

■ 文 献

- 1) Celermajer DS, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **340**: 1111-1115, 1992.
- 2) Taddei S, et al: Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* **91**: 1981-1987, 1995.
- 3) Gerhard M, et al: Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* **27**: 849-853, 1996.
- 4) Celermajer DS, et al: Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* **24**: 471-476, 1994.
- 5) 宮本宣友ほか：加齢と内皮機能. *Modern Physician* **24**: 1705-1707, 2004.
- 6) Benjamin EJ, et al: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* **109**: 613-619, 2004.
- 7) Matsushita H, et al: eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells: Preservation by hTERT immortalization. *Circ Res* **89**: 793-798, 2001.
- 8) Hoffmann J, et al: Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. *Circ Res* **89**: 709-715, 2001.
- 9) Challah M, et al: Circulating and cellular markers of endothelial dysfunction with aging in rats. *Am J Physiol* **273**: H1941-H1948, 1997.
- 10) Cernadas MR, et al: Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. *Circ Res* **83**: 279-286, 1998.
- 11) van der Loo B, et al: Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med* **192**: 1731-1744, 2000.
- 12) 久木山清貴：加齢による血管内皮機能障害の機序に関する研究. *日老医誌* **38**: 491-493, 2001.
- 13) Laufs U, et al: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97**: 1129-1135, 1998.
- 14) Kureishi Y, et al: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* **6**: 1004-1010, 2000.
- 15) Simoncini T, et al: Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* **407**: 538-541, 2000.
- 16) 東 幸仁ほか：循環器疾患危険因子としての加齢，喫煙，肥満，運動強度と酸化ストレス，血管内皮機能障害. *血圧* **11**: 963-969, 2004.
- 17) Bonetti PO, et al: Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* **44**: 2137-2141, 2004.
- 18) Hashimoto M, et al: New methods to evaluate endothelial function: Non-invasive method of evaluating endothelial function in humans. *J Pharmacol Sci* **93**: 405-408, 2003.

# ステロイド性骨粗鬆症

大中 佳三・高柳 涼一

## ポイント

- ▶ ステロイド性骨粗鬆症は従来有効な治療法に乏しかったが、近年ビスホスフォネートに代表される骨折リスクを減少するエビデンスをもつ新しい薬剤が登場した。
- ▶ 日本でもステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインが発表された。
- ▶ ステロイド投与を行う患者において、骨粗鬆症発症に伴う骨折の予防対策は臨床医にとって必須となっている。

ステロイド(グルココルチコイド: glucocorticoid)は強力な抗炎症、抗免疫、抗腫瘍などの作用を有し、自己免疫疾患、喘息、悪性腫瘍などさまざまな疾患の治療に不可欠の薬剤である。一方で長期間のステロイド使用は重篤な副作用を引き起こすことが知られている。ステロイド性骨粗鬆症もその一つで、骨折によりADLやQOLの低下を引き起こす。

## ステロイド性骨粗鬆症の病態生理<sup>1)</sup>

ステロイド性骨粗鬆症の発症要因としては、グルココルチコイドの骨に対する直接作用が最も重要と考えられている。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のグルココルチコイド投与時に認められる。また、グルココルチコイドが性腺刺激ホルモンなどの分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する(図1)。

### 1. 骨代謝への影響

ステロイド性骨粗鬆症では投与初期の3~6カ月は急激に骨量が減少し、その後は緩やかに減少する二相性を示す。投与初期は骨形成抑制と骨吸収亢進のため急激に骨量が減少し、慢性期になると骨形成、骨吸収とも抑制されるが、骨形成が骨吸収を下回るためと考えられている。

### 2. Ca代謝への影響

グルココルチコイドは腸管でのCa吸収を低下

させる。また腎尿細管へ直接作用してCa再吸収を抑制し、尿中へのCa排泄を増加させる。この結果、Ca欠乏が生じ、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)の分泌が亢進して(二次性副甲状腺機能亢進症)、骨吸収を促進する。しかし、ステロイド性骨粗鬆症患者では血中PTHの上昇は認められず、ステロイド性骨粗鬆症発症の主因とする考え方は否定的である。

## 性ホルモンへの影響

過剰量のグルココルチコイドは下垂体よりの黄体化ホルモン(luteinizing hormone: LH)、卵胞刺激ホルモン(follicle-stimulating hormone: FSH)や副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH)の分泌抑制を介して、エストロゲン(estrogen)、テストステロン(testosterone)、副腎アンドロゲン(dehydroepiandrosterone: DHEA, dehydroepiandrosterone sulfate: DHEA-S)の分泌を抑制し、骨粗鬆症を進展させる(図1)。

## ステロイド性骨粗鬆症の臨床的特徴<sup>2)</sup>

ステロイド性骨粗鬆症はステロイド服用により年齢、性別に関係なく発症し、ステロイドの投与総量と期間に相関する。プレドニゾロン相当で7.5 mg/日以上を3~6カ月以上投与すると発症

おおなか けいぞう, たかやなぎ りょういち:九州大学大学院医学研究院老年医学 812-8582 福岡市東区馬出3-1-

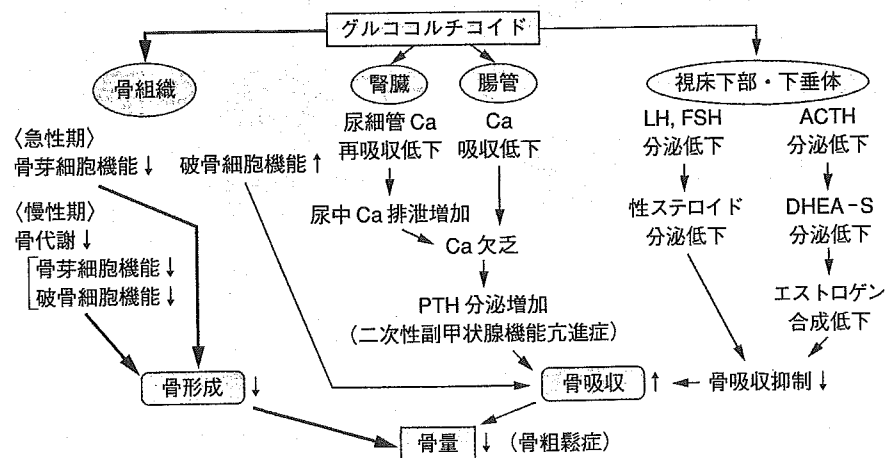
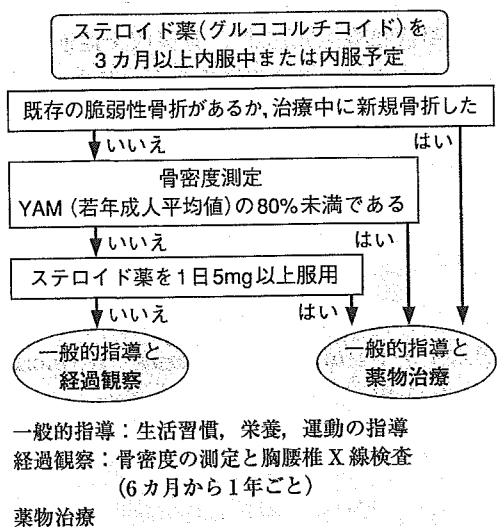


図1 グルココルチコイドによる骨量減少の病態生理 (文献1より引用)



一般的指導：生活習慣，栄養，運動の指導  
経過観察：骨密度の測定と胸腰椎 X 線検査 (6カ月から1年ごと)

薬物治療

1. 第一選択薬：ビスホスフォネート
2. 第二選択薬：活性型ビタミンD<sub>3</sub>，ビタミンK<sub>2</sub>

図2 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (文献4より引用)

するとされる。しかし7.5 mg/日以下の低用量でも骨折リスクは上昇する。海綿骨が豊富な胸腰椎骨，肋骨，大腿骨頸部などに好発するため，椎骨圧迫骨折，肋骨骨折の頻度が高い。骨量が減少している高齢者や閉経女性ではステロイド性骨粗鬆症を発症しやすく，重症化する傾向にある。喘息に対する吸入ステロイドでも骨量低下をきたすと

の報告もあり注意を要するが，全身投与時に比べ一般にリスクは低い。

### ステロイド性骨粗鬆症の診断基準および管理と治療のガイドライン

1990年代後半より欧米ではステロイド性骨粗鬆症の診断基準ならびに管理・治療のガイドラインが相次いで発表された。わが国でも日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会にて検討がなされてきた。診断基準は示されていないが，骨折リスクを第一指標として勘案した場合，「量・期間にかかわらず，グルココルチコイドを投与され，骨評価にて①脆弱性骨折あり，または②脆弱性骨折はないが，骨密度値が%YAM(若年成人平均値：20～44歳)の80未満を満たす場合，ステロイド性骨粗鬆症と診断する」のが妥当と考えられている<sup>3)</sup>。日本人でのエビデンスをもとにした「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004)」が最近，発表された<sup>4)</sup>(図2)。このガイドラインではステロイド(グルココルチコイド)を3カ月以上内服中または内服予定の場合，①既存の脆弱性骨折または治療中に新規骨折がある，②骨密度の%YAM値が80未満，③プレドニゾロン換算で1日5mg以上内服，のいずれかに該当する場合は，原発性骨

粗鬆症に準じた生活習慣，栄養，運動の一般的指導に加えて，薬物治療を推奨している。ビスホスフォネートを第一選択薬とし，副作用などで服用できない場合，活性型ビタミンD<sub>3</sub>，ビタミンK<sub>2</sub>を第二選択薬としている。また①～③に該当しない場合も一般的指導と6カ月～1年ごとに骨密度測定と胸腰椎X線検査による経過観察を薦めている。専門医だけでなく，一般の臨床医でも利用しやすいガイドラインとなっている。

●おわりに 有効な薬剤の登場よりステロイド性骨粗鬆症の治療は転換期を迎えており，ステロイド剤投与患者での骨粗鬆症発症に伴う骨折の予防は一般臨床医にも必須となってきた。ガイド

ラインが多くの臨床医に利用されることが望まれる。

文献

- 1) 高柳涼一，大中佳三，河手久弥：ステロイド骨粗鬆症の病態と治療。Clin Calcium 13：134-140，2003
- 2) 名和田 新(編)：ステロイド性骨粗鬆症の治療マニュアル，ライフサイエンス出版，2004
- 3) 高柳涼一，名和田 新：ステロイド性骨粗鬆症の診断基準と治療開始基準の検討。Bone 18：351-354，2004
- 4) Nawata H, et al：Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). J Bone Miner Metab 23：105-109，2005

●医学界が待ち望んだ最新の医学辞典，満を持して登場

# 医学書院 医学大辞典

総編集 伊藤正男 東京大学名誉教授  
井村裕夫 京都大学名誉教授  
高久史磨 自治医科大学学長

「知りたいことが何でも即座に分かる辞典」をめざして，中項目・小項目主義で5万語の用語を収集・選定。3千を超える専門家が渾身の力を注いで執筆。2500枚のカラー図版により，専門外のことでも正確かつ平易に把握できる。医学・医療界待望の最新の辞典。

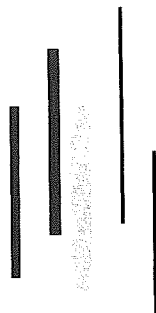


●B5変型 頁3090 2003年  
定価21,000円 (本体20,000円+) [ISBN4-260-13651-8]



医学書院 〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804  
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693

消費税率変更の場合，上記定価は税率の差額分変更になります。



# ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム

*Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis*

特集

大中 佳三  
OHNAKA Keizo

高柳 涼一\*  
TAKAYANAGI Ryoichi

## 骨粗鬆症の診療 Up Date

Key words ステロイド性骨粗鬆症 グルココルチコイド 骨形成抑制 Wnt シグナル

ステロイド(グルココルチコイド; GC)は強力な抗炎症, 免疫抑制, 抗腫瘍などの作用を有し, 自己免疫疾患, 喘息, 悪性腫瘍などさまざまな疾患の治療に不可欠の薬剤である. 一方で長期間の GC 使用は重篤な副作用を引き起こす. 長期間の GC 投与によって誘発されるステロイド性骨粗鬆症もその一つであり, 続発性骨粗鬆症の原因として最も頻度が高い. ここでは, ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズムについて, 最近の知見を交えて概説する.

### I. ステロイド性骨粗鬆症の病態生理<sup>1)-3)</sup>

ステロイド性骨粗鬆症の発症機序として, GC の骨組織に対する直接作用と, Ca 代謝やホルモン分泌の変化を介した間接的な作用が考えられている. ステロイド性骨粗鬆症の発症要因としては GC の骨組織に対する直接作用が最も注目されており, とくに骨形成への影響が重要と考えられている. 二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量の GC 投与時に認められる. また, GC が性腺刺激ホルモンなどの分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する(図 1).

### II. GC の骨に対する直接作用

生理量の GC は骨芽細胞の分化・増殖に必要であり, コラーゲン合成, DNA 合成を促進する. 一方, 過剰量の GC はインスリン様成長因子(Insulin-like growth factor; IGF)や Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などの増殖因子の産生抑制, コラーゲナーゼなどの蛋白分解酵素の産生増加, DNA 合成の低下, I 型コラーゲンやオステオカルシンの産生の低下を引き起こし, また骨芽細胞のアポトーシスを誘導する. GC は骨芽細胞分化に必須の転写因子である Cbfa1 (Rnux2) の発現を抑制する<sup>4)</sup>とともに, 間葉系細胞を骨芽細胞ではなく脂肪細胞へ分化させる PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) $\gamma$  を上昇させる. これらの結果, 前駆体細胞から骨芽細胞への分化・増殖が抑制され, 骨芽細胞や骨細胞の絶対数

九州大学大学院医学研究院老年医学分野 講師 \*教授

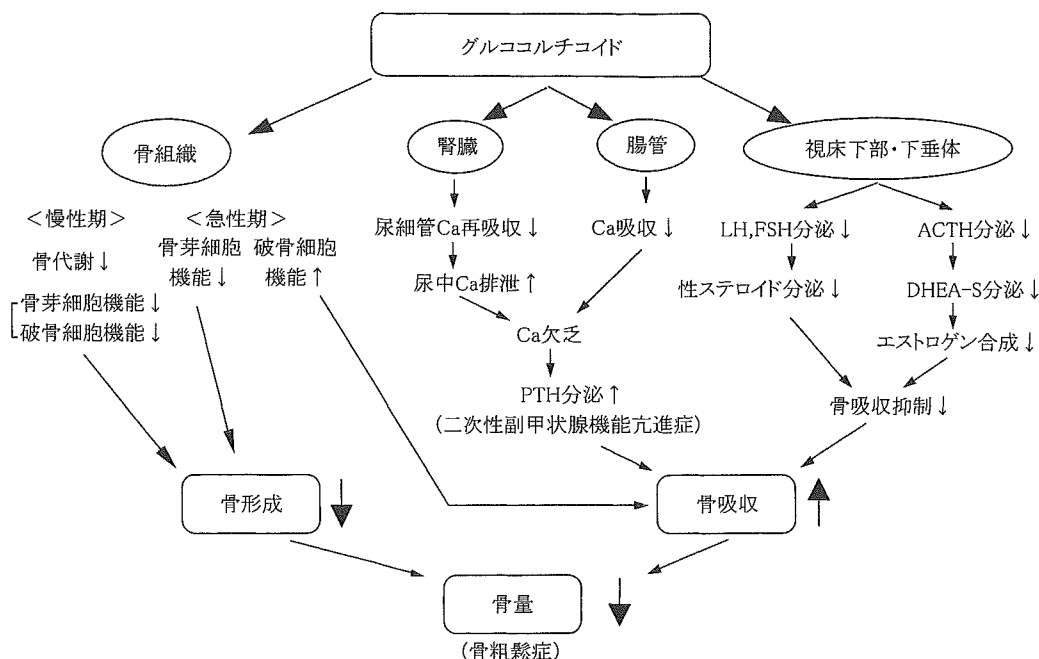


図1 グルコルチコイド投与による骨量減少の発症機序

ステロイド性骨粗鬆症の発症要因としては、グルコルチコイド(GC)の骨に対する直接作用が最も重要と考えられている。GC投与初期は骨形成抑制と骨吸収亢進のため、急激に骨量が減少する。慢性期は骨形成、骨吸収ともに抑制され、骨量は緩やかに減少する。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のGC投与時に認められる。また、GCが下垂体からのLH、FSH、ACTH分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する。

が減少し、骨形成が低下すると考えられている(図2)。

一方、生理量のGCは破骨細胞の分化を促進するが、過剰量では分化を抑制する。また過剰量のGCは成熟した破骨細胞に対しては骨吸収作用を促進する。この機序として、GCが骨芽細胞に作用して破骨細胞分化因子であるRANKL(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)の発現を増強するとともに、破骨細胞分化抑制因子osteoprotegerin(OPG)の産生を抑制することによって、破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促進することが報告されている<sup>5)</sup>。

ヒトのステロイド性骨粗鬆症では、GC投与初期の3～6ヵ月は急激に骨量が減少し、その後は緩やかな減少に移行する2相性を示す。最近、Weinsteinら<sup>6)</sup>によりこの骨量減少の2相性を説明する骨代謝の変化がマウスモデルで明らかにされた。マウスにGCを投与すると、急性期(6～10

日)には急激に骨密度が減少し、慢性期(約1ヵ月)では骨量減少は緩やかとなる。急性期の骨組織では、骨芽細胞数は著しく減少し、骨芽細胞のアポトーシスが亢進していた。一方、破骨細胞数は増加しており、破骨細胞数/骨芽細胞数の比は骨密度低下の割合と良く相関していた。すなわち、ステロイド投与初期は骨形成の急激な低下に加え、骨吸収の亢進により急激な骨量低下が起こることが示唆された<sup>6)</sup>。この破骨細胞数の増加はすでに存在していた破骨細胞の寿命をGCが延長することによるもので、破骨細胞の前駆細胞数はGCにより減少していることが示された。マウスモデルの慢性期の骨組織では、骨芽細胞数の減少とともに破骨細胞数も減少していた。すなわち、慢性期では骨形成、骨吸収ともに抑制され、骨代謝全体が低下するため、緩やかな骨量の低下をきたすことが示唆された<sup>7)</sup>。

このような骨代謝全体の抑制がヒトでもステロ

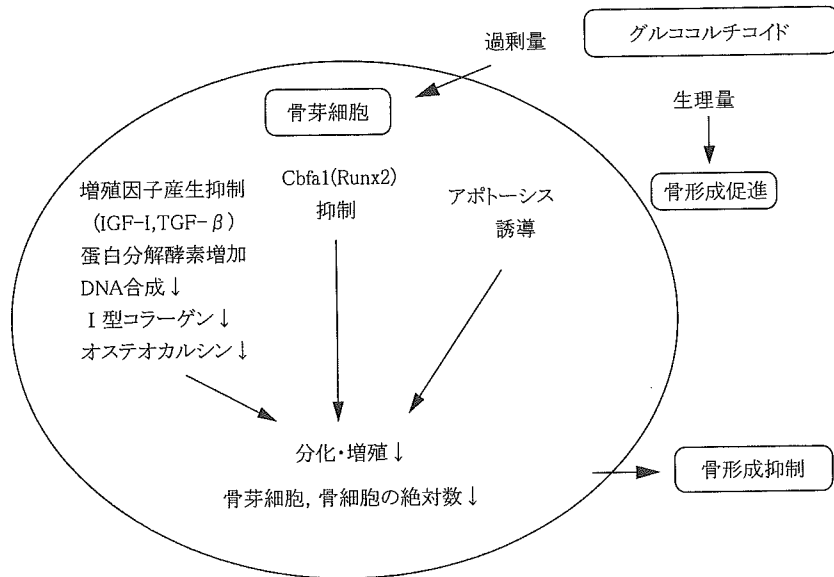


図2 グルココルチコイドの骨芽細胞に対する作用  
生理量のグルココルチコイド(GC)は骨芽細胞の分化・増殖に重要であるが、過剰量のGCは増殖因子の産生抑制、蛋白分解酵素の産生増加、DNA合成低下、I型コラーゲンやオステオカルシンの産生低下、骨芽細胞のアポトーシス誘導、転写因子Cbfa1(Runx2)の発現抑制などにより、前駆体細胞から骨芽細胞への分化・増殖を抑制し、骨芽細胞や骨細胞の絶対数が減少する結果、骨形成が低下する。

イド投与の慢性期に起こっていることを示す例として、ヒト組織の生検像とCushing症候群術後の骨代謝マーカーの検討の報告がある。20~30代で15~25mg/日のプレドニゾロンを3~6年投与されたヒトの骨組織では30%の骨芽細胞がアポトーシスに陥っていることが示された<sup>7)</sup>。またCushing症候群患者で術後の骨密度の経過を観察したところ、術後6ヵ月迄はほとんど変化を認めなかったが、6ヵ月以後約1年半の間に急激に骨量が増加、以後緩やかに増加して回復していくことが示された。骨代謝マーカーは骨形成、骨吸収ともに術後3ヵ月以内に急激に正常域を越えて上昇し、以後緩やかに減少し正常化した<sup>8)</sup>。これらの現象は、GC過剰が慢性的に持続した状態では骨形成、骨吸収ともに強く抑制されており、急にステロイド過剰が解除されたために骨代謝全体のリバウンドが起こったものと推測される。GCの投与量や期間により破骨細胞機能が変動することが原因と推定されるが、これまでの報告では、破骨細胞の骨吸収に対するGCの影響は一定の見解

が得られていない。しかし、少なくともGC投与時はGC投与の慢性期でも骨形成が骨吸収を下回っており、これを反映して、海綿骨では穿孔部の増加よりも骨梁の菲薄化がより顕著であることが示されている。これが骨吸収抑制剤のビスホスホネートがステロイド性骨粗鬆症に有効である理由と考えられる。

### Ⅲ. Ca代謝への影響

GCは十二指腸および上部空腸でのCa吸収を低下させる。Ca吸収抑制を引き起こすGCの投与量については一定しないが、一般にGCの大量投与時には多くの例で腸管Ca吸収の低下を認めている。吸収抑制の機構として、小腸陰窩細胞数の減少などGCの腸管に対する直接作用と、 $1\alpha$ -水酸化酵素の最大反応速度の低下など、ビタミンD<sub>3</sub>代謝の変化を介した直接的作用が考えられている。またGCは腎尿細管に直接作用してCa再吸収を抑制し、尿中へのCa排泄を増加させる。こ

のようにGCの腸管と腎臓への作用によりCa欠乏が生じ、PTHの分泌が亢進し(二次性副甲状腺機能亢進症)、増加したPTHが骨吸収を促進する(図1)。しかしながら、ステロイド性骨粗鬆症患者の血中PTHは上昇していないこと、GCによる腎でのCa再吸収の抑制は臨床的にステロイド性骨粗鬆症が発症する(プレドニゾン換算で7.5~10mg/日)よりもかなり大量(30~35mg/日)のGCが必要であることなどより、二次性副甲状腺機能亢進症がステロイド性骨粗鬆症の主因とする考え方は否定的である。

#### IV. 性ホルモンへの影響

過剰量のGCは、下垂体より黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)の抑制を介してエストロゲン、テストステロンの分泌を抑制する。また下垂体より副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を抑制し、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、デヒドロエピア

ンドロステロン-サルフェート(DHEA-S)の分泌を抑制する。DHEA-Sは末梢組織でエストロゲンに変換されるので、閉経後女性の主要なエストロゲン源と考えられている。これらのホルモン分泌の変化は、骨粗鬆症を進展させる(図1)。

#### V. GCによる骨形成抑制の新しい分子機構 —Wntシグナルの抑制—

Wntは元々翅のないショウジョウバエの変異体の原因遺伝子(*wingless*)として発見されたものの哺乳類ホモログである。*wingless*は乳がんウイルスが誘導する遺伝子*int-1*と相同性が高いことが判り、*wingless+int-1*からWntと呼ばれるようになった。

現在、Wntとその下流のシグナル系は胎生期の発生・分化と形態形成のみならず、癌化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常などの病態形成に関与する重要なシグナル伝達系であることが判明している<sup>9)</sup>。Wntは分泌性の糖蛋白でその受容体

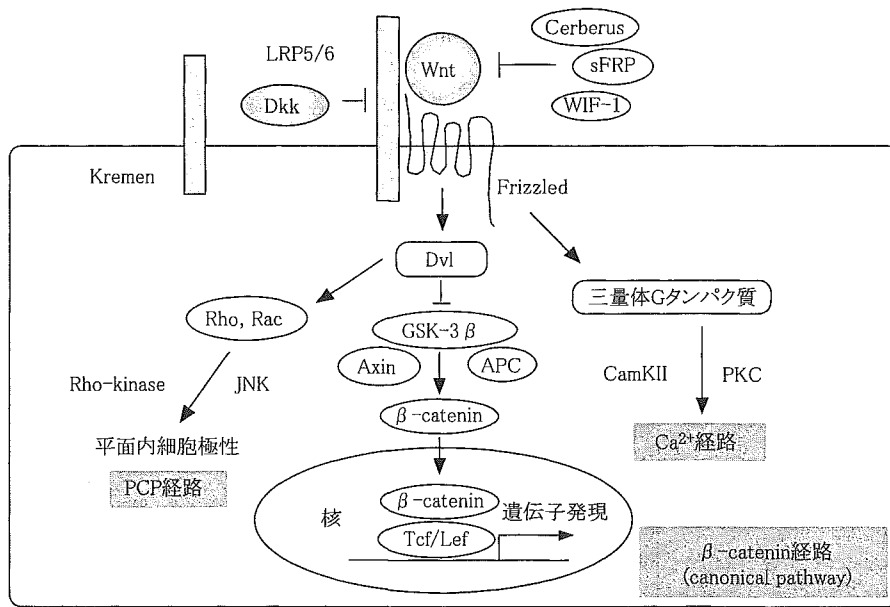


図3 Wntシグナル伝達経路

Wntのシグナル伝達経路には、β-catenin、転写因子Tcf/Lefを介したcanonical(標準的)経路、Rhoなどの低分子G蛋白を介するPCP経路、3量体G蛋白を介したCa<sup>2+</sup>経路があるが、骨形成促進作用は主に標準的経路を介すると考えられている。Wntシグナルを抑制する分泌性因子としてDkk(dickkopf)、sFRP(secreted frizzled-related protein)、Cerberus、WIF(Wnt inhibitory factor)-1などが存在する。

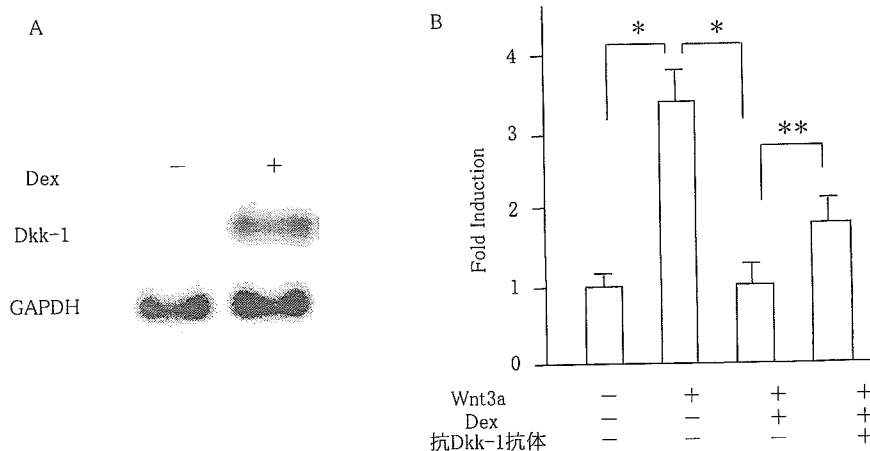


図4 培養ヒト骨芽細胞での Dexamethasone (Dex) による Dkk-1 の発現促進と canonical Wnt signal の抑制 (文献13, 14より改変引用)  
 A. 培養ヒト骨芽細胞において Dex (10<sup>-7</sup>M) は Wnt のアンタゴニストである Dkk-1 (dickkopf-1) の発現を著しく増加させた。  
 B. 培養ヒト骨芽細胞において Dex (10<sup>-7</sup>M) は Wnt3a による β-catenin, Tcf/Lef 応答性転写活性の亢進を完全に抑制した。抗 Dkk-1 抗体の添加は Dex による転写抑制を部分的に回復させた (\*P < 0.01, \*\*P < 0.05)。

と細胞内シグナル伝達系は複数の分子より構成されている(図3)。Wnt は7回膜貫通型の Frizzled 受容体と co-receptor である LRP5/6 (LDL receptor-related protein 5/6) に結合し細胞内へシグナルを伝達する。このシグナルは GSK-3β (Glycogen synthase kinase-3β) を阻害することにより細胞内β-カテニンの分解を抑制し、核内にβ-カテニンが移行して転写因子 Tcf/Lef と結合し、種々の下流遺伝子の発現を促進する。Wnt シグナル伝達系にはこの canonical (標準的) 経路以外に、Rho などの低分子 G 蛋白を介した PCP (planar-cell-polarity) 経路と、3量体 G 蛋白を介した Ca<sup>2+</sup> 経路が存在する。

Wnt シグナルが骨形成に重要であることは、易骨折性を呈する osteoporosis-pseudoglioma 症候群 (OPPG) の原因が LRP5 遺伝子の loss of function 変異であったこと<sup>10)</sup>、LRP5 のノックアウトマウスで osteoporosis と易骨折性が出現したこと<sup>11)</sup>、LRP5 遺伝子の gain of function 変異では逆に高い骨密度と口蓋外骨腫を呈する High bone mass を発症すること<sup>12)</sup> などから明らかになった。Wnt シグナルによる骨形成は、骨の発

生・分化に重要な転写因子 Cbfa1 (Runx2) の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であることも明らかになった<sup>11)</sup>。したがって、成長後の骨に対して骨芽細胞の骨形成機能を強く抑制する GC がこの Wnt シグナル系に影響を及ぼす可能性が想定された。

実際、ヒトの初代培養骨芽細胞において、臨床的に常用される量の GC が Wnt シグナルの canonical 経路を完全に抑制すること、この抑制には、LRP5 に結合して LRP5 の機能を抑制する Dkk-1 (dickkopf-1) の転写レベルでの著明な上昇と、細胞内の GSK-3β までの経路の抑制によることをわれわれは見出した<sup>13)14)</sup> (図4)。さらに、GC による別の Wnt アンタゴニストである sFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) の増加<sup>15)</sup> や、nongenomic な経路を介した GSK-3β への作用<sup>16)</sup> も報告されている(図5)。Wnt シグナル系の抑制はステロイド性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性があり、Wnt シグナル系はステロイド性骨粗鬆症の新しい治療標的として興味を持たれる。

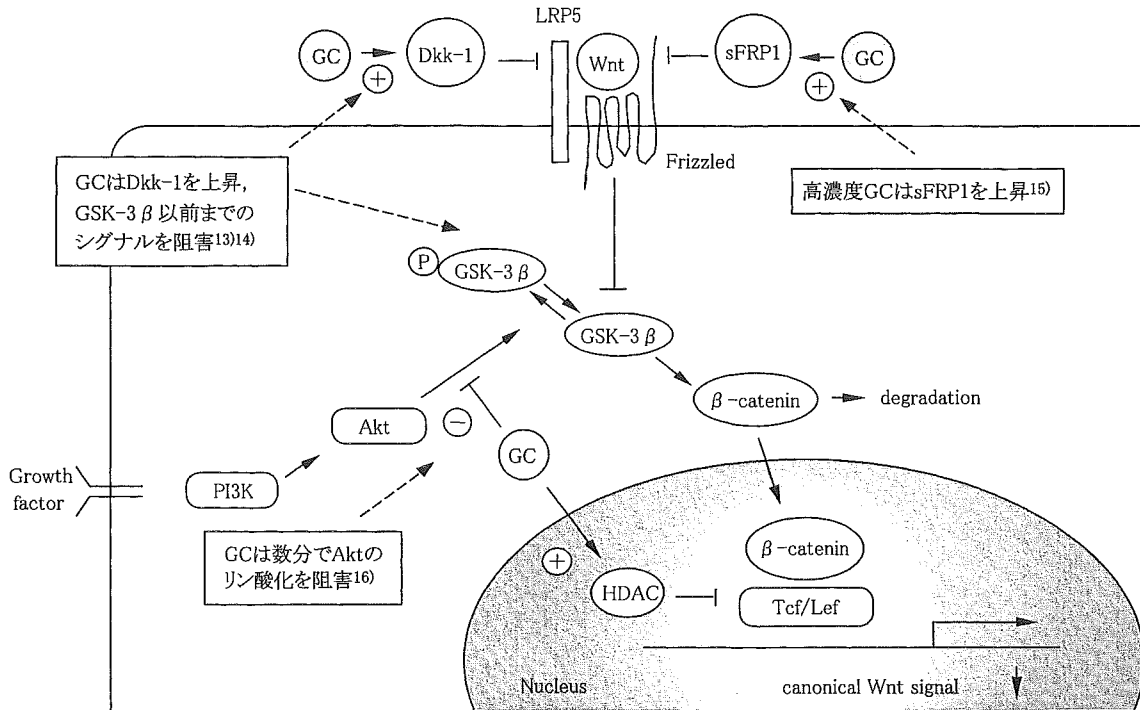


図5 グルコルチコイドの Wnt シグナルへの影響  
 グルコルチコイドは骨芽細胞において Wnt シグナルのアンタゴニストである Dkk-1 や sFRP1 の上昇や、Wnt シグナルによる GSK-3β 活性の抑制を阻害することにより canonical Wnt signal を抑制する。

おわりに

現在なお GC 以上に強力な抗炎症、免疫抑制、抗腫瘍などの作用をもつ薬剤はなく、GC は臨床

上必須の薬剤である。GC 投与の副作用であるステロイド性骨粗鬆症の予防は重要な課題の一つであり、ステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構をさらに明らかにするとともに、骨形成抑制に拮抗する骨形成促進薬の開発が今後重要と考えられる。

文献

- 1) 高柳涼一, 大中佳三, 河手久弥: ステロイド骨粗鬆症の病態と治療指針. CLINICAL CALCIUM 13: 134-140, 2003.
- 2) 大中佳三, 高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構. Osteoporosis Jpn 12: 317-320, 2004.
- 3) 高柳涼一, 大中佳三: ステロイド性骨粗鬆症. ファーマナビゲーター ビスフォスフォネート編. 松本俊夫(監修). pp64-77, メジカルレビュー社, 東京, 2005.
- 4) Chang DJ, Ji C, Kim KK, et al: Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBFa1 on bone cells by glucocorticoid. J Biol Chem 273: 4892-4896, 1998.
- 5) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al: Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 140: 4382-4389, 1999.
- 6) Weinstein RS, Chen J, Powers CC, et al: Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. J Clin Invest 109: 1041-1048, 2002.
- 7) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apop-

- tosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 102 : 274-282, 1998.
- 8) Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al : Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 2859-2865, 1995.
  - 9) 中村 勉, 秋山 徹 : Wnt シグナルネットワークの多彩な生理機能. *生化学* 77 : 5-19, 2005.
  - 10) Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107 : 513-523, 2001.
  - 11) Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al : Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 157 : 303-314, 2002.
  - 12) Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al : High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346 : 1513-1521, 2002.
  - 13) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al : Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 318 : 259-264, 2004.
  - 14) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al : Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 329 : 177-181, 2005.
  - 15) Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al : Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* 146 : 2415-2423, 2005.
  - 16) Smith E, Frenkel B : Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J Biol Chem* 280 : 2388-2394, 2005.



## 話題

# ステロイド性骨粗鬆症の病態と治療のトピックス\*

大中佳三\*\* 高柳涼一\*\*

Key Words : glucocorticoid-induced osteoporosis, pathogenesis, Wnt signal, guideline, bisphosphonate

### はじめに

強力な抗炎症, 免疫抑制, 抗腫瘍などの作用を有するステロイド(グルココルチコイド: GC)は, 膠原病, 自己免疫疾患, 喘息, 悪性腫瘍など種々の疾患の治療に不可欠の薬剤である。一方で長期間のGC使用はさまざまな副作用をひき起こす。長期間のGC投与によって誘発されるステロイド性骨粗鬆症もその一つであり, 続発性骨粗鬆症の原因としてもっとも頻度が高い。従来, 有効な治療法に乏しかったステロイド性骨粗鬆症であったが, ビスフォスフォネートに代表される骨折予防に有効なエビデンスをもつ薬剤が登場し, また日本でも管理と治療のガイドラインが発表され, ステロイド性骨粗鬆症に伴う骨折の予防対策は臨床医にとって必須と考えられるようになってきている。ここでは, ステロイド性骨粗鬆症の病態と治療について, 最近の知見を交えて概説する。

### ステロイド性骨粗鬆症の病態生理<sup>1)~3)</sup>

ステロイド性骨粗鬆症の発症機序として, GCの骨組織に対する直接作用と, Ca代謝やホルモン分泌の変化を介した間接的な作用が想定されている。現在その発症要因としてGCの骨組織に対する直接作用, とくに骨形成の抑制がもっとも重要と考えられている。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のGC投与時に認められる。

また, GCが性腺刺激ホルモンなどの分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する(図1)。

#### 1. GCの骨に対する直接作用

生理量のGCは骨芽細胞の分化・増殖に必須であるが, 過剰量のGCは増殖因子(IGF-I, TGF- $\beta$ など)の産生抑制, コラゲナーゼの産生増加, DNA合成の低下, I型コラーゲンやオステオカルシンの産生の低下をひき起こす。また, 骨芽細胞のアポトーシスを促進し, 骨芽細胞分化に必須の転写因子Cbfa1 (Runx2)の発現を抑制するとともに, 間葉系細胞の脂肪細胞分化を促進するPPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) $\gamma$ を増加させる。これらの結果, 前駆体細胞から骨芽細胞への分化・増殖が抑制され, 骨芽細胞や骨細胞の絶対数が減少し, 骨形成が低下する。

一方, 生理量のGCは破骨細胞の分化を促進するが, 過剰量では分化を抑制する。また, 過剰量のGCは成熟した破骨細胞に対しては骨吸収を促進させる。GCが骨芽細胞に作用して破骨細胞分化因子RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)の発現を増強するとともに, 破骨細胞分化抑制因子osteoprotegerin (OPG)の産生を抑制し, 破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促進する。

ヒトのステロイド性骨粗鬆症では, GC投与初期の3~6 か月は急激に骨量が減少し, その後は緩やかな減少に移行する2相性を示す。この2

\* Pathogenesis and clinical management of glucocorticoid-induced osteoporosis.

\*\* Keizo OHNAKA, M.D., Ph.D. & Ryoichi TAKAYANAGI, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院老年医学[〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

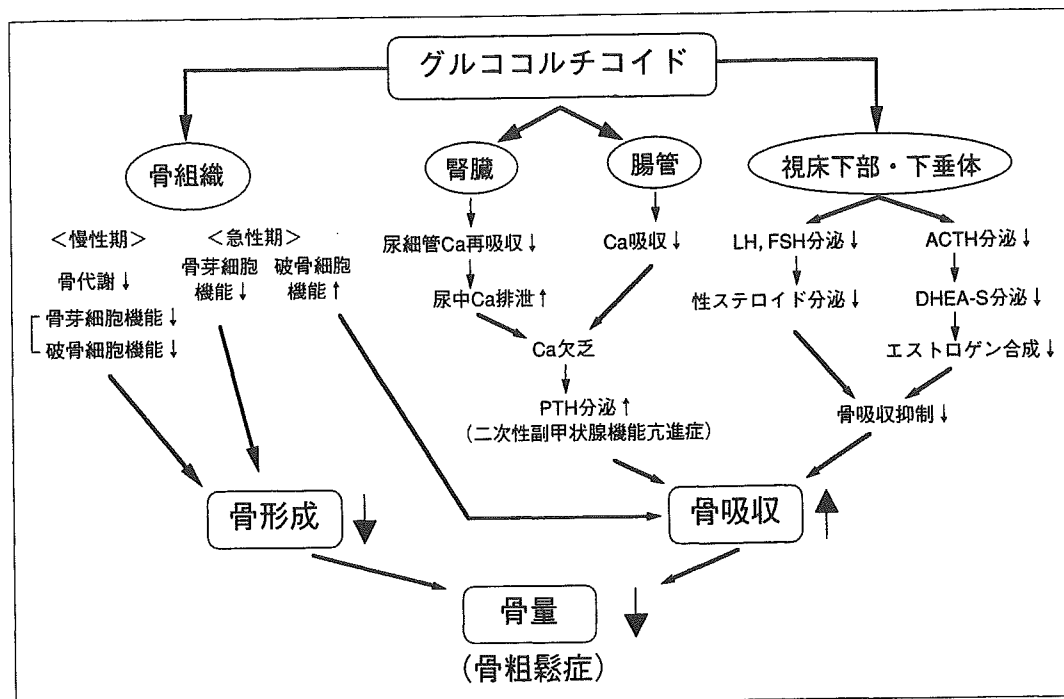


図1 グルココルチコイドによる骨量減少のメカニズム(文献<sup>1)</sup>より引用改変)

相性の骨量減少を説明する骨代謝の変化がマウスモデルで示された<sup>4)</sup>。マウスにGCを投与すると、急性期(6~10日)には急激に骨密度が減少し、慢性期(約1か月)では骨量減少は緩やかとなる。急性期の骨組織では、骨芽細胞数の著しい減少、骨芽細胞のアポトーシスの亢進と破骨細胞数の増加を認めた。すなわちステロイド投与初期には骨形成の急激な低下に加え、骨吸収の亢進により急激な骨量低下が起こることが示唆された<sup>4)</sup>。慢性期の骨組織では、骨芽細胞数、破骨細胞数ともに減少していた。すなわち、慢性期では骨形成、骨吸収ともに抑制され、骨代謝全体が低下し、緩やかな骨量の低下をきたすことが示唆された<sup>5)</sup>。ヒトの骨組織の生検像でも、20~30代で15~25mg/日のプレドニゾロンを3~6年投与された症例で、30%の骨芽細胞がアポトーシスに陥っていることが報告されている<sup>5)</sup>。

ステロイドの投与量に比例して骨折リスクは増加するが、少量のステロイド投与が骨代謝に及ぼす影響については不明な点も多い。最近Tonら<sup>6)</sup>は閉経後の健常女性に5mg/日のプレドニゾロンを6週間投与し、骨代謝マーカーへの影響

を報告した。I型コラーゲンの産生指標であるPICP(procollagen type I carboxyl-terminal propeptide)や骨基質の構成成分であるオステオカルシンなどの骨形成マーカーは5mg/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2)。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。少量のプレドニゾロンでも骨形成が鋭敏に抑制され、ひ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が示された。

ステロイド性骨粗鬆症の発症には種差があり、よい動物モデルが少ないという問題がある。中村ら<sup>7)</sup>は最近、成長期のミニプタを用いて、プレドニゾロン投与により骨形成、骨吸収がともに低下し、リモデリング時間の延長、骨組織の破綻と力学的強度の低下を認め、ヒトのステロイド性骨粗鬆症のよいモデルとなることを報告している。

## 2. Ca代謝への影響

GCは十二指腸および上部空腸でのCa吸収を低

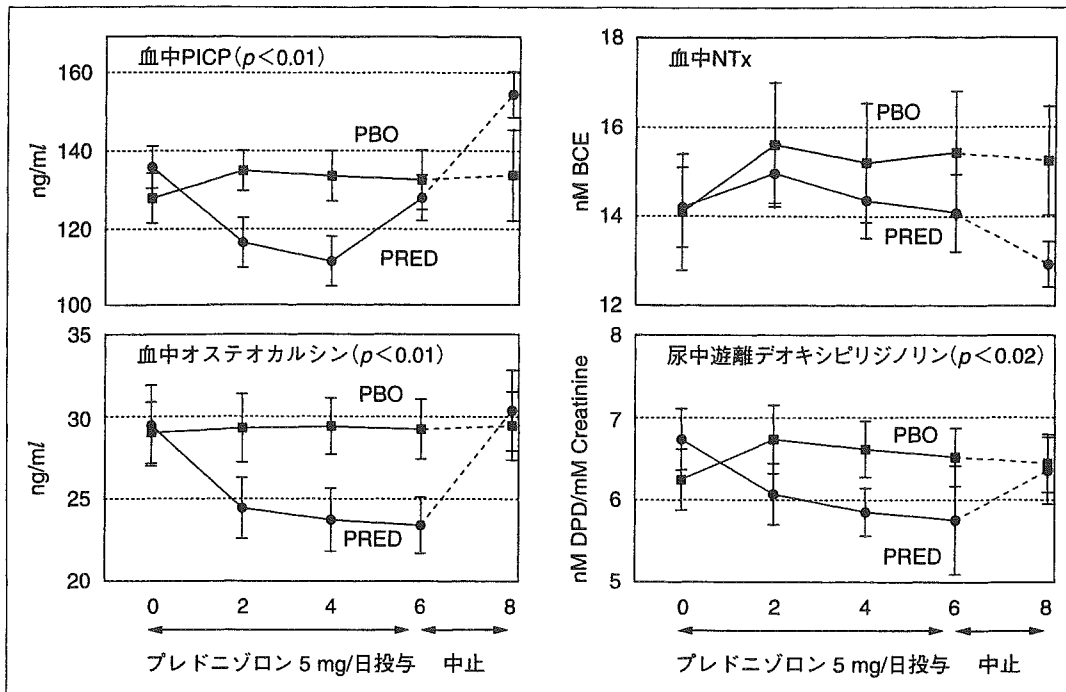


図2 少量プレドニゾロン(5 mg/日)6週間投与が骨代謝マーカに及ぼす影響  
 PBO: プラセボ, PRED: プレドニゾロン (文献<sup>9)</sup>より引用改変)

下させる。Ca吸収抑制の機構として、GCの腸管に対する直接作用と、ビタミンD<sub>3</sub>代謝の変化を介した直接的作用が考えられている。また、GCは腎尿細管に直接作用してCa再吸収を抑制し、尿中へのCa排泄を増加させる。このようにGCの腸管と腎臓への作用によりCa欠乏が生じ、PTHの分泌が亢進し(二次性副甲状腺機能亢進症)、増加したPTHが骨吸収を促進する(図1)。しかしながら、ステロイド性骨粗鬆症患者の血中PTHは上昇していないこと、GCによる腎でのCa再吸収の抑制は臨床的にステロイド性骨粗鬆症が発症する量(プレドニゾロン換算で5~10mg/日)よりもかなり大量(30~35mg/日)のGCが必要であることなどより二次性副甲状腺機能亢進症がステロイド性骨粗鬆症の主因とする考え方は否定的である。

### 3. 性ホルモンへの影響

過剰量のGCは、下垂体より黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)の抑制を介してエストロゲン、テストステロンの分泌を抑制する。また、下垂体より副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を抑制し、副腎アンドロゲンであるデヒ

ドロエピアンドロステロン(DHEA)、デヒドロエピアンドロステロン-サルフェート(DHEA-S)の分泌を抑制する。DHEA-Sは末梢組織でエストロゲンに変換されるので、閉経後女性の主要なエストロゲン源と考えられている。これらのホルモン分泌の変化は、骨粗鬆症を進展させる方向に働く(図1)。

### 4. GCによる骨形成抑制の新しい分子機構— Wntシグナルの抑制

Wntは翅のないショウジョウバエの変異体の原因遺伝子(*wingless*)として発見されたものの哺乳類ホモログで、*wingless*がマウスのがん遺伝子*int-1*と高い相同性をもつことより、*wingless+int-1*からWntと呼ばれるようになった。

Wntシグナルは胎生期の発生・分化と形態形成のみならず、がん化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常などの病態形成に関与する重要なシグナル伝達系であることが明らかにされている<sup>9)</sup>。Wntは7回膜貫通型受容体Frizzledとそのco-receptorであるLRP5/6(LDL receptor-related protein 5/6)に結合し細胞内へシグナルを伝達する(図3)。このシグナルはGSK-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase

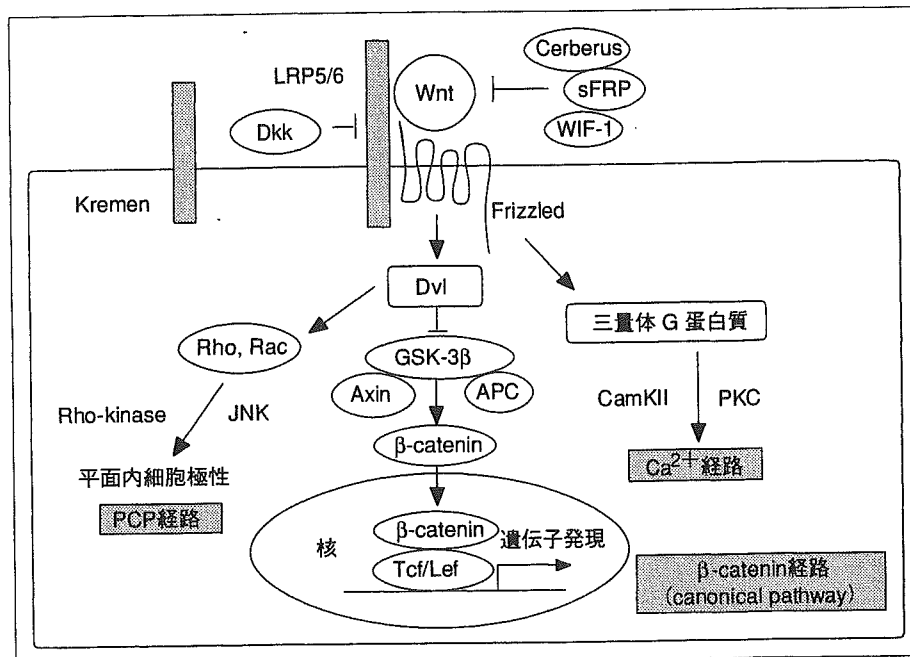


図3 Wntシグナルの情報伝達経路(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

3β)を阻害することにより細胞内β-カテニンの分解を抑制し、核内にβ-カテニンが移行して転写因子Tcf/Lefと結合し、種々の下流遺伝子の発現を促進する。Wntシグナル伝達系にはこのcanonical(標準的)経路以外に、Rhoなどの低分子G蛋白を介したPCP(planar-cell-polarity)経路と、三量体G蛋白を介したCa<sup>2+</sup>経路が存在する。

Wntシグナルが骨形成に重要であることは、易骨折性を呈するosteoporosis-pseudoglioma症候群(OPPG)の原因がLRP5遺伝子のloss of function変異であったこと<sup>10)</sup>、LRP5のノックアウトマウスでosteoporosisなどOPPGと同様のphenotypeを呈したこと<sup>11)</sup>、LRP5遺伝子のgain of function変異では逆に高い骨密度と口蓋外骨腫を呈するhigh bone massを発症すること<sup>12)</sup>などから明らかになった。Wntシグナルによる骨形成は、骨の発生・分化に重要な転写因子Cbfa1(Runx2)の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であることも明らかになった<sup>13)</sup>。したがって、成長後の骨に対して骨芽細胞の骨形成機能を強く抑制するGCがこのWntシグナル系に影響を及ぼす可能性が想定された。

われわれはヒトの初代培養骨芽細胞において、

臨床的に常用される量のGCがWntシグナルのcanonical経路を完全に抑制すること、この抑制にはLRP5に結合してWntシグナルを抑制するDkk-1(dickkopf-1)の転写レベルでの著明な上昇と細胞内のGSK-3βまでの経路の抑制によることを見出した<sup>13)14)</sup>(図4)。また、GCによる別のWntアンタゴニストであるsFRP1(secreted frizzled-related protein 1)の増加作用<sup>15)</sup>や、nongenomicな経路を介したGSK-3βへの作用<sup>16)</sup>も報告されている(図5)。GCによるWntシグナル系の抑制はステロイド性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性があり、Wntシグナル系はステロイド性骨粗鬆症の新しい治療標的として興味もたれる。

### ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療

#### 1. ステロイド性骨粗鬆症の臨床的特徴

ステロイド性骨粗鬆症はステロイド服用により年齢、性別に関係なく発症する。海綿骨が豊富な胸腰椎骨、肋骨、大腿骨頸部などに好発するため、椎骨圧迫骨折、肋骨骨折の頻度が高い。骨量が減少している老人や閉経婦人ではステロイド性骨粗鬆症を発症しやすく、重症化する傾向にある。従来、プレドニゾロン相当で7.5mg/

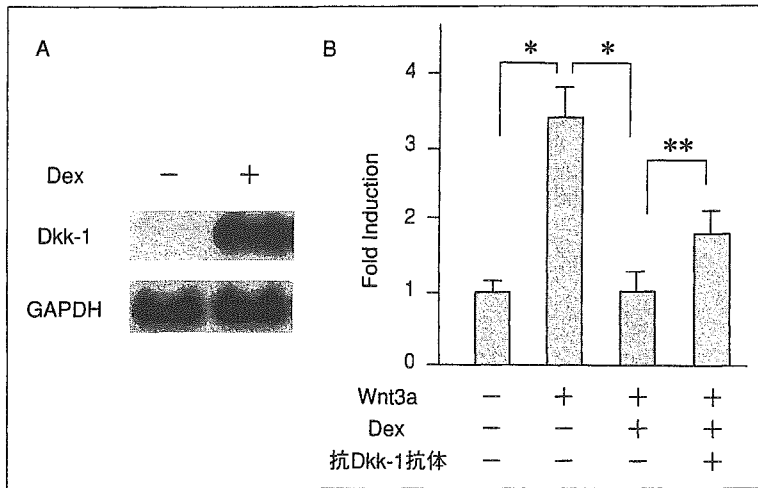


図4 培養ヒト骨芽細胞でのDexamethasone (Dex)によるDkk-1の発現促進とcanonical Wnt signalの抑制  
 A: Dex ( $10^{-7}M$ )はWntのアンタゴニストであるDkk-1 (dickkopf-1)の発現を著しく増加,  
 B: Dex ( $10^{-7}M$ )はWnt3aによるTcf/Lef応答性遺伝子の転写活性の亢進を完全に抑制. 抗Dkk-1抗体の添加はDexによる転写抑制を部分的に回復 (\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.05$ ). (文献<sup>13)14)</sup>より引用改変)

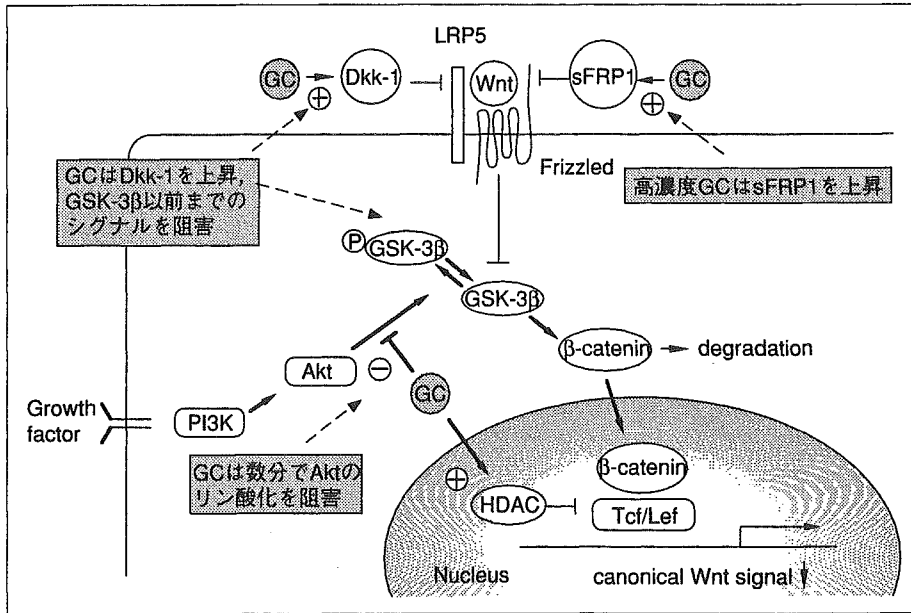


図5 グルココルチコイドのWntシグナルへの影響  
 グルココルチコイドは骨芽細胞においてWntシグナルのアンタゴニストであるDkk-1やsFRP1の上昇や、WntシグナルによるGSK-3β活性の抑制を阻害することによりcanonical Wnt signalを抑制する。(文献<sup>2)</sup>より引用改変)

日以上を3~6か月以上投与すると発症するとされていたが、それ以下の低用量でも骨折リスクは上昇することが疫学調査で明らかになった<sup>17)</sup>。

喘息に対する吸入ステロイドでも骨量低下をきたす<sup>18)</sup>との報告もあり注意を要するが、全身投与時に比べ一般にリスクは低い。

表1 各国のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインの比較

	1996年 (アメリカ リウマチ学会)	1998年 (英国consensus group)	2000, 2002年 (カナダ)	2001年update (アメリカ リウマチ学会)	2004年 (日本骨代謝学会)
対象(服用中 ないし服用予定)	7.5mg/日以上 6か月以上	7.5mg/日以上 6か月以上	7.5mg/日以上 3か月以上	5 mg/日以上 3か月以上	5 mg/日以上 3か月以上
骨量減少の目安 Tスコア	<-1	<-1.5	-	<-1	<80%
YAM					
薬物療法	HRT	HRT(性腺機能低下) BP(性腺機能正常)	BP	BP(一次予防) HRT, BP(二次予防)	BP(第一選択) VD, VK(第二選択)

BP: ビスフォスフォネート, HRT: ホルモン補充療法, VD: 活性型ビタミンD<sub>3</sub>, VK: ビタミンK<sub>2</sub>  
 YAM: 若年成人平均値(20~44歳) (文献<sup>1)</sup>より引用改変)

## 2. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン

1996年のアメリカリウマチ学会(ACR)の発表以降、欧米各国ではステロイド性骨粗鬆症に対する診断基準ならびに治療ガイドラインが相次いで発表された<sup>1)</sup>。表1に各国のガイドラインの比較を示した。新しい指針ほど、ビスフォスフォネートの重要性が強調され、また対象患者のGCの投与量や期間の程度が軽くなっていることがわかる。

わが国でも日本骨代謝学会の「ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会」で検討がなされ、2004年に「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」が発表された<sup>19)</sup>(図6)。このガイドラインは、その策定にあたりわが国で得られたエビデンスがあるものを根拠としたのがその特徴である。全国の協力施設から集計された症例の解析に加えて、田中らによる縦断研究<sup>20)</sup>の解析結果が参考にされた。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。

ステロイド(グルココルチコイド)を3か月以上内服中あるいは内服予定である場合を検討の対象としている。まず、既存の脆弱性骨折がある、または治療中に新規の骨折がある場合は薬物療法の対象としている。これは縦断解析でさまざまなリスク因子を検討したところ、脆弱性骨折の存在が新規骨折発生の最大の危険因子であったこと<sup>19)20)</sup>に基づいている。

骨折がない場合は骨密度を測定し(測定は原発性骨粗鬆症に準じ、腰椎骨密度を原則とする)、%YAM(若年成人平均値:20~44歳)が80未満の

場合、治療の対象とする。ステロイド性骨粗鬆症では原発性骨粗鬆症に比べ高い骨密度でも骨折しやすく、委員会での症例解析で、骨折・非骨折のカットオフ値が $0.776\text{g}/\text{cm}^2$ (%YAMで76.8%)であったことによる。

骨折がなく、%YAM値も80以上の場合、ステロイドの平均投与量が、プレドニゾロン換算で1日5mg以上の場合も薬物療法を推奨している。van Staaら<sup>17)</sup>のメタ解析の報告では5mg/日以上が骨折リスク増大の閾値としており、最近の海外のガイドラインも5mg/日以上を治療の対象としている<sup>1)</sup>。

治療は原発性骨粗鬆症に準じた生活習慣、食事、運動の一般的指導を行った上で、薬物治療を推奨している。ビスフォスフォネートは海外、国内でのprospective randomized controlled study(RCT)においてステロイド性骨粗鬆症の骨折リスクを有意に抑制するエビデンスを有しており<sup>1)</sup>(表2)、第一選択薬として推奨されている。副作用などで使用できない場合、ビスフォスフォネートには劣るが骨折予防効果<sup>20)21)</sup>が示された活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>を第二選択薬としている。また、これらに該当しない場合でも上記の一般的な指導を行うとともに、6か月から1年ごとに骨密度測定と胸腰椎X線撮影による定期観察を薦めている。

本ガイドラインはわが国のエビデンスをもとに、成人の経口ステロイド使用患者に対して最大公約数的に策定されたものである。小児例や経口投与以外の場合、パルス療法などでの大量のステロイド投与の扱いなどについては明示されておらず、

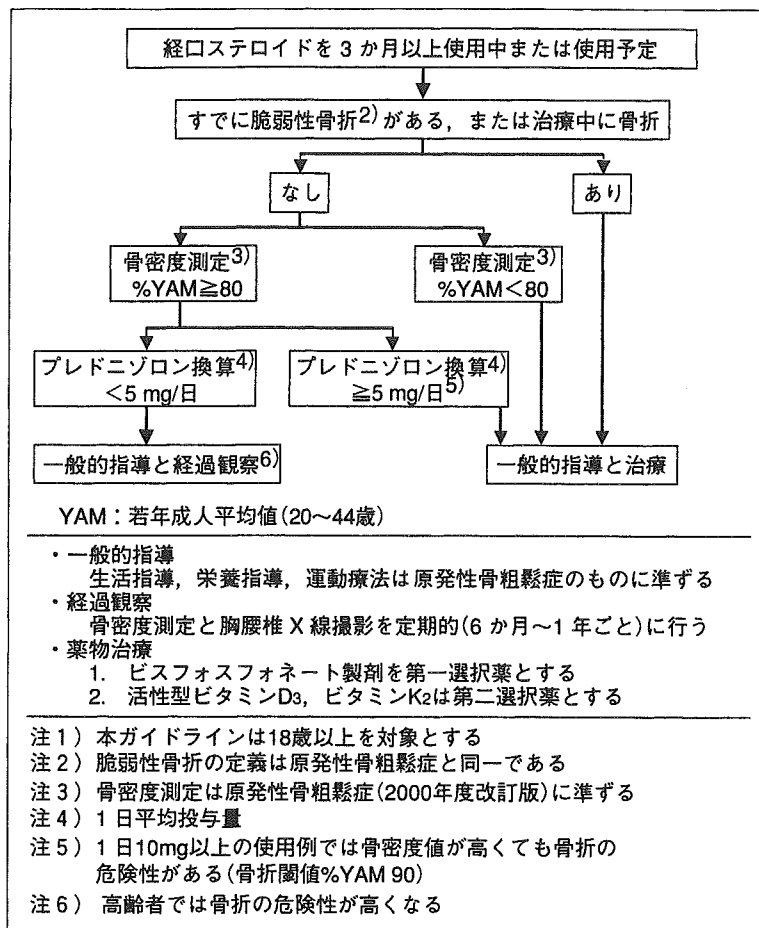


図6 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案<sup>1)</sup>(2004年度版)  
(文献<sup>19)</sup>より引用改変)

表2 ビスフォスフォネート製剤のステロイド性骨粗鬆症に対する臨床試験(RCT)の成績

ビスフォスフォネート製剤	症例数	投与期間	椎体骨折の抑制率	報告者
エチドロネート	141	1年	40%	Adachi(1997)
アレンドロネート	477	1年	38%	Saag(1998)
リセドロネート	224	1年	67%	Cohen(1999)
リセドロネート	290	1年	67%	Reid(2000)
アレンドロネート	208	2年	90%	Adachi(2001)

(文献<sup>1)</sup>より引用改変)

今後の検討が必要となろう。ステロイド投与量についても、原疾患によりかなり幅があり、5 mg/日未満の少量投与の場合についても今後の検討課題と思われる。ステロイド性骨粗鬆症のビスフォスフォネートによる予防も重要と思われる。岡田ら<sup>22)</sup>はビスフォスフォネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>の併用がステロイド性骨粗鬆症の一次予防に

有用であることを報告している。全国規模での一次予防、二次予防に関する多施設共同研究(glucocorticoid-induced osteoporosis Japanese alendronate study; GOJAS trial)も現在進行中であり、その結果に期待したい。

### 3. 新しい治療法の開発

ステロイド性骨粗鬆症では骨形成の低下が主

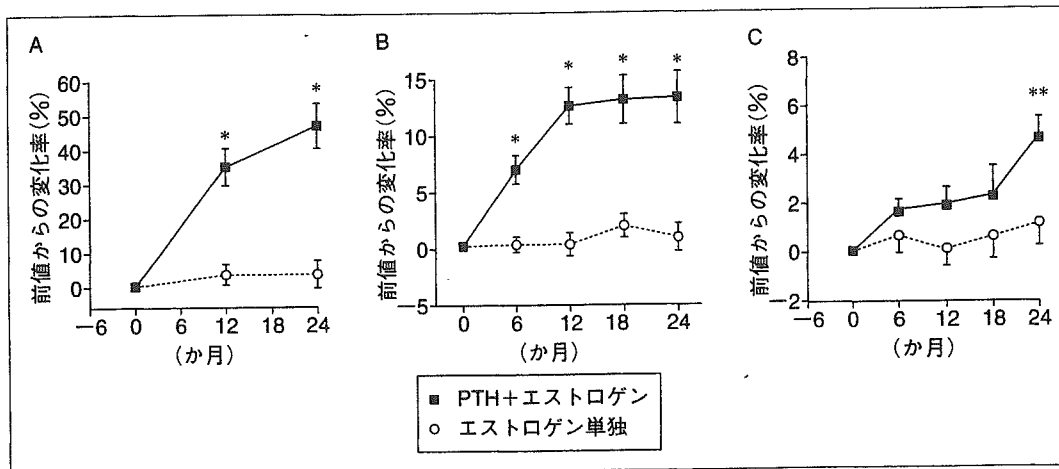


図7 ステロイド骨粗鬆症を有する閉経後女性への12か月間のエストロゲンおよびPTH(1~34)投与時の骨量の変化

A: 腰椎(QCTで定量), B: 腰椎(DXAで定量), C: 大腿骨頸部(DXAで定量), 投与前値からの変化を示す.  
\*  $p < 0.001$  (両群間), \*\*  $p < 0.01$  (24か月時の両群間) (文献<sup>23</sup>より引用改変)

グルココルチコイドアナログ		グルココルチコイド作用 transactivation (GR agonist)	抗炎症・抗免疫作用 transrepression (Anti AP-1, Anti NF- $\kappa$ B)
Agonist	Prednisolone <chem>O=C1CC[C@]23[C@@H]([C@@H]1O)CC[C@]2(O)C(=O)O</chem>	(+)	(+)
Antagonist	RU38486 <chem>O=C1CC[C@]23[C@@H]([C@@H]1O)CC[C@]2(O)C(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	(-)	(-)
	ZK57740 <chem>O=C1CC[C@]23[C@@H]([C@@H]1O)CC[C@]2(O)C(=O)NCCC</chem>	(+)	(-)
	RU24858 <chem>O=C1CC[C@]23[C@@H]([C@@H]1O)CC[C@]2(O)C(=O)C#N</chem>	(-)	(+)

図8 グルココルチコイド作用と、抗炎症・抗免疫作用を解離したグルココルチコイドアナログ (SGRM) (文献<sup>24</sup>より引用改変)

たる病態であるため、骨形成促進作用をもつ薬剤の開発が期待されている。副甲状腺ホルモン(PTH)が骨形成促進作用を示すことは古くより知られていたが、Laneら<sup>23)</sup>は関節リウマチなどの慢性炎症性疾患で、ホルモン補充療法とステロイド治療(プレドニゾン5~20mg/日)を受けている閉経後女性にhPTH(1~34)投与の無作為対照試験を行い、PTH投与による腰椎、大腿骨

の有意な骨量増加作用を報告した(図7)。今後PTHのステロイド骨粗鬆症患者での骨折予防効果についての検討が必要である。

GCの作用には、GC受容体と結合して標的遺伝子のプロモーターに作用し転写制御により発揮されるGCの生理作用であるグルココルチコイド作用(transactivation)と、AP-1などのほかの転写因子との相互作用を介する抗炎症・抗免疫作用

(transrepression)が存在する。前者と後者を解離させたようなGC受容体の作動薬が近年開発されており、選択的GC受容体モジュレーター(selective glucocorticoid receptor modulator ; SGRM)と呼ばれる(図8)<sup>24)</sup>。将来、transrepression作用を主体とした薬剤の使用が可能になれば、GCの副作用であるステロイド性骨粗鬆症を回避できるかもしれない。

### おわりに

ステロイド性骨粗鬆症の病態と治療について概説した。臨床的には有効な薬剤とガイドラインの登場により、ステロイド性骨粗鬆症の治療は新しい時代を迎えている。一方でステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズムには不明の点も多く、さらなる分子機構の解明とともに、骨形成抑制に拮抗する骨形成促進薬や骨への副作用を軽減させた薬剤(SGRMなど)の開発が今後重要と考えられる。

### 文 献

- 1) 高柳涼一, 大中佳三, 河手久弥. ステロイド骨粗鬆症の病態と治療指針. CLINICAL CALCIUM 2003 ; 13 : 134.
- 2) 高柳涼一, 大中佳三. ステロイド性骨粗鬆症. In : 松本俊夫・監修. ファーマナビゲーター ビスフォスフォネート編. 東京:メディカルレビュー社; 2005. p. 64.
- 3) 大中佳三, 高柳涼一. ステロイド性骨粗鬆症発症の新機構—グルココルチコイドによるWntシグナルの抑制—. Osteoporosis Jpn 2005 ; 13 : 299.
- 4) Weinstein RS, Chen J, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. J Clin Invest 2002 ; 109 : 1041.
- 5) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. J Clin Invest 1998 ; 102 : 274.
- 6) Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. J Bone Miner Res 2005 ; 20 : 464.
- 7) Ikeda S, Morishita Y, Tsutsumi H, et al. Reductions in bone turnover, mineral, and structure associated with mechanical properties of lumbar vertebra and femur in glucocorticoid-treated growing minipigs. Bone 2003 ; 33 : 779.
- 8) Akahoshi S, Sakai A, Arita S, et al. Modulation of bone turnover by alfacalcidol and/or alendronate does not prevent glucocorticoid-induced osteoporosis in growing minipigs. J Bone Miner Metab 2005 ; 23 : 341.
- 9) 中村 勉, 秋山 徹. Wntシグナルネットワークの多彩な生理機能. 生化学 2005 ; 77 : 5.
- 10) Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001 ; 107 : 513.
- 11) Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. J Cell Biol 2002 ; 157 : 303.
- 12) Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 2002 ; 346 : 1513.
- 13) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun 2004 ; 318 : 259.
- 14) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun 2005 ; 329 : 177.
- 15) Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al. Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. Endocrinology 2005 ; 146 : 2415.
- 16) Smith E, Frenkel B. Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. J Biol Chem 2005 ; 280 : 2388.
- 17) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. Osteoporos Int 2002 ; 13 : 777.