

Fig. 5. Immunolocalization of MEPE in osteocytes of iliac bone tissue from a patient with oncogenic hypophosphatemic osteomalacia (OHO; OM1); **A,B** Villanueva bone stain; **C** anti-MEPE antibody; **D** negative control. **B** Higher magnification of the boxed area in **A**. **A** Abundant Villanueva-positive osteoid area is observed. **C** MEPE is expressed by osteocytes within the Villanueva-unstained mineralized bone area (arrowheads) and is not expressed by osteocytes within the osteoid (arrows). Bar, 150 μm in **A**; bar, 40 μm in **B-D**

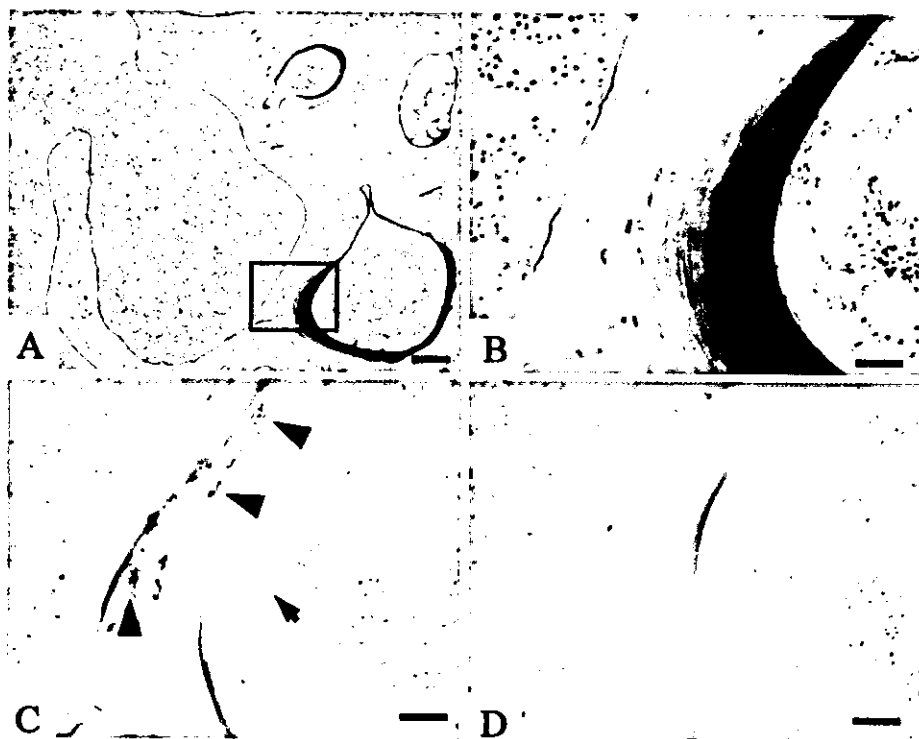


Fig. 6. Immunolocalization of MEPE in osteocytes of iliac bone tissue from a patient with osteoporosis (OP1); **A,B** Villanueva bone stain; **C** anti-MEPE antibody; **D** negative control. **B** Higher magnification of the boxed area in **A**. **A** The Villanueva-positive osteoid area is very small. **C** An osteocyte within the osteoid does not express MEPE (arrow), but osteocytes within mineralized bone express MEPE (arrowheads), as was the case in osteomalacia bone (Fig. 5). Bar, 150 μm in **A**; bar, 40 μm in **B-D**

the Phex (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) protein [40]. MEPE has already been shown immunohistochemically to be expressed by rodent osteocytes, and we also demonstrated here that it is expressed predominantly in

human osteocytes, but not in osteoblasts. These findings raise the possibility that MEPE is one of the specific markers for osteocytes.

We were unable to detect a difference in the distribution of MEPE between OHO and non-OHO bone

Table 2. Number of matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)-positive osteocytes and MEPE positivity in bone tissue of osteomalacia and osteoporosis patients

Patient	Mineralized bone			Osteoid		
	Total OCY	MEPE(+) OCY	Positivity (%)	Total OCY	MEPE(+) OCY	Positivity (%)
OM1	88	66	75.0	52	9	17.3
OM2	223	211	94.6	104	5	4.8
OM3	191	173	90.6	74	3	4.1
OM4	127	114	89.8	83	4	4.8
Mean \pm SD value			87.5 \pm 8.6			7.8 \pm 6.4*
OP1	156	148	94.9	6	0	0
OP2	147	121	96.0	9	1	11.1
OP3	61	58	95.1	6	0	0
OP4	164	156	95.1	12	1	8.3
Mean \pm SD value			95.3 \pm 0.5			4.9 \pm 5.7*

Number of osteocytes is the total value in five examined fields

OCY, number of osteocytes; MEPE(+) OCY, number of MEPE-positive osteocytes; positivity, the ratio of MEPE-positive osteocytes/total osteocytes

Asterisk indicates significant difference between positivity in mineralized bone and in osteoid, calculated by Mann-Whitney *U*-test (**P* < 0.05)

(Table 2), or between osteoporosis and osteomalacia (Figs. 5 and 6, Table 2), so it remains unclear whether MEPE has a direct effect on bone metabolism in patients with osteomalacia. Further investigations are therefore needed to assess the influence of MEPE on bone metabolism in osteomalacia.

In summary, we demonstrated MEPE expression by osteocytes in human bone histologically, using a new rabbit polyclonal anti-rhMEPE antibody. We also investigated MEPE expression in bone from patients with osteomalacia and osteoporosis, and found that it was abundant in osteocytes within mineralized bone in both these diseases.

References

- Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, Econs MJ, Oudet CL (2000) MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 67:54–68
- De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, Manavalan P, Petroziello J, Madden SL, Cho JY, Kumar R, Levine MA, Schiavi SC (2002) Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 17:1102–1110
- Fisher LW, Torchia DA, Fohr B, Young MF, Fedarko NS (2001) Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun* 280:460–465
- Petersen DN, Tkalevic GT, Mansolf AL, Rivera-Gonzalez R, Brown TA (2000) Identification of osteoblast/osteocyte factor 45 (OF45), a bone-specific cDNA encoding an RGD-containing protein that is highly expressed in osteoblasts and osteocytes. *J Biol Chem* 275:36172–36180
- Argiro L, Desbarats M, Glorieux FH, Ecarot B (2001) Mepe, the gene encoding a tumor-secreted protein in oncogenic hypophosphatemic osteomalacia, is expressed in bone. *Genomics* 74:342–351
- Gowen LC, Petersen DN, Mansolf AL, Qi H, Stock JL, Tkalevic GT, Simmons HA, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, McNeish JD, Brown TA (2003) Targeted disruption of the osteoblast/osteocyte factor 45 gene (OF45) results in increased bone formation and bone mass. *J Biol Chem* 278:1998–2007
- Kawai Y, Morimoto S, Sakaguchi K, Yoshino H, Yotsui T, Hirota S, Inohara H, Nakagawa T, Hattori K, Kubo T, Yang J, Fujiwara N, Ogihara T (2001) Oncogenic osteomalacia secondary to nasal tumor with decreased urinary excretion of cAMP. *J Bone Miner Metab* 19:61–64
- Derckx P, Nigg AL, Bosman FT, Birkenhager-Frenkel DH, Houtsmuller AB, Pols HA, van Leeuwen JP (1998) Immunolocalization and quantification of noncollagenous bone matrix proteins in methylmethacrylate-embedded adult human bone in combination with histomorphometry. *Bone* 22:367–373
- Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ (1994) Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 55:287–299
- Nijweide PJ, Burger EH, Klein-Nulend J (2002) The osteocyte. In: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G (eds) *Principles of Bone Biology*, 2nd edn. Academic, San Diego, pp 93–107
- Fisher LW, Hawkins GR, Tuross N, Termine JD (1987) Purification and partial characterization of small proteoglycans I and II, bone sialoproteins I and II, and osteonectin from the mineral compartment of developing human bone. *J Biol Chem* 262:9702–9708
- Franzen A, Heinegard D (1985) Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J* 232:715–724
- Mark MP, Butler WT, Prince CW, Finkelman RD, Ruch JV (1988) Developmental expression of 44-kDa bone phosphoprotein (osteopontin) and bone gamma-carboxyglutamic acid (Gla)-containing protein (osteocalcin) in calcifying tissues of rat. *Differentiation* 37:123–136
- Mark MP, Prince CW, Oosawa T, Gay S, Bronckers AL, Butler WT (1987) Immunohistochemical demonstration of a 44-KD phosphoprotein in developing rat bones. *J Histochem Cytochem* 35:707–715
- Prince CW, Oosawa T, Butler WT, Tomana M, Bhowan AS, Bhowan M, Schrohenloher RE (1987) Isolation, characterization, and biosynthesis of a phosphorylated glycoprotein from rat bone. *J Biol Chem* 262:2900–2907
- Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW (1990) cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN). *Genomics* 7:491–502

17. Boivin G, Morel G, Lian JB, Anthoine-Terrier C, Dubois PM, Meunier PJ (1990) Localization of endogenous osteocalcin in neonatal rat bone and its absence in articular cartilage: effect of warfarin treatment. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 417:505-512
18. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM (1975) Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3925-3929
19. Ohta T, Mori M, Ogawa K, Matsuyama T, Ishii S (1989) Immunocytochemical localization of BGP in human bones in various developmental stages and pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 415:459-466
20. Chen J, Zhang Q, McCulloch CA, Sodek J (1991) Immunohistochemical localization of bone sialoprotein in foetal porcine bone tissues: comparisons with secreted phosphoprotein 1 (SPP-1, osteopontin) and SPARC (osteonectin). *Histochem J* 23:281-289
21. Chen JK, Shapiro HS, Wrana JL, Reimers S, Heersche JN, Sodek J (1991) Localization of bone sialoprotein (BSP) expression to sites of mineralized tissue formation in fetal rat tissues by in situ hybridization. *Matrix* 11:133-143
22. Oldberg A, Franzen A, Heinegard D (1988) The primary structure of a cell-binding bone sialoprotein. *J Biol Chem* 263:19430-19432
23. Bianco P, Fisher LW, Young MF, Termine JD, Robey PG (1990) Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues. *J Histochem Cytochem* 38:1549-1563
24. Ibaraki K, Termine JD, Whitson SW, Young MF (1992) Bone matrix mRNA expression in differentiating fetal bovine osteoblasts. *J Bone Miner Res* 7:743-754
25. Ingram RT, Clarke BL, Fisher LW, Fitzpatrick LA (1993) Distribution of noncollagenous proteins in the matrix of adult human bone: evidence of anatomic and functional heterogeneity. *J Bone Miner Res* 8:1019-1029
26. Jundt G, Berghauer KH, Termine JD, Schulz A (1987) Osteonectin—a differentiation marker of bone cells. *Cell Tissue Res* 248:409-415
27. D'Souza RN, Cavender A, Sunavala G, Alvarez J, Ohshima T, Kulkarni AB, MacDougall M (1997) Gene expression patterns of murine dentin matrix protein 1 (Dmp1) and dentin sialophosphoprotein (DSPP) suggest distinct developmental functions in vivo. *J Bone Miner Res* 12:2040-2049
28. MacDougall M, Gu TT, Luan X, Simmons D, Chen J (1998) Identification of a novel isoform of mouse dentin matrix protein 1: spatial expression in mineralized tissues. *J Bone Miner Res* 13:422-431
29. Toyosawa S, Shintani S, Fujiwara T, Ooshima T, Sato A, Ijuhin N, Komori T (2001) Dentin matrix protein 1 is predominantly expressed in chicken and rat osteocytes but not in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 16:2017-2026
30. Robey PG (1996) Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. *Connect Tissue Res* 35:131-136
31. Aarden EM, Nijweide PJ, van der Plas A, Alblas MJ, Mackie EJ, Horton MA, Helfrich MH (1996) Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro. *Bone* 18:305-313
32. Delany AM, Amling M, Priemel M, Howe C, Baron R, Canalis E (2000) Osteopenia and decreased bone formation in osteonectin-deficient mice. *J Clin Invest* 105:915-923
33. Ducey P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G (1996) Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 382:448-452
34. Rittling SR, Matsumoto HN, McKee MD, Nanci A, An XR, Novick KE, Kowalski AJ, Noda M, Denhardt DT (1998) Mice lacking osteopontin show normal development and bone structure but display altered osteoclast formation in vitro. *J Bone Miner Res* 13:1101-1111
35. Xu T, Bianco P, Fisher LW, Longenecker G, Smith E, Goldstein S, Bonadio J, Boskey A, Heegaard AM, Sommer B, Satomura K, Dominguez P, Zhao C, Kulkarni AB, Robey PG, Young MF (1998) Targeted disruption of the biglycan gene leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *Nat Genet* 20:78-82
36. Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, Noda M (1999) Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:8156-8160
37. Nijweide PJ, Mulder RJ (1986) Identification of osteocytes in osteoblast-like cell cultures using a monoclonal antibody specifically directed against osteocytes. *Histochemistry* 84:342-347
38. Nijweide PJ, van der Plas A, Olthoff AA (1988) Osteoblastic differentiation. *Ciba Found Symp* 136:61-77
39. Bruder SP, Caplan AI (1990) Terminal differentiation of osteogenic cells in the embryonic chick tibia is revealed by a monoclonal antibody against osteocytes. *Bone* 11:189-198
40. Westbroek I, De Rooij KE, Nijweide PJ (2002) Osteocyte-specific monoclonal antibody MAb OB7.3 is directed against Phex protein. *J Bone Miner Res* 17:845-853

特集：ビスホスホネート製剤の最新情報

7. 続発性骨粗鬆症の予防と治療

2) リウマチ患者に続発する骨粗鬆症

Hashimoto Jun
橋本 淳

特集

ビスホスホネート製剤の最新情報

7. 続発性骨粗鬆症の予防と治療

2) リウマチ患者に続発する骨粗鬆症

Hashimoto Jun

橋本 淳*

*大阪大学医学部整形外科

はじめに

骨粗鬆症に伴う椎体や大腿骨近位部の骨折がQOLを下げることは、広く認知されてきている。関節リウマチ(RA)でも二次性骨粗鬆症が生ずることが知られ、特に重症病型では強い骨粗鬆症を来し、その結果生ずる種々の骨折は、RA患者の身体機能を低下させる要因の1つとなっている。したがって、RA患者の治療を行う上で炎症のコントロール、関節破壊の抑制、破壊関節の機能回復に加えて、骨折に伴う機能障害の予防と治療も同時に必要である。RAにみられる二次性骨粗鬆症では、全身性骨粗鬆症と傍関節性骨粗鬆症が重なりながら、全身いたる部位の骨折のリスクも増加する。骨折部位の多様性という点で、RAに伴う骨粗鬆症はその臨床像が原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症とは大きく異なる。しかるに、この点に関して一般的な理解はまだ十分とは言えず、原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症でみられる臨床所見の範疇での理解に基づく、椎体や大腿骨頸部骨折のみに注目した解析も多い。RAの二次性骨粗鬆症の最終像である骨折がどのようなものであるかの理解が不足していると、RA患者のQOL維持を目指した骨粗鬆症の予防や治療を考える上で、回り道となる危険がある。

そこで本稿では、RA患者に続発する骨粗鬆症の治療を考える上での基本情報として、RA骨粗鬆症の最終症状である骨折の臨床像も含めて概説する。

RA患者にみられる骨病変

RA患者でみられる骨病変は、3つの様式に分類して把握すると理解しやすい¹⁾。傍関節性骨粗鬆症、全身性骨粗鬆症と、炎症を持続している関節にみられるpannusによる骨破壊である。さらに、若年性RAのように成長軟骨が残存している場合には成長軟骨障害も来し^{2,3)}、これを含めて4つの様式として把握できる。

傍関節性骨粗鬆症とpannusによる骨破壊は、関節の破壊・変形、関節機能障害に深く関与し、炎症性サイトカインの関与が強い病変である。全身性骨粗鬆症は、傍関節性骨粗鬆症と重なりながら、全身いたるところの骨脆弱性骨折を来し、運動機能障害の原因となる。全身性骨粗鬆症は、運動機能障害に伴う廃用性骨粗鬆症とステロイド使用の影響^{4,5)}に加え、重症病型にみられる疾患特異的な影響⁶⁾の関与も考えられる。成長軟骨障害は、関節の内外反変形、関節変形やそれに伴う可動域制限の原因となる。

RAにみられる二次性骨粗鬆症は、このような疾患に伴う骨病変の病態の1つとしてとらえられる。

RA患者がどのような骨折で機能障害に至るか

RA患者にみられる骨折は、臨床的に大きく分けて日常生活動作で生ずる骨脆弱性骨折や軽微な外傷に伴う骨折、関節破壊に関連する骨折、手術操作に伴う骨折、術後の骨折と4つに分けてとらえると理解しやすい。いずれをとっても、骨折の治癒に至るまでの安静

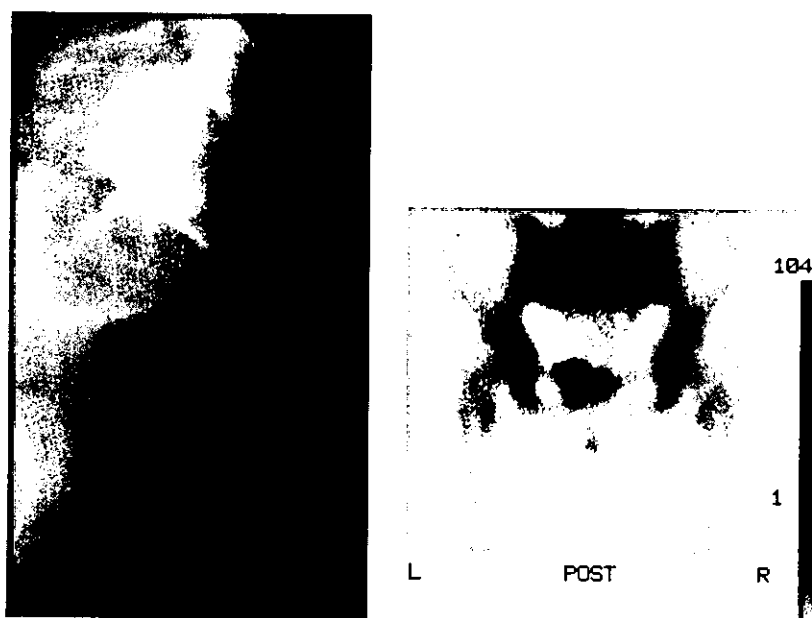


図1 RA(55歳, 女性)

罹病期間4年, 多関節破壊型, class III, prednisolone 10 mg/day服用中。誘因なく臀部痛出現, つかまり歩きの状態となった。疼痛出現4週後のX線像上, 確認困難であるが, 仙骨に骨折線。疼痛出現10週後の骨シンチグラフィ上, 仙骨骨折に特徴的なH型の集積と併発した左恥骨体部の骨折部の集積増加を認める。

に伴う運動機能障害の進行や, 残存変形に伴う機能障害をもたらす結果となる。また, いずれも骨の脆弱性を基盤としているが, それに加えて軽微な外傷, 関節変形に伴う一部の骨への応力集中, 手術操作に伴う外力, 手術後の急速な歩行量増加などの要因が加わり生ずる。

特別な外力なく骨強度が脆弱なゆえに日常生活の生理的なストレスのみで生ずる骨折は, 骨脆弱性骨折: insufficiency fractureと呼ばれる。この骨脆弱性骨折: insufficiency fractureは, Pentecostらが1964年に正常強度の骨に生ずるfatigue fractureとともにstress fractureの1つとして定義し, また腫瘍性病変による脆弱骨に生ずるpathologic fractureと区別して語彙を用いる必要性を提唱している⁷⁾。RAでは, このような転倒などの外力もなく起こる骨脆弱性骨折が多く⁸⁻¹¹⁾, RAに伴う骨折を考える上で, 骨脆弱性骨折が起こりやすいことの認識は重要である。

図1は, 骨脆弱性骨折として頻度の高い仙骨骨折の例である。臀部の疼痛で歩行困難となった例であるが, 仙骨, 腸骨の局所圧痛と典型的な骨シンチグラフィ上のH型の集積増加¹²⁾で診断できるが, 単純X線像では骨折線をとらえることは不可能である。図2も骨脆弱性骨折として頻度の高い恥骨の骨折である。単純X線像上とらえることは不可能である恥骨上枝の骨折も,

MRIではinsufficiency fractureの典型的な像として, 容易にとらえることが可能である。このように, 骨脆弱性骨折は特別な外力なく生じているがゆえに骨折部のずれがなく, X線像は診断上無力であることが多い。鑑別診断の1つとして疑った上での注意深い診察と適切な画像検査が必要である。

関節破壊に関連する骨折としては, 関節破壊の一因となる関節面の陥凹と, 関節破壊に伴う変形の結果生ずる骨折が挙げられる。図3は, 関節面の陥凹骨折と外反した膝関節の遠位に, 外反ストレスによる脛腓骨の骨幹部骨折を生じた例である。図4は足関節, 距骨下関節の外反変形に伴い, 腓骨外果骨折を生じた例である。図4のような関節近傍の骨折は, 関節炎の増悪として扱われ, 骨折の診断に至らないことも多い。いずれも一時的な局所安静が早期治癒に必要であり, 的確な骨折の診断が必要である。

手術操作に伴う骨折は, 人工関節置換術などの手術の合併症として起こるもので, 通常安静により骨癒合が得られるので, 最終的には人工関節置換術による利益を得られるが, リハビリテーションの遅れをもたらす。

術後の骨折は, 図2の症例のように下肢の人工関節置換術により急速な歩行能力の回復が得られたことにより, 下肢や骨盤の脆弱性骨折を起こすもので, 特に

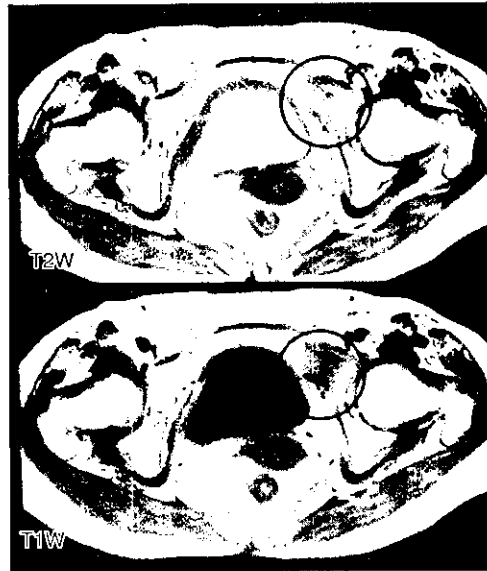


図2 RA(77歳, 女性)

多関節破壊型, class III, 罹病期間6年, prednisolone 10 mg/day服用中。
 両側人工関節置換術(TKA)後, 長距離歩行が可能となった。TKA後8カ月時, 左股部痛出現し, 1週後より歩行困難となった。疼痛出現2週後X線像では骨折線は確認困難であるが, 同時期のMRIでは左恥骨上枝にinsufficiency fractureを示すT1, T2-weighted imagesでの低信号域を認める。

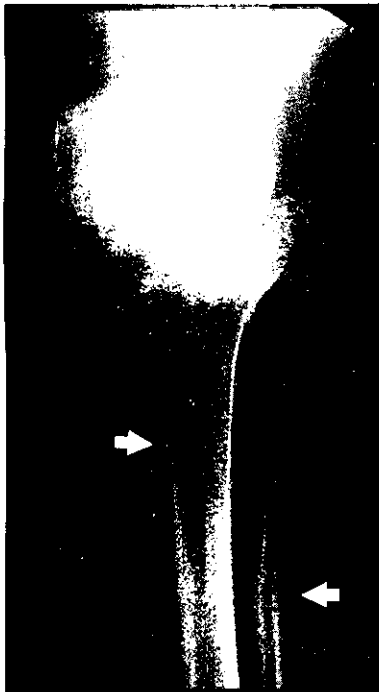


図3 RA(73歳, 女性)

多関節破壊型, class III, 脛骨外側関節面の圧潰と外反膝に伴う脛腓骨骨幹部の骨折を認める(矢印)。



図4 RA(65歳, 女性)

多関節破壊型, class II, 後足部の外反により腓骨外果骨折を起こした。

歩行能力が長期に障害されていた例でみられる。

●●●
 ●RA患者ではどのような部位に
 ●骨折が多いか

RA患者にみられる骨折を, 大腿骨頸部や椎体骨折以外も含めて調査した報告は極めて少ないが, 全身の

る¹³⁾。またMagaroらは全身性の骨粗鬆症はステロイド剤、不動化、年齢、閉経、活動性の低下が因子となり生ずることを報告している¹⁷⁾。このように、運動機能障害が強く不動性骨減少を来しやすい重症型RAでは、骨密度が低いといえる。ShibuyaらもOchiの分類でみたRAの重症病型、lean body massの低値、長い罹病期間が全身性骨粗鬆症の危険因子になることを報告している¹⁸⁾。また、手と足のX線像上、関節破壊が強いRA患者の方が全身性骨粗鬆症が強いことも報告されている¹⁹⁾。評価方法や評価項目の差により報告による差はあるが、重症で運動機能障害の強い例で全身性の骨粗鬆症が多いことは共通した結果である。また、前述したわれわれの骨折の検討でも、骨折発生に関与する因子はステロイドの使用量と身体機能であった。

これらのことを総合すると、RA患者に特異的な危険因子としては重症型、運動機能の低下例、ステロイド使用例の3点が重要と考えられる。

●●● ●●●RA患者でみられる骨粗鬆症の評価として ●●●どの部位の骨密度測定が必要か

原発性骨粗鬆症では、腰椎と大腿骨近位部の骨密度測定が基本となっているが、前述したように骨折が椎体と大腿骨頸部に限局しない点より、この2部位の測定での評価が十分と考えることは困難である。全身様々な部位に骨折を来す骨粗鬆症であるので、多部位の測定が望まれる。

この点を踏まえ、末梢骨(脛骨遠位、橈骨遠位)と中枢骨の骨密度減少の違いを最近われわれは検討した。罹病期間が7年以上で、活性型ビタミンD製剤のみ服用中のRA患者51名の骨密度の変化を縦断的に調査した結果、腰椎、大腿骨骨密度に比べ、橈骨遠位、脛骨遠位の骨密度の方が減少速度が速く、また腰椎、大腿骨と末梢骨骨密度の変化率には相関がないことが明らかとなった。さらに、ステロイドの骨密度への影響は関節近傍の海綿骨には維持的に作用し、腰椎では骨密度減少をもたらすという、部位による差も明らかとなった。

このような点から、骨密度測定は末梢骨と中枢骨の骨減少は別の動きをしており、一方で他方の測定の代用にすることは不可能である。それゆえ、RAでは末梢骨と中枢骨両者の測定が必要であるが、しかし、いずれの部位を測定するに当たっても、経過とともに関節破壊や変形により同一関心領域：ROI(region of inter-

est)の設定が困難になること、関節の可動域制限や疼痛により同じ測定姿勢がとれなくなることなど、長期的・経時的な評価は必ずしも容易ではない。この傾向は、骨粗鬆症の評価と治療が必要な重症病型RAの患者に強い。初めはできる限り多くの複数部位、複数方法で評価を始め、その後患者の状況に合わせ正確な評価が可能な方法を継続して行うことが、長期的経過をみる上では必要である。

●●● ●●●どのような治療が現在可能か

治療に関しては、運動機能低下を最小限にとどめるべく、まずRAの病勢コントロールが必須である。次に一般的な留意点としては、栄養学的な治療(CaあるいはビタミンDの補充)、ステロイドの減量、歩行能力低下への早い対応(リハビリテーション、手術適応の判断)の3点が挙げられる。

RA患者では、血清Caが低めであることが報告されており²⁰⁾、またステロイド投与による腸管からのCa吸収率低下作用への対応として、栄養学的なCaの補充やビタミンDの投与が従来行われてきている。しかし、この方法でRAに伴う骨粗鬆症が予防できたとする報告はなく、骨粗鬆症の予防的治療として十分なものではない。

第2点目のステロイドに関しては、Laanらの罹病早期のRA患者でのprednisoloneの腰椎骨密度への影響の検討では、7.5 mg/dayでも減少がみられ、prednisolone投与の中止により回復性があることを示している²¹⁾。したがって、運動機能低下に影響しない範囲でのprednisoloneの投与量減量を模索することには、常に留意が必要である。

第3点目の歩行能力低下への早い対応として、炎症性の疼痛から関節構造破綻に伴う物理的な疼痛主体になってきた場合は、タイミングよく手術適応を判断して歩行能が強く障害された状況が長期化しないようにする必要がある。これはEBMとなるデータの得られにくい点であるが、RA患者の治療上、重要である。

早期のRA患者では、運動療法を行うことで骨密度減少を少なくできることの報告がされており^{22,23)}、運動機能維持を図ることは重要である。この運動機能維持自体がRA患者の治療目的であるので、運動療法、薬物療法、手術療法いずれも的確な方法で行うことが重要である。最近、生物学的製剤によるRA治療が可能となり、強力なRAの病勢のコントロールも可能となっ

てきた。このような治療により、RAに伴う骨粗鬆症自体も抑制されることが期待されている。一方、骨粗鬆症治療薬としてRAを対象としてalendronateでの検討がなされ、bisphosphonateの有用性が確認されてきている。Yilmazらは、罹病期間平均8年強、methotrexate 7.5 mg/week, prednisolone 7.5 mg/dayで治療中のRA患者44名でのCa剤と、alendronateとCa剤併用の比較を6カ月行い、L1-4腰椎、L2腰椎の骨密度はalendronate群で有意に増加したと報告しているが²⁴⁾、閉経後骨粗鬆症患者での腰椎骨密度増加率に比較して増加率が悪いこと、大腿骨の骨密度の有意な増加は確認されなかったなど、RAでの骨粗鬆症治療の難しさを考えさせる結果である。

●●● ●おわりに

RAに伴う二次性骨粗鬆症では、全身の様々な部位に骨折を来すことと、X線像上とらえにくい骨脆弱性骨折の様式をとることが多いので、原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症とは異なる臨床像を呈する。骨脆弱性は運動機能障害の強い重症型RAやステロイド使用例に強く、このようなRA患者の運動機能維持、QOL維持のためには、RAに対する薬物療法、理学療法、手術療法と同時に、骨折の的確な診断・治療と、骨折防止のための早期からの骨密度評価と骨粗鬆症の予防的治療が重要である。

●●● ●文 献

- 1) Sambrook, P. N. : The skeleton in rheumatoid arthritis : common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J. Rheumatol.* **27**(11) : 2541-2542, 2000
- 2) Simon, S., Whiffen, J. and Shapiro, F. : Leg-length discrepancies in monoarticular and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Bone Joint Surg. Am.* **63**(2) : 209-215, 1981
- 3) Takahi, K., Hashimoto, J., Hayashida, K. et al. : Early closure of growth plate causes poor growth of long bones in collagen-induced arthritis rats. *J. Musculoskel. Neuron. Interact.* **2**(4) : 344-351, 2002
- 4) Sambrook, P. N., Eisman, J. A., Champion, G. D. et al. : Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **30**(7) : 721-728, 1987
- 5) Gough, A. K., Lilley, J., Eyre, S. et al. : Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* **344**(8914) : 23-27, 1994
- 6) Toritsuka, Y., Nakamura, N., Lee, S. B. et al. : Osteoclastogenesis in iliac bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **24**(9) : 1690-1696, 1997
- 7) Pentecost, R. L., Murray, R. A. and Brindley, H. H. : Fatigue, insufficiency, and pathologic fractures. *JAMA* **187** : 1001-1004, 1964
- 8) Alonso-Bartolome, P., Martinez-Taboada, V. M., Blanco, R. et al. : Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin. Arthritis Rheum.* **28**(6) : 413-420, 1999
- 9) Fam, A. G., Shuckett, R., McGillivray, D. C. et al. : Stress fractures in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **10**(5) : 722-726, 1983
- 10) Young, A., Kinsella, P. and Boland, P. : Stress fractures of the lower limb in patients with rheumatoid arthritis. *J. Bone Joint Surg. Br.* **63-B**(2) : 239-243, 1981
- 11) West, S. G., Troutner, J. L., Baker, M. R. et al. : Sacral insufficiency fractures in rheumatoid arthritis. *Spine* **19**(18) : 2117-2121, 1994
- 12) Jones, D. N. and Wycherley, A. G. : Bone scan demonstration of progression of sacral insufficiency stress fracture. *Australas Radiol.* **38**(2) : 148-150, 1994
- 13) Hooymans, J. R., Melton, L. J. 3rd, Nelson, A. M. et al. : Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum.* **27**(12) : 1353-1361, 1984
- 14) Michel, B. A., Bloch, D. A., Wolfe, F. et al. : Fractures in rheumatoid arthritis : an evaluation of associated risk factors. *J. Rheumatol.* **20**(10) : 1666-1669, 1993
- 15) Ochi, T., Iwase, R., Yonemasu, K. et al. : Natural course of joint destruction and fluctuation of serum C1q levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **31**(1) : 37-43, 1988
- 16) Sambrook, P. N., Eisman, J. A., Champion, G. D. et al. : Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **30**(7) : 721-728, 1987
- 17) Magaro, M., Tricerri, A., Piane, D. et al. : Generalized osteoporosis in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* **11**(2) : 73-76, 1991
- 18) Shibuya, K., Hagino, H., Morio, Y. et al. : Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* **21**(2) : 150-158, 2002
- 19) Forsblad D'Elia, H., Larsen, A., Waltbrand, E. et al. : Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.* **62**(7) : 617-623, 2003
- 20) Scott, D. L., Farr, M., Hawkins, C. F. et al. : Serum calcium levels in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **40**(6) : 580-583, 1981
- 21) Laan, R. F., van Riel, P. L., van de Putte, L. B. et al. : Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* **119**(10) : 963-968, 1993
- 22) Hakkinen, A., Sokka, T., Kautiainen, H. et al. : Sus-

- tained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis : a 5 year follow up. *Ann. Rheum. Dis.* **63**(8) : 910-916, 2004
- 23) de Jong, Z., Munneke, M., Lems, W. F. et al. : Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise : results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* **50**(4) : 1066-1076, 2004
- 24) Yilmaz, L., Ozoran, K., Gunduz, O. H. et al. : Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol. Int.* **20**(2) : 65-69, 2001

骨粗鬆症治療

別刷

TNF- α

小池達也

KOIKE Tatsuya

(大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学)



はじめに

Tumor necrosis factor (TNF)が、はじめて論文に登場したのは今から30年ほど前のことで、名前が示すとおり、*in vivo*における腫瘍壊死誘導物質として同定された。その後、リンパ球が産生する細胞障害性因子として知られていたlymphotoxin (LT)と蛋白一次構造に高い類似性があることや共通のレセプターを介して作用発現すること、さらに染色体上で遺伝子が近接することから、発生学的に同一の遺伝子から進化したと考えられるに至った。そこで、TNFをTNF- α とし、LTをTNF- β とするように名称が統一された。TNF- α がマクロファージや繊維芽細胞から、TNF- β がリンパ球から産生されるという違いはあるが、その生物活性はほぼ同じである。

その後、これらのサイトカインと類似の構造と機能を有する物質がつぎつぎと同定され、現在ではTNFスーパーファミリーとして、19種類以上が知られている。発見の経緯から、TNF関連の臨床応用で最も期待されたことは、TNFの抗癌剤としての利用である。しかし、TNFの腫瘍細胞に対する障害性は、正常細胞に対しても認められ、生体に投与した際には副作用が前面に出てしまい、臨床

応用は困難であった。悪性腫瘍の末期状態である悪液質の原因物質がTNFであることから、この結果は容易に想像できる。現在では、同じくTNFスーパーファミリーの1つであり、腫瘍細胞にのみ障害性を示すTRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand, 別名Apo2L)に抗癌剤としての期待がかかっている。

一方、TNFの作用を阻害することを目的とした抗TNF療法は、炎症性疾患の治療において劇的な効果を示し、関節リウマチ (RA) やクローン病 (CD) 治療の歴史に新しいページを開いた。

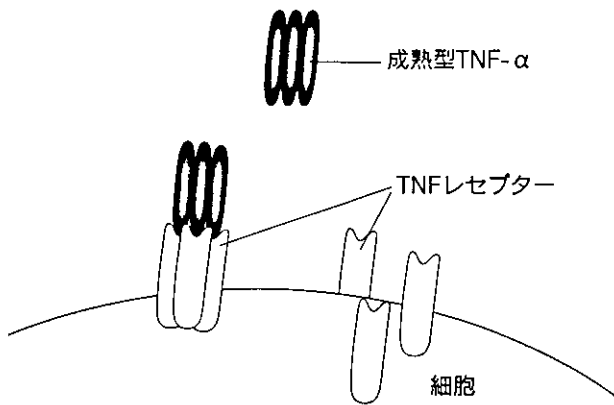


TNF-TNFR (receptor) 系

TNF- α はさまざまな細胞 (マクロファージ, 単球, T細胞, B細胞) で産生され、26 kDaの膜蛋白として存在する。これが炎症などの刺激を受け、メタロプロテアーゼにより細胞外ドメインが分離され、17 kDaの成熟型可溶性TNF- α として細胞外環境に放出される。成熟型TNF- α は常に三量体の形をとり、レセプター結合部位は隣接する二つの鎖のあいだに形成される溝として存在するため、1つのTNF- α 三量体は3カ所のレセプター結合部位を有する。1つのレセプターと結合してもシグナルは伝達されず、2つあるいは3つのレセプターと結合する必要がある (図①では3つのレセプターと結合している)。レセプターには、55 kDa (TNFR1) と75 kDa (TNFR2) の2種類があり、TNF- α もTNF- β もどちらにも結合する (図②)。レセプターの細胞外ドメインは相同性が高いが、

■ 関連語 ■

- ・ 炎症性サイトカイン
- ・ 関節リウマチ
- ・ 抗TNF療法



図① TNFとレセプター

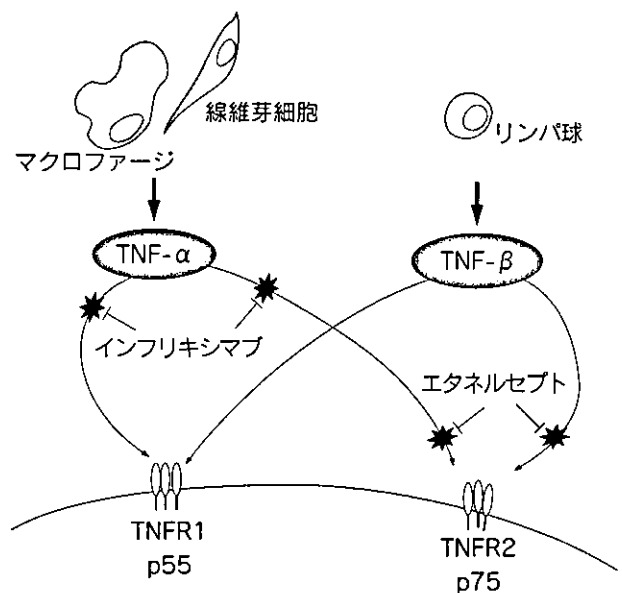
成熟型可溶性TNF- α は、膜蛋白として生成されたTNF- α がプロテアーゼにより分離され、細胞外に放出される。細胞外では三量体として存在し、2~3個のレセプターと結合する。

シグナル伝達を担う細胞内ドメインは両者で異なり、機能の差につながっている。

TNFがTNFR1に結合すると、図③に示すように、TNFレセプターファミリーに特徴的な「死のドメイン」を介してアポトーシスが誘導される。同様にTNFレセプターファミリーに共通のシグナル伝達因子であるTNF receptor associated factors (TRAFs)のうち、TRAF2を介するシグナルは分化誘導につながり、アポトーシスには抑制的に作用する。TNFスーパーファミリーの一員で、破骨細胞の分化活性因子として同定されたRANK (receptor activator of nuclear factor- κ B)-RANKL (RANK ligand)系では、TRAF2やTRAF6を含んだ複数のTRAFを介して、破骨細胞の分化および活性化が制御されている。破骨細胞の分化にはTRAF2が、活性化にはTRAF6が重要であるが、炎症性サイトカインのもう一方の雄であるインターロイキン-1(IL-1)はTRAF6を介するシグナル伝達をおこなう。TNF- α がTRAF2を、IL-1がTRAF6を介するシグナル伝達をおこなうなら、両者が存在する炎症の場では破骨細胞の分化も活性化も促進可能であり、RAに伴う骨破壊を考えるうえで興味深い。

抗TNF- α 療法

生理的条件下では、TNFはマクロファージや好中球を

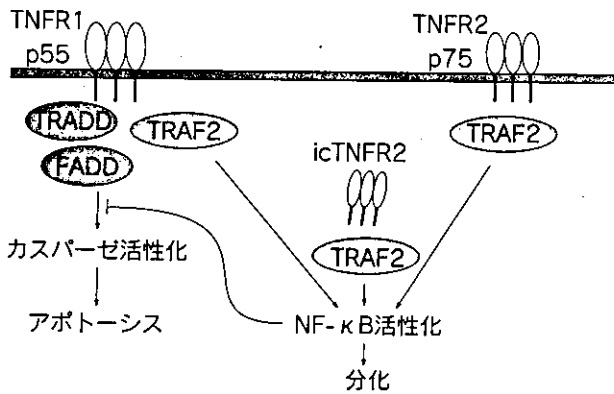


図② TNF- α 、 β とTNFR1、2の関係

TNF- α はさまざまな細胞で産生され、TNFの2種類のレセプターのいずれにも結合する。TNF- β はリンパ球より放出され、やはり両方のレセプターに結合しうる。抗TNF製剤であるインフリキシマブとエタネルセプト(図④参照)は、図の部位でTNFの作用をブロックする。

活性化することにより防御的炎症反応に関与している。また、各種接着因子の発現を高めることにより炎症担当細胞の血管外浸潤をもコントロールしている。RAは滑膜増生と関節破壊を特徴とする疾患であり、真の原因は今も不明であるが、その病勢の進展に各種サイトカインが関与していることに疑いはない。滑膜増生や軟骨破壊に最も大きな役割を果たしているのは、IL-1とTNF- α であるが、他のサイトカインの誘導を含めて、TNFがカスケードの最上流に位置していると考えられている。in vitroの実験系では、IL-1のほうが劇的な作用を示すのに対して、後述するように生体に抗IL-1や抗TNFを投与した際に、後者のほうがより効果的である理由は、このヒエラルキーにある。

現在、臨床で用いられている抗TNF療法としては、キメラ型(ヒトとマウス)抗TNF- α モノクローナル抗体を用いるものとヒトIgG1Fc部分とTNFR2の細胞外ドメインの融合蛋白を用いる方法とが実施されている(後者は、2004年春の時点でわが国では未承認)(図④)。前者が一般名インフリキシマブ(商品名レミケード®)で、TNF- α



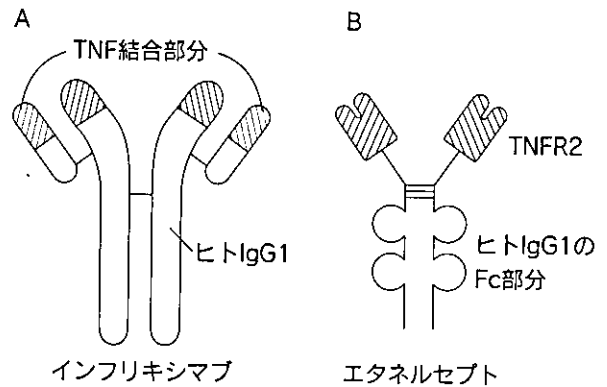
図④ TNFの細胞内シグナル伝達

TNFR1にTNFが結合すると、TRADD (TNFR-associated death domain)やFADD (Fas-associated death domain)などの「死のドメイン」を介して、アポトーシスが誘導される。一方、TRAF2 (TNFR-associated protein-2)を介するシグナルは分化誘導的に作用し、アポトーシスには抑制的にはたらく。また、細胞内にもTNFR2が存在する (intracellular TNFR2; icTNFR2)。

に直接作用し、その活性を中和する。マウスで作成された抗TNF- α 抗体のV領域を残し、他の部分をヒト免疫グロブリンに置き換えたもので、マウス領域が残っているために、くり返し投与によりキメラ抗体に対する中和抗体が出現し、効果が減弱する。メソトレキサートを併用することにより中和抗体出現を抑制しうることが示され、現在臨床では併用療法がおこなわれている。さらに、完全ヒト型抗TNF- α 抗体も開発されている。

一方、ヒトIgG1Fc部分とTNFR2の細胞外ドメインの融合蛋白は、一般名エタネルセプト (商品名Enbrel[®])とよばれ、TNFR2 (p75)を2分子有し、Fc部分が存在するため生体内での安定性が期待される。TNF- α のみならずTNF- β のレセプターへの結合をも阻害し、細胞表面に存在するTNFに対しても結合する。

いずれの抗TNF製剤もTNF- α が関与することが想定される疾患 (RA, CD, 敗血症, 心不全など)すべてに臨床応用が考えられる。しかし、RAやCDでは劇的な臨床成績が示されたが、敗血症患者では有用性は見出されなかった。また、これらの療法では本来のTNFが果たしている生理的作用もブロックしてしまうため、長期使用に



図⑤ インフリキシマブとエタネルセプト

A インフリキシマブ

ヒトTNF- α と高い親和性を有する可変領域 (斜線部: 25%)とヒトIgG1 κ 鎖からなるキメラ抗体。抗原結合部位を含むIg可変領域がマウス由来で、残り75%がヒトIgG1定常領域。

B エタネルセプト

ヒトTNFR2 (p75)の2分子をヒトIgG1のFc部分と結合させた融合蛋白。斜線部がレセプター部位。Fc部分を付けることで生体内での安定性をはかっている。

よる感染症や悪性腫瘍の発生が危惧されている。実際に、市販後調査で結核などの感染症の多発が指摘されており、専門医による厳重な管理下に使用すべき薬剤である。しかし、われわれは明らかに新しい武器を手に入れたことは間違いない。



参考文献

- 1) Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW *et al*: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 343: 1594-1602, 2000
- 2) Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD *et al*: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340: 253-259, 1999
- 3) Shi J, Zheng D, Man K *et al*: TRAIL: a potential agent for cancer therapy. *Curr Mol Med* 3: 727-736, 2003

日本臨牀 62 卷 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

運動療法

高齢女性に対する運動療法の長期効果

大川得太郎¹ 佐藤哲也² 小池達也³

X. 骨粗鬆症の治療法

運動療法

高齢女性に対する運動療法の長期効果

Effect of exercises on bone mineral density and physical strength in elderly women

大川得太郎¹ 佐藤哲也² 小池達也³

Key words : 骨粗鬆症, 体操療法, bone mineral density, osteoporosis, exercise

はじめに

近年、高齢者人口の増加とともに骨粗鬆症による骨折が問題となってきている。骨粗鬆症による骨折には、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折などがあり、これらの骨折は寝たきり状態を引き起こし、老後の生活の質(quality of life: QOL)を低下させる。骨粗鬆症の予防は老後のQOLを向上するために必須の事項となってきている。

運動は骨粗鬆症に対して予防的に作用すると考えられているが、実際にどのような運動が効果的であるのか、また高齢者にどの程度の効果が見込まれるのかを、明確に示した報告はみられない。著者らはevidenceに基づく骨粗鬆症の運動療法を確立することを目標として、約10年前より独自の骨粗鬆症体操教室を主催してきた。本稿では、体操教室参加の高齢女性(体操教室群)と、特に運動を行っていない高齢女性(非運動群)において、開始時より6年間の骨密度(bone mineral density: BMD)の経年変化を報告する。また、体操教室群においては、運動能力の経年変化も報告する。

1. 著者らの骨粗鬆症体操の開発

諸家の縦断的研究によると¹⁻⁶、歩行よりもインパクトを与えるような運動が更に骨塩量の維持増大効果があるといわれている。

藤井は⁷、男子大学生でスポーツ種目による骨塩量の相違を検討した。その結果、柔道、野球、短距離選手はすべての部位で高い骨塩量を示し、バレーボール、バスケットボール選手は荷重部のみ高い骨塩量を示した。水泳選手は筋力が強いのに荷重付加が加わらないために、すべての部位で低骨塩量を示した。陸上選手では短距離選手の方が長距離選手よりもすべての部位で高骨塩量を示した。これより、持久力を要する運動よりも瞬発力を要する荷重運動が骨塩量増大効果が高いと考えられた。

次に、著者らは男子大学生を対象とし、骨に衝撃力を与える運動(かしわ手、しこ踏みなど)を行ってもらい、骨塩量を高めるのに有効であることを明らかにした⁸⁻¹⁰。

以上より、骨に衝撃力を加える運動を中心に、転倒予防効果もねらい、筋力増強、バランス強化を加えた運動を著者らの骨粗鬆症体操(コツコツ体操)とした。

¹Tokutaro Okawa: Department of Orthopedic Surgery, Osaka City Kousaiin Hospital 大阪市立弘済院附属病院整形外科 ²Tetsuya Sato: Sato Clinic of Orthopedic Surgery 佐藤整形外科クリニック ³Tatsuya Koike: Department of Orthopedic Surgery, Osaka City University, Postgraduate Medical School 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

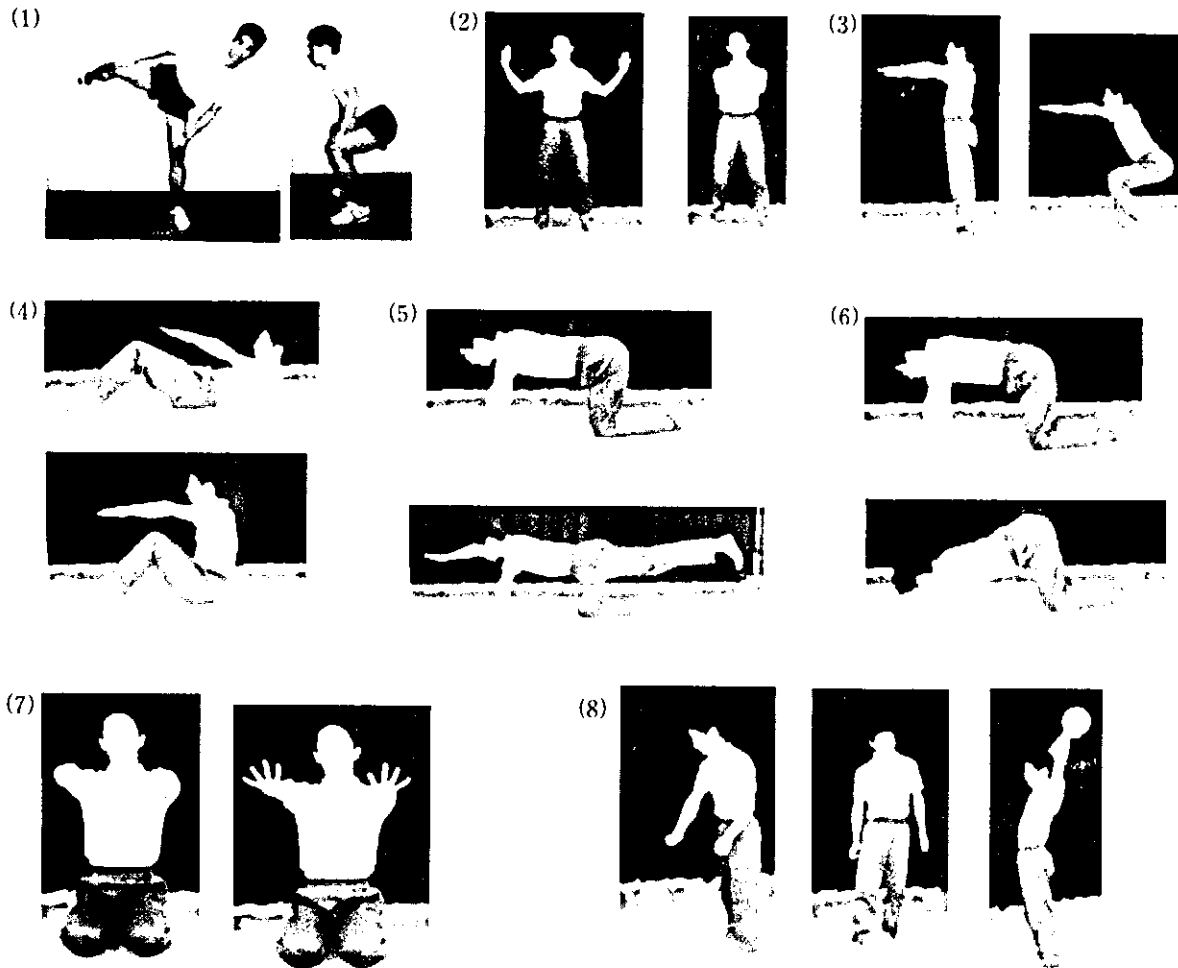


図1 コツコツ体操

(1) しこ踏み, (2) かしわ手, (3) ハーフスクワット, (4) 腹筋, (5) 膝立での背筋強化, (6) 膝立での腕立て伏せ, (7) グーパー運動, (8) ボール体操

2. コツコツ体操^{8,11-16)}

転倒時の骨折予防および体操時の準備運動として、ストレッチングを十分に行い、図1を中心とした体操を行っている。骨に衝撃力を与え、更に筋力強化をねらった(しこ踏み, かしわ手), 筋力強化として(ハーフスクワット, 腹筋, 膝立での背筋強化と腕立て伏せ), 更に体操教室ではグーパー運動, 踵上げ, ハイハイ運動およびバランス強化目的としたボール体操を追加している。体操は体力に合わせて7割くらいの強度で行い、徐々にアップするようにしている。体操は、週1回当院の体育館でトレーナーとともにやり、他の日は自宅で行うよう指導している。

3. 高齢女性に対するコツコツ体操の長期効果

a. 対象および方法

対象は、体操教室群(平均63.2±3.8歳, n=17)と非運動群(平均61.2±6.1歳, n=17)である。すべて女性で、閉経後10年以上経過しており、また特に骨代謝に影響を与える疾患、手術そして投薬を受けていないものとした。コツコツ体操教室を週1回開催し、トレーナーとともに体操前後のストレッチングを加えて行った。また、自宅でもストレッチングと図1の項目を週1回以上行うよう指導している。BMDの測定は、体操開始前および開始後1年ごとに dual energy X-ray absorptiometry (DXA: QDR-1000,

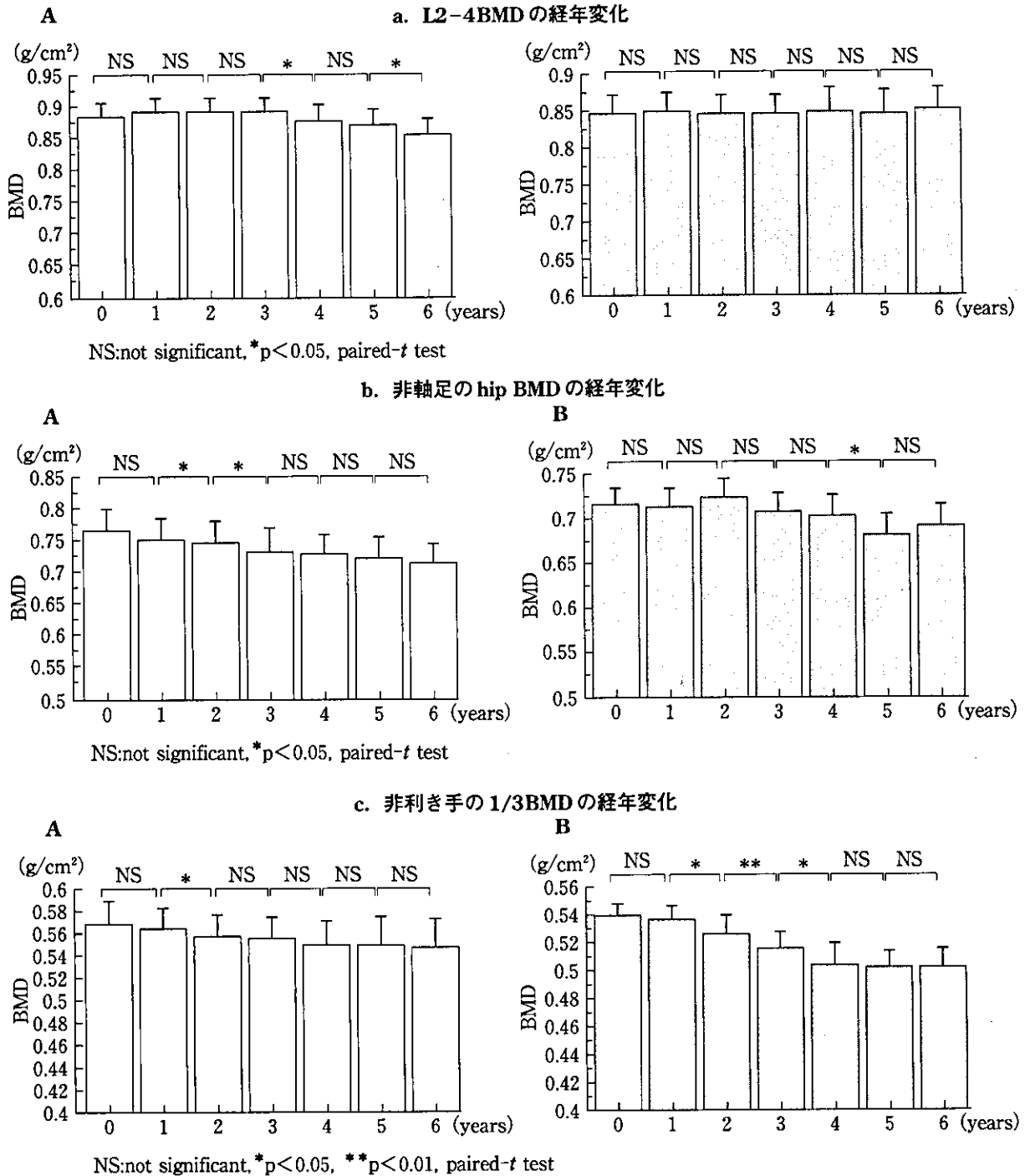


図2 各群でのBMDの経年変化(A: 非運動群, B: 体操教室群)

Hologic社)にて、第2-4腰椎平均BMD(L2-4 BMD)、非軸側大腿骨近位部BMD(hip BMD)、非利き手橈骨遠位1/3BMD(1/3BMD)を測定した。体操教室群の運動能力測定は、両手握力(kg)、ハイドロマシユキュレーター(OG技研)を用いて測定した非軸足の大腿四頭筋筋力(WBI)(%)と非軸足片脚起立時間(秒)、長座体

前屈(cm)、上体起こし(回/分)、ハーフスクワット(回/分)、グラビコーダーGS-10(アニマ社)を用いて測定した15秒間の重心動揺総軌跡長(cm)を行った。経年変化はpaired-t検定にて解析した。

b. 結 果

開始時に両群間において、年齢、身長、体重

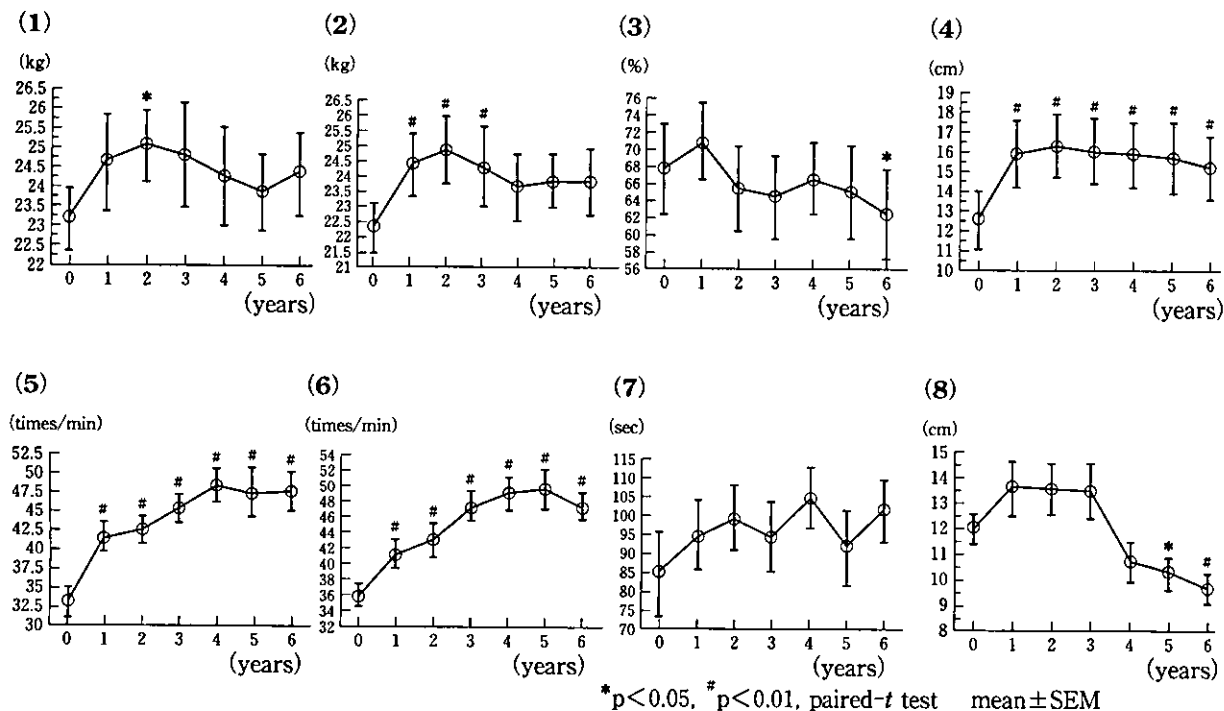


図3 体操教室群の運動能力の経年変化

(1) 右手握力, (2) 左手握力, (3) WBI, (4) 長座体前屈, (5) 上体起こし, (6) ハーフスクワット, (7) 片脚起立時間, (8) 重心動揺総軌跡長

そして、今回対象としたBMDでは有意差は認められなかった。L2-4BMDは、非運動群が4年目と6年目に有意に減少していたが、体操教室群では有意な減少を示さなかった(図2-a)。hip BMDは、非運動群が2年目と3年目に有意に減少していたが、体操教室群では、5年目まで有意な減少を示さなかった(図2-b)。1/3 BMDは、両群とも2年目に有意に減少した(図2-c)。図3が示すように、体操教室群の運動能力は、両手握力、WBIは早期に増大したが、その後経年的に減少していった。上体起こし、ハーフスクワット、片脚起立時間は6年間にわたりほぼ増大を続けた。長座体前屈は早期に増大し経年的には軽度減少のみで、ほぼ維持されていた。重心動揺総軌跡長は4年目より有意に減少しており、バランスの改善が示唆された。

4. 考 察

今回の6年間にわたる長期経過観察の結果より、コツコツ体操は腰椎および大腿骨の骨塩量の維持には有効であることが判明した。しかし、

上肢は非荷重骨であるためか、運動の効果が反映されにくいことが推測された。興味深いことに、非運動群では、6年後には身長が約2cm減少していたが(開始時152.3±5.5→6年後150.1±5.6cm)、コツコツ体操教室群では身長が維持されていた(開始時153.7±5.4→6年後153.1±5.5cm)。これはコツコツ体操により、腰椎骨塩量の維持だけでなく、姿勢を維持する効果があることがわかった(両群とも圧迫骨折を起こしたものはなかった)。運動能力面をみると、両手握力、WBIは早期に増加を示すが経年的に減少しており、筋力の維持は困難であることが示唆された。ハーフスクワット、上体起こしや片脚起立時間は経年的に増加傾向を示し、著者らの体操によるパフォーマンスの改善効果が考えられた。更に、重心動揺総軌跡長が4年目より改善しており、バランスの改善による転倒予防効果が示唆された。

おわりに

コツコツ体操教室は47人よりスタートした