

200500305A

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の  
発症予測システムの開発に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 高柳 涼一

平成18(2006)年3月

## 目次

I. 統括研究報告	
ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発に関する研究	--- 1
高柳涼一	
II. 分担研究報告	
1. プロテインSの遺伝子多型と活性の相関に関する研究	--- 4
濱崎直孝	
2. 大規模コホートにおけるプロテインSと動脈硬化度に関する研究	--- 5
林 純、古野純典	
4. 動物モデルにおけるエストロゲンとプロテインSに関する研究	--- 7
大中佳三、河手久弥	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	--- 9
IV. 研究成果の刊行物・別刷	--- 13

統括研究報告書

ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発に関する研究  
主任研究者 高柳涼一 国立大学法人九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野教授

研究要旨

ホルモン補充療法は静脈血栓症や冠動脈疾患などのリスクの増加の報告により、その将来性が不明瞭である。本研究では、ヒトプロテインSの遺伝子多型とプロテインS活性の相関解析、コホート集団での動脈硬化度、血栓症と心血管疾患の病歴、プロテインS活性、ゲノム情報の横断的比較解析、動物モデルでのエストロゲンのプロテインS活性への影響などを検討した。その結果、1) ヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域に同定された遺伝子多型 (SNPs) のひとつが女性においてプロテインS活性と相関する可能性、2) プロテインS活性の閉経前後での変動、3) マウスのプロテインS活性測定系を確立し、ヒトと同様に妊娠あるいはエストロゲン投与によりプロテインS活性が低下することなどの知見が得られた。

分担研究者

濱崎直孝 (国立大学法人九州大学大学院  
医学研究院臨床検査医学分野教授)

古野純典 (国立大学法人九州大学大学院  
医学研究院予防医学分野教授)

林 純 (国立大学法人九州大学大学院  
医学研究院感染環境医学分野教授)

大中佳三 (国立大学法人九州大学大学院  
医学研究院老年医学分野講師)

河手久弥 (国立大学法人九州大学大学院  
医学研究院老年医学分野助手)

A. 研究目的

大規模臨床試験にてホルモン補充療法では静脈血栓症や冠動脈疾患のリスクの増加が報告されているが、そのメカニズムは不明である。本研究では、1) エストロゲンによるプロテインSの遺伝子発現調節の基本的分子機構の解明、2) 1) で明らかになった情報を基に、既に進行しているコホート集団 (21COE プロジェクト:最終的に5万人規模) で、頸動脈エコーによる動脈硬化度、血栓症と心血管疾患の病歴、プロテインS活性、ゲノム情報 (プロモーターを含めたプロテインS遺伝子の SNPs) を横断的に比較し、プロテインS遺伝子の SNPs がプロテインS活性及び動脈硬化度をベースに

心血管疾患発症に及ぼす影響を解析することを目的とする。

B. 研究方法

1. ヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の SNPs の意義の解明:

平成16年度の本研究にて同定されたヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域 (約6kb) の遺伝子多型 (SNPs) について、プロテインS濃度ならびに活性の相関について解析を行う。

2. 大規模コホートにおける血栓症、動脈硬化症での解析:

21世紀 COE プロジェクトで構築を進めているコホート集団のうち沖縄県石垣市での検診受診の女性を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS活性の測定、血中エストロジオール濃度を含めた生化学データおよびゲノム情報 (プロモーターを含めたプロテインS遺伝子の SNPs) の解析を行う。

3. マウスプロテインS活性測定系の確立とマウスモデルでの解析:

我々が以前開発したヒトプロテインS測定システムの改良により、マウスプロテインS測定系を確立し、マウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインS活性に及ぼす影響について検討する。

(倫理面への配慮)

21世紀 COE プログラムでのコホート集団のゲノム DNA の採取にあたっては、文書にてインフォームドコンセントを得るよう十分な配慮を行うようにしている。また、九州大学医学部倫理委員会 (H16年1月9日付) およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会 (H16年1月21日付) の承認を既に得ている。研究遂行上、新たな解析項目が必要となった場合は、その都度、上記、2つの委員会での承認後に行う予定である。また血栓症症例のゲノム DNA の採取は、文書にてインフォームドコンセントを得たうえで行った。

## C. 研究結果

### 1. ヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の SNPs の意義の解明:

平成16年度の本研究にて同定されたヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域(約6kb)の遺伝子多型(SNPs)について、プロテインS濃度ならびに活性の相関について解析を行った。同定された遺伝子多型のひとつが女性においてのみプロテインS活性と相関する可能性を見いだした( $p < 0.028$ )。(男性では相関をみとめなかった。)この遺伝子多型を含むヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域をルシフェラーゼ遺伝子の上流に組み込み、その promoter 活性へのエストロゲンの影響を検証中である。

### 2. 大規模コホートにおける血栓症、動脈硬化症での解析:

21世紀 COE プロジェクトで構築を進めているコホート集団の中で、沖縄県石垣市での検診受診の女性(31~85歳)を対象に頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS活性の測定、血中エストラジオール濃度を含めた生化学データおよびゲノム情報(プロモーターを含めたプロテインS遺伝子のSNPs)の解析を行った。プロテインS活性は年齢と正相関( $r=0.21$ ,  $p=0.001$ )を示し、閉経後に比べ閉経前では低下していた。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度(IMT)は副腎アンドロゲン DHEA-S と負の相関( $r=-0.34$ ,  $p < 0.001$ )、ホモシステインと正相関( $r=0.21$ ,  $p=0.016$ )を認めた。

しかし、内膜中膜肥厚度とプロテインS活性には有意な相関はみられなかったため、解析対象数を増やすとともに、血栓症、ホルモン補充療法者、さらに、心血管イベントの病歴の有無との相関についての解析を進めている。

### 3. マウスプロテインS活性測定系の確立とマウスモデルでの解析:

我々が以前開発したヒトプロテインS測定システムを改良することにより、マウスのプロテインS測定系を確立した。これを用いてマウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインS活性に及ぼす影響について検討を行ったところ、妊娠末期のマウスやエストロゲン投与マウスにおいて、ヒトと同様にプロテインS活性が低下することを発見した。

## D. 考察

1) ヒトプロテインS遺伝子 promoter 領域の遺伝子多型のひとつが、女性においてプロテインS活性と相関することを認めた。男性では相関しないことより女性ホルモン(特にエストロゲン)による影響が考えられるため、この遺伝子多型を含んだヒトプロテインS遺伝子の promoter 活性へのエストロゲンの影響についての検討が重要と考えられた。

2) コホート集団の検診受診女性でのプロテインS活性の検討より、プロテインS活性は年齢と正相関を示し、閉経後に比べ閉経前では低下することを認めた。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度(IMT)は副腎アンドロゲン DHEA-S と負の相関、ホモシステインと正相関を認めたが、プロテインS活性とは有意な相関はみられなかった。解析対象数を増やすとともに、血栓症、ホルモン補充療法者、さらに、心血管イベントの病歴の有無との相関についての解析が今後必要と考えられた。

3) ヒトでは性周期や妊娠、ホルモン補充療法などでプロテインS活性が低下することが知られているが、そのメカニズムが十分に解明されない理由のひとつに、これまで解析可能な動物モデルが確立できていなかったことが挙げられる。本研究においてマウスのプロテインS活性測定系を新たに

確立したことにより、妊娠やエストロゲン投与によるプロテインS活性への影響が解析可能となった。

#### E. 結論

- 1) ヒトプロテインS遺伝子 promoter 領域の遺伝子多型のひとつが、女性においてプロテインS活性と相関する可能性を見いだした。
- 2) 大規模コホート集団の検診受診女性においてプロテインS活性や血中マーカーと頸動脈エコーによる動脈硬化度について検討を行った。
- 3) マウスのプロテインS活性測定系を新たに確立し、マウスにおいて妊娠やエストロゲン投与によりプロテインS活性が低下することを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino acid substitutions in the deoxyribonucleic acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6162-6169, 2005.
- 2) Ishizuka M, Kawate H, Takayanagi R, Ohshima H, Tao RH, Hagiwara H: A zinc finger protein TZF is a novel corepressor of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 331(4):1025-1031, 2005.
- 3) Tao RH, Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Ishizuka M, Inoue A, Hagiwara H, Takayanagi R: Testicular zinc finger protein recruits histone deacetylase 2 and suppresses the transactivation function and intranuclear foci formation of agonist-bound androgen receptor competitively with TIF2. *Mol Cell*

*Endocrinol* 147(1-2):150-165, 2006.

- 4) Tao RH, Kawate H, Ohnaka K, Ishizuka M, Hagiwara H, Takayanagi R: Opposite effects of alternative TZF spliced variants on androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 341(2):515-521, 2006.
- 5) 大中佳三、高柳涼一: 加齢による血管内皮機能の変化. *日本臨床* 63(6):989-993, 2005.
- 6) 大中佳三、高柳涼一: 骨粗鬆症の治療—エストロゲン. 日常診療に活かす老年病ガイドブック5 骨粗鬆症と骨折予防 (大内尉義監修)、メジカルビュー社 (東京)、p88-94、2005.
- 7) 河手久弥、高柳涼一: 抗加齢療法とは. 日常診療に活かす老年病ガイドブック2 高齢者の薬の使い方 (大内尉義監修)、メジカルビュー社 (東京)、p35-40、2005.
- 8) 高柳涼一、大中佳三: グルココルチコイドの骨代謝作用機構. *骨粗鬆症治療* 5(1):10-15, 2006.

##### 2. 学会発表

- 1) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Functional Relationship between Runx2 and Steroid Hormone Receptors. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting. June 2005, San Diego.
- 2) 金地泰典、帯刀英樹、津田博子、田平知子、林健志、濱崎直孝、出原賢治: プロテインSプロモータ領域の遺伝子多型 (-1627a/g) と血中プロテインS活性との相関. 第52回日本臨床検査医学会総会・第45回日本臨床化学会年会連合大会、平成17年11月、福岡.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

「プロテインS及びプロテインCの活性測定方法並びに活性測定試薬」(津田友秀、濱崎直孝: 出願中)

##### 2. 実用新案

なし

##### 3. その他

なし

プロテインSの遺伝子多型と活性の相関に関する研究

分担研究者 濱崎直孝 国立大学法人九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野教授

研究要旨

平成16年度の本研究にて同定されたヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の遺伝子多型 (SNPs) について、プロテインS濃度ならびに活性の相関について解析を行った。同定された遺伝子多型のひとつが女性においてのみプロテインS活性と相関する可能性を見いだした ( $p < 0.028$ )。男性では相関しないことより女性ホルモン（特にエストロゲン）による影響が考えられるため、この遺伝子多型を含んだヒトプロテインS遺伝子の promoter 活性へのエストロゲンの影響についての検討が重要と考えられた。

A. 研究目的

我々はこれまで日本人における血栓症症例の解析より、プロテインC/プロテインS凝固制御系の活性低下が約25%に認められることを明らかにした。本研究では昨年度の研究にて同定したヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の遺伝子多型 (SNPs) と、プロテインS濃度ならびに活性の相関の有無を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成16年度の本研究にて同定されたヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域（約6kb）の遺伝子多型 (SNPs) について、プロテインS濃度ならびに活性の相関について解析を行った。（倫理面への配慮）血栓症症例のゲノムDNA採取は、インフォームドコンセントを得たうえで行った。

C. 研究結果

同定されたヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の遺伝子多型のひとつが女性においてのみプロテインS活性と相関する可能性を見いだした ( $p < 0.028$ )。しかし男性ではこの相関は認められなかった。

D. 考察

男性では相関しないことより女性ホルモン（特にエストロゲン）による影響が考えられるため、この遺伝子多型を含んだヒトプロテインS遺伝子の promoter 活性へのエストロゲンの影響についての検討が重要と考えられた。

E. 結論

女性においてのみプロテインS活性と相関する可能性のあるプロテインS遺伝子の promoter 領域の遺伝子多型のひとつを見出

した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D and Hamasaki H: Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. Clin Biochem 38(10):908-915, 2005.

2) Kurihara M, Watanabe K, Inoue S, Wada Y, Ono M, Wakiyama M, Iida H, Kinoshita S, Hamasaki N: Characterization of Two Novel Mutations of the Antithrombin Gene Observed in Japanese Thrombophilic Patients. Thromb Res 115(5): 351-358, 2005

2. 学会発表

1) 金地泰典、他：プロテインSプロモータ領域の遺伝子多型 (-1627a/g) と血中プロテインS活性との相関。第52回日本臨床検査医学会総会・第45回日本臨床化学会年会連合大会、平成17年11月、福岡。

2) 山中基子、他：プロテインC異常分子の機能解析。第52回日本臨床検査医学会総会・第45回日本臨床化学会年会連合大会、平成17年11月、福岡。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「プロテインS及びプロテインCの活性測定方法並びに活性測定試薬」（津田友秀、濱崎直孝：出願中）

大規模コホートにおけるプロテインSと動脈硬化度に関する研究

分担研究者 林 純 国立大学法人九州大学大学院医学研究院環境感染医学分野教授

古野純典 国立大学法人九州大学大学院医学研究院予防医学分野教授

研究要旨

21世紀COEプロジェクトで構築を進めているコホート集団のうち沖縄県石垣市での検診受診の女性を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS活性の測定、血中エストロジオール濃度を含めた生化学データの解析を行った。

A. 研究目的

凝固制御因子であるプロテインSが、静脈血栓症や冠動脈疾患発症の発症にどの程度関与しているかを評価するために、コホート集団を構築して、頸動脈エコーによる動脈硬化度の測定を行い、プロテインS活性やゲノム異常との関連を解析する。

B. 研究方法

21世紀COEプロジェクトで構築を進めているコホート集団のうち沖縄県石垣市での検診受診の女性(31~85歳)を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS活性の測定、血中エストロジオール濃度を含めた生化学データの解析を行った。

(倫理面への配慮) 21世紀COEプログラムでのコホート集団のゲノムDNAの採取にあたっては、文書にてインフォームドコンセントを得るよう十分な配慮を行うようにしている。また、九州大学医学部倫理委員会(H16年1月9日付)およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会(H16年1月21日付)の承認を既に得ている。研究遂行上、新たな解析項目が必要となった場合は、その都度、上記、2つの委員会での承認後に行う予定である。

C. 研究結果

プロテインS活性は年齢と正相関( $r=0.21, p=0.001$ )を示し、閉経後に比べ閉経前では低下していた。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度(IMT)は副腎アンドロゲ

ンDHEA-Sと負の相関( $r=-0.34, p<0.001$ )、ホモシステインと正相関( $r=0.21, p=0.016$ )を認めた。しかし、内膜中膜肥厚度とプロテインS活性には有意な相関はみられなかった。

D. 考察

プロテインS活性は年齢と正相関を示し、閉経前では閉経後に比べて有意に低下していた。今回の解析では内膜中膜肥厚度とプロテインS活性には有意な相関はみられなかったため、解析対象数を増やすとともに、血栓症、ホルモン補充療法者、さらに、心血管イベントの病歴の有無との相関についての解析を進めている。

E. 結論

沖縄県石垣市で検診受診の女性で頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価とプロテインS活性との相関解析を行った。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y, Hayashi J: Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). Atherosclerosis 178(2): 303-309, 2005.
- 2) Hamada M, Furusyo N, Urabe K, Morita K, Nakahara T, Kinukawa N, Nose Y, Hayashi J

and Furue M: Prevalence of atopic dermatitis and serum IgE values innursery school children in Ishigaki Island, Okinawa, Japan. J Dermatol 32(4):248-255, 2005.

3)Hagiwara T, Kono S, Yin G, Toyomura K, Hagiwara T, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N: Genetic polymorphism in cytochrome P450 7A1 and risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. Cancer Res 65(7): 2979-2982, 2005.

4)Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, Ogawa S, Kono S: Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men: The Self-Defense Forces Health Study. Am J Epidemiol 161(4): 338-345, 2005.

5)Hirose M, Kono S, Tabata S, Ogaw S Yamaguchi K, Mineshita M, Hagiwara T, Yin G, Lee KY, Tsuji A, Ikeda N: Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and aldehyde dehydrogenase 2, alcohol use and risk of colorectal adenomas: Self-Defense Forces Health Study. Cancer Sci 96(8): 513-518, 2005.

6)Kono S, Kushiro T, Hirata Y, Hamada C, Takahashi A, Yoshida Y: Class of antihypertensive drugs, blood pressure status, and risk of cardiovascular disease in hypertensive patients: a case-control study in Japan. Hypertens Res 28(10): 811-817, 2005.

## 2. 学会発表

1)岡田 享子、他:生活習慣改善単独治療及び脂質低下剤併用療法が高コレステロール血症/頸動脈 IMT に及ぼす影響. 第 37 回日本動脈硬化学会総会 平成 17 年 7 月、東京.

2)古庄 憲浩、他:沖縄県石垣市住民におけるヘリコバクター・ピロリ(HP)・成人 T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染と上部消化管病変の検討. 第 75 回日本感染症学会西日本地方会 平成 17 年 11 月、長崎.

3)萩原聖子, 古野純典, 銀光, 豊村研吾, 溝上哲也, 磯村香代子. Apolipoprotein E 遺伝子多型と大腸がん:福岡大腸がん研究. 第 64 回日本癌学会学術総会、平成 17 年 9 月、札幌

4) 古野純典, 銀光, 豊村研吾, 溝上哲也. PPARガンマ遺伝子多型と大腸がんリスク: 福岡大腸がん研究. 第64回日本癌学会学術総会、平成17年9月、札幌

5)Kono S. Folate metabolism and colorectal cancer: epidemiological perspectives. The 9th Meeting of the Hirosaki International Forum of Medical Science. New Targets for Cancer Prevention and Therapy, November 2005, Hirosaki.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



分担研究報告書

動物モデルにおけるエストロゲンとプロテインSに関する研究

分担研究者 大中佳三 国立大学法人九州大学医学研究院老年医学分野講師

河手久弥 国立大学法人九州大学医学研究院老年医学分野助手

研究要旨

我々が以前開発したヒトプロテインS活性の測定システムの改良により、マウスのプロテインS活性測定系を新たに確立した。これを用いた検討により妊娠あるいはエストロゲン投与のマウスにおいて、ヒトと同様にプロテインS活性が低下することを見出した。この測定系およびモデルマウスはエストロゲンによるプロテインS活性の調節機構を解明するうえで有用と考えられた。

A. 研究目的

ヒトでは血中プロテインSは性周期や妊娠、ホルモン補充療法などで変動することが知られているが、その分子メカニズムは解明されていない。本研究では新たにマウスのプロテインS活性測定系を確立し、これを用いて妊娠あるいはエストロゲン投与のプロテインS活性への影響を検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. マウスのプロテインS活性の測定系の確立：

ヒトプロテインS測定システムをマウスのプロテインSの測定系として応用できるか否かを検討する。

2. マウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインS活性への影響の検討：

1で確立したプロテインS活性の測定系を用いて、妊娠あるいはエストロゲン投与のマウスにおいてプロテインS活性を測定し、その影響を解析する。

C. 研究結果

1. マウスのプロテインS活性の測定系の確立：

我々が以前より開発していたC4b結合蛋白と抗プロテインS抗体とを用いたヒトプロテインS抗原量の測定系を改良した結果、マウスの血液中の遊離プロテインS抗原量（すなわちプロテインS活性）を測定できることが確認できた。

2. マウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインS活性への影響の検討：

1で確立したプロテインS活性の測定系を用いて、妊娠およびエストロゲン投与のマウスにおいてプロテインS活性を測定した。妊娠マウスでは非妊娠マウスに比べてプロテインS活性が約40%低下（プロテインS抗原量  $1.73 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$  vs  $1.11 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.001$ ) していた。またエストロゲン投与群では非投与群に比べ、約20%のプロテインS活性の低下を認めた。

D. 考察

今回、新たに確立したマウスのプロテインS活性測定系を用いた検討により、マウスでもヒトと同様に妊娠あるいはエストロゲン投与によりプロテインS活性が低下することを見出した。この測定系およびモデルマウスはエストロゲンによるプロテインS活性の調節機構を解明するうえで有用と考えられた。

E. 結論

マウスのプロテインS活性測定系を新たに確立し、妊娠あるいはエストロゲン投与のマウスにおいて、ヒトと同様にプロテインS活性が低下することを見出した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino acid substitutions in the deoxyribonucleic acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients. J Clin Endocrinol Metab 90(11):6162-6169, 2005.
- 2) Cheng W, Oike M, Hirakawa M, Ohnaka K, Koyama T, Ito Y: Excess L-arginine restores endothelium-dependent relaxation impaired by monocrotaline pyrrole. Toxicol Appl Pharmacol 207(3):187-194, 2005.
- 3) Tao RH, Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Ishizuka M, Inoue A, Hagiwara H, Takayanagi R: Testicular zinc finger protein recruits histone deacetylase 2 and suppresses the transactivation function and intranuclear foci formation of agonist-bound androgen receptor competitively with TIF2. Mol Cell Endocrinol 147(1-2):150-165, 2006.
- 4) Tao RH, Kawate H, Ohnaka K, Ishizuka M, Hagiwara H, Takayanagi R: Opposite effects of alternative TZF spliced variants on androgen receptor. Biochem Biophys Res Commun 341(2):515-521, 2006.
- 5) 大中佳三、高柳涼一: 加齢による血管内皮機能の変化. 日本臨床 63(6):989-993, 2005.
- 6) 河手久弥、高柳涼一: 抗加齢療法とは. 日常診療に活かす老年病ガイドブック2 高齢者の薬の使い方 (大内尉義監修)、メジカルビュー社 (東京)、p35-40、2005.
- 7) 大中佳三、高柳涼一: 骨粗鬆症の治療ーエストロゲン. 日常診療に活かす老年病ガイドブック5 骨粗鬆症と骨折予防 (大内尉義監修)、メジカルビュー社 (東京)、p88-94、2005.

8) 大中佳三、高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症の病態と治療のトピックス. 総合臨床 54(11):2810-2816, 2005.

9) 大中佳三、高柳涼一: 多嚢胞性卵巣症候群. 日本臨床 63(4):681-686, 2005.

### 2. 学会発表

1) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Functional relationship between Runx2 and steroid hormone receptors. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting. June 2005, San Diego.

2) Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: N-CoR interacts with AR through both its amino- and carboxy-terminus and participates in ligand-induced subnuclear compartment of steroid hormone receptors. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting. June 2005, San Diego.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地名	出版年	ページ
高柳涼一	ステロイド骨粗鬆症の診断	田中良哉	ステロイド骨粗鬆症のマネジメント	医薬ジャーナル社	大阪	2005	16-23
高柳涼一、大中佳三、名和田新	下垂体・副腎疾患	日野原重明、井村裕夫	看護のための最新医学講座 [第2版] 老人の医療	中山書店	東京	2005	344-349
大中佳三、高柳涼二、名和田新	ホルモン検査	日野原重明、井村裕夫	看護のための最新医学講座 [第2版] 老人の医療	中山書店	東京	2005	136-139
大中佳三、高柳涼二	骨粗鬆症の治療. エストロゲン	大内尉義	日常診療に活かす老年病ガイドブック5. 骨粗鬆症と骨折予防	メジカルビュー社	東京	2005	88-94
河手久弥、高柳涼二	骨粗鬆症、変形性関節症 -早期診断の方法-	神辺眞之、渡辺清明	健康管理と臨床検査-早期診断を目指して-	宇宙堂八木書店	東京	2005	123-126
河手久弥、高柳涼二	抗加齢療法とは	大内尉義	日常診療に活かす老年病ガイドブック2 高齢者の薬の使い方	メジカルビュー社	東京	2005	35-40
足立雅広、高柳涼二	全身倦怠感、しびれを主訴に来院した38歳女性!?	花房俊昭、伊藤充	シミュレーション内科 内分泌疾患を探る	永井書店	大阪	2005	156-162
林 純、前田尚康	高ホモシステイン血症	倉林正彦	酸化ストレスナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2005	252-253
林 純	ぜひ知っておきたいウイルス肝炎から肝臓まで	林 純	ぜひ知っておきたいウイルス肝炎から肝臓まで	大道学館出版部	福岡	2005	1-33
林 純、古庄憲浩、金本陽子、村田昌之	留意すべきウイルス感染症とその病院感染対策	日本病院薬剤師会	薬剤師のための感染制御マニュアル	薬事日報社	東京	2005	69-78

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R	Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino acid substitutions in the deoxyribonucleic acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients	J Clin Endocrinol Metab	90(11)	6162-6169	2005
Kawate H, Wu Y, Ohnaka H, Nawata H, Takayanagi R	Tob proteins suppress steroid hormone receptor-mediated transcriptional activation	Mol Cell Endocrinol	230(1-2)	77-86	2005
Ohnaka H, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R	Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts	Biochem Biophys Res Commun	329(1)	178-182	2005
Ishizuka M, Kawate H, Takayanagi R, Ohshima H, Tao RH, Hagiwara H	A zinc finger protein TZF is a novel corepressor of androgen receptor	Biochem Biophys Res Commun	331(4)	1025-1031	2005
Cheng W, Oike M, Hirakawa M, Ohnaka K,	Excess L-arginine restores endothelium-dependent relaxation	Toxicol Appl Pharmacol	207(3)	187-194	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

Koyama T, Ito Y	impaired by monocrotaline pyrrole				
Yamaguchi K, Kaku T, Enjoji M, Kato M, Anai M, Kawakita M, <u>Hamasaki N</u> , Tanaka M	Urine diacetylspermine as a novel tumor marker for pancreatobiliary carcinomas	Dig Liver Dis	37(3)	190-194	2005
Yamada T, Inoue K, <u>Hamasaki N</u> , Nakagawa N, Iwabuchi M, Yokoi H, Kimura T, Nosaka H, Nobuyoshi M	Late restenosis of the balloon-dilated site: serial angiographic observations beyond 7 years	Circ J	69(4)	380-385	2005
Ueno K, Ueda T, Sakai K, Abe Y, <u>Hamasaki N</u> , Okamoto M, Imoto T	Evidence for a novel racemization process of an asparaginyl residue in mouse lysozyme under physiological conditions	Cell Mol Life Sci	62(2)	199-205	2005
Muta T, Okamura T, Kawamoto M, Ichimiya H, Yamanaka M, Wada Y, Urata M, Kayamori Y, <u>Hamasaki N</u> , Kato K, Eto T, Gondo H, Shibuya T	Successful therapy with argatroban for superior mesenteric vein thrombosis in a patient with congenital antithrombin deficiency	Eur J Haematol	75(2)	167-170	2005
Maruyama T, Takata T, Ichinose H, Kamiya N, Kuma H, <u>Hamasaki N</u> , Morita H, Goto M	Detection of point mutations in the HBV polymerase gene using a fluorescence intercalator in reverse micelles	Biotechnol Prog	21(2)	575-579	2005
Kurihara M, Watanabe K, Inoue S, Wada Y, Ono M, Wakiyama M, Iida H, Kinoshita S, <u>Hamasaki N</u>	Characterization of two novel mutations of the antithrombin gene observed in Japanese thrombophilic patients	Thromb Res	115(5)	351-358	2005
Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D, <u>Hamasaki N</u>	Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients	Clin Biochem	38(10)	908-915	2005
Kang D, <u>Hamasaki N</u>	Mitochondrial DNA in somatic cells: a promising target of routine clinical tests	Clin Biochem	38(8)	685-695	2005
Ikeuchi M, Matsusaka H, Kang D, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Fujiwara T, <u>Hamasaki N</u> , Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H	Overexpression of mitochondrial transcription factor ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction	Circulation	112(5)	683-690	2005
Hara K, Okamoto K, Aki T, Yagita H, Tanaka H, Mizukami Y, Nakamura H, Tomoda A, <u>Hamasaki N</u> , Kang D	Synergistic enhancement of TRAIL- and tumor necrosis factor alpha-induced cell death by a phenoxazine derivative	Mol Cancer Ther	4(7)	1121-1127	2005
Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, Ogawa S, <u>Kono S</u>	Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men: The Self-Defense Forces Health Study	Am J Epidemiol	161(4)	338-345	2005
Hagiwara T, <u>Kono S</u> , Yin G, Toyomura K, Hagiwara T, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T,	Genetic polymorphism in cytochrome P450 7A1 and risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study	Cancer Res	65(7)	2979-2982	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N					
Hirose M, <u>Kono S</u> , Tabata S, Ogaw S Yamaguchi K, Mineshita M, Hagiwara T, Yin G, Lee KY, Tsuji A, Ikeda N	Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and aldehyde dehydrogenase 2, alcohol use and risk of colorectal adenomas: Self-Defense Forces Health Study	Cancer Sci	96(8)	513-518	2005
<u>Kono S</u> , Kushihiro T, Hirata Y, Hamada C, Takahashi A, Yoshida Y	Class of antihypertensive drugs, blood pressure status, and risk of cardiovascular disease in hypertensive patients: a case-control study in Japan	Hypertens Res	28(10)	811-817	2005
<u>Kono S</u> , Chen K	Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer and adenoma.	Cancer Sci	96(9)	535-542	2005
Moore AM, Sobue T, Kuriki K, Tajima K, Tokudome S, <u>Kono S</u>	Comparison of Japanese, American-whites and African-Americans: Pointers to risk factors to understanding distribution of tumours in the colorectum	Asian Pac J Cancer Prev	6(3)	412-419	2005
Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, <u>Kono S</u>	The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: The Self-Defense Forces Health Study	Asian Pac J Cancer Prev	6(4)	485-489	2005
Furusyo N, Kubo N, Toyoda K, Takeoka H, Nabeshima S, Murata M, Nakamuta M, <u>Hayashi J</u>	Helper T cell cytokine response to ribavirin priming before combined treatment with interferon alpha and ribavirin for patients with chronic hepatitis C	Antivir Res	67 (1)	46-54	2005
Kubo N, Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K, <u>Hayashi J</u>	Strenuous physical labor is important as a cause of elevated alanine aminotransferase levels in Japanese patients with chronic hepatitis C viremia	Eur J Epidemiol	20 (3)	251-261	2005
Hamada M, Furusyo N, Urabe K, Morita K, Nakahara T, Kinukawa N, Nose Y, <u>Hayashi J</u> , Furue M	Prevalence of atopic dermatitis and serum IgE values in nursery school children in Ishigaki Island, Okinawa, Japan	J Dermatol	32 (4)	248-255	2005
Chong Y, Ikematsu H, Yamaji K, Nishimura M, Nabeshima S, Kashiwagi S, <u>Hayashi J</u>	CD27 <sup>+</sup> (memory) B cell decrease and apoptosis-resistant CD27 <sup>-</sup> (naive) B cell increase in aged humans: implications for age-related peripheral B cell developmental disturbances	Int Immunol	17 (4)	383-390	2005
Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y, <u>Hayashi J</u>	Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT)	Atherosclerosis	178 (2)	303-309	2005
<u>高柳涼一</u>	わが国のステロイド性骨粗鬆症の管理および治療ガイドライン	Geriatric Medicine 老年医学	43 (6)	927-931	2005
大中佳三、 <u>高柳涼一</u>	多嚢胞性卵巣症候群	日本臨床	63(4)	681-686	2005
大中佳三、 <u>高柳涼一</u>	ステロイド性骨粗鬆症発症の新機構	Osteoporosis	13(2)	299-301	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

	ーグルコルチコイドによる Wnt シグナルの抑制ー	Japan			
大中佳三、高柳涼一	加齢による血管内皮機能の変化	日本臨床	63(6)	989-993	2005
大中佳三、高柳涼一	ステロイド性骨粗鬆症	medicina	42(7)	1249-1251	2005
大中佳三、高柳涼一	ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム	総合臨床	54(11)	2810-2816	2005
大中佳三、高柳涼一	ステロイド性骨粗鬆症の病態と治療のトピックス	リウマチ科	34(6)	676-685	2005
高柳涼一、河手久弥	わが国におけるステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン	The Bone	19(5)	589-593	2005
河手久弥、大中佳三、高柳涼一	BMP 関連薬剤の開発	日本臨床	63(増刊号10)	463-466	2005
足立雅広、高柳涼一	副腎性高血圧のわが国における疫学調査	血圧	12(7)	729-734	2005
足立雅広、高柳涼一	骨カルシウム代謝 アンドロゲン、DHEA と骨代謝	Clinical Calcium	16(1)	61-66	2005
後藤公宣、大中佳三、高柳涼一、名和田新	骨粗鬆症の病型と病態 ステロイド性骨粗鬆症	日本内科学会雑誌	94(4)	637-642	2005
古野純典	大腸癌の一次予防	消化器外科	28(5)	921-925	2005
古野純典	コーヒーと肝臓・胆のう疾患の疫学	からだの科学	244	20-25	2005
古野純典	コーヒーと耐糖能障害	からだの科学	244	40-41	2005
古野純典	コーヒーと生活習慣病予防	食の科学	332	30-37	2005
Tao RH, Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Ishizuka M, Inoue A, Hagiwara H, Takayanagi R	Testicular zinc finger protein recruits histone deacetylase 2 and suppresses the transactivation function and intranuclear foci formation of agonist-bound androgen receptor competitively with TIF2	Mol Cell Endocrinol	247(1-2)	150-165	2006
Tao RH, Kawate H, Ohnaka K, Ishizuka M, Hagiwara H, Takayanagi R	Opposite effects of alternative TZF spliced variants on androgen receptor	Biochem Biophys Res Commun	341(2)	515-521	2006
高柳涼一、大中佳三	グルコルチコイドの骨代謝作用機構	骨粗鬆症治療	5(1)	10-15	2006
河手久弥、高柳涼一	骨粗鬆症の病型分類 -老人性骨粗鬆症-	内分泌・糖尿病科	22(2)	147-152	2006
足立雅広、高柳涼一	アンドロゲン、DHEA と骨代謝	Clinical Calcium	16(1)	61-66	2006
足立雅広、高柳涼一	男性ホルモンの加齢変化と骨量・骨代謝	Clinical Calcium	16(3)	419-427	2006
足立雅広、高柳涼一	男性の骨と性ステロイド 副腎アンドロゲン (DHEA)	The Bone	20(3)	187-193	2006

# 第2章

## ステロイド骨粗鬆症の診断

---

### はじめに

ステロイド(グルココルチコイド)の副作用で最も頻度が高いものが骨粗鬆症であるが、ステロイド骨粗鬆症は、以前は有効な治療法がないため、あるいは、原病の治療による生命予後の改善を優先し、顧みられないことも多かった。しかしながら、ビスホスフォネート製剤を中心としたステロイド骨粗鬆症に有効な薬剤が臨床の場に登場してきた今日、ステロイド投与を必要とする患者においては骨粗鬆症発症に伴う骨折の予防対策は必須のものとなっている。ステロイド治療におけるステロイド骨粗鬆症合併の深刻さが認識された欧米では、1996年より管理ガイドラインが発表され、その改訂も行われてきた。

我が国では日本骨代謝学会内の「ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会」において、2004年に我が国初の「ステロイド性骨粗鬆症に対する管理と治療のガイドライン」が策定された<sup>1)</sup>(図1)。ステロイド骨粗鬆症の診断基準は現時点で策定されたものはないが、本章では本ガイドラインの概要を紹介し、それを基にステロイド骨粗鬆症の診断基準について考察したい。

## 1. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004年版)

### (1) 治療開始の基準

本ガイドラインは骨折リスクの重みの高い順に3つの基準で薬物治療の開始基準を規定している。さらに、使用すべき治療薬に言及しているのも特徴の1つで、骨粗鬆症の専門医以外にも使いやすいように工夫がなされている。全国の協力施設から集計された合計692人の症例が解析の対象とされた。女性627人、男性65人であった。原疾患の内訳は慢性関節リウマチ(RA)が319人で最も多く、次いで全身性エリトマトーデス(SLE)162人でその他

# 1. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年版)

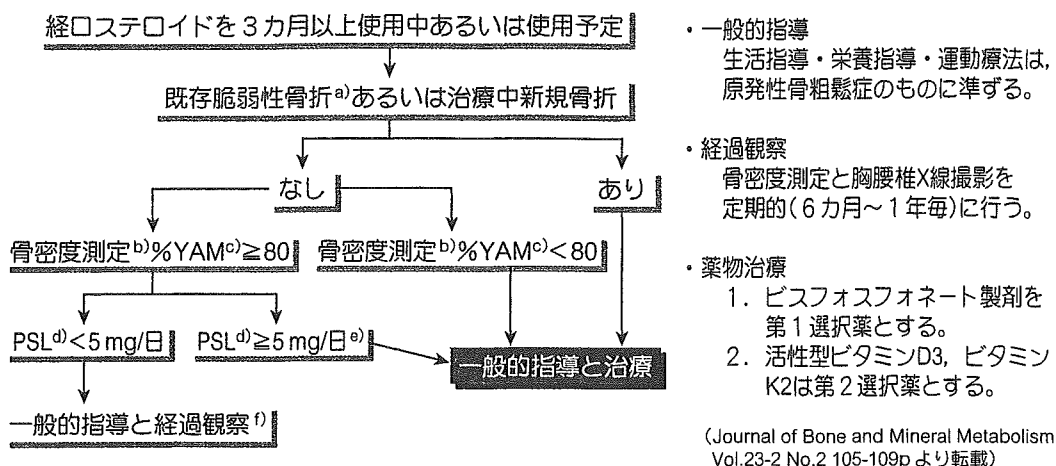


図1 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年度版)

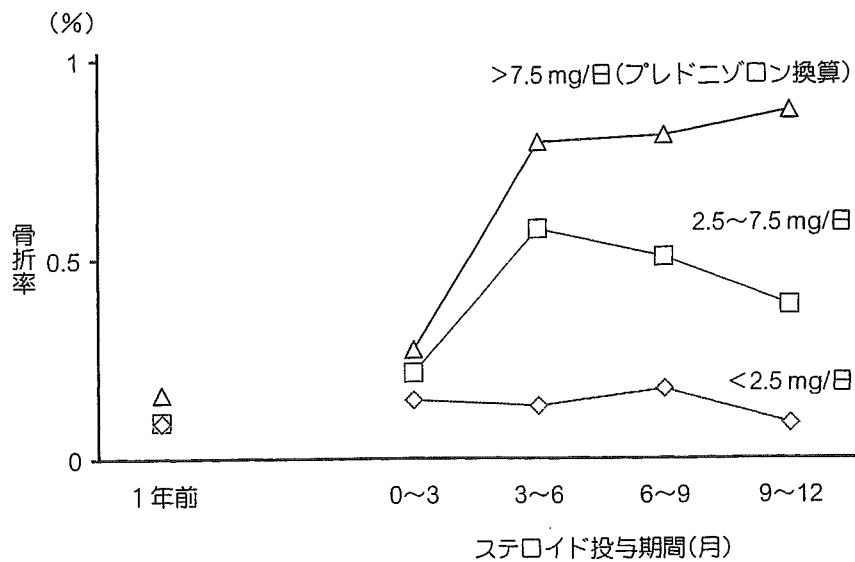
- a) 脆弱性骨折の定義は、原発性骨粗鬆症と同一である。
  - b) 骨密度測定は、原発性骨粗鬆症 (2000 年度改訂版) に準ずる。
  - c) 若年成人平均値 (20 ~ 44 歳)
  - d) 1 日平均投与量
  - e) 1 日 10 mg 以上の使用例では、骨密度が高くても骨折の危険性がある (骨折閾値 %YAM90)。
  - f) 高齢者では、骨折の危険性が高くなる。
- 2004 年に我が国初の「ステロイド性骨粗鬆症に対する管理と治療のガイドライン」が策定された。  
本ガイドラインは 18 歳以上を対象とする。

の疾患はすべて 30 人以下であった。これらの解析結果に、田中らによるステロイド投与例 220 人の 2 年間の追跡調査の解析結果<sup>2)</sup>が参考とされた。本ガイドラインは策定にあたり、我が国で得られたエビデンスがあるものが根拠とされた。我が国でまだエビデンスがないものは国外のものが参考とされたが、エビデンスのないものは採用されなかった。

図 1 に示すように、経口ステロイドを既に 3 カ月以上投与した例やこれから新たに 3 カ月以上投与する例を対象としている。静注ステロイドや 18 歳未満の者は対象としていない。これは利用可能なエビデンスがないためである。従来よりステロイドによる骨密度減少はステロイド投与後 6 ~ 9 カ月まで急激で、その後、ゆるやかな減少に転じる 2 相性を取ることが知られていた。最近の多数例のメタ解析の結果、経口ステロイド投与開始後 3 ~ 6 カ月で新規骨折発生率は最大となり、以後ほぼ一定となることが報告された (図 2)<sup>3)</sup>。このことはステロイド投与開始極初期の骨折



## 第2章 ステロイド骨粗鬆症の診断



**図2** ステロイド投与開始後の椎体骨折率の変動のメタ解析

経口ステロイド投与開始後3~6カ月で新規骨折発生率は最大となり、以後ほぼ一定となることが報告された。(文献3より改変)

予防対策が最も重要であることを示している。

薬物療法の開始基準としてまず第1に、既に脆弱性骨折がある場合やステロイド投与開始時にはなくても途中で骨折が発生した場合を挙げている。これは田中らの2年の縦断解析で様々なリスク因子を検討した結果、脆弱性骨折の存在が新規骨折発生の最大の危険因子だったからである<sup>2)</sup>。集積された症例でも同様の結果が得られている<sup>1)</sup>。

次に、脆弱性骨折がない場合、骨密度を測定し(測定は原発性骨粗鬆症<sup>4)</sup>に準じ、腰椎骨密度を原則とする)、YAMの80%未満の場合、治療を開始する。ステロイド骨粗鬆症では原発性骨粗鬆症に比べ高い骨密度で骨折することが予想されるが、どの程度の骨密度が骨折と非骨折の分岐点となるのかを見出すことは重要である。692人の解析ではカットオフ値が0.776 g/cm<sup>2</sup>(%YAMで76.8%)であった。田中らの縦断解析でもプレドニゾロン5 mg/日以上でのカットオフ値は類似の値であり、YAM80%が薬物療法を考えるべき1つの判断基準となった。原発性骨粗鬆症のカットオフ値(診断基準)が%YAMで70%なので(表1)、ステロイド骨粗鬆症はそれよりも10%高いことになる。

# 1. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年版)

**表 1** 原発性骨粗鬆症診断基準 (2000 年度改訂版)<sup>5)</sup>

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折あり<sup>a)</sup>

II. 脆弱性骨折なし

	骨密度値 <sup>b)</sup>	脊椎 X 線像での骨粗鬆症化 <sup>c)</sup>
正 常	YAM の 80% 以上	なし
骨量減少	YAM の 70 以上 80% 未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70% 未満	あり

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

脊椎 X 線像での骨粗鬆症化 従来の骨萎縮度判定基準

なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度 I 度
あり	骨萎縮度 II 度以上

さて、骨折もなく骨密度も YAM80% 以上の場合、次の基準としてプレドニゾロン換算で 1 日の平均ステロイド使用量が 5mg 以上のときは薬物療法に入ることが推奨されている。この値に関しては統一の見解が世界的に出されている訳ではないが、最近の海外のガイドラインでステロイド量を示しているものでは 5 mg/日となっている<sup>5)</sup>。Van Staa らの多数例のメタ解析では 5 mg/日を骨折リスク上昇の 1 つの分岐点と報告している<sup>3)</sup>。このステロイド量に関する論争については後述する。なお、骨折リスクは使用ステロイド量が増えれば、当然高くなるし、高齢者は骨折リスクが高いのでこれらの点は注意する必要がある。

## (2) 薬物療法

ステロイド骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様にライフスタイルの改善や栄養指導、運動療法は必要である。また、本ガ

## 第2章 ステロイド骨粗鬆症の診断

イドラインを適用して経過観察と判定される例においても、ステロイド投与例は非投与例に比べ骨折の危険率が高いので、6カ月あるいは1年毎の骨密度測定と胸腰椎X線撮影による経過観察は必要である。

ビスホスフォネート製剤は海外や国内で prospective randomized control trial (RCT) による臨床試験によりステロイド骨粗鬆症による骨折を有意に抑制するエビデンスが存在するので<sup>5)</sup>、第1選択薬として推奨された。ビスホスフォネートには劣るが活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>は骨折予防効果が示された<sup>2, 6)</sup>ので、第2選択薬として提案された。

## 2. ステロイド骨粗鬆症の診断基準案

### (1) ステロイド骨粗鬆症における骨強度の評価

骨粗鬆症は2001年に、様々の原因で骨強度が低下し骨折しやすくなった病態であり骨強度は骨密度に加えて骨質 Bone Quality により決定されると定義された<sup>7)</sup>。骨質は骨密度では表せない骨の微細構造、代謝回転、mineralization等の因子が積分されたものと考えられる。原発性骨粗鬆症の代表である閉経後骨粗鬆症は骨強度の規定因子の中の骨密度でその骨折リスクをおおよそ推測できる基本データが得られている。一方、ステロイド骨粗鬆症では同一の骨密度でもその骨折リスクは原発性のものより明らかに高く、最近のメタ解析では全部位で1.57倍(95%CI:1.37~1.80)、大腿骨頸部で2.25倍(95%CI:1.60~3.15)<sup>8)</sup>、脊椎で約2倍<sup>9)</sup>と報告されている。このことはステロイド骨粗鬆症においては、骨密度が必ずしも骨強度を反映できないことを示している。すなわち、ステロイドは骨密度を低下させると同時に骨質に大きなダメージを与えると考えられ、その結果、ステロイド投与例では原発性骨粗鬆症例に比し、同一骨密度でも骨折リスクがより増大する。一方、少量のステロイド(<7.5 mg/日)では骨粗鬆症を発症させることはないとする意見もあり、これを根拠として、少量のプレドニゾロン(5 mg/日)は多くの疾患に対して繁用されてきた。

これに対して、Van Staaらがメタ解析によりプレドニゾロン換算2.5 mg/日からでも骨折のリスクが上昇する結果を得たことは画期的成果であった<sup>3)</sup>。しかしながら、彼らの研究では、年齢・

## 2. ステロイド骨粗鬆症の診断基準案

性・様々の骨折リスクを補正しているが、関節リウマチなどの骨折に関連する疾患での補正がなされておらず、他の同様の後ろ向き研究では、5 mg/日のプレドニゾロン使用では骨折リスクの増大を認めなかった報告や、骨密度をエンドポイントとした場合、少量のプレドニゾロンでは低下しないとの報告も多数存在する。このように成績が一定しない理由はこれまでの研究が多数例の後ろ向き解析により得られた結果であったり、前述のように、必ずしも骨密度のみではステロイド骨粗鬆症の骨折リスクが評価できないためと考えられる。少量のステロイドに限定した骨折への影響を見る前向き臨床試験が少なかったことも理由の1つと考えられる。このような観点から、最近、Tonらは5 mg/日のプレドニゾロンの6週間の使用が骨代謝マーカーに与える影響を閉経後の健常人で厳密に検討した<sup>9)</sup>。骨基質の主要構成成分であるI型コラーゲンの産生指標のP1P (carboxyl-terminal propeptide) や骨基質の構成成分の一部をなすオステオカルシンなどの骨形成マーカーは、5 mg/日のプレドニゾロン投与により鋭敏に低下し、プレドニゾロンの中止により2週間後には回復した(図3)。骨吸収マーカーのNTxは有意の変動を示さなかったが、デオキシピリジノリンは低下し、プレドニゾロンの中止により回復した。

以上の結果は、少量のプレドニゾロンで骨形成が鋭敏に抑制され引き続き骨吸収も低下すること、すなわち、骨代謝が抑制されることを示しており、少量のステロイドでも骨質が強く影響を受けることが推測される。

### (2) 診断基準案

診断基準は一般に治療方針に密接に関連して定める必要がある。今回策定されたガイドラインにステロイド投与量に関する前述の見解を加えて考察すると、ステロイド骨粗鬆症の診断はステロイドを3カ月以上投与された者のうち、脆弱性骨折がある者、骨折がない者は骨密度が80%未満あるいはプレドニゾロン換算で5 mg/日以上を投与された者とするのが妥当と考えられる(表2)。

## おわりに

我が国及び欧米のステロイド性骨粗鬆症の管理ガイドラインは