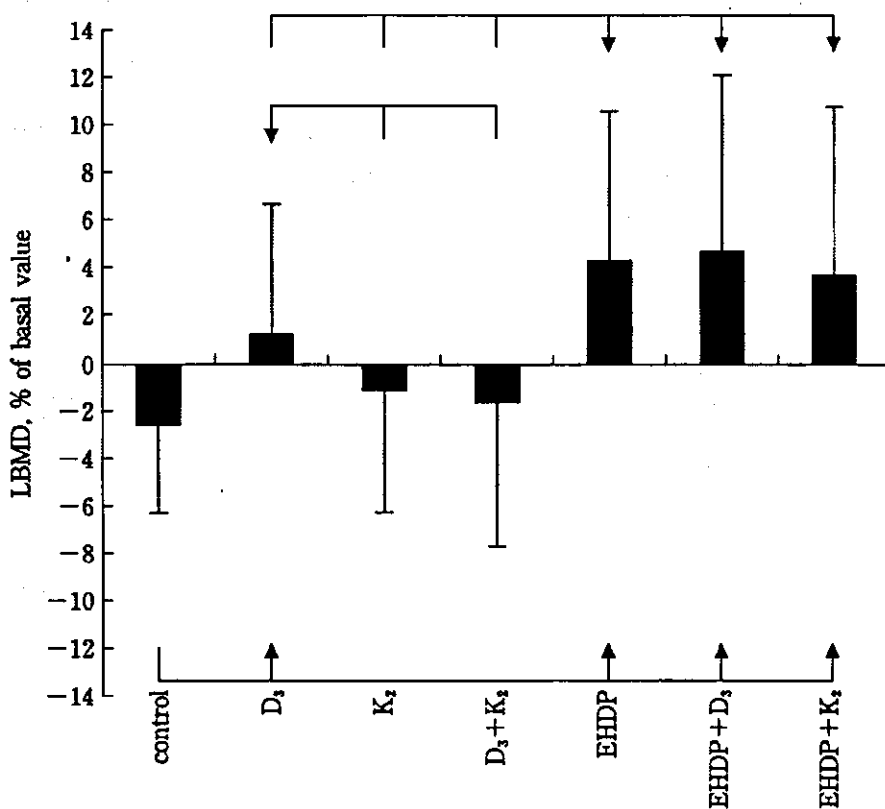


図3 経過観察2年腰椎骨密度(LBM)変化率
矢印：有意差がある小値から大値の方向を示す。

られた。

エチドロネートとビタミン K₂ の併用は、2 年時の新骨折発生率が control 群と比べ低かったのはこの併用群だけであった。骨折予防の点で期待される併用であるが、その基礎的データがなく、現在、高齢卵巣摘出ラットで実験を行っている。

2. ビタミン D₃ 併用の理論的根拠

ビタミン D₃ は脆弱性骨折、特に大腿骨頸部骨折予防に関連する骨の栄養素として知られている。フランスの Chapuy らは、平均年齢 84 歳の歩行可能な女性 3,270 人で、プラセボを対照にビタミン D₃ (cholecalciferol 800 IU) とカルシウム (1.2g) 投与の効果調べ、1 年半の経過観察で、大腿骨頸部骨折発生数を 43% 有意に減少させた⁴⁾。MEDOS 研究の 75 歳以上の大腿骨頸部骨折女性患者 1,634 人と年齢をマッチした対象 3,532 人の後ろ向きアンケート調査では、80 歳以上の人もしくは BMI が 20 kg/m² 以下の人でビタミン D 補充による骨折予防効果を認めた⁵⁾。Tufts 大の研究では、65 歳以上の男性 176 人と女性 213 人を対象に 2 年間のプラセボ対照試験を行い、ビタミン D (cholecalciferol 700 IU) とカルシウム (500mg) 投与による非椎体骨折抑制効果を認めた⁶⁾。したがって、ビタミン D 補充によって高齢者の骨折が予防できる可能性がある。更に、ビスホスフォネート投与は 2 次的に副甲状腺ホルモン分泌を刺激する可能性があり、その是正のためにビタミン D₃ を併用することは理論的に好ましい⁷⁾。

3. エチドロネートと活性型ビタミン D₃ の併用

EHDP+D₃ に関して、Nishikawa らが生後 14 週の卵巣摘出ラットで、骨粗鬆症予防上、相加効果を得た⁷⁾。臨床的には、Masud らが、閉経

後骨粗鬆症に対し、EHDP 単独療法に比べ、EHDP+D₃ で有意に高い腰椎および大腿骨頸部の骨密度増加を得た⁸⁾。中村らは、II 型糖尿病患者の骨量減少に対し、EHDP+D₃ が各薬剤単独投与より骨量増加効果が大きかったと報告している⁹⁾。著者らの研究では、原発性骨粗鬆症に対する治療半年の骨密度増加率が、EHDP 群より EHDP+D₃ 群で高く、この併用は骨密度を速やかに増加させる点で有用であると考えられる。

4. アレンドロネートと活性型ビタミン D₃ の併用

Frediani らは、閉経後骨粗鬆症患者をプラセボ、活性型ビタミン D₃、アレンドロネート、活性型ビタミン D₃+アレンドロネートの 4 群に割り付け、2 年間経過観察した¹⁰⁾。その結果、活性型ビタミン D₃+アレンドロネートの併用群は、プラセボや単剤併用群より骨密度増加に優れていた。アレンドロネートについても、活性型ビタミン D₃ との併用が有用である可能性があり、我が国でもその臨床試験が進行中である。

おわりに

原発性骨粗鬆症に対するビスホスフォネートと活性型ビタミン D₃ の併用について概説した。高齢者のビスホスフォネートによる骨粗鬆症治療時にビタミン D 補充を行うことは理論的に好ましい。著者らが行った臨床研究では、エチドロネートに活性型ビタミン D₃ を併用することでエチドロネート単独投与より速やかに骨密度が増加した。他の報告でも、エチドロネートやアレンドロネートに活性型ビタミン D₃ を併用することでより高い骨密度増加を得ている。しかし、骨粗鬆症治療のゴールである骨折予防に関する併用の有用性については、現在進行中の研究結果が待たれる。

■ 文 献

- 1) 折茂 肇ほか：骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン：2002年度改定版. *Osteoporosis Jpn* 10(4)：637-709, 2002.
- 2) 折茂 肇ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). *Osteoporosis Jpn* 4(4)：65(643)-75(653), 1996.
- 3) Riggs BL, Melton LJ III: Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 17(1)：11-14, 2002.
- 4) Chapuy MC, et al: Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637-1642, 1992.
- 5) Ranstam J, Kanis JA: Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteoporos Int* 5(6)：450-454, 1995.
- 6) Dawson-Hughes B, et al: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337: 670-676, 1997.
- 7) Nishikawa T, et al: Additive effects of combined treatment with etidronate and alfacalcidol on bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats. *Bone* 27(5)：647-654, 2000.
- 8) Masud T, et al: Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 57: 336-349, 1998.
- 9) 中村嘉夫ほか：2型糖尿病に伴う骨密度減少症に対するビタミンD₃、ビタミンK₂、EHDPの単独及び併用療法の長期成績. 第3回ビスフォスフォネートフォーラム抄録集, p31, 2001.
- 10) Frediani B, et al: Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis 2 years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 15(3)：235-244, 1998.

ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎への サイクロオキシゲナーゼ阻害薬投与の影響：骨壊死予防の可能性の検討

堀内 博志、小林 千益（信州大学医学部整形外科）
水野 理介、大橋 俊夫（信州大学医学部第一生理）

我々は、ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎から摘出した骨髄内抵抗血管が、アラキドン酸-サイクロオキシゲナーゼ（COX）カスケードを介して拡張反応を誘起してくることを報告してきた。さらに、メチルプレドニゾン（MPSL）投与家兎にCOX阻害薬（インドメタシン、NS398）を前投与ならびに同時投与することによって、同家兎骨髄内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応が有意に減弱出来ることが判明した。今回、メチルプレドニゾン（MPSL）投与家兎にCOX阻害薬（インドメタシン、NS398）を前投与ならびに同時投与することによって、骨壊死予防効果があるかを検討した。その結果、MPSL投与時にCOX阻害剤（インドメタシン、NS398）を同時投与することで、有意に骨壊死発生率を抑制出来た。

A. 研究目的

生体各組織の局所血流量は、各組織に分布する抵抗血管である細動脈の収縮や拡張によって直接的に調節されていることが知られている。しかしながら骨内微小循環を規定する骨髄内を走行する細動脈ならびに抵抗血管の機能的構築は、全く明らかにされていない。我々は、骨髄内から摘出したヒト、家兎ならびにラット抵抗血管の生理・薬理学的機能構築を解明できる実験系を確立し、興味ある新知見を得てきた¹⁾。その後我々は、MPSL投与家兎における摘出骨髄内抵抗血管の解析を行い、MPSL投与は、家兎骨髄内抵抗血管にアラキドン酸による拡張反応を誘起し、この拡張反応はインドメタシン（非選択的COX阻害薬）およびNS-398（選択的COX2阻害薬）によって抑制されることを明らかにした²⁾。さらにMPSL投与家兎にインドメタシンおよびNS-398の前投与と同時投与を行うことによって、MPSL投与家兎摘出骨髄内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応が有意に抑制されることを報告してきた³⁾。それを踏まえて、今回MPSL単独投与骨壊死モデルにおいて、インドメタシンおよびNS-398の前投与と同時投与を行うことによって、骨壊死が予防可能かを検討した。

B. 研究方法

実験には日本白色家兎（雄、体重～3.0kg）を用い、MPSLを20 mg/kgで3日間連続筋注したMPSL単独投与群 [MPSL (+), n=10]、MPSLに加えインドメタシン10 mg/kgを投与した群 [MPSL+INDO, n=10] ならびにMPSLとNS-398 5mg/kgを投与した群 [MPSL+NS-398, n=5] を設定した（図）。MPSL投与開始後4週で家兎犠牲死して、両大腿骨のH-E標本を作製し、骨壊死を判定した。

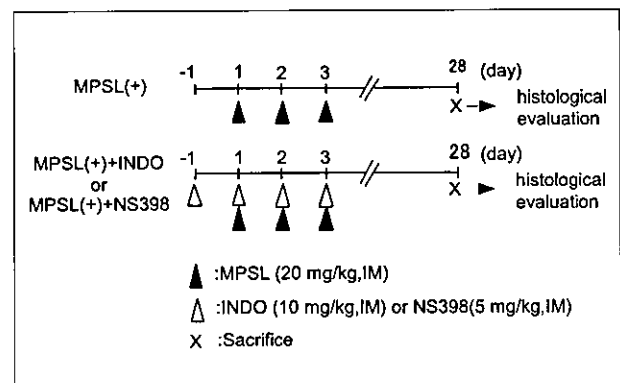


図. MPSL、INDOならびにNS-398の家兎への投与間隔・量。MPSL (▲、20mg/kg) は連続3日間筋肉内投与し、INDO (△、10mg/kg) およびNS-398 (△、5mg/kg) はMPSL投与1日前から連続4日間筋肉内投与した。1回目のMPSL投与から28日後に各群から大腿骨を摘出し組織学的評価を行った。

C. 研究結果

各群ともに骨頭以外の骨幹部及び骨幹端部に散在性に壊死巣が確認された。MPSL単独投与群での骨髓内脂肪細胞のサイズと比較して、MPSL+INDO群およびMPSL+NS-398群における骨髓内脂肪細胞のサイズは小さい傾向にあった。骨髓内毛細血管壁および毛細血管周囲の結合組織の状態は各群間に差はなかった。MPSL単独投与群の大腿骨での骨壊死発生率は15/20 (75%)であったのに対し、MPSL+INDO群で3/20 (15%) ($p<0.01$)、MPSL+NS-398群で3/10 (30%) ($p<0.05$)と有意に骨壊死発生率を抑制出来た(表)。

表

	MPSL	MPSL + INDO	MPSL + NS-398
Number of femurs/ Number of animals	20/10	20/10	10/5
Ratio of bone marrow necrosis	15/20	3/20 **	3/10*

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

D. 考察

我々は、MPSL投与家兎から摘出した骨髓内抵抗血管において、アラキドン酸投与により拡張反応が誘起され、この拡張反応は同家兎から摘出した標本へのインドメタシンおよびNS-398処理によって完全に抑制されることを報告してきた。さらに、MPSL投与家兎へインドメタシンおよびNS-398を同時投与することによっても、MPSL投与時に発生する摘出骨髓内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応を有意に減弱し得ることを報告した。この結果は、MPSL投与時に家兎生体内において発生するアラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジン産生系亢進状態を、あらかじめインドメタシンあるいはNS398をMPSLと同時投与することである程度抑制出来ることを示している。そこで今回、MPSL投与時にあらかじめインドメタシンあるいはNS398を同時投与した場合、骨壊死発生を抑制出来るかを検討した。その結果、MPSL単独投与時に75%発生していた骨壊死をインドメタシンあるいはNS398を同時投与することで、有意に抑制することが可能であった。しかし、MPSL+INDO群、MPSL+NS398群いずれも完全に骨壊死を抑制するには到らなかった。このことは、今回実験に用いたインドメタシンおよびNS-398の投与方法によるものが考えられ、今後より効果的な

投与方法(量・間隔等)の探索が必要であると考えている。また、アラキドン酸-COXカスケード以外の関与についてもさらなる検討が必要と考えている。しかしながら、今回の結果からアラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジン産生系を抑制することで骨壊死を予防出来る可能性が示唆された。

我々はこれまで、独自に確立した抵抗血管灌流標本を用いて骨髓内から摘出したヒト、家兎ならびにラット抵抗血管の生理・薬理的機能構築について検討してきた。その中で、ステロイド単独投与骨壊死モデルの大腿骨骨髓内抵抗血管において、アラキドン酸-COX-拡張性プロスタグランジン産生系亢進状態が発生することを見出した。この事実がどのようなメカニズムでステロイド誘発性骨壊死の発生に関与しているのかは定かではないが、我々は微量な浮腫形成を中心とした骨髓内微小循環環境変化がその病態ではないかとの作業仮説を建てている。しかし、詳細は不明でありさらなる研究が必要であると考えている。

E. 参考文献

- 1) 水野理介ほか：摘出骨細動脈標本の薬物反応評価実験装置の試作と応用。厚生省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会、平成11年度研究報告書 1999 ; 11-15、1999
- 2) 大橋俊夫ほか。ステロイド投与家兎大腿骨壊死症モデルにおける大腿骨骨髓内抵抗血管の機能解析：その総括。厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会、平成11_13年度研究報告書 71-74、2002
- 3) 大橋俊夫ほか。ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎へのサイクロオキシゲナーゼ阻害薬投与の影響：骨髓内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応に対する作用。厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会、平成14年度研究報告書 2003

F. 研究発表

業績(大橋俊夫)

論文発表

- 1) Yashiro, Y., Ohhashi, T. Age-dependent changes in regulatory roles of nitric oxide and prostanoids on

mechanical activity of rabbit arterioles. *Jpn. J. Physiol.*
in press, 2003.

- 2) Momoi, H., Ikomi, F., Ohhashi, T. Estrogen-induced augmentation of endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilation in isolated rat cerebral small arteries. *Jpn. J. Physiol.* 53: 193-203, 2003.
- 3) Tsunemoto, H., Ikomi, F., Ohhashi, T. Flow-mediated release of nitric oxide from lymphatic endothelial cells of pressurized canine thoracic duct. *Jpn. J. Physiol.* 53: 157-163, 2003.
- 4) Hosaka, K., Mizuno, R., Ohhashi, T. Rho-Rho kinase pathway is involved in the regulation of myogenic tone and pump activity in isolated lymph vessels. *Am. J. Physiol.* 284: H2015-H2025, 2003.
- 5) Mizuno, R., Yokoyama, Y., Ono, N., Ikomi, F., Ohhashi, T. Establishment of rat lymphatic endothelial cell line. *Microcirculation* 10: 127-131, 2003
- 6) Kobayashi, M., Tomioka, N., Ushiyama, Y., Ohhashi, T. Arithmetic calculation, deep inspiration or hand grip exercise-mediated pre-operational active palmar sweating responses in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 104: 58-65, 2003.
- 7) Yashiro, Y., Ohhashi, T. Effects of cilostazol, a selective cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor on isolated rabbit spinal arterioles. *Jpn. J. Physiol.* 52: 471-477, 2002.
- 8) Shibata, T., Ikomi, F., Ohhashi, T. Plasma-mediated potentiation in prostanoid-induced contractions in isolated canine jugular veins. *Jpn. J. Physiol.* 52: 441-448, 2002
- 9) Kazama, A., Ikomi, F., Yashiro, Y., Ohhashi, T. Development of pressurized retinal resistance-sized arteriolar preparation with special reference to acetylcholine-induced nitric oxide-mediated vasodilation. *Jpn. J. Physiol.* 52: 285-291, 2002.
- 10) Ikomi, F., Kousai, A., Ono, N., Ohhashi, T. Electrical stimulation-induced α_1 - and α_2 -adrenoceptors-mediated contractions of isolated canine lymph nodes. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 96: 85-92, 2002.

□頭発表

- 1) 堀内博志、水野理介、高岡邦夫、大橋俊夫：骨髄内抵抗血管の機能特性に対するステロイド剤の影響。第18回日本整形外科学会基礎学術集会。平成15年10月16、17日（北九州）

特発性大腿骨頭壊死症に対する 人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究

小林 千益、堀内 博志	(信州大学)
山本 卓明、本村 悟朗、神宮司誠也	(九州大学)
佛淵 孝夫、重松 正森	(佐賀大学)
樋口富士男	(久留米大学)
大園 健二、坂井 孝司	(国立病院大阪医療センター)
菅野 伸彦、高尾 正樹	(大阪大学)
進藤 裕幸、榎本 寛、岡野 邦彦	(長崎大学)
大橋 弘嗣、高岡 邦夫	(大阪市立大学)
久保 俊一、井上 重洋、藤岡 幹浩	(京都府立医科大学)
松本 忠美、杉森 端三	(金沢医科大学)

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）に対する人工股関節置換術（以下THA）の長期耐用性を、他の股関節疾患と比較した。1986-1987年に9施設で行った初回THA617関節を対象とした。手術時年齢は平均61歳で、女性が89%を占めた。診断は股関節症が80%で、IONは3.4%（21関節）を占めた。平均経過観察期間は10年であった。IONのTHAの耐用性は、大腿骨コンポーネントには差がなかったが、ソケットは股関節症より劣った。ソケットの耐用性がIONで劣ることは、さらなる調査研究を要する。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）に対する人工股関節置換術（以下THA）の長期耐用性を、他の股関節疾患と比較した。

B. 研究方法

1986-1987年に9施設で行った初回THA617関節を対象とした。手術時年齢は平均61歳で、女性が89%を占めた。診断は股関節症が80%で、IONは3.4%（21関節）を占めた。平均経過観察期間は10年であった。

（倫理面への配慮）

個人情報管理を徹底し、プライバシーの保護を厳守する。

C. 研究結果

IONのTHAの耐用性は大腿骨コンポーネントには差がなかったが、ソケットは股関節症より劣った。

D. 考察

これまでにも、IONに対するTHAでは、ソケットの耐用性が不良との報告がある。股関節症に比べ、患者が若く、活動性が高いため、ソケットのポリエチレンを摩耗して、破綻に至ることが多い。さらに、股関節症の象牙化した白蓋と比べ、IONの白蓋の強度が低いことも関連しているものと考えられる。

E. 結論

IONに対するTHAは、ソケットの耐用性が股関節症に対するTHAと比べ、劣る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi S et al: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in

developmental dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg
85A:615-621, 2003

- 2) Kobayashi S et al: Trabecular minimodeling in human iliac bone. Bone 32: 163-9, 2003
- 3) Ohta H, Kobayashi S et al: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty. J Bone Miner Metab 21: 229-233, 2003
- 4) 小林千益ほか：セメント固定人工股関節の臨床成績. New Mook整形外科 13: 232- 238, 2003

2. 学会発表

- 1) Kobayashi S et al: Bipolar femoral head replacements are less durable than total hip arthroplasties in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Association of Bone & Joint Surgeons, Paris, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎への サイクロオキシゲナーゼ阻害薬投与の影響： 骨髓内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応に対する作用

大橋 俊夫、水野 理介（信州大学医学部第一生理）
堀内 博志、小林 千益（信州大学医学部整形外科）

我々は、ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎から採取した骨髓内抵抗血管が、アラキドン酸-サイクロオキシゲナーゼ（COX）カスケードを介して拡張反応を誘起してくることを報告してきた。今回は、メチルプレドニゾロン（MPSL）投与家兎にCOX阻害薬を前投与ならびに同時投与することによって、同家兎骨髓内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応が抑制されるかを検討し、さらに骨壊死予防効果があるかを検討した。その結果、COX阻害薬のMPSL投与家兎への投与は、同家兎から摘出した骨髓内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応を有意に減弱することが判明した。また、MPSL投与時にCOX阻害剤（インドメタシン、NS398）を同時投与することで、有意に骨壊死発生率を抑制出来た。

A. 研究目的

生体各組織の局所血流量は、各組織に分布する抵抗血管である細動脈の収縮や拡張によって直接的に調節されていることが知られている。しかしながら骨内微小循環を規定する骨髓内を走行する細動脈ならびに抵抗血管の機能的構築は、全く明らかにされていない。平成11年の本班会議において、我々は、骨髓内から摘出したヒト、家兎ならびにラット抵抗血管の生理・薬理的機能構築を解明できる実験系を確立し、興味ある新知見を得てきた¹⁾。その後我々は、MPSL投与家兎における摘出骨髓内抵抗血管の解析を行い、MPSL投与は、家兎骨髓内抵抗血管にアラキドン酸による拡張反応を誘起し、この拡張反応はインドメタシン（非選択的COX阻害薬）およびNS-398（選択的COX2阻害薬）によって抑制されることを明らかにした。今回は、MPSL投与家兎にインドメタシンおよびNS-398の前投与と同時投与を行うことによって、MPSL投与家兎摘出骨髓内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応が抑制されるかを検討した。さらに、MPSL単独投与骨壊死モデルにおいて、インドメタシンおよびNS-398の前投与と同時投与を行うことによって、骨壊死が予防可能かを検討した。

B. 研究方法

実験には日本白色家兎（雄、体重～3.0kg）を用い、家兎を対照群 [MPSL (-)]、MPSL単独投与群 [MPSL (+)]、MPSLとインドメタシン投与群 [MPSL (+)+INDO] ならびにMPSLとNS-398投与群 [MPSL (+)+NS-398] に設定した。MPSL、INDOならびにNS-398の家兎への投与間隔・量を図1に示す。摘出骨髓内抵抗血管作製方法とその解析方法は、平成11年班会議報

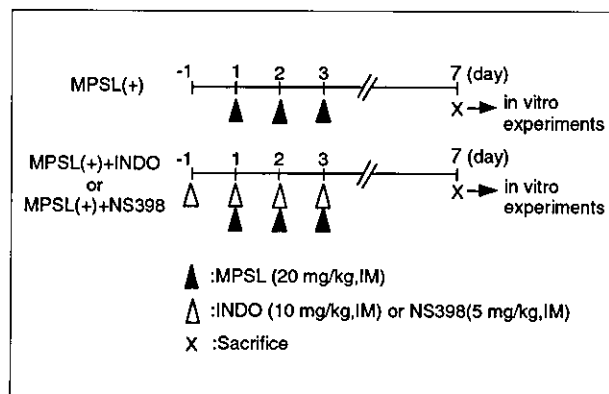


図1. MPSL、INDOならびにNS-398の家兎への投与間隔・量。MPSL（▲、20mg/kg）は連続3日間筋肉内投与し、INDO（△、10mg/kg）およびNS-398（△、5mg/kg）はMPSL投与1日前から連続4日間筋肉内投与した。1回目のMPSL投与から7日後に各群から骨髓内抵抗血管を摘出しin vitroの実験を行った。

告書に準じた¹⁾。ノルエピネフリン ($10^{-6}M$) によって前収縮を負荷した標本に対して、アラキドン酸 (AA, $10^{-8}\sim 10^{-5}M$)、イソカルバサイクリン (ICC, $10^{-8}\sim 10^{-5}M$)、アセチルコリン (ACh, $10^{-8}\sim 10^{-5}M$) およびSNAP ($10^{-8}\sim 10^{-5}M$) を標本外腔側から投与し標本の反応性を検討し、それらの拡張反応量を各群間において比較検討した。組織学的評価は、MPSL投与開始後4週で家兔犠牲死して、両大腿骨のH-E標本を作製し、骨壊死を判定した (図2)。

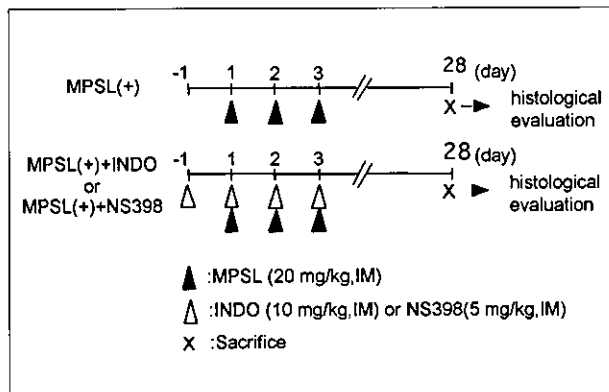


図2. MPSL、INDOならびにNS-398の家兎への投与間隔・量。MPSL (▲、20mg/kg) は連続3日間筋肉内投与し、INDO (△、10mg/kg) およびNS-398 (△、5mg/kg) はMPSL投与1日前から連続4日間筋肉内投与した。1回目のMPSL投与から28日後に各群から大腿骨を摘出し組織学的評価を行った。

C. 研究結果

アラキドン酸は、ノルエピネフリンにて前収縮を負荷したMPSL (+) 群の骨髄内抵抗血管に対して用量依存的な拡張反応を誘起したが、MPSL (-) 群の抵抗血管には拡張反応を誘起しなかった。アラキドン酸は、MPSL (+) +INDO群ならびにMPSL (+) +NS-398群の抵抗血管に対しても拡張反応を誘起したが、その拡張反応量はMPSL (+) 群に比べて有意に小さかった。表1に各群における $10^{-5}M$ アラキドン酸によって得られた抵抗血管の拡張量を示す。

一方、イソカルバサイクリン、アセチルコリンならびにSNAPはノルエピネフリンにて前収縮を負荷した各群の骨髄内抵抗血管において用量依存的な拡張反応を誘起し、その反応量は各群において有意な差はみられなかった (表1)。

組織学的には、各群ともに骨頭以外の骨幹部及び骨幹端部に散在性に壊死巣が確認された。MPSL単独投与群での骨髄内脂肪細胞のサイズと比較して、MPSL+INDO群およびMPSL+NS-398群における骨髄内

脂肪細胞のサイズは小さい傾向にあった。骨髄内毛細血管壁および毛細血管周囲の結合組織の状態は各群間に差はなかった。MPSL単独投与群の大腿骨での骨壊死発生率は15/20 (75%) であったのに対し、MPSL+INDO群で3/20 (15%) ($p<0.01$)、MPSL+NS-398群で3/10 (30%) ($p<0.05$) と有意に骨壊死発生率を抑制出来た (表2)。

表1. MPSL(-)、MPSL(+)、MPSL(+)+INDOならびMPSL(+)+NS-398各群におけるアラキドン酸 (AA, $10^{-5}M$)、イソカルバサイクリン (ICC, $10^{-5}M$)、アセチルコリン (ACh, $10^{-5}M$) とSNAP ($10^{-5}M$) の抵抗血管拡張反応量。
* : $p < 0.05$ from vs MPSL(-)、 : $p < 0.05$ from MPSL(+), NS : not significant from MPSL(-)

	MPSL(-)	MPSL(+)	MPSL(+)+INDO	MPSL(+)+NS-398
n	5	5	5	5
$10^{-5}M$ AA (%)	0.0 ± 0.0	79.5 ± 8.8*	30.3 ± 11.8*†	25.0 ± 2.9*†
$10^{-5}M$ ICC (%)	95.4 ± 2.7	89.2 ± 5.8 ^{NS}	88.1 ± 6.4 ^{NS}	83.3 ± 12.1 ^{NS}
$10^{-5}M$ ACh (%)	63.6 ± 31.6	81.7 ± 9.3 ^{NS}	96.8 ± 1.5 ^{NS}	96.4 ± 12.9 ^{NS}
$10^{-5}M$ SNAP (%)	40.0 ± 8.5	65.1 ± 10.4 ^{NS}	29.6 ± 10.1 ^{NS}	31.2 ± 17.9 ^{NS}

表2

	MPSL	MPSL + INDO	MPSL + NS-398
Number of femurs/ Number of animals	20/10	20/10	10/5
Ratio of bone marrow necrosis	15/20	3/20 **	3/10*

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

D. 考察

今回の実験によって次の事が判明した。1) MPSL投与家兎へのインドメタシンおよびNS-398の投与は、同家兎から摘出した骨髄内抵抗血管のアラキドン酸による血管拡張反応を有意に減弱した。2) MPSL投与家兎へのインドメタシンおよびNS-398の投与は、同家兎から摘出した骨髄内抵抗血管のイソカルバサイクリン、アセチルコリンならびにSNAPによる血管拡張反応に影響を与えなかった。

我々は、MPSL投与家兎から摘出した骨髄内抵抗血管は、アラキドン酸によって拡張反応を誘起し、この拡張反応は同家兎から摘出した標本へのインドメタシンおよびNS-398処理によって完全に抑制されることを報告してきた²⁾。今回の実験によって、MPSL投与家兎へインドメタシンおよびNS-398を投与することによっても、MPSL投与家兎から摘出した骨髄内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応は有意に減弱することが判明した³⁾。従って、本実験はMPSL投与家兎生体内におけるCOX阻害作用が同