

図7 ネオボーン®と従来品多孔体HAの臨床使用例の組織像

非脱灰硬組織切片トリジンブルー染色像。A:ネオボーン®移植後7カ月、抜釘時に得られた組織では多孔体骨格部(HA)で囲まれた気孔内に豊富な類骨(O)および石灰化骨基質(M)が観察される。B:従来品多孔体HA移植後3年の組織像。顆粒間の隙間に骨形成がみられるが(M)、気孔内にはほとんど骨形成がみられない。

併用での使用を試みており、症例数はまだ少ないが良好な印象を得ている⁹⁾。

IV. IP-CHAを使用した新たな試み—骨再生医療のScaffoldとしてのIP-CHA

これまで骨欠損の修復においては自家骨移植が中心的役割を担ってきたが、近年、多孔体HA人工骨をはじめとする種々の骨補填材料の開発が進み、日本整形外科学会のアンケート調査でも骨移植機会の約30%で人工骨が使用されるようになってきた。しかし現場の整形外科医の間では人工材料が自家骨に匹敵する性能を有しているという認識はいまだなく、骨形成にとって不利な条件の病巣においては自家骨を使用する傾向が強い。また、悪性腫瘍切除後や外傷・骨髄炎などによる巨大な骨欠損の機能的な再建はいまだ極めて困難である。これらの問題を解決するための新しい治療法として注目されているのが、自己の自然修復能力を有効に利用して欠損した組織や臓器を再生する再生医療である。これまで骨の再生

医療の試みとしては、組織幹細胞の1つである間葉系幹細胞を用いた系^{13,14)}や骨形成因子(bone morphogenetic protein; BMP)を用いた系¹⁵⁾を中心に研究が行われ、一部臨床応用もされてきている¹⁶⁾(図8)。

IP-CHAの最大の特徴はその気孔の連通性である。理論上、気孔の90%程度が平均直径40 μ mの気孔間連通孔でつながっており、動物実験でもその気孔の連通性が証明されている。この連通気孔構造は、血管や新生骨など再生に必要な組織の侵入が容易だけでなく、液体に浮遊させた細胞やBMP溶液の多孔体構造内への導入が容易であり、骨の再生医療における間葉系幹細胞やBMPなどの足場(scaffold)として有用であると考えられるため、IP-CHAをscaffoldとして用いた骨再生の実験を行った¹⁷⁻¹⁹⁾。

BMPを用いた骨再生のscaffoldとしてIP-CHAを用いた実験では、ポリ乳酸-ポリエチレングリコール・ブロック共重合体(PLA-PEG, 多木化学より供与)を担体として、ヒト遺伝子組み換えBMP-2(山之内製薬より供

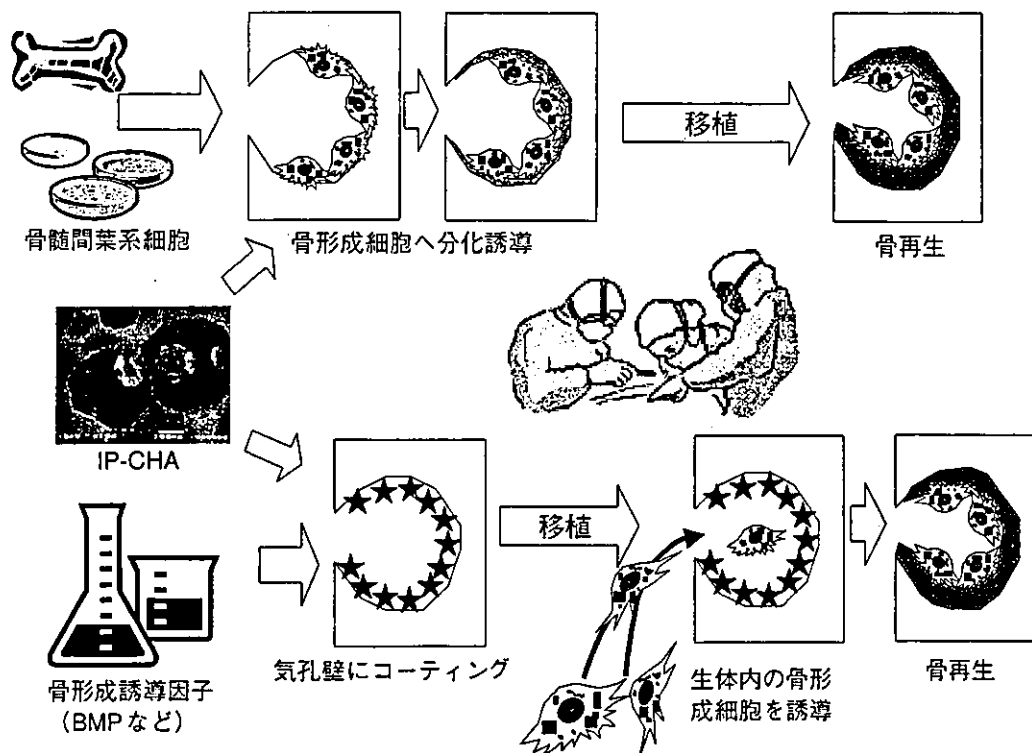


図8 IP-CHA /ネオボーン®を scaffoldとして用いた骨再生

骨髓由来間葉系細胞を利用した骨再生(上段)と骨形成因子(BMP)を利用した骨再生(下段)。IP-CHA /ネオボーン®の連通気孔構造は、血管や新生骨など再生に必要な組織の侵入が容易なだけでなく、液体に浮遊させた細胞やBMP溶液の多孔体構造内への導入が容易であり、骨の再生医療における間葉系幹細胞やBMPなどの足場(scaffold)として有用である。大阪大学医学部未来医療センターでは、上段の方法を利用した「自家骨髓由来培養細胞導入人工骨による骨疾患の治療 第I/II相臨床試験」を開始している。

与)をIP-CHAの気孔内壁にコーティングしてBMP/PLA-PEG/IP-CHA複合体を作成した。ウサギ橈骨骨幹部15mmの骨欠損部にこの複合体を移植したところ、極めて良好な骨欠損の修復が得られ、しかもBMPの必要量は同様の実験でこれまで必要とされていた量のわずか10分の1程度であった。IP-CHAなどのscaffoldを上手に利用することは、BMPの臨床応用で課題となっている必要量や生産コストの面の解決に大きく貢献すると思われる¹⁷⁾。

骨髓由来間葉系細胞による異所性(皮下)骨形成の実験は、吉川らの方法²⁰⁾に準じて行った。ラット大腿骨骨髓より得た骨髓細胞を、15%仔ウシ血清(FBS)を含む α MEM

培地で10日間ほど培養すると、紡錘形の付着性細胞が増殖してくる。この細胞は約90%が増殖能と骨芽細胞など間葉系細胞への分化能を維持する間葉系幹細胞である。この細胞の浮遊液(10^6 細胞/ml)に、IP-CHAの円盤状ブロック(ϕ 5 mm \times h2mm)を一晩浸すとIP-CHAの気孔内に細胞が導入され気孔壁に付着する。これをさらに2週間、アスコルビン酸、 β -グリセロリン酸、デキサメサゾンを追加した15% FBS含 α MEMで培養したのち、ラット背部皮下に移植した。移植後8週で移植したブロックを回収し、組織学的に検討したところ、ほとんどすべての気孔内に良好な骨形成を認めた。国内で市販されている他の多孔体HA人工骨をscaf-

foldとして用いた場合は、IP-CHAを用いた場合と比べブロック表層の一部の気孔にのみしか骨形成がみられず、IP-CHAは国内で認可された多孔体HA人工骨のなかで骨髄由来間葉系細胞を利用した骨再生医療に最も適したscaffoldといえる¹⁸⁾。

これらの実験結果を得て、われわれは大阪大学医学部附属病院未来医療センターの臨床研究プロジェクトとして「自家骨髄由来培養細胞導入人工骨による骨疾患の治療第I/II相臨床試験」を開始している。これは良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患の患者を対象に、上記の骨髄由来間葉系細胞を用いた実験とはほぼ同様の手技を用いて骨再生を試みるプロジェクトで、骨髄採取から細胞培養、移植のすべてのステップの手順書の作成、製品の品質管理、安全性、有効性について、その評価方法を含めて検討する予定である。

まとめ

IP-CHA/ネオボーン®は、骨補填材としてこれまで臨床現場で実績を積み重ねてきた多孔体HA人工骨に、リファインされた3次元構造を付加して生まれた新しい多孔体人工骨である。その最大の特徴は、気孔が細胞や組織が通過するのに十分な大きさの気孔間連通孔で連続していることであり、それと同時に臨床的に骨補填材として使用可能な強度を有している。力学的強度は脊椎椎体間固定や荷重部での単独使用には不十分であり、セラミックスの特性上弾性率などの物性には問題点も多く残しているが、経時的X線変化で評価したその臨床的骨伝導能は従来の多孔体HA人工骨に比べ強力であり、多孔体HA人工骨に新たな可能性を生ん

だといっても過言ではない。この20年あまりの期間に、人工骨への期待が膨らみ、そしてその限界も明らかになってきたが、この新しい多孔体人工骨がこれまでに自家骨移植が標準的治療であった領域にまで適応できる可能性や、IP-CHAがscaffoldとしてわが国の骨の再生医療の発展に貢献することに期待して、今後の臨床成績を見守りたい。

国立病院機構相模原病院 越智隆弘院長、産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門 大串 始先生、大阪市立大学整形外科 高岡邦夫教授、大阪府立成人病センター整形外科 荒木信人部長をはじめ、本研究にご協力・ご指導いただいた多くの先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Ayers RA, Simske SJ, Nunes CR et al : Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 56 : 1297-1301, 1998
- 2) 日比敦夫, 石川忠也, 浅野昌育, 他 : 良性骨腫瘍に対するハイドロキシアパタイト充填後の成績不良例についての検討. *整形外科* 45 : 1423-1428, 1994
- 3) Kamegaya M, Shinohara Y, Shinada Y et al : The use of a hydroxyapatite block for innominate osteotomy. *J Bone Joint Surg* 76B : 123-126, 1994
- 4) Uchida A, Araki N, Shinto Y et al : The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumor surgery. *J Bone Joint Surg* 72B : 298-302, 1990
- 5) 吉田行雄, 松井宣夫, 大塚隆信 : 骨腫瘍および腫瘍類似疾患に対する合成水酸化アパタイトの長期成績. *関節外科* 14 : 1379-1385, 1995
- 6) Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K et al : Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg* 86B : 719-725, 2004
- 7) Yoshikawa H, Uchida A : Clinical application of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumor surgery. In: Wise DL ed, *Biomaterials and Bioengineering Handbook*, Marcel Dekker, New York, 2000, pp433-455
- 8) Tamai N, Myoui A, Tomita T et al : Novel hydroxy-

- apatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo. *J Biomed Mater Res* 59 : 110-117, 2001
- 9) Myoui A, Tamai N, Nishikawa M et al : Three-dimensionally engineered hydroxyapatite ceramics with interconnected pores as a bone substitute and tissue engineering scaffold. In: Yaszemski MJ et al eds, *Biomaterials in Orthopedics*, Marcel Dekker, New York, 2003, pp287-300
 - 10) Hulburt SF, Morrison SJ, Klawitter JJ : Tissue reaction to three ceramics of porous and non-porous structures. *J Biomed Mater Res* 6 : 347-374, 1972
 - 11) Flatley TJ, Lynch KL, Benson M : Tissue response to implants of calcium phosphate ceramic in the rabbit spine. *Clin Orthop* 179 : 246-252, 1983
 - 12) 名井 陽, 古野雅彦, 荒木信人, 他 : 連通気孔を有する新規ハイドロキシアパタイトセラミックスの優れた骨伝導能. *臨床整形外科* 36 : 1381-1388, 2001
 - 13) Ohgushi H, Caplan AI : Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. *J Biomed Mater Res* 48 : 913-927, 1999
 - 14) Petite H, Viateau V, Bensaid W et al : Tissue-engineered bone regeneration. *Nat Biotechnol* 18 : 959-963, 2000
 - 15) Reddi AH : Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* 16 : 247-252, 1998
 - 16) Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al : Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow cells. *New Engl J Med* 344 : 385-386, 2001
 - 17) Kaito T, Myoui A, Takaoka K et al : Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. *Biomaterials* 26 : 73-79, 2005
 - 18) Nishikawa M, Myoui A, Ohgushi H et al : Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells: Quantitative and three-dimensional image analysis / ceramic construct: comparison with marrow mesenchymal cell/ ceramic composite. *Cell Transplant* 13 : 367-376, 2004
 - 19) Akita S, Tamai N, Myoui A : Capillary vessel network integration by inserting a vascular pedicle enhances bone formation in tissue-engineered bone using interconnected porous hydroxyapatite ceramics. *Tissue Eng* 10 : 789-795, 2004
 - 20) Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S : Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 32 : 481-492, 1996

*

*

*

at <0.001 for lumbar spine, femoral neck and trochanter and not significant for wards triangle ($p = 0.130$). For CTX, changes for group A was 28% and -35% for group B (p value = 0.008).

Conclusion: A single infusion of 60mg of Pamidronate with oral calcium supplementation prevents bone loss after steroid therapy for exacerbation of asthma and COPD up to 6 months and can be a useful strategy for osteoporosis prevention in this group of patients.

Disclosure: S.A. Ramakrishnan, None; E. Murphy, None; M. Barry, None.

1277

Parathyroid Hormone's Effects on Bone Resorption and Formation Markers in Women with Rheumatoid Arthritis. Francine N. Ton, Samantha C. Gunawardene, Robert M. Neer. Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Objectives: We tested whether parathyroid hormone (PTH) treatment has paradoxical effects on serum and urine indices of bone resorption in Rheumatoid Arthritis (RA) patients taking tumor necrosis factor (TNF) antagonists, as recently reported in an animal model of RA. PTH is an anabolic agent recently approved for osteoporosis treatment which may be used in osteoporotic RA patients.

Methods: Twenty-two postmenopausal RA females self-administered a daily subcutaneous injection of 37 ug hPTH-(1-34) for 8 weeks followed by a 6-week washout period. Primary endpoints were markers of bone resorption (urine and serum N-telopeptide and free urinary deoxyypyridinoline) and formation (serum procollagen type I N-terminal propeptide and bone-specific alkaline phosphatase) determined at weeks 0,2,4,6,8,10,12, and 14. For each marker, we compared the mean changes observed in 17 patients not taking TNF antagonists versus 5 patients taking TNF antagonists, during PTH treatment (weeks 0-8), and after PTH treatment (weeks 8-14), using unpaired t-tests.

Results: At baseline, the two groups had similar age, height, weight, alcohol consumption, hormone replacement therapy, 25-OH vitamin D levels, calcium supplementation, bone mineral density of the hip and spine, and bone resorption and formation markers. During PTH therapy (weeks 0-8) and during the subsequent washout phase (weeks 8-14), mean changes in the group not taking and taking TNF antagonists were similar for each bone marker. Even after stratifying women by estrogen status or by c-reactive protein (CRP) levels, no difference was noted.

Conclusion: Mean bone resorption and bone formation markers were similar in women taking and not taking TNF antagonists, before, during, and after 8 weeks of daily PTH therapy. Unlike results recently reported in transgenic mice hyper-secreting TNF, PTH does not have blunted or paradoxical effects on bone resorption in humans with RA, regardless of their concomitant treatment.

Disclosure: F.N. Ton, None; S.C. Gunawardene, None; R.M. Neer, Eli Lilly 5.

1278

Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. Hisanori Nakayama, Futoshi Hagiwara, Shigeto Tohma. Department of Rheumatology National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami City, Kanagawa Pref., Japan

Purpose: To examine the bone mineral density (BMD) and frequency of osteoporosis and vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA), who have not been treated with anti-bone-absorptive drugs.

Methods: We recruited 675 patients with RA, 609 women (25-88 years old) and, 66 men (47-84 years old) at Sagami National Hospital in Japan. BMD was measured at lumbar spine (LS), femoral neck (FN), and total hip (TH) by dual energy X-ray absorptiometry technique, and we checked thoracic and lumbar vertebral fractures by X-ray. All these measurements were performed before prevention or treatment with bisphosphonates. Osteoporosis was defined as a T score of ≤ 2.5 SD.

Results: Mean age of the patients was 61.0 ± 10.1 , and 524 (77.6%) patients were postmenopausal women. Mean BMD was 0.814 ± 0.166 at LS, 0.596 ± 0.139 at FN, and 0.655 ± 0.148 at TH. The overall frequency of osteoporosis was 32.9% for LS, 29.2% for FN, and 34.8% for TH. The patients whose T score of any site was 2.5 SD or lower were accounted for 47.7%. The total number of patients with fragility vertebral fractures was 130 (19.3%), and 67 (9.9%) patients had two and more vertebral fractures. The rate of occurrence of osteoporosis and vertebral fractures was much higher in

women (35.6% at LS, 31.6% at FN, 36.8% at TH, and 19.7% for fractures) than men (7.6% at LS, 7.6% at FN, 17.2% at TH, and 15.2% for fractures). Premenopausal RA women also had osteoporosis (2.4% at LS, 9.6% at FN, 9.8% at TH), and vertebral fractures (1.2%). Four hundred seventy-one patients out of all were treated with oral glucocorticoid (GC). In GC user the frequency of osteoporosis 36.7% at LS, 32.3% at FN, and 40.3% at TH. Ninety-four of the patients with GC have vertebral fractures.

Conclusions: Osteoporosis is a frequent feature in RA patients in Japan, and developed vertebral fractures. This complication occurred in not only postmenopausal women but premenopausal women and men. The use of GC increased the risk of osteoporosis and fractures.

Disclosure: H. Nakayama, None; F. Hagiwara, None; S. Tohma, None.

1279

The Efficacy of Alendronate, Risedronate and Etidronate in Treatment of Osteoporosis and in Reducing the Risk for Vertebral Fractures of Rheumatoid Arthritis Patients (fracture intervention trial). Hisanori Nakayama, Futoshi Hagiwara, Shigeto Tohma. Department Of Rheumatology National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami City, Kanagawa Pref., Japan

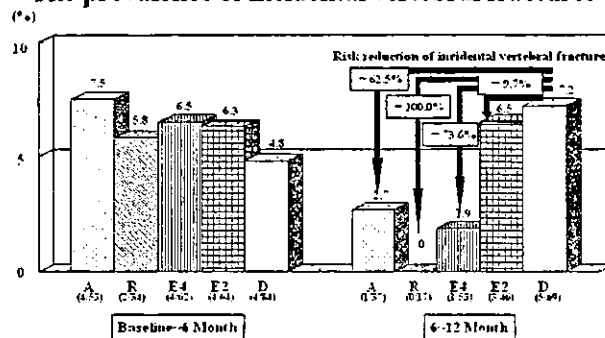
Purpose: To evaluate the efficacy of alendronate, risedronate and etidronate in the change of bone mineral density (BMD), bone metabolic markers and, reducing the risk for vertebral fractures of rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods: We carried out 12-month, randomized, intervention trial of five groups in 355 patients with RA (329 women and 26 men). Group A ($n = 72$): alendronate (ALN) 5mg + alfacalcidol (VD) 0.5 μ g, Group R ($n = 50$): risedronate (RIS) 2.5mg + VD 0.5 μ g, Group E4 ($n = 72$): cyclical (every 3 month) etidronate (EHDP) 400mg + VD 0.5 μ g, Group E2 ($n = 71$): cyclical etidronate (EHDP) 200mg + VD 0.5 μ g, and Group D ($n = 90$): VD 0.5 μ g. Every dose of bisphosphonates was licensed in Japan. BMD was measured at lumbar spine (LS), and femoral neck (FN) by dual energy X-ray absorptiometry technique, and we checked thoracic and lumbar vertebral fractures by X-ray at baseline, 6, and 12 month later. BAP and urine NTX (uNTX) were measured at baseline, 3, 6, and 12 month.

Results: Mean age of the patients of every group was 61-63 years. The mean percent change from baseline to 12 month in LS/FN BMD was +3.7/+3.5% in Group A, +3.3/-0.7% in Group R, +2.0/-2.2% in Group E4, +0.7/-1.9% in Group E2, and +0.5/2.4% in Group D. The mean percent change in BAP/uNTX was -25.7/-37.9% in Group A, -23.2/-23.8% in Group R, -8.2/-26.7% in Group E4, -13.1/-11.2% in Group E2, and +3.9/-7.7% in Group D. The frequency of incidental vertebral fracture for latter 6 months was 2.7% in Group A, 0% in Group R, 1.9% in Group E4, 6.5% in Group E2, and 7.2% in Group D. Reductions in risk of vertebral fractures were 62.5% in Group A, 100% in Group R, 73.6% in Group E4, 9.7% in Group E2 (Figure).

Conclusions: ALN increased both LS and FN BMD significantly, and RIS also increased LS BMD. ALN and RIS decreased both BAP and uNTX significantly, cyclic EHDP 400mg also decreased uNTX. ALN, RIS and cyclic EHDP 400mg reduced the risk of vertebral fractures by less than half. These effects were superior to with cyclic EHDP 200mg or VD alone.

The prevalence of incidental vertebral fractures



Disclosure: H. Nakayama, None; F. Hagiwara, None; S. Tohma, None.

末期関節リウマチにおける骨粗鬆症および椎体骨折

Key words: rheumatoid arthritis,
osteoporosis,
vertebral fracture,
glucocorticoid,
bone mineral density

国立相模原病院 リウマチ科

中山 久徳 松井 利浩
杉井 章二 小澤 義典
當間 重人

はじめに

関節リウマチ (RA) はその病態解明が進み、以前に比べ治療内容も格段に進歩している。しかし、専門的な医療を十分に享受できなかった¹⁾、あるいは治療抵抗性であったなどの理由により不幸にも末期 RA といわざるを得ない状態に陥った症例も多く見られる。ここでいう末期 RA とは、RA に伴う関節骨破壊あるいは臓器障害が進行し、その結果 QOL や ADL が著しく低下し、その障害が高度かつ不可逆である状態を意味する。末期 RA には、関節や骨病変による肢体不自由、重症肺病変による慢性呼吸不全、アミロイドーシスによる腎不全や消化器障害、および骨粗鬆症による椎体圧迫骨折などの病態が含まれる。本稿では特に RA に伴う骨粗鬆症と椎体骨折に照準を絞り、その現状を当科における検討をもとに概説したい。

方 法

当科通院中の RA 患者のうち二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) により骨密度を測定し得た 415 症例を対象とした。骨粗鬆症の評価は、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版)」¹¹⁾ に準じた。すなわち、脆弱性骨折が認められるかあるいは腰椎骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 70% 未満であるとき骨

粗鬆症と診断した。但し、退行性変化などにより腰椎骨密度が実勢を反映していないと考えられる場合には大腿骨頸部骨密度を用いた。男性の場合もこの基準に則った。対象患者は胸腰椎単純写真にて椎体骨折の有無を判定¹⁰⁾し、さらに DXA 法 (QDR-4500) により腰椎正面および大腿骨頸部の骨密度を測定し上記に従って骨粗鬆症の診断を行った。グルココルチコイドを投与されている患者は診療録より可能な限り投与期間およびプレドニゾン (PSL) 換算の総投与量を調べた。

結 果

1. 患者背景 (表 1)

RA 患者 415 例のうち、男性は 39 例 (平均年齢 64.6 歳)、女性は 376 例 (平均年齢 60.5 歳) であった。女性のうち閉経後女性は 329 例 (平均年齢 62.7 歳) であり、閉経より平均 13.4 年経過していた。274 例 (66.0%) はグルココルチコイド (GC) を服用しており、診療録から GC の投与状況を調べ得た 118 例では、平均投与量は 5.4 mg/日 (PSL 換算) であり、平均投与期間は 1875.8 日 (約 5 年)、平均総投与量は 10.2 g (PSL 換算) であった。

2. 骨粗鬆症の有病率 (表 2)

RA 患者の 39.8% は骨粗鬆症を合併していた (図 1)。これを性別で比べると、男性では 20.5

Osteoporosis and vertebral fractures in the patients with rheumatoid arthritis, as influential complications with impaired daily activities.

Hisanori Nakayama, Toshihiro Matsui, Syoji Sugii, Yoshinori Ozawa, Shigeto Tohma.

Division of rheumatology, National Sagami Hospital.

(2002. 7. 4 受付, 2002. 7. 18 受理)

表1 患者背景データ

症例数	全体 415	女性 376	閉経前女性 47	閉経後女性 329	男性 39
年齢, * (歳)	60.9±0.5	60.5±0.5	62.7±0.4	44.7±1.0	64.6±1.3
閉経後年数, * (年)	13.4±0.4	13.4±0.4	13.4±0.5	0	---
身長, * (cm)	152.8±0.3	151.7±0.3	151.2±0.3	155.0±0.8	163.6±0.9
体重, * (kg)	51.8±0.4	51.0±0.4	50.8±0.5	52.1±1.3	59.5±1.8
Body mass index, * (kg/m ²)	22.2±0.2	22.2±0.2	22.2±0.2	21.7±0.5	22.2±0.6
罹患期間, * (年)	15.1±0.5	15.5±0.5	16.0±0.6	11.4±1.2	11.3±1.6
グルココルチコイド使用, (例, %)	274 (66.0)	248 (66.0)	220 (66.9)	28 (59.6)	26 (66.8)
PSL 換算総投与量, * (mg)	10173.8±717.8	10170.0±770.9	9772.7±674.6	12894.1±4097.9	10220.0±1730.7
投与期間, * (日)	1875.8±112.7	1837.7±116.9	1935.3±130.6	1206.7±200.7	2349.8±448.1
PSL 換算平均投与量, * (mg/日)	5.4±0.2	5.3±0.3	5.3±0.3	4.9±0.2	5.2±0.4

* 平均±標準誤差

表2 骨密度, 骨粗鬆症および椎体骨折の患者数と有病率

症例数	全体 415	女性 376	閉経前女性 47	閉経後女性 329	男性 39
腰椎 BMD, * (g/cm ²)	0.811±0.008	0.799±0.008	0.776±0.009	0.959±0.020	0.928±0.029
大腿骨頸部 BMD, * (g/cm ²)	0.600±0.007	0.588±0.007	0.575±0.008	0.678±0.020	0.692±0.022
骨粗鬆症, (例, %)	165 (39.8)	157 (41.8)	157 (47.7)	0	8 (20.5)
椎体骨折≥1, (例, %)	83 (20.0)	77 (20.5)	77 (23.4)	0	6 (15.4)
椎体骨折≥2, (例, %)	40 (9.6)	38 (10.1)	38 (11.6)	0	2 (5.2)

* 平均±標準誤差

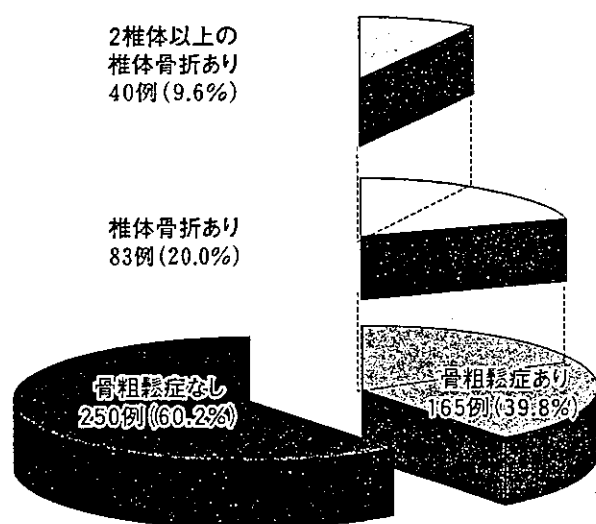


図1 RA 症例 (n=415) における骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

%であるのに対し女性では41.8%と有意に高率であった。閉経前後の比較では、閉経前女性では骨粗鬆症は1例もなかったが閉経後女性では47.7%と約半数にみられた。各年代別に骨粗鬆症の有病率をみると、50歳未満では0%であるが多くの女性が閉経を迎える50歳代では23.0%を占め、60歳代以降では半数以上に骨粗鬆症が認められた (図2)。

3. 椎体骨折の有病率 (表2, 図1)

RA 患者で1椎体以上の骨折は20.0%にみられた。これは骨粗鬆症を合併した RA 患者の約半数を占めた。さらに2椎体以上の骨折は9.6%にみられ、椎体骨折を有する患者の約半数は2つ以上の椎体骨折があるということになった。女性では加齢とともに椎体骨折の有病率も高まるが、男性では一定の傾向は認められなかった (図3)。女性骨粗鬆症患者のうち椎体骨折を認

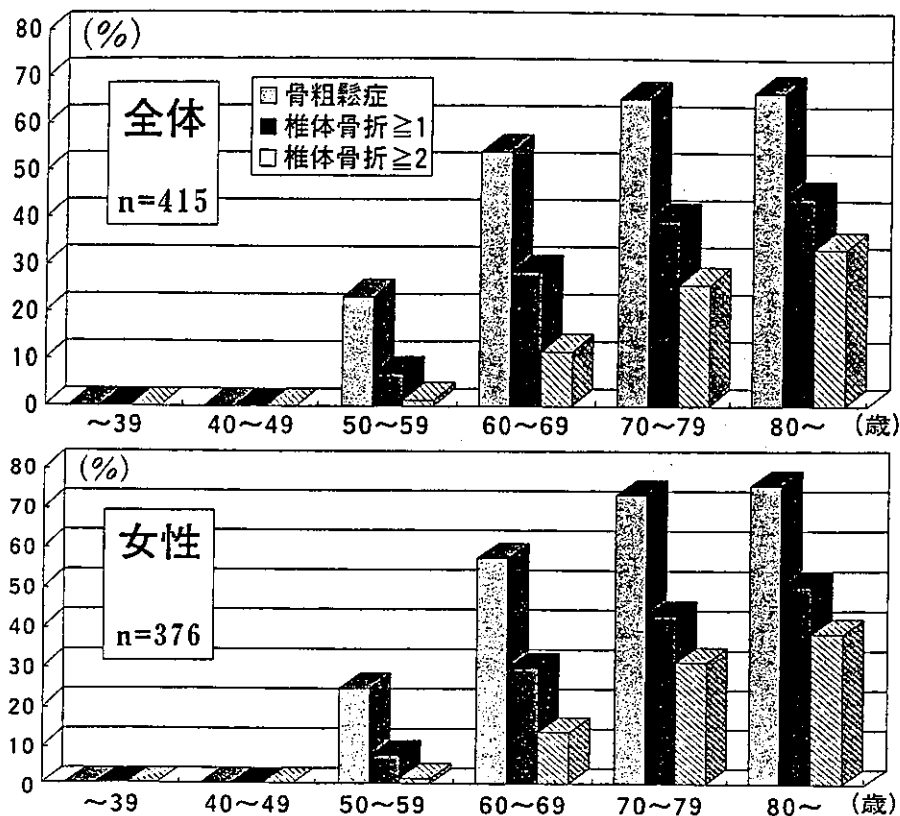


図2 年代別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

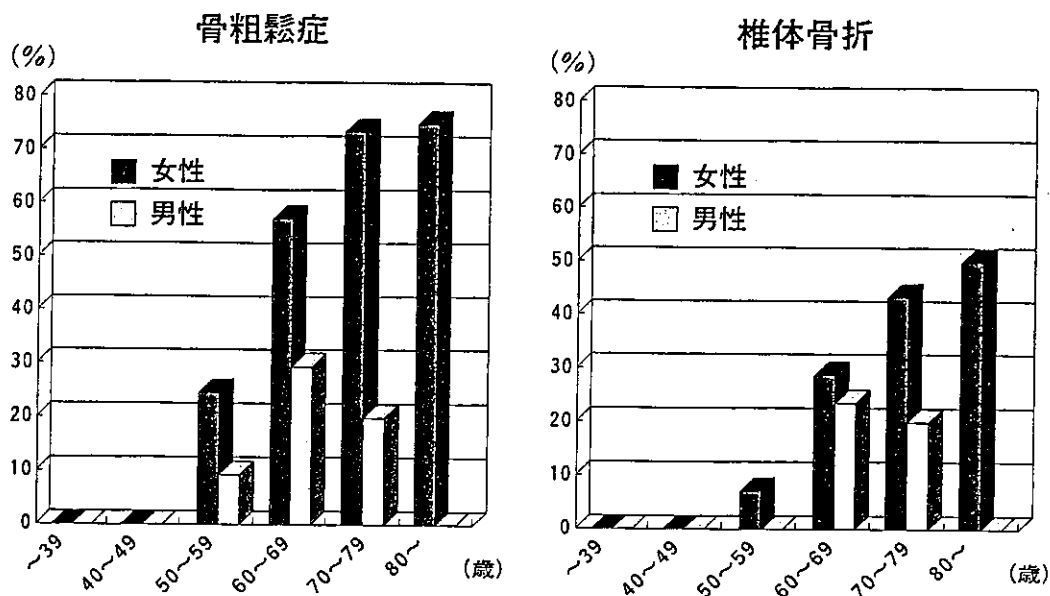


図3 骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の性別比較

める割合は50代女性では30.3%, 60歳, 70歳代ではそれぞれ50.6%, 58.5%であり80歳代以降では66.7%に及んだ(図2)。

4. RA 罹病期間による骨粗鬆症, 椎体骨折(図4)

RA 発症から5年未満の患者では24.3%に骨粗鬆症の合併があった。この比率は罹患期間が長くなるにつれ高まる傾向を示し、発症から30年以上経過している患者では骨粗鬆症合併が62.5%を占めた。椎体骨折の有病率も罹患期間

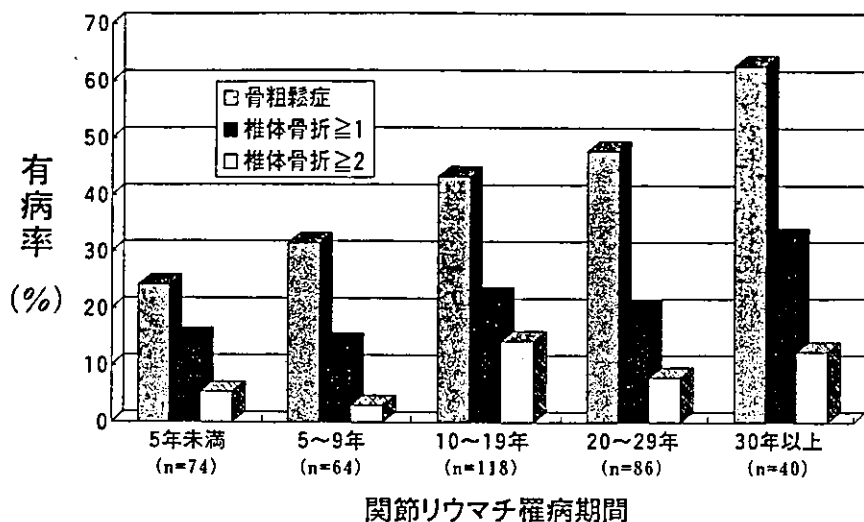


図4 罹病期間による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

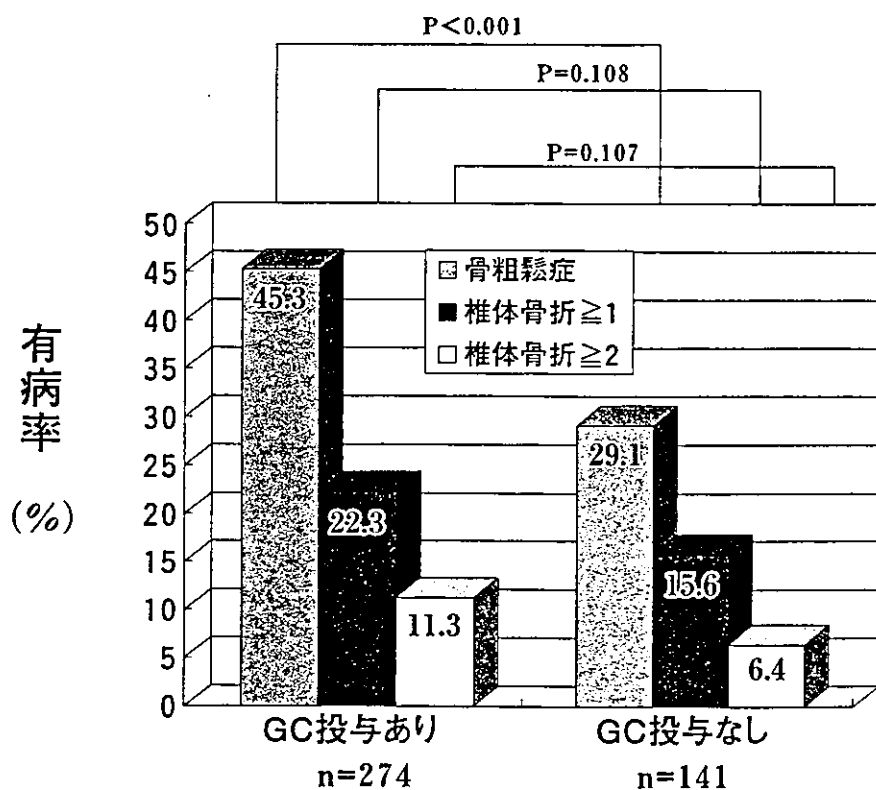


図5 グルコルチコイド投与の有無による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

が長いほど高率であり、罹患年数が5年未満では14.9%であるが、30年以上では32.5%と増加していた。罹患期間が長くなるということは加齢も進むためRAの要因に比べ年齢が骨粗鬆症の有病率に及ぼす影響が強まると考えられる。そこで、閉経後女性に限り罹患期間と骨粗鬆症および椎体骨折の有病率を検討したが結果はほぼ同様であった(結果未掲載)。

5. グルコルチコイド(GC)投与と骨粗鬆症,

椎体骨折(図5)

GCを投与されているRA患者群の45.3%は骨粗鬆症を合併しており、これはGC非投与患者群の29.1%に比べて有意に(p<0.001)高率であった。椎体骨折の有病率もGC投与群では22.3%、GC非投与群では15.6%であり前者が高率であったが統計学的には有意ではなかった。GCの服用状況を把握し得た118例については総投与量、投与期間および1日平均投与量に

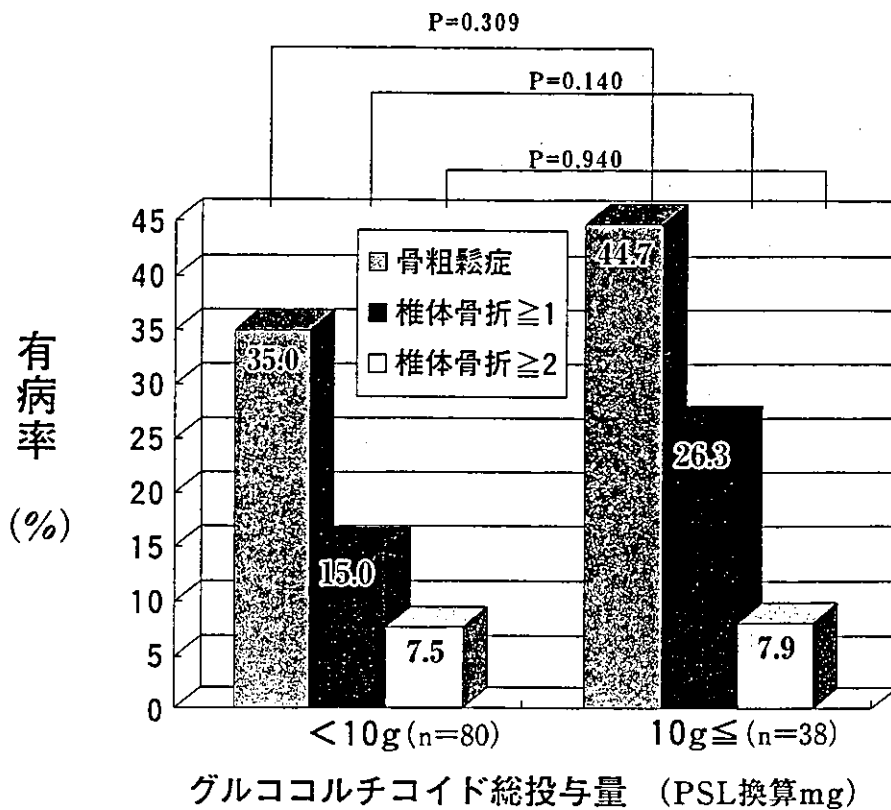


図6 グルコルチコイド総投与量による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

よる骨粗鬆症, 椎体骨折の有病率の差異を検討した。PSL換算で10g以上のGCを服用している患者群では骨粗鬆症と椎体骨折の有病率はそれぞれ44.7%, 26.3%であるのに対して, 10g未満の患者群ではそれぞれ35.0%, 15.0%でありいずれもPSL換算10g以上を投与されている群で高率であったが統計学的に有意差は認められなかった。2つ以上の椎体骨折の発生率は両群で差がなかった(図6)。GC総投与量を段階的に区分し, それぞれの骨粗鬆症や椎体骨折の有病率についても解析したが一定の傾向は認められなかった。GCの投与期間との関係では, 投与10年以上の患者群では50.0%が骨粗鬆症を有し, 27.3%に椎体骨折が見られた。しかし, 投与1年以内の患者においても骨粗鬆症は38.1%, 椎体骨折は19.0%に認められており, GC投与期間と有病率にも一定の傾向はみられなかった。PSL換算2.5mg/日以下の服用では骨粗鬆症は9例中1例のみに認め, 椎体骨折はなかった。2.5mgを超え5mg/日以下のGC服用では37.0%に骨粗鬆症を, 15.1%に椎体骨折を認めた。5mgを超え7.5mg/日以下ではそれぞ

れ53.9%, 30.8%と増加し, いずれの有病率も概ね平均投与量の増加とともに高くなる傾向がみられた。さらに, PSL 5mg/日を超える服用群はこれ以下の群に比べて有意に($p=0.028$)椎体骨折が明らかになった。

6. 病期分類別の骨粗鬆症, 椎体骨折(図7)

調査時点でSteinbrockerの病期分類¹⁴⁾ Stage Iの患者群では26.1%に骨粗鬆症を, 11.6%に椎体骨折を合併していた。一方, Stage IVの患者群ではそれぞれ49.1%, 24.2%であり, 病期が進むにつれて骨粗鬆症, 椎体骨折とも有病率は高まる。

7. 機能障害度分類別の骨粗鬆症, 椎体骨折(図8)

RAの機能障害度分類⁹⁾ Class 1の患者群では骨粗鬆症および椎体骨折はそれぞれ29.9%, 15.9%を占め, Class 2では44.4%, 18.3%, Class 3では53.3%, 20.0%と増加し, Class 4では全例骨粗鬆症および椎体骨折を認めた。Class 4に該当する患者が4例と少なかったのは, 椎体骨折の存在が明らかであるが骨密度測定が困難であり対象外となったためである。

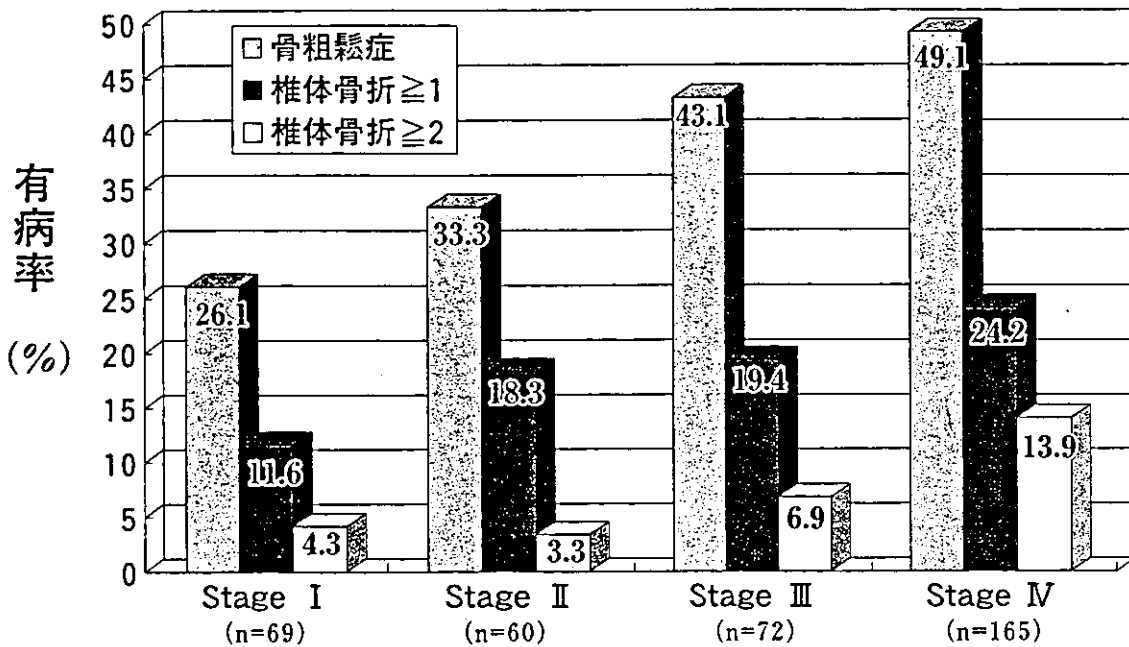


図7 病期分類別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

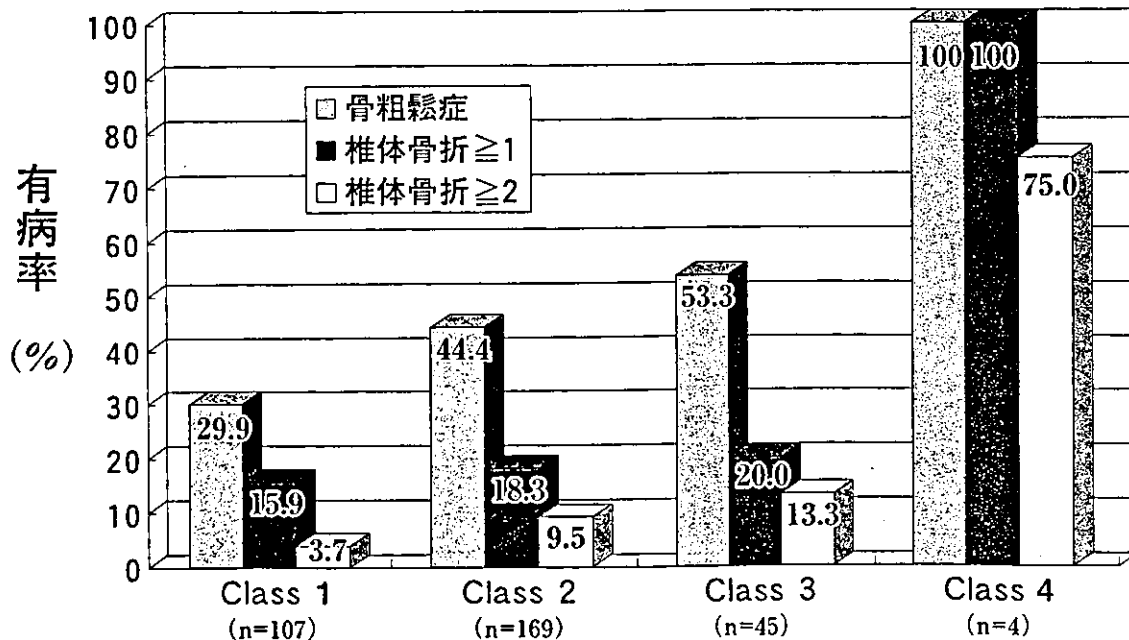


図8 機能障害度分類別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

考 察

今回当科に通院中の患者で検討した結果、RA 症例の約40%に骨粗鬆症の合併があり、その半数の20%は椎体骨折を有しており、さらにその半数では2椎体以上に骨折がみられた。女性の年代別解析では、加齢につれて骨粗鬆症、

椎体骨折とも増加する傾向があり、年齢の要因が強いことがうかがえる。しかし、日本人女性の骨粗鬆症患者の年代別比率¹⁰⁾と比較すると、50歳以降では各年代とも今回示したRA患者における骨粗鬆症有病率が約2倍高いことになる。これは Haugeberg らの報告と一致する⁷⁾。RA患者に多くみられる骨粗鬆症は単に加齢に

伴う変化ばかりでなく, RA を有するが故にその危険性が高まるといえる。

RA 患者に骨粗鬆症が高率に合併する原因として, ① RA と骨粗鬆症はともに女性に多い疾患であること, ②性ホルモンなど内分泌環境の異常, ③炎症性サイトカインによる骨破壊, ④活動性の低下, ⑤グルココルチコイド使用, ⑥衰弱による低体重, ⑦栄養吸収障害, の7点が考えられる。RA 症例ではこれらの多因子が累積し骨粗鬆症が比較的早期からみられ, 椎体骨折を生ずる確率が高まる。そして, 病期および機能障害度が進むにつれて骨粗鬆症と椎体骨折の有病率は上昇し, 末期 RA の状態に陥っていく。一度椎体骨折を生じると新たな椎体骨折を起こしやすくなるが⁹⁾, 実際に末期 RA 患者では多重椎体骨折を多く認め, 5 椎体以上の骨折は18例あった。こうした患者は寝たきり生活を余儀なくされるばかりでなく, 死亡率も高まるとの報告もある⁹⁾。

RA 患者への長期にわたる GC 投与も骨粗鬆症のリスクを高める。今回の検討では GC 投与例は非投与例に比べて有意に骨粗鬆症の有病率が高く, 椎体骨折も多い傾向が見られた。また, GC の総投与量が多いほど, また投与期間が長いほど骨粗鬆症および椎体骨折は増える傾向が見られたが, 両群で統計学的な有意差は認めなかった。GC 投与により GC の副作用としての骨粗鬆症は増えるものの, 一方で GC の抗炎症作用によりサイトカイン産生が減り骨破壊が抑制されたり, また関節炎症状が軽快することにより活動性が向上し骨粗鬆症の発症が抑えられることもあると考えられる。

RA 患者ではいくつかの原因により骨粗鬆症をきたしやすく, その合併症としての椎体骨折は患者の ADL および QOL を著しく障害する要因である。末期 RA の病態のうち, 骨粗鬆症による椎体骨折, 少なくとも多重骨折は早期からの予防的治療により回避し得ると考える。強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートはこれまでのエチドロネートに加えアレンドロネートやリセドロネートも本邦で投与可能となった。これらは原発性骨粗鬆症の椎体骨折抑制

効果を有するのみならず²⁾⁴⁾⁵⁾¹²⁾¹⁵⁾, GC 誘発性骨粗鬆症の椎体骨折も抑えると報告されており¹⁾³⁾¹³⁾ 大いに期待できる。RA に対してのこうした薬剤の治療効果を検討し, RA 患者の骨粗鬆症予防の戦略を構築することが必要である。

文 献

- 1) Adachi, J.D., Bensen, W.G., Brown, J., et al.: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 337: 382-387, 1997.
- 2) Black, D.M., Cummings, S.R., Karpf, D. B., et al.: Randomized trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 348: 1535-1541, 1996.
- 3) Cohen, S., Levy, R., Keller, M., et al.: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.*, 42: 2309-2318, 1999.
- 4) Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E., et al.: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA*, 280: 2077-2082, 1998.
- 5) Ensrud, K.E., Thompson, D.E., Cauley, J. A., et al.: Prevention vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48: 241-249, 2000.
- 6) Harris, S.T., Watts, N.B., Genant, H.K., et al.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*, 282: 1344-1352, 1999.
- 7) Haugeberg, G., Uhlig, T., Falch, J.A., et al.: Bone mineral density and frequency osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394

- patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.*, 43 : 522-530, 2000.
- 8) Hochberg, M.C., Chang, R.W., Dwosh, I., et al.: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 35 : 498-502, 1992.
- 9) Lindsay, R., Silverman, S.L., Cooper, C., et al.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*, 285 : 320-323, 2001.
- 10) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫, 他: 原発性骨粗鬆症の診断基準—1996年度改訂版一. *日骨代謝誌*, 14. 219-223, 1997.
- 11) 折茂 肇: 原発性骨粗鬆症の診断基準—2000年度改訂版一. *日骨代謝誌*, 18. 76-81, 2001.
- 12) Reginster, J.Y., Minne, H.W., Sorensen, O.H., et al.: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 11 : 83-91, 2000.
- 13) Saag, K.G., Emkey, R., Schnizer, T.J., et al.: Alndronate for the prevention and treatment of flucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 339 : 292-299, 1998.
- 14) Steinbrocker, O., Traeger, C.H., Batterman, R.C.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, 140 : 659-662, 1949.
- 15) 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.

ABSTRACT

Osteoporosis and vertebral fractures in the patients with rheumatoid arthritis, as influential complications with impaired daily activities

Hisanori Nakayama, Toshihiro Matsui, Syoji Sugii, Yoshinori Ozawa, Shigeto Tohma

Division of rheumatology, National Sagamihara Hospital

Complications of osteoporosis increase the risk of vertebral fractures (VFs) which could reduce daily activities in patients with rheumatoid arthritis (RA). Though patients suffering from osteoporosis and VFs are not uncommon in RA, the rate of their occurrence in Japan remains unclear. In this study, we investigated the prevalence of osteoporosis and VFs in Japanese patients with RA. We measured bone mineral density (BMD) both of lumbar spine and of femoral neck, and checked thoracic and lumbar VFs in 415 patients with RA (39 men, 47 premenopausal women, and 329 postmenopausal women). As a result, 165 out of all 415 patients (39.8%) were diagnosed as osteoporosis, and the occurrence of osteoporosis in female patients with RA (41.8% ; 157 out of 376 patients) was approximately twice as high as that of primary osteoporosis. None of the premenopausal female patients had osteoporosis. Eight out of 39 male patients (20.5%) had osteoporosis, however, its occurrence was significantly less frequent than in

female patients. VFs were observed in 83 out of 415 patients (20.0%) and, among them, 40 patients (9.6%) had two or more fractured vertebrae. The occurrence of osteoporosis and VFs were more frequent in patients who are older and have longer disease duration of RA, more severe destruction of joints, and lower daily activities. Compared with the patients without use of glucocorticoid (GC), those treated with GC had higher rate of complication of osteoporosis ($p < 0.001$) and of VFs (not significant). These results suggest that prevention of osteoporosis and VFs may improve the daily activities of patients with RA.

関節リウマチとステロイド性骨粗鬆症

国立相模原病院リウマチ科
中山久徳

はじめに
まず、われわれが経験した関節リウマチ(RA)の椎体骨折症例を提示する。患者は70歳女性で、52歳時に自然閉経した。RAの罹病期間は約30年であり、現在Stage IV, Class 3だが疾患活動性はない。図1に示すとおり閉経後に次々と椎体骨折が生じ、ついには5腰椎すべてに圧迫骨折がみられるようになってしまった。こうした多重椎体骨折には、加齢や閉経による骨量減少のみならず、RAという炎症性疾患自体やステロイドの影響が深く関与していると考えられる。本例はプレドニゾン3mg/日を27年間にわたって内服しており、その総投与量は31gにも及ぶ。このように少量ながら長期間のステロイドの全身投与症例でも重篤な骨粗鬆症をきたし、その結果として多重椎体骨折を引き起こし、ADLや

QOLを一層低下させることが少なくない。本稿ではRA患者における骨粗鬆症へのステロイド投与の関与についてわれわれの臨床データを紹介する。

I 関節リウマチにみられる骨粗鬆症
RA患者では罹患関節局所の傍関節性骨粗鬆症のほか全身性骨粗鬆症も多くみられる。RAに伴う全身性骨粗鬆症の発症因子は多岐にわたっている。RA自体に深くかわる炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1, IL-6など)による破骨細胞活性の亢進、関節障害による身体活動性の低下や不動、治療に用いられるステロイドの影響、性ホルモンなど内分泌環境の異常、栄養吸収障害や衰弱による低体重など複数の要因が複雑に絡み合いRAの骨粗鬆症を重症化させている。

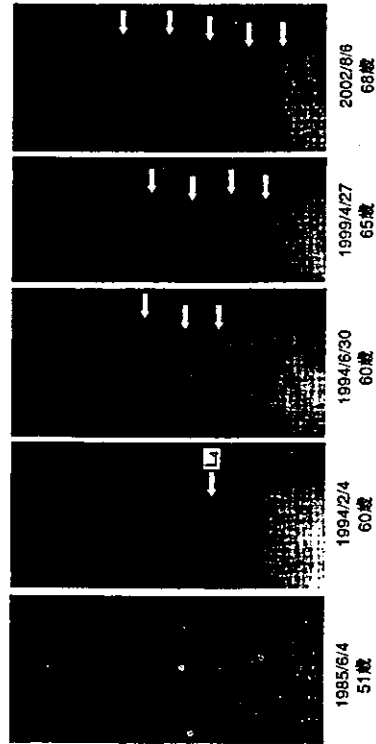
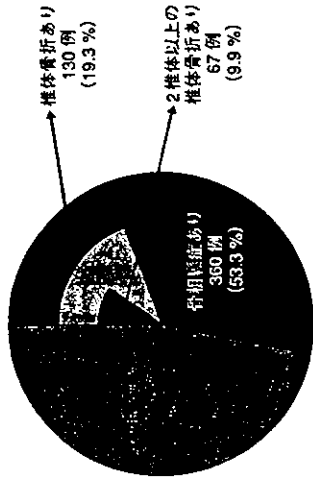


図1 関節リウマチ患者の椎体骨折症例



RA 675 症例
図2 関節リウマチにおける骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

しかし、わが国ではこれまでにRA患者の骨粗鬆症や椎体骨折に関するまとまった報告はない。そこで、当科に通院中のRA患者を対象に骨粗鬆症および椎体骨折の臨床的実態を明らかにした。対象は、ピスホスホネート製剤の投与歴のない当科通院中のRA患者675例で、平均年齢は61歳、女性率は90%を占め、RA平均罹病期間は15年であった。70%の患者はステロイドを内服しており、その投与状況を把握し得た約半数についてはプレドニゾン換算の平均総投与量が9g、平均投与期間が約5年、1日平均投与量は4.8mgであった。Stage IVのRA患者が半数近くおり病期の進んだ症例が多い。対象患者は骨密度測定ができていないことが前提であるためClass 4の症例は少なくなっている。

対象675例の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率を図2に示した。当科では、脆弱性骨折があるか、あるいは腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部のいずれかの骨密度がYAM70%未満の場合に骨粗鬆症と診断している。加齢に伴い腰椎では退行性変化がみられ、その骨密度が実勢を反映しないことが多くなるため大腿骨の骨密度も考慮している。この基準にしたとすると、53.3%の患者は骨粗鬆症を合併しており、X線上椎体骨折が認められた症例は19.3%、さらに2椎体以上の多重骨折は9.9%にみられた。閉経後女性の有病率が高いが、閉経前の女性や男性にも骨粗鬆症はみ

られており、特に男性では骨粗鬆症域にまで骨密度が低下すると椎体骨折頻度が高くなる。女性に限って年齢別に原発性骨粗鬆症の有病率と比較すると、各年代ともRA患者の有病率が2~3倍高いことが明らかとなった(図3)。

次に、女性RA患者をステロイド使用群と非使用群とに分けて比較した(表1)。両群の平均年齢はほぼ同じであるが、ステロイド使用群で罹病期間が長く、炎症マーカーやリウマチ因子も高値であった。また、骨吸収マーカーである尿中NTXは使用群で有意に高いが、骨形成マーカーであるBAPは同等であった。さらに、腰椎、大腿骨頸部、近位部、および第2中手骨の骨密度は使用群で有意に低く、年齢を考慮したZスコアで比較しても同様な結果を示した。椎体骨折数の平均値もステロイド使用群は非使用群に比べて多かった。

加齢に伴う骨密度の変化をみると、体幹骨、末梢骨とも高齢になるにつれ骨密度は低下するが、各年齢ともステロイド使用群は非使用群よりもさらに骨密度が低い傾向にあることが示された。また、ステロイドの総投与量や投与期間が増えるほど骨粗鬆症および椎体骨折有病率が高まる傾向も認められた。以上のことから、ステロイド投与はRAの骨粗鬆症および椎体骨折をより一層重症化させることが明らかとなった。



図3 年齢別日本人女性の原発性骨粗鬆症とリウマチ患者骨粗鬆症との比較

表1 日本人女性リウマチ患者におけるステロイド使用群と非使用群の比較

Variable	女性リウマチ患者 (n = 609)		p 値
	ステロイド使用群 (n = 424)	ステロイド非使用群 (n = 185)	
年齢 (歳)	60.7 ± 10.1	60.3 ± 9.9	0.605
Duration of disease (年)	16.5 ± 10.8	14.2 ± 10.2	0.015
CRP (mg/dL)	1.61 ± 2.18	0.87 ± 1.57	< 0.001
ESR (mm/hr)	44.3 ± 23.9	39.2 ± 24.5	0.022
RF (IU/mL)	214.5 ± 446.1	137.3 ± 238.0	0.008
BAP (U/L)	29.7 ± 11.9	29.6 ± 11.5	0.920
uNTX (nM BCE/mM Cr)	67.2 ± 33.5	58.6 ± 28.4	0.003
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	0.786 ± 0.156	0.846 ± 0.169	< 0.001
Lumbar spine Z-score	-0.3 ± 1.0	0.1 ± 1.0	< 0.001
Femoral neck BMD (cm ²)	0.571 ± 0.132	0.610 ± 0.133	0.001
Femoral neck Z-score	-0.6 ± 1.3	-0.3 ± 1.2	0.001
Total hip BMD (g/cm ²)	0.619 ± 0.137	0.685 ± 0.140	< 0.001
Total hip Z-score	-0.8 ± 1.1	-0.2 ± 1.1	< 0.001
Metacarpal bone BMD (mmAL)	1.679 ± 0.518	1.950 ± 0.483	< 0.001
Metacarpal bone BMD age matched%	71.4 ± 18.7	81.8 ± 16.3	< 0.001
Vertebral fracture, vertebrae	0.7 ± 1.9	0.4 ± 1.2	0.033

mean ± SD

2 関節リウマチ患者と膠原病患者の比較

RA患者とRA以外の膠原病 (nonRA) 患者との比較を行った。nonRA患者はステロイド総投与量は14g、投与期間は約6年とRA患者より多くのステロイドを使用しているが、大腿骨や第2中手骨の骨密度はステロイドの有無にかかわらずRA患者のほうが有意に低値であった (図4)。

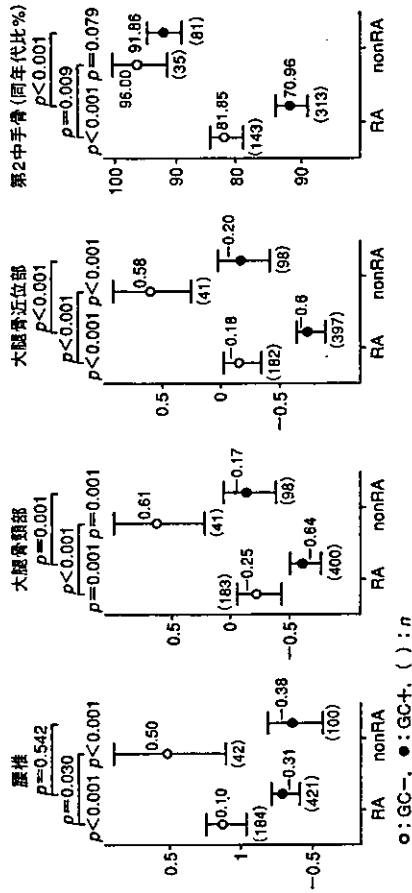


図4 リウマチ患者と膠原病患者との骨密度Zスコアの比較

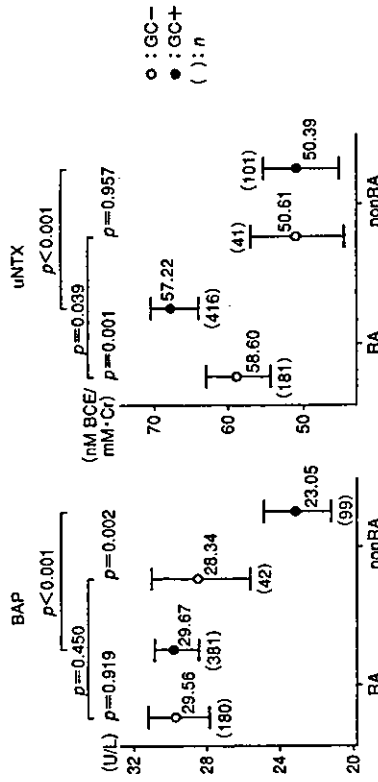


図5 リウマチ患者と膠原病患者との骨代謝マーカーの比較

nonRA患者よりも骨形成が亢進していることが示された。一方、尿中NTXはRA, nonRA患者の双方が高値であるが、前者がより高く、さらにRA患者のステロイド使用例では一層骨吸収は亢進していた。

3 関節リウマチ患者の骨粗鬆症に対する薬劑介入試験

これまでRA患者のステロイド性骨粗鬆症に対する薬物治療成績をみたランダム化比較試験

(RCT)は少ない。われわれが調べ得た11のRCTを表2に示した。多くの観察期間は6~24カ月であった。骨折抑制効果が優れるとされる薬劑はなかったが、コントロール群に比して薬劑投与群では骨密度の維持以上の効果は認められており、特にアレンドロネートは薬劑投与開始前より腰椎骨密度を上昇させ、リセドロネートやエチドロネート, HRT, およびビタミンD₃もコントロールに比べて腰椎骨密度上昇効果を認めた。

表2 リウマチ患者のステロイド性骨粗鬆症に対する薬剤治療のRCT

	n	Age (yrs)	Initial GC dose, FSLeq (mg)	LSBMD		FNBM		VF's	nonVF's
				% change within	p	% change within	p		
* Alendronate/Control (Yilmaz et al. 2001) 6M									
ALN 10mg + Ca 1g	22	51.12	7.5	4.91	<0.05	2.12	NS		
Ca1g	22	42	7.5	0.88	NS	-2.78	NS		
* Risedronate/Control (Eastell et al. 2000) 24M									
RIS 2.5mg (97W)	40	64.5	(several yrs GC)	1.4	NS	-1.0	NS	7/31	NS
Placebo	40	65		-1.6	0.03	-3.6	<0.001	3/33	NS
RIS 15mg cy	40	61.4		-0.05	NS	0.9	NS	2/30	NS
Placebo	40	65		-1.6	0.03	-3.6	<0.001	3/33	NS
* Etidronate/Control (RA/PMR) (Jenkins et al. 1998) 12M									
EHD 400mg + Ca 0.5g cy	15	68.7	(starting GC)	1.80		0.95		0/6	
Placebo + Ca 0.5g	13	65.9		-3.70		-1.20		1/7	
* Etidronate/Control (RA/PMR/GCA) (Corti et al. 1999) 12M									
EHD 400mg + Ca 0.5g cy	44	61.4	(< 3M GC)	12.5		-1.13		1/38	1/38
Placebo + Ca 0.5g	39	63.3		12.5		-2.24		1/38	3/38
* Calcitonin/Control (Kotaniemi et al. 1996) 12M									
Calcitonin 100IU + Ca 0.5g	32	49.2	(≥ 3M GC)	8.5	NS	2.6	NS	0/25	NS
Ca 0.5g	31	52.4		8.6	NS	-22.1	<0.05	1/25	NS
* HRT/Control (Hall et al. 1994) 24M									
Estradiol 50 µg	21	58.7		7.5	3.75	1.62			
Ca 0.4g	21	56.2		6.3	-0.85	1.12			NS
* HRT/Control (Coomes et al. 2000) 24M									
Tibolone 2.5mg + Ca 0.8~1g	66.6		(18yrs GC)	4	<0.0001	(4.2)	(0.005)		(0.02)
Placebo + Ca 0.8~1g	37	66.6		0	NS	(-0.5)	(NS)		
* HRT/Calcitriol (Choi & Lee. 1999) 12M									
CEE 0.625mg + MPA 2.5mg	53	< 60	(≥ 12M GC)	5.8		5.8			
Calcitriol 0.5 µg	53	< 60		-0.6		-0.6			
* Calcitriol/Control (Choi & Lee. 1999) 12M									
Calcitriol 0.5 µg	53	49.2	(≥ 12M GC)	7.6	0.055				
Ca 0.6g	53	52.4		-6.7					
* Vitamin D ₃ /Control (Buckley et al. 1996) 24M									
VD ₃ 500IU + Ca 1g	31	51.9		5.9	1.48	0.75			0.2
Placebo	35	54.2		5.0	-4	-1.8			

LS: lumbar spine, FN: femoral neck, VF's: vertebral fractures, cy: cyclical, NS: not significant, btwn: between, CEE: conjugated equine estrogen, MPA: medroxyprogesteron acetate

最後に、現在当科で進行中であるRA患者に対して骨粗鬆症治療薬剤介入前向き試験の1年成績について簡単に紹介する。全例にアルファカルシドール0.5 µgとCa 800mgを投与し、これにアレンドロネート5mg投与(A群)、リセドロネート2.5mg投与(R群)、エチドロネート200mg間歇投与(E2群)、エチドロネート400mg(E4群)などのビスホスホネートを併用した群と併用しない群(D群)および、無治療ないしはCaのみ投与の群(C群)の計6群に分け、骨代謝マーカーおよび骨密度を測定し、X線上新規椎体骨折の有無を経時的にみている。A, R, E4群ではBAP、尿中NTXとも最小有意変化を上回る低下を示し、骨代謝亢進を抑えている。さらに、腰椎骨密度はA群で+6.4%, E4群で+2.7%の増加を認めた。R群は1年間観察し得た症例が少なく結論はまだ出ていない。

おわりに

RA患者では加齢や閉経以外の骨粗鬆症の成因が多く存在し、より重篤な骨粗鬆症を引き起こし高率に椎体骨折を合併するようになる。なかでもステロイド投与は骨粗鬆症を重症化させる重要な因子である。早期からビスホスホネートを中心とした薬剤を投与することは骨粗鬆症の重症化を回避し、新規骨折を抑える有望な治療法であるといえる。

at <0.001 for lumbar spine, femoral neck and trochanter and not significant for wards triangle ($p = 0.130$). For CTX, changes for group A was 28% and -35% for group B (p value = 0.008).

Conclusion: A single infusion of 60mg of Pamidronate with oral calcium supplementation prevents bone loss after steroid therapy for exacerbation of asthma and COPD up to 6 months and can be a useful strategy for osteoporosis prevention in this group of patients.

Disclosure: S.A. Ramakrishnan, None; E. Murphy, None; M. Barry, None.

1277

Parathyroid Hormone's Effects on Bone Resorption and Formation Markers in Women with Rheumatoid Arthritis. Francine N. Ton, Samantha C. Gunawardene, Robert M. Neer. Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Objectives: We tested whether parathyroid hormone (PTH) treatment has paradoxical effects on serum and urine indices of bone resorption in Rheumatoid Arthritis (RA) patients taking tumor necrosis factor (TNF) antagonists, as recently reported in an animal model of RA. PTH is an anabolic agent recently approved for osteoporosis treatment which may be used in osteoporotic RA patients.

Methods: Twenty-two postmenopausal RA females self-administered a daily subcutaneous injection of 37 ug hPTH-(1-34) for 8 weeks followed by a 6-week washout period. Primary endpoints were markers of bone resorption (urine and serum N-telopeptide and free urinary deoxypyridinoline) and formation (serum procollagen type 1 N-terminal propeptide and bone-specific alkaline phosphatase) determined at weeks 0,2,4,6,8,10,12, and 14. For each marker, we compared the mean changes observed in 17 patients not taking TNF antagonists versus 5 patients taking TNF antagonists, during PTH treatment (weeks 0-8), and after PTH treatment (weeks 8-14), using unpaired t-tests.

Results: At baseline, the two groups had similar age, height, weight, alcohol consumption, hormone replacement therapy, 25-OH vitamin D levels, calcium supplementation, bone mineral density of the hip and spine, and bone resorption and formation markers. During PTH therapy (weeks 0-8) and during the subsequent washout phase (weeks 8-14), mean changes in the group not taking and taking TNF antagonists were similar for each bone marker. Even after stratifying women by estrogen status or by c-reactive protein (CRP) levels, no difference was noted.

Conclusion: Mean bone resorption and bone formation markers were similar in women taking and not taking TNF antagonists, before, during, and after 8 weeks of daily PTH therapy. Unlike results recently reported in transgenic mice hyper-secreting TNF, PTH does not have blunted or paradoxical effects on bone resorption in humans with RA, regardless of their concomitant treatment.

Disclosure: F.N. Ton, None; S.C. Gunawardene, None; R.M. Neer, Eli Lilly 5.

1278

Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. Hisanori Nakayama, Futoshi Hagiwara, Shigeto Tohma. Department of Rheumatology National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami City, Kanagawa pref., Japan

Purpose: To examine the bone mineral density (BMD), and frequency of osteoporosis and vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA), who have not been treated with anti-bone-absorptive drugs.

Methods: We recruited 675 patients with RA, 609 women (25-88 years old) and, 66 men (47-84 years old) at Sagami National Hospital in Japan. BMD was measured at lumbar spine (LS), femoral neck (FN), and total hip (TH) by dual energy X-ray absorptiometry technique, and we checked thoracic and lumbar vertebral fractures by X-ray. All these measurements were performed before prevention or treatment with bisphosphonates. Osteoporosis was defined as a T score of ≤ 2.5 SD.

Results: Mean age of the patients was 61.0 ± 10.1 , and 524 (77.6%) patients were postmenopausal women. Mean BMD was 0.814 ± 0.166 at LS, 0.596 ± 0.139 at FN, and 0.655 ± 0.148 at TH. The overall frequency of osteoporosis was 32.9% for LS, 29.2% for FN, and 34.8% for TH. The patients whose T score of any site was 2.5 SD or lower were accounted for 47.7%. The total number of patients with fragility vertebral fractures was 130 (19.3%), and 67 (9.9%) patients had two and more vertebral fractures. The rate of occurrence of osteoporosis and vertebral fractures was much higher in

women (35.6% at LS, 31.6% at FN, 36.8% at TH, and 19.7% for fractures) than men (7.6% at LS, 7.6% at FN, 17.2% at TH, and 15.2% for fractures). Premenopausal RA women also had osteoporosis (2.4% at LS, 9.6% at FN, 9.8% at TH), and vertebral fractures (1.2%). Four hundred seventy-one patients out of all were treated with oral glucocorticoid (GC). In GC user the frequency of osteoporosis 36.7% at LS, 32.3% at FN, and 40.3% at TH. Ninety-four of the patients with GC have vertebral fractures.

Conclusions: Osteoporosis is a frequent feature in RA patients in Japan, and developed vertebral fractures. This complication occurred in not only postmenopausal women but premenopausal women and men. The use of GC increased the risk of osteoporosis and fractures.

Disclosure: H. Nakayama, None; F. Hagiwara, None; S. Tohma, None.

1279

The Efficacy of Alendronate, Risedronate and Etidronate in Treatment of Osteoporosis and in Reducing the Risk for Vertebral Fractures of Rheumatoid Arthritis Patients (fracture intervention trial). Hisanori Nakayama, Futoshi Hagiwara, Shigeto Tohma. Department Of Rheumatology National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami City, Kanagawa Pref., Japan

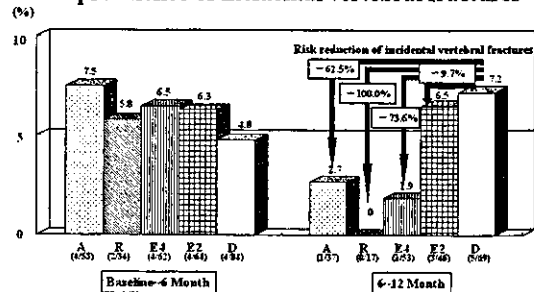
Purpose: To evaluate the efficacy of alendronate, risedronate and etidronate in the change of bone mineral density (BMD), bone metabolic markers and, reducing the risk for vertebral fractures of rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods: We carried out 12-month, randomized, intervention trial of five groups in 355 patients with RA (329 women and 26 men). Group A ($n = 72$): alendronate (ALN) 5mg + alfacalcidol (VD) 0.5 μ g, Group R ($n = 50$): risedronate (RIS) 2.5mg + VD 0.5 μ g, Group E4 ($n = 72$): cyclical (every 3 month) etidronate (EHDP) 400mg + VD 0.5 μ g, Group E2 ($n = 71$): cyclical etidronate (EHDP) 200mg + VD 0.5 μ g, and Group D ($n = 90$): VD 0.5 μ g. Every dose of bisphosphonates was licensed in Japan. BMD was measured at lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) by dual energy X-ray absorptiometry technique, and we checked thoracic and lumbar vertebral fractures by X-ray at baseline, 6, and 12 month later. BAP and urine NTX (uNTX) were measured at baseline, 3, 6, and 12 month.

Results: Mean age of the patients of every group was 61-63 years. The mean percent change from baseline to 12 month in LS/FN BMD was +3.7/+3.5% in Group A, +3.3/-0.7% in Group R, +2.0/-2.2% in Group E4, +0.7/-1.9% in Group E2, and +0.5/2.4% in Group D. The mean percent change in BAP/uNTX was -25.7/-37.9% in Group A, -23.2/-23.8% in Group R, -8.2/-26.7% in Group E4, -13.1/-11.2% in Group E2, and +3.9/-7.7% in Group D. The frequency of incidental vertebral fracture for latter 6 months was 2.7% in Group A, 0% in Group R, 1.9% in Group E4, 6.5% in Group E2, and 7.2% in Group D. Reductions in risk of vertebral fractures were 62.5% in Group A, 100% in Group R, 73.6% in Group E4, 9.7% in Group E2 (Figure).

Conclusions: ALN increased both LS and FN BMD significantly, and RIS also increased LS BMD. ALN and RIS decreased both BAP and uNTX significantly, cyclic EHDP 400mg also decreased uNTX. ALN, RIS and cyclic EHDP 400mg reduced the risk of vertebral fractures by less than half. These effects were superior to with cyclic EHDP 200mg or VD alone.

The prevalence of incidental vertebral fractures



Disclosure: H. Nakayama, None; F. Hagiwara, None; S. Tohma, None.

関節リウマチ患者の骨粗鬆症の臨床的実態とその治療

中山久徳

国立相模原病院 リウマチ科

関節リウマチ (RA) は二次性骨粗鬆症をきたす代表的な疾患である。傍関節性骨粗鬆症のほかに全身性骨粗鬆症も重要な合併症である。これにより脆弱性骨折を招き、患者のADLはいっそう悪化する。当科通院中のRA患者のうち、これまでにビスフォスフォネート製剤未使用者675例を対象に骨粗鬆症および椎体骨折の有病率を調べた。当科では対象がRA患者であり、高齢者が多いことを配慮し、脆弱性骨折があるかまたは腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部のいずれかの骨密度がYAM70%未満の場合を骨粗鬆症と診断しているが、これにのっとると360例(53.3%)の患者は骨粗鬆症を合併しており、X線上椎体骨折が認められた症例は130例(19.3%)、さらに2椎体以上の多重骨折は67例(9.9%)にみられた。

原発性骨粗鬆症と比較するとRA患者の骨粗鬆症有病率は高く、年代別にみてもRAは一般人口に比して骨粗鬆症患者が約2倍多くみられた。これはRA患者には加齢以外に骨粗鬆症を引き起こす他の原因が存在することを示唆する。治療のために用いられるグルココルチコイド(GC)の影響も大きい。GC投与例は非投与例に比して骨粗鬆症および椎体骨折の有病率が有意に高い。さらにGCの総投与量や投与期間と骨密度には負の相関が、骨吸収マーカーである尿NTXとは正の相関がみられる。しかしながらRAより多くのGCを使用する他の膠原病患者とRA患者を比べると後者で骨粗鬆症、椎体骨折とも高い有病率を示す。以上のことより、RA患者にみられ

る重症化した骨粗鬆症は加齢やGC投与のみでは説明しがたく、廃用性骨減少や炎症性サイトカインの関与などによる独特の破骨細胞亢進メカニズムも重要と考えられる。このようにRAでは骨粗鬆症を引き起こす複数の要因が存在し複雑な病態を形作っている。これを解明するために厚生労働科学研究班(班長:越智隆弘)で基礎および臨床研究が目下進められている。

現在われわれはRA患者の骨粗鬆症や椎体骨折を予防・治療するうえで有効な薬剤選択ができるよう、以下のような前向き薬剤介入比較試験を行っている。ALN 5mg+VD投与群(A群)、RIS 2.5mg+VD投与群(R群)、EHDP 400mg 間歇投与+VD群(E4群)、EHDP 200mg 間歇投与+VD群(E2群)、VD投与群(D群)の5群に無作為に割り付け、尿NTX、BAPおよび腰椎と大腿骨頸部・近位部の骨密度を測定した。またX線上椎体骨折の有無を確認した。1年間の成績では、A、R、およびE4群で有意に骨代謝マーカーの改善や、腰椎骨密度の増加が認められた。また、この3群では薬剤開始6ヵ月以降の新規椎体骨折はみられなかった。

RA患者では一般人口に比して骨粗鬆症や椎体骨折の有病率が高く、重症例も多い。RAの難治性合併症である骨粗鬆症には複数の成因があるが、なかでもGC投与は骨減少や骨折発生に拍車をかける。RA患者、特にGCを内服している患者には早期からビスフォスフォネートを中心とした骨粗鬆症の予防治療をすることが勧められる。