

- 18) Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 941.
- 19) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, 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* 2005 ; 23 : 105.
- 20) 田中郁子, 大島久二. ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究—診断・治療指針への予備的検討—. *Osteoporosis Jpn* 2003 ; 11 : 11.
- 21) de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues : a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004 ; 15 : 589.
- 22) 岡田洋右, 田中良哉. ステロイド性骨粗鬆症における一次予防. *Osteoporosis Jpn* 2005 ; 13 : 316.
- 23) Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis : results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 944.
- 24) 名和田 新. ステロイド性骨粗鬆症. *日内会誌* 2000 ; 89 : 2116.

* * *

Ⅲ. ステロイド性骨粗鬆症の治療

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

Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan

高柳 涼一・河手 久弥

Ryoichi Takayanagi (教授), Hisaya Kawate (助手) / 九州大学大学院医学研究院老年医学

key words

ステロイド性骨粗鬆症
ガイドライン
ビスフォスフォネート
既存脆弱性骨折
骨密度

わが国初の「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)が策定された。ステロイドを3ヵ月以上投与中あるいは投与予定の患者で、既存脆弱性骨折、ステロイド治療中の新規骨折、骨密度80%(YAM値)未満、プレドニゾン換算で5mg/日以上以上のとき、薬物療法を開始する。薬物療法は第一にビスフォスフォネート製剤を、第二選択薬として活性型ビタミンD₃あるいはビタミンK₂を使用する。

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の高いものが骨粗鬆症である。1996年の米国リウマチ学会の調査では、米国におけるステロイド性骨粗鬆症の患者数は約200万人であり、ステロイド長期投与患者の約25%が骨折を患っていた。英国では成人総人口の0.9%(約40万人)が長期にわたりステロイドを服用しているとの調査結果が2000年に報告された。わが国の実態は不明であるが、中～長期のステロイド投与の適応となる疾患患者数は40～100万人に上ると推定される。ステロイド性骨粗鬆症への対応の重要性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。

わが国では日本骨代謝学会の「ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会」(以下、委員会)において、2004年にわが国初の「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が策定された¹⁾。本稿では、本ガイドラインについて最近の海外のメタ解析を含めて解説する。

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)(図1)

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三つの基準で薬物療法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

徴の一つで、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。ガイドラインの策定にあたっては全国の協力施設から集計された症例の解析に加えて、田中らによるステロイド投与例の2年間にわたる追跡調査の解析結果²⁾が参考とされた。また、基本方針として、わが国で得られたエビデンスに基づいて策定し、わが国にエビデンスのないものは海外のものを参考にした。

図1に示すように、経口ステロイドをすでに3ヵ月以上投与した例や、これから新たに3ヵ月以上投与する例を対象としている。ヒトのステロイド性骨粗鬆症では、ステロイド投与初期の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二相性を

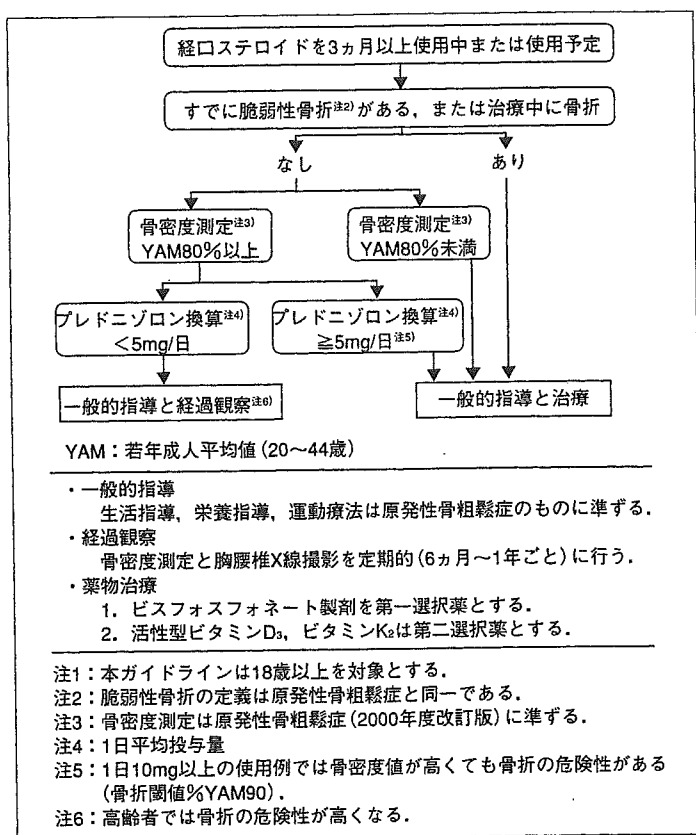


図1 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン^{注1)}
(2004年度版)

(文献1)より引用)

かを見い出すことが治療基準を設定する上で重要であった。委員会で集積された症例の解析(YAM 76.8%)および田中らの縦断解析で類似のカットオフ値(YAM77%)が得られたことより、YAM80%が薬物療法を考えるべき一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YAM70%であることから、ステロイド性骨粗鬆症はそれよりも10%高いことになる。

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。この値に関してはわが国にエビデンスがないため、海外のものを参考にした。最近の海外のガイドラインでステロイド使用量を示しているものでは5mg/日となっている⁵⁾。また、van Staaらの多数例のメタ解析でも、5mg/日が骨折リスク上昇の一つの分岐点と報告している³⁾。なお、骨折リスクはステロイド使用量が増えれば当然高くなり、10mg/日以上のはきはカットオフ値がYAM90%であること、高齢者では骨折リスクが高いことを指摘している。骨折もなく、骨密度もYAM80%以上、ステロイド使用量も5mg/日未満の場合は経過観察となるが、ステロイド投与例は非投与例に比べ骨折リスクは高いため、6ヵ月あるいは1年ごとの骨密度測定と胸腰椎X線撮影による経過観察が必要である。

示すことが経験的に知られていた。実際、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ヵ月で新規椎体骨折発生率は最大となり、以後ほぼ一定となることが明らかになったため³⁾、3ヵ月以上投与する例が対象とされた。なお、静注ステロイド投与患者や18歳未満の者は対象としていないが、これは利用可能なエビデンスがないためである。

薬物療法の開始基準としてまず第一に、すで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あげている。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であったことによる¹⁾²⁾。

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⁴⁾に準じ、腰椎骨密度を原則とする)、YAMの80%未満の場合に治療を開始する。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

2. 薬物療法

ステロイド性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および運動療法は必要である。薬物療法としては、ビスフォスフォネート製剤が海外や国内での prospective randomized controlled trial (RCT) による臨床試験において、ステロイド性骨粗鬆症による骨折を有意に抑制するというエビデンスが存在する⁵⁾ことから第一選択薬として推奨された。また、ビスフォスフォネート製剤には劣るが、活性型ビタミンD₃とビタミンK₂は骨折予防効果が示された²⁶⁾ことから第二選択薬として提案された。ステロイド投与例において、ビスフォスフォネート製剤に活性型ビタミンD₃を併用すると、ビスフォスフォネート製剤単独投与に比べ骨密度増加作用が高いことが報告されているが、骨折抑制率については明らかではない。海外のRCTでは1~2年間のビスフォスフォネート製剤単独投与により、約70%の椎体骨折抑制率が示されている。原発性骨粗鬆症による骨折の抑制率が3年以上の投与で約50%であることを考慮すると、ビスフォスフォネート製剤はステロイド性骨粗鬆症に対する効果がより顕著であり、現時点での特効薬といえる。ステロイド性骨粗鬆症の病態と骨折リスクの時相的变化を考慮すると、ビスフォスフォネート製剤によるステロイド性骨粗鬆症の治療開始時期はステロイド投与前が理想的で、少なくとも同時期には開始すべきと考えられる。

表 ステロイド使用経験者の骨折リスクに関するメタ解析

補正項目	非ステロイド使用者とのリスク比(95%信頼区間)		
	全骨折	骨粗鬆症性骨折	大腿骨頸部骨折
骨密度	1.57(1.37~1.80)	1.66(1.42~1.92)	2.25(1.60~3.15)
関節リウマチ	1.68(1.40~2.01)	1.80(1.47~2.20)	2.30(1.50~3.55)

7つのコホート研究参加者42,542名についてステロイドを過去に使用した、あるいは現在使用中の者と非使用者の骨折リスクを前向き研究で解析した。
(文献8)より改変)

ステロイド性骨粗鬆症における骨強度の評価

骨粗鬆症は、さまざまな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2001年に定義された⁷⁾。骨質は骨密度では表せない骨の微細構造、代謝回転、石灰化度、マトリックスの質などの因子の総和と考えられるが、これを日常臨床の場で評価する指標は現在のところ存在しない。ステロイド性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骨粗鬆症より明らかに高く、最近のメタ解析では骨密度で補正してもステロイド使用経験者は非使用者に比べ骨折リスクが1.6~2.3倍高いと報告された⁸⁾。このことはステロイド性骨粗鬆症においては、骨密度が必ずしも骨強度を反映するわけでは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。ステロイドの骨質低下作用の詳細は明らかでは

ないが、ステロイドはさまざまな分子機構で骨形成を抑制することが明らかにされている⁹⁾。Kanisらによる最近のメタ解析⁸⁾では、関節リウマチ患者の間でもステロイドは骨折リスクを高め(表)、ステロイドの使用そのものが骨密度や既存脆弱性骨折とは独立した大きな危険因子であることを示している。これらの結果は、今回策定されたわが国のステロイド性骨粗鬆症のガイドラインの治療基準が既存脆弱性骨折、骨密度、ステロイド使用量で規定されていることとよく一致している。

さて、少量のステロイド(<7.5mg/日)使用と骨粗鬆症の発症についてはこれまで相反する報告もあったが、これは主に過去の研究の多くが判定のエンドポイントに骨密度を使っていたためと考えられる。骨密度をエンドポイントとしてステロイド性骨粗鬆症を完全には評価できないことは前述のとおりである。しかし、骨密度を判定基準とするこれまでの研究結果より、少量のステロイドでは骨粗鬆症を発症させることはないとする意見があり、これを根拠として少量のプレドニゾンが多く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

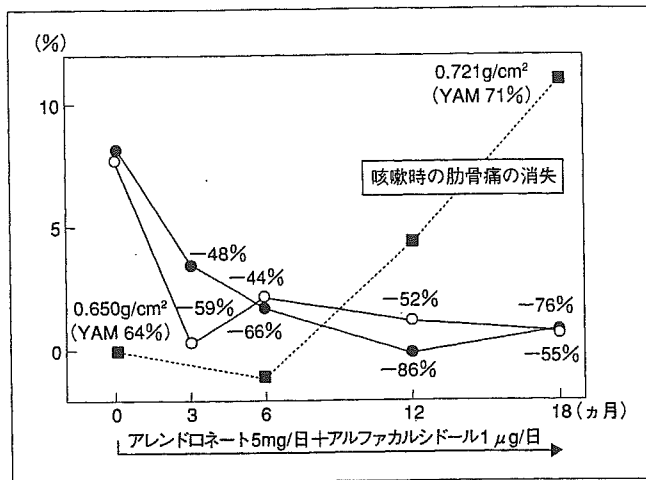


図2 自験ステロイド性骨粗鬆症例の治療経過
 ■: 腰椎骨密度変化率, ●: 尿中NTx, ○: 血中ALP

よりプレドニゾロン換算2.5 mg/日からでも骨折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³⁾。最近, Tonらは, プレドニゾロン換算5mg/日の6週間にわたる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¹⁰⁾。その結果, 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であるI型プロコラーゲンC-プロペプチド(P1PC)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, プレドニゾロンの投与中止により2週間後には回復した。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。

ガイドライン使用についての考え方

図2に, ステロイド性骨粗鬆症の52歳男性の自験治療例を示す。症例は, 15歳よりネフローゼ症候群のコントロールのため, リンデロン® 0.4mg (プレドニゾロン換算2.5mg/日)の筋注を毎日続けてきた。特に自覚症状はなかったが, ステロイド性骨粗鬆症の精査のため受診したところ, 腰椎骨密度はYAM64%であり, また多発性胸腰椎圧迫骨折(16カ所)を認めたため, ビスフォスフォネートと活性型ビタミンD₃による治療を開始した。その結果, 尿中I型コラーゲンN-テロペプチド(NTx)や血中アルカリフォスファターゼ(ALP)などの骨代謝マーカーは治療開始後3ヵ月で低下し, 以後, 抑制状態を維持した。腰椎骨密度は6ヵ月までは改善を認めなかったが, 1年後に増加を認め, 1年半後にはYAM71%まで増加した。また, 1年を経過した

頃より咳嗽時の肋骨痛の消失を自覚したが, これは以前より風邪をひいたときに咳が出ると胸痛があり, 本人も診察医も頻回の咳のための筋肉痛と考えていたものである。本症例を今回のガイドラインに照らしてみると, ガイドライン適用の対象の条件にはステロイドが筋注のため合致しないが, 既存脆弱性骨折と骨密度は合致, ステロイド使用量は合致しない。しかしながら, 本症例は明らかに重度のステロイド性骨粗鬆症であり, 治療が必要である。また, 咳嗽時の肋骨痛の消失は骨密度測定では検出できない肋骨の微小骨折が存在していたことを疑わせ, 骨質の低下があったことを推察させる。このように, 今回策定されたガイドラインはあくまでも一つの指針であり, その適用は個々の症例に合わせて弾力的に, 総合的に判断することが肝要と考える。

おわりに

ステロイド性骨粗鬆症の発症機構と, 管理と治療のガイドラインについて概説した。わが国および欧米のステロイド性骨粗鬆症の管理ガイドラインはすべて, 経口ステロイド投与患者を対象に原疾患に対して最大公約数的に策定されている。しかしながら, 同じステロイドでも, 原疾患により使用されるステロイド量はプレドニゾロン換算0.5~60mg/日まで大きく異なっており, 当然, 骨折リスクの程度も異なる。また, パルス療法や小児のステロイド性骨粗鬆症や成長障害に対しては未検討である。本ガイドラインは, 今後新

たなエビデンスの集積による検証と改訂が期待される。

文 献

- 1) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al, The Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis : 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
- 2) 田中郁子, 大島久二 : ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究－診断・治療指針への予備的検討－. Osteoporosis Jpn **11** : 11-14, 2003
- 3) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis ; a meta-analysis. Osteoporos Int **13** : 777-787, 2002
- 4) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 他 : 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版) . 日骨代謝会誌 **18** : 76-82, 2001
- 5) 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
- 6) de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al : Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues ; a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int **15** : 589-602, 2004
- 7) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA **285** : 785-795, 2001
- 8) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res **19** : 893-899, 2004
- 9) 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, 東京, メディカルレビュー社, 64-79, 2005
- 10) Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al : Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. J Bone Miner Res **20** : 464-470, 2005

特 論

BMP 関連薬剤の開発

Development of BMP-related drugs

河手久弥 大中佳三 高柳涼一

Key words : 骨形成, スタチン, Rho-kinase, 骨粗鬆症

はじめに

BMP (bone morphogenetic protein) は、骨形成誘導能を有する蛋白質として同定されて以来、その臨床応用に関する研究が盛んに進められてきた。しかしながら、その効果は骨折部位の再生など局所的な治療に限定されていた。ところが最近、高脂血症の治療薬として広く用いられているスタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) が、BMP-2 の発現を特異的に増加させて骨形成を促進することが報告されて注目を集めている。このような BMP の発現を促進する薬剤は、骨形成が低下しているタイプの骨粗鬆症に対する治療薬の候補として、今後その臨床応用が期待される。

1. BMP とスタチン

a. スタチンによる BMP-2 の発現促進効果

BMP は異所性に骨形成を誘導する分泌性の蛋白質で、骨形成促進薬としての臨床応用へ向けての研究が行われてきた。しかし、BMP の血中半減期が短いこと、骨組織への集積が少ないことなどから、その効果は局所的な治療に限定されていた。1999 年に Mundy らは、BMP-2 遺伝子のプロモーター領域をルシフェラーゼ遺伝子の 5' 上流に組み込んだアッセイ系を用いて、

BMP-2 遺伝子の発現を増加させる物質のスクリーニングを行い、3 万種以上の天然・合成物質の中から、高脂血症治療薬として広く用いられているスタチンがその作用を有するを見いだした。実際にスタチンは、ヒト骨芽細胞株において BMP-2 の蛋白質産生を増加させ、マウス頭蓋冠の器官培養系においても新生骨の形成を促進した。更にラットの骨粗鬆症モデルにおいて、スタチンの経口投与による骨量増加を認めたため、骨形成を促進する新規の骨粗鬆症治療薬としての可能性が示唆された¹⁾。

BMP-2 の阻害物質である Noggin がスタチンの骨形成作用を減弱させることや、変異型の BMP 受容体を発現するトランスジェニックマウスでスタチンの骨形成作用が認められないことなどから、スタチンの骨形成作用は BMP-2 を介すると考えられる²⁾。また、スタチンの中でも親水性スタチンであるプラバスタチンは BMP-2 の発現促進作用を示さず、脂溶性スタチンのみがこの作用を有することが示された³⁾。

b. スタチンの骨形成作用のメカニズム

スタチンはメバロン酸経路の律速酵素 HMG-CoA 還元酵素を阻害して、LDL-cholesterol 低下作用を発揮する。著者らは、ヒト骨芽細胞初代培養系において、スタチンによる BMP-2 および骨形成マーカーであるオステオカルシン

Hisaya Kawate, Keizo Ohnaka, Ryoichi Takayanagi: Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University 九州大学大学院医学研究院 老年医学

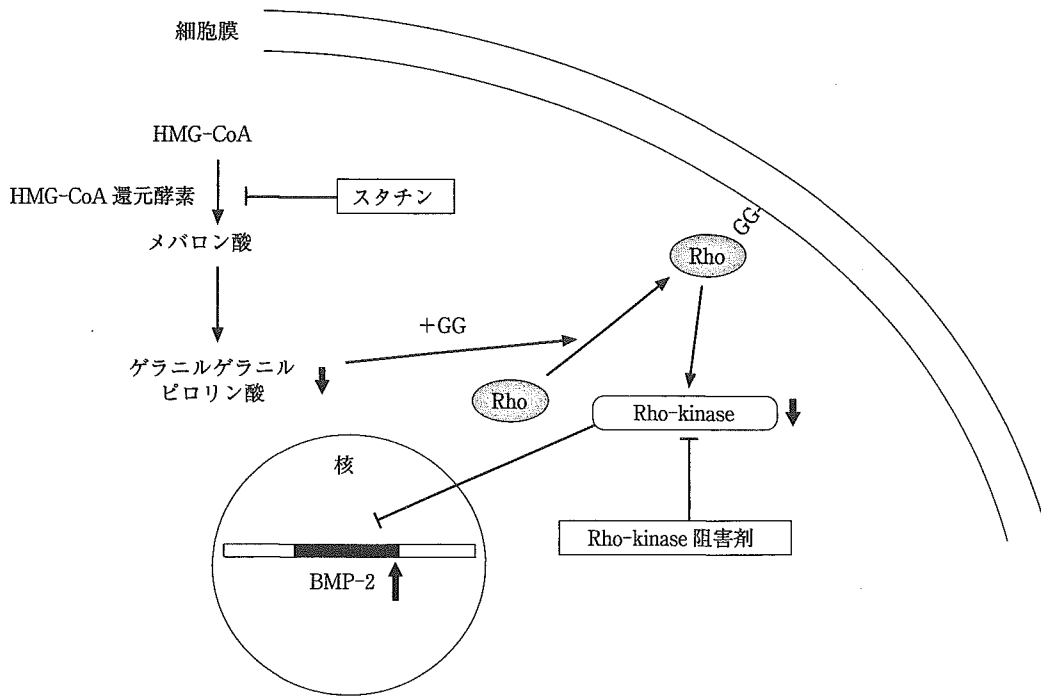


図1 骨芽細胞でのスタチンによる BMP-2 の発現調節(仮説)

Rho/Rho-kinase 系は BMP-2 の発現を抑制的に調節し、スタチンはこれを阻害して BMP-2 の発現を増加させる。

の発現増加が、メバロン酸経路の下流にあるメバロン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) の添加によって抑制されるため、スタチンによるメバロン酸経路の阻害が骨芽細胞分化促進に重要であることを確認した⁶⁾(図1)。

骨粗鬆症の標準的な治療薬であるビスホスフォネートは、骨組織に特異的に沈着して、破骨細胞をアポトーシスに陥らせることにより、骨吸収を強力に抑制する。ビスホスフォネートはスタチンと同様にメバロン酸経路の FPP(ファルネシルピロリン酸)合成酵素を阻害することによって、FPP や GGPP などのイソプレノイド産生を阻害し、small G 蛋白質の活性化を抑制して、破骨細胞機能を抑制していると考えられている。実際にスタチンにも骨吸収抑制効果があることが示されており、スタチンは骨形成促進と骨吸収抑制の両方の作用をもつと考えられる^{1,5)}。

2. スタチンの骨折予防に関する大規模臨床試験

スタチンの骨量増加作用が報告されて以来、臨床研究におけるスタチンの骨量増加および骨折予防効果に関する報告が相ついだ。3-4 年間の比較的大きな prospective cohort study の中から、スタチン投与例を抽出した解析結果では、5 件中 4 件でスタチンによる骨折リスクの低下を認めた^{2,5)}。しかし、約 8,000 例を対象とした WHI 研究では、スタチンによる骨折リスクの低下は検出できなかった⁶⁾(表 1)。X 線検査で新規椎体骨折の発生を調べた 2 つの研究では、いずれもスタチンによる椎体骨折予防効果を認めた^{2,7)}。骨形成作用を伴わないプラバスタチンの場合は、骨折予防効果を認めなかった。スタチンによる骨量増加作用についても評価が分かっているが、スタチンによる椎体骨折リスクの低下を認めた試験においても、椎体の骨量増加は

表1 スタチンと骨折に関する観察研究(3-4年間のProspective Cohort Study)
(文献²⁾より改変)

疫学研究名	抽出対象	スタチン 使用者数	骨折相対リスク(95%信頼区間)		
			大腿骨	非脊椎骨	脊椎骨
SOF (The Study of Osteoporotic Fractures)	女性 8,422 人 (65 歳以上)	324 人	0.19 (0.03-1.38)	0.76 (0.50-1.16)	
FIT (The Fracture Intervention Trial)	女性 6,459 人 (55-80 歳)	284 人	0.53 (0.07-3.82)	0.95 (0.59-1.52)	0.60 (0.26-1.39)
HERS (The Heart and Estrogen/ Progestin Replacements Study)	女性 3,763 人 (49-79 歳)	1,001 人	0.62 (0.16-2.35)	0.92 (0.64-1.32)	
Rotterdam	男性 3,105 人 女性 4,878 人 (55 歳以上)	508 人	0.31 (0.04-2.26)	0.37 (0.12-1.17)	0.57 ⁷⁾ (0.34-0.96)
WHI-OS (Women's Health Initiative Observation Study)	女性 93,724 人 (50-79 歳)	7,847 人	0.98 (0.73-1.62)	1.00 (0.68-1.08)	

伴っておらず、骨量増加と骨折率低下が対応しない可能性がある⁷⁾。スタチンの骨折抑制効果に関しては、多数例の無作為割付前向き臨床試験による検証が必要である。

多くのスタチンは、経口投与すると95%以上は肝臓で不活性化されるので、骨組織にはほとんど移行しないものと推察される。肝代謝を受けずに骨組織へ移行するスタチンを用いた骨量や骨折に対する効果をみる臨床試験に興味をもたれる。

3. Rho-kinase 阻害剤

著者らはスタチンの骨形成促進作用を解析していく中で、この効果はスタチンがGGPP合成経路を阻害することにより、small G蛋白質の一つであるRhoの活性化を阻害し、その下流のRho-kinaseを抑制する結果であることを見いだした。Rho/Rho-kinase系は骨形成に対して抑制的に働いていると考えられ、実際にRho-kinase阻害剤であるhydroxyfasudilをヒト骨芽細胞に添加すると、スタチンと同等のBMP-2およびオステオカルシンのmRNAレベルの上

昇が観察された⁴⁾(図1)。吉川らもRho-kinase阻害剤であるY-27632が、BMP-2によるマウスの異所性骨形成を促進することを報告している⁸⁾。更に興味深いことに、著者らの検討ではヒト骨芽細胞において、糖質コルチコイドであるデキサメタゾン添加によりオステオカルシンの発現が低下したが、hydroxyfasudilを同時添加すると、その発現の回復が認められた。グルココルチコイドの骨芽細胞への直接作用による骨形成抑制が、ステロイド性骨粗鬆症の主要な発症機序と考えられており、同症を含めた骨形成低下を認める骨粗鬆症に対して、骨形成を促進する薬剤としてのRho-kinase阻害剤の可能性が示唆された⁴⁾。hydroxyfasudilはfasudilの代謝活性体であるが、fasudilは既にクモ膜下出血後の脳血管攣縮予防の治療薬として臨床応用されている。

4. プロテアソーム阻害剤

Mundyらのグループは、ユビキチン-プロテアソーム経路の特異的阻害剤にも、BMP-2の発現と骨形成を促進する作用があることを明ら

かにした。動物実験においても、プロテアソーム阻害剤(epoxomicin または proteasome inhibitor 1)をマウスの皮下あるいは腹腔に5日間投与したところ、2週間後にはコントロールと比較して骨形成率が70%増加していた。骨芽細胞においてGli3という転写因子がプロテアソームによる分解を受け、その分解産物がBMP-2の転写を抑制した。そして、プロテアソーム阻害剤によるGli3の分解抑制が、BMP-2の発現と骨形成の促進に重要であることが示された⁹⁾。

また、ヘパリンやヘパラン硫酸などの硫酸化多糖が、BMPと結合してその生理活性を促進

することも報告されている¹⁰⁾。

おわりに

近年、BMP-2の発現を増加させて骨形成を促進する薬剤が次々に報告されているが、臨床応用にはまだ至っていない。スタチンの骨折抑制効果に関しても、大規模臨床試験の解析で明確な結論は出していない。これらの骨形成を促進する薬剤は、骨形成が低下しているステロイド性骨粗鬆症や高齢者の骨粗鬆症において、現在の骨吸収抑制薬の限界を越えて骨折予防効果を上昇させる可能性がある。

■ 文 献

- 1) Mundy G, et al: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286: 1946-1949, 1999.
- 2) Bauer DC: HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* 14: 273-282, 2003.
- 3) Sugiyama M, et al: Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 271: 688-692, 2000.
- 4) Ohnaka K, et al: Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 287: 337-342, 2001.
- 5) 高柳涼一: スタチンは骨形成薬となり得るか? *Medical Science Digest* 30: 95-98, 2004.
- 6) LaCroix AZ, et al: Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 139: 97-104, 2003.
- 7) Schoofs MW, et al: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 19: 1525-1530, 2004.
- 8) 吉川秀樹: BMPの応答制御機構の解析. *The Bone* 16: 287-291, 2002.
- 9) Garrett IR, et al: Selective inhibitors of the osteoblast proteasome stimulate bone formation in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 111: 1771-1782, 2003.
- 10) Takada T, et al: Sulfated polysaccharides enhance the biological activities of bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 278: 43229-43235, 2003.

副腎性高血圧のわが国における疫学調査

足立雅広 高柳涼一

九州大学大学院老年医学

副腎ホルモン産生異常による副腎性高血圧は二次性高血圧のなかでも、外科的に副腎腫瘍が摘出されれば治癒が期待できるため、早期診断が重要である。わが国において以前より厚生省特定疾患調査研究班による副腎ホルモン産生異常症の全国的な疫学調査がおこなわれてきた。最近では1997年に名和田班により、全国的な疫学調査がなされた。本調査の結果は従来調査とほぼ同様であったが、初めて統計的に信頼できる全国推定患者数を算出したことが注目すべき成果である。最近の話題として、正カリウム性の原発性アルドステロン症の患者は予想以上に多く、高血圧患者の約6%に達するという報告がなされた。副腎ホルモン産生異常は比較的予後が良好で、腫瘍が摘出されれば完治も期待できるため、迅速かつ的確な診断が重要である。

はじめに

副腎で合成、分泌される各種ステロイドホルモン、カテコールアミンなどの副腎ホルモンは、種々の作用機序により、循環血行動態のホメオスタシスに関与している。副腎腫瘍、過形成などによる副腎ホルモン産生異常症は種々の臨床症状を呈するが、高血圧症など心血管障害をきたす病態が多い。副腎性高血圧の二次性高血圧症に占める割合は約1%といわれているが、診断されれば、外科的治療または薬物治療にて完治が期待できるものであり、迅速かつ的確な診断が必要である。その病態、診断、治療を検討するためにも正確な疫学調査による実態の把

KEY WORD

二次性高血圧、副腎ホルモン産生異常症、原発性アルドステロン症、クッシング症候群、プレクリニカルクッシング症候群、褐色細胞腫

握が必要である。本稿では、1997年の厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班（名和田班）¹⁾をもとに、副腎性高血圧をきたす各疾患の疫学および臨床統計を概説する。

1. 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査

わが国における厚生省特定疾患としての副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査は、1975年に厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班としてスタートし、わが国における実態調査と臨床病態の解明に向けて研究がおこなわれてきた。井林（1972～1976年）²⁾、（1972～1976年）³⁾、竹田（1982～1986年）⁴⁾、名和田（1997年）¹⁾らを班長にする調査研究班による全国疫学調査が報告されている。1997年の名和田班によるアンケート調査では、全国の4,060の診療科に対して、1997年1～12月までの患者数を調査し（一次調査）、各疾患患者の存在が示された診療科に対して各患者の詳しい情報を依頼し

表 1. 主要な副腎ホルモン産生異常症の全国推定患者

疾患	患者数		計	全国推定患者数 [95%信頼区間]	二次調査での 悪性症例数
	男	女			
原発性アルドステロン症	331	494	825	1,450 [1,250-1,650]	1/435 (0.2%)
クッシング症候群	151	586	737	1,250 [1,100-1,400]	5/417 (1.2%)
副腎性プレクリニカル クッシング症候群	61	102	163	290 [230-350]	0/78 (0%)
褐色細胞腫	270	252	522	1,030 [860-1,200]	30/279 (10.8%)

(名和田新, 1999¹⁾より引用)

情報を得た(二次調査)。一次調査によるアンケートの回収率は63.7%で、二次調査による回収率は53.0%であった。従来の「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班においては、対象病院を特定したため真の疫学調査と言えない面もあったが、当調査においては、一定規模以上の病院はすべてを、小規模の病院は無作為に抽出することで、精度の高い疫学調査となった。また当調査において、初めて統計的に信頼できる全国推定患者が算出された。各疾患の疫学調査では、アジソン(Addison)病で結核性が減少し、特発性が増加した点以外は、従来とほぼ変わらなかった。

2. 原発性アルドステロン症

原発性アルドステロン症は、副腎腺腫、あるいはまれではあるが副腎過形成により、副腎皮質からのアルドステロンの分泌が増加し、腎臓でのナトリウム再吸収の促進により循環血液量の増加をきたし、高血圧症と低レニン血症をきたす疾患である。副腎性高血圧症をきたす疾患では最も頻度の多い疾患で、全高血圧症例の約0.05%を占めるといわれている。1997年の厚生省特定疾患調査研究班(名和田班)¹⁾における全国推定患者数は、1,450人(95%信頼区間:1,250-1,650人)(表1)で副腎ホルモン産生異常症のなかで最も多く、男女比1:1.5であった。年齢分布は1峰性の分布を示し、ピークは男女とも50歳前後にあった。患者の平均年齢は男53.4歳、女52.2歳、推定発症平均年齢は男43.6歳、女42.1歳であった。

病型分類とその頻度は、(1)アルドステロン産生腺腫(aldoosterone-producing adenoma: APA)84.4%(367/435)、(2)両側性副腎過形成[特発性アルドステロ

ン症(idiopathic hyperaldosteronism: IHA)]8.3%(36/435)、(3)片側性副腎過形成[原発性副腎過形成(primary adrenal hyperplasia: PAH)]1.6%(7/435)、(4)グルココルチコイド奏効性アルドステロン症(glucocorticoid-remediable aldosteronism: GRA)0.2%(1/435)、(5)その他:5.5%(24/435)であった。

主要検査の陽性率は、(1)低カリウム(K)血症:87.3%(365症例中)、(2)高アルドステロン血症:94.4%(387症例中)、(3)低レニン血症:86.1%(348症例中)、(4)レニン刺激試験に低反応:77.9%(176症例中)であった。後述するが、最近正K性のアルドステロン症の割合が全体の50%近くあるという報告もあり検討を要する。

局在診断は、エコー、CT、MRI、I¹³¹-アドステロールシンチグラフィによってなされるが、APAの微小腺腫例や、IHAの診断においては、局在診断が困難な場合が多い。全体の57.8%で選択性副腎静脈サンプリングが施行されており、診断の有用性は腺腫例で64.4~71.4%と集計され、局在診断における有用性が示された。副腎静脈、とくに右副腎静脈が細く、サンプリングが放射線科医の技量に依存してしまうため、その差を失くすことや、副腎静脈の選択制を評価するために用いる副腎静脈コルチゾール値/下大静脈コルチゾール値の、値の統一化などが今後の課題である。

APAでは、腫瘍の摘出が第一選択であるが、手術不能例においては、スピロラクトンによる薬物療法をおこなう。IHAでは外科的治療の有用性は確立しておらず、スピロラクトンによる薬物療法が第一選択となる。名和田らの調査によるとAPAの85.2%が腫瘍摘出を受け、IHAの88.9%が薬物療法の適用となった(表2)。

表 2. 原発性アルドステロン症における腫瘍摘出術と薬物療法の効果

	高血圧症			低K血症		
	改善	不変	不明 (%)	改善	不変	不明 (%)
原発性アルドステロン症全例						
腫瘍摘出	76.1% (331/435)	88.5	8.8	2.7	87.6	6.3
薬物療法	19.5% (85/435)	74.1	18.8	7.1	76.5	18.8
片側性副腎腺腫						
腫瘍摘出	85.2% (305/358)	88.9	8.1	3.0	87.5	6.6
薬物療法	12.3% (44/358)	65.9	27.3	6.8	75.0	15.9
特発性アルドステロン症						
腫瘍摘出	8.3% (3/36)	100	0	0	100	0
薬物療法	88.9% (32/36)	81.3	9.4	9.4	81.3	18.7

腫瘍摘出例は薬物療法併用を含む
(名和田新, 1999⁹⁾より引用)

表 3. 原発性アルドステロン症, クッシング症候群, プレクリニカルクッシング症候群, 褐色細胞腫の転帰

	症例数 (人)	治癒 (%)	改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	死亡 (%)	不明 (%)
原発性アルドステロン症	435	37.5	50.3	8.3	0.5	0	3.4
クッシング症候群	417	37.9	49.2	7.9	0.2	2.6	2.2
プレクリニカルクッシング症候群	78	28.2	23.1	44.9	1.3	0	2.6
褐色細胞腫	279	55.6	25.8	10.8	2.9	1.8	3.1

(名和田新, 1999⁹⁾より引用)

表 4. 高血圧患者における原発性アルドステロン症 (PA) の割合

報告者, 報告年	スクリーニング数	PAの患者数 と頻度 (%)	スクリーニングテスト	確定診断のための検査
Hiramatsu, 1981	348	9 (2.6%)	血中アルドステロン/レニン活性比	施行せず
Gordon, 1994	199	17 (8.5%)	血中アルドステロン/レニン活性比	フルドロコルチゾン抑制試験
Abdelhamid, 1996	3,900	257 (6.6%)	尿中アルドステロンと代謝産物	立位負荷試験と生食負荷試験
Rosi, 1998	320	19 (5.9%)	記号論理学多変量判別分析	施行せず
Lim, 1999	125	18 (14.4%)	血中アルドステロン/レニン活性比	血中アルドステロン/レニン活性比>750
Loh, 2000	350	16 (4.6%)	血中アルドステロン/レニン活性比	生食負荷試験
Mosso, 2003	609	37 (6.1%)	血中アルドステロン/レニン活性比	フルドロコルチゾン抑制試験
Total (%)	5,851	364 (6.6%)		

(Plouin PF *et al.* 2004⁶⁾より改変引用)

全アルドステロン症患者の高血圧症は、手術療法にて88.5% (293/331), 薬物療法にて74.1% (63/85) の頻度で改善を認めた(表2)。転帰では、死亡例は認めず(表3), 比較的予後は良好で、適切な治療がおこなわれれば治療効果は高いことが示されたが、近年アルドステロンが血管炎を基盤とした直接的臓器障害作用をもつことが明らかとなっており、迅速で的確な診断が必要である。最近の話題として、1994年にGordonら⁵⁾によって、199人の高血圧患者に対して、立位での血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比40をカットオフ値としてスクリーニングし、フルドロコルチゾン抑制試験をおこなった結果、8.5%が原発性アルドステロン症 (PA) 患者であり、その半数において血清K濃度が正常であり、その1/3以上

の症例で血漿アルドステロン濃度が正常であったと報告している。Plouinら⁶⁾が、7つの報告をまとめた結果、5,851例の高血圧患者のうち364例(6.6%)がPAと診断された(表4)。わが国においても、Nishikawaら⁷⁾が1,020例の外来の高血圧患者の5.4%をPAと診断したと報告した。これらの報告は、厚生省特定疾患調査研究班の調査結果と比較して血清K濃度が正常である症例の割合が高いことが一つの特徴である⁸⁾。今後、血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比のカットオフ値の統一化や、検査時に降圧薬を中止するかどうかなどの条件の画一化をおこなったうえでの大規模な疫学調査がなされることが期待される。

表 5. クッシング症候群の症候

症候	全症例	年齢		病因	
		64 歳以下	65 歳以上	下垂体性	副腎性
満月様顔貌	84.3	84.2	70.7	86.0	81.6
高血圧	83.9	83.3	88.4	81.8	88.3
中心性肥満	81.2	82.3	71.8	81.4	80.7
buffalo hump	63.2	64.7	50.0	64.7	63.3
月経異常	59.8	—	—	57.7	60.0
伸展性皮膚線状	52.7	56.3	21.1	51.8	50.8
皮下溢血	45.6	45.1	48.6	45.9	43.8
筋力低下	48.6	46.3	66.7	48.1	51.5
むくみ (にきび)	45.2	48.2	18.9	45.2	42.5
多毛	41.8	45.2	13.9	38.6	43.4
浮腫	50.4	48.7	62.5	49.6	48.9
糖尿病	46.7	43.4	70.5	50.7	45.2
骨粗鬆症	48.4	45.1	74.2	48.7	36.2
精神障害	17.6	17.3	21.1	18.7	15.2
色素沈着	19.9	19.5	23.5	27.3	14.4

(名和田新, 1999⁹⁾より引用)

3. 副腎性クッシング症候群

クッシング (Cushing) 症候群はコルチゾールの慢性的な過剰分泌により特徴的な身体, 臨床検査を呈する症候群である。満月様顔貌, 中心性肥満などの特徴的な身体所見を呈する。約 80% で高血圧症を認めるが, 夜間も高血圧が持続し血圧の日内変動が欠如していることが特徴であり, コルチゾールの分泌と相関していると考えられている。1997 年の厚生省特定疾患調査研究班 (名和田班)⁹⁾における全国推定患者数は, 1,250 人 (95%信頼区間: 1,100-1,400 人) (表 1) で, 男女比 1:3.9 と女性患者が多かった。年齢分布は, PA と同じく幅広い年齢にわたるほぼ 1 峰性の分布を示し, 患者の平均年齢は男 45.9 歳, 女 46.4 歳, 推定発症平均年齢は男 33.0 歳, 女 37.8 歳であった。

病型分類とその頻度は, (1) 副腎腺腫: 47.2% (197/417), (2) 両側結節性過形成: 5.8% (24/417), (3) 副腎癌: 1.7% (7/417), (4) 下垂体腺腫: 35.7% (149/417), (5) 異所性 ACTH 症候群: 3.6% (15/417), (6) 下垂体癌: 0.2% (1/417), (7) 不明, 病因不明: 5.8% (24/417) であった。24 例の原発性結節性過形成のうち, ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: AIMAH) が 3.1% (13/417), 原発性色素性結節性副腎異型性 (primary pigmented nodular adrenal disease: PPNAD) が 0.7% (3/417) であった。

副腎性クッシング症候群の 88.3% (182/206) に高血圧症の合併を認め, クッシング病の 81.8% (121/148) と差を認めなかった。年齢別では, 65 歳以上が 65 歳以下と比較して, 中心性肥満などの典型的な Cushingoid 徴候を呈する頻度が少ないが, 高血圧症は 65 歳以下 83.3%, 65 歳以上 88.4% と年齢差は認めず, 糖尿病や骨粗鬆症の合併は 65 歳以上の患者に有意に高かった (表 5)。

治療は, 片側性, 両側性においても腺腫摘出術が第一選択である。副腎性クッシング症候群の 98.5% (192/195) が腺腫摘出術を受け, 腺腫摘出術による改善率は 95.7% (179/187) であった。

転帰では 2.6% に死亡例を認めた (表 3)。未治療の場合, 高血圧症などの心血管障害や感染症が予後と規定されると言われており, PA 同様に, 迅速な診断治療が必要である。

4. 副腎性プレクリニカル (サブクリニカル) クッシング症候群

本症例は, 血中コルチゾールの基礎値 (早朝時) が正常範囲内で, 満月様顔貌, 中心性肥満や野牛肩 (buffalo hump) などの典型的な Cushingoid 徴候を欠くものの, 副腎からのコルチゾールの自律性分泌を認める疾患で, 1996 年の厚生省特定疾患調査研究班 (名和田班)⁹⁾において診断基準が示された。1997 年の厚生省特定疾患調査研究班⁹⁾における全国推定患者数は, 290 人 (95%信頼区間: 230-350 人) (表 1) で, 男女比 1:1.7 であった。プ

レクリニカルクッシング症候群 (PCS) のなかでクッシング症候群 (CS) に移行する例はなく、発症 (初診時) 年齢の平均は 57.5 歳、最頻値は 68 歳であり、CS, PA, 各々の最頻値 49 歳にくらべて高齢であり、CS との病態の違いが指摘されている。PCS には、高血圧症、耐糖能異常や高脂血症をきたす症例があり、副腎腺腫摘出後に正常化する例が多く報告されている¹⁰⁾。海外の報告であるが、PCS 28 例について検討した結果、正常対照群との比較において、収縮期・拡張期血圧の上昇、高脂血症などの心血管危険因子の増悪を認めている¹¹⁾。随伴する高血圧症が、PCS の症状なのか本態性高血圧症の合併なのか各々の症例によってその関与は異なるが、1996 年の厚生省特定疾患調査研究班⁹⁾によると、高血圧症、全身性肥満、耐糖能異常のいずれかを合併する症例の場合は手術適用も考慮すべきと示されている。

5. 褐色細胞腫

褐色細胞腫は、アドレナリン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミンの過剰分泌により、高血圧をはじめとする種々の臨床症状を呈する疾患である。1997 年¹⁾の厚生省特定疾患調査研究班における全国推定患者数は、1,030 人 (95%信頼区間: 860-1,200 人) (表 1) で、男女比 1:0.93 であった。年齢分布は幅広い年齢にわたるほぼ 1 峰性の分布を示し、患者の平均年齢は男 53.6 歳、女 51.6 歳、推定発症平均年齢は男 46.3 歳、女 41.2 歳であった。

病型として、臨床的には発作性と持続性に分けられ、腫瘍の発生形式からは、副腎原発性と副腎外例、片側性と両側性、良性と悪性、散発性と家族性に分けられる。大部分が散発性片側副腎発生の良性腫瘍である。本調査においては、279 症例中 (1) 副腎内: 90.1%, 副腎外: 9.9%, (2) 片側性: 84.4%, 両側性: 8.2%, 不明: 7.4%, (3) 良性: 77.7%, 悪性: 11.3%, 不明: 11.0%, (4) 散発性: 86.9%, 家族内発症: 5.0%, 不明: 8.1% であった。

局在診断として腹部 CT, MRI, ¹³¹I-MIBG シンチグラフィ、PET などが用いられる。¹³¹I-MIBG シンチグラフィは、¹³¹I-MIBG の分子構造がノルアドレナリンと

類似していることを利用しており、副腎皮質腫瘍との鑑別、異所性や転移巣の検索に有用である。調査症例の 75.5% (213/282) において試行され、陽性: 86.9% (185/213), 陰性: 11.3% (24/213), 不明: 1.8% (4/213) であった。

治療の第一選択は腫瘍摘出術であるが、血中へのカテコールアミンの流出や腫瘍への機械的刺激などによりショックをきたす危険性があるため、従来は開腹術が主であったが、近年は腹腔鏡下にておこなわれることが多くなっている。本調査において、91.8% (259/282) が手術適用となったが、開腹術: 85.0% (220/259), 腹腔鏡下: 15.0% (39/259) であり、ショックの出現率は、開腹術: 8.6% (19/220), 腹腔鏡下: 5.1% (2/39) と差を認めず、今後腫瘍の大きさや周囲組織への癒着、合併症の有無などを考慮したうえで、腹腔鏡下腺腫摘出術の頻度が増えてくるものと思われる。

6. 副腎酵素欠損症

先天性副腎過形成は、先天性のステロイド合成障害による副腎ステロイド産生異常により種々の臨床症状を呈する疾患で、常染色体劣性遺伝形式をとり、ステロイド合成酵素の障害部位により 6 つの病型に分類される。1997 年の厚生省特定疾患調査研究班において、副腎酵素欠損症の全国推定患者数は 1,462 人で、各々の病型でみると (1) 21-水酸化酵素欠損症 87.2%, (2) 11 β -水酸化酵素欠損症 1.7%, (3) 17 α -水酸化酵素欠損症 1.9%, (4) 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症: 1.8%, (5) リポイド過形成症 (Prader 病): 5.5%, (6) 18-水酸化酵素欠損症: 0.1%, (7) その他: 1.7% である。このなかで、高血圧症を認める疾患は、17 α -水酸化酵素欠損症と 11 β -水酸化酵素欠損症のみである。過去 5 年間における推定患者数は、17 α -水酸化酵素欠損症が 25 人、11 β -水酸化酵素欠損症が 28 人である。17 α -水酸化酵素欠損症は、低レニン性高血圧と種々の程度の性腺機能不全を呈するが、P 450 c 17 遺伝子変異による P 450 c 17 活性が臨床症状、とくに性腺機能低下の程度と比較的相関している¹²⁾。高血圧症は、二次性徴の障害が明らかとなる思春期~20 歳代にかけて診断されることが多い

が、幼児期やあるいは40~50歳代になるまで診断されない場合もある。17 α -水酸化酵素欠損症は、男性化と高血圧症をきたす。欧米での報告は多いが、わが国では副腎酵素欠損症の1~2%である。血圧の上昇はデオキシコルチコステロン(DOC)の過剰分泌による。

おわりに

副腎性高血圧は、従来の全国的な疫学調査からも、高血圧症全体のなかでは比較的まれであると考えられてきた。最近、各種ホルモンのアッセイ系や画像診断の進歩により、本態性高血圧症と診断されていた外来高血圧患者のなかから、PAやPCSなどの副腎性高血圧の患者を見つける可能性が高くなっている。副腎ホルモン産生異常症は適切な治療がなされれば予後は良好であり、それによる副腎性高血圧は、診断確定後、腫瘍を摘出すれば完治するケースが多いため、迅速かつ確実に診断をつけることが重要である。また、高血圧症以外の特異的症状が乏しい副腎性疾患を見落とさないために、各疾患に対するスクリーニングの基準の統一化が必要と考えられる。



文 献

- 1) 名和田新：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 平成10年度研究報告書, 1999, p.11
- 2) 加藤堅一ほか：ステロイドホルモン産生異常症第二次実態調査報告。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 昭和54年度研究報告書, 1980, p.13
- 3) 加藤堅一ほか：ステロイドホルモン産生異常症第二次実態調査報告。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 昭和57年度研究報告書, 1980, p.1
- 4) 竹田亮介：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班昭和62年度総括研究報告書, 1998, p.1
- 5) Gordon RD *et al* : *Clin Exp Pharmacol Physiol* **21** : 315, 1994
- 6) Plouin PF *et al* : *Nephrol Dial Transplant* **19** : 774, 2004
- 7) Nishikawa T *et al* : *Biomed Pharmacother* **54**(suppl 1) : 83, 2000
- 8) Mulatero P *et al* : *J Clin Endocrinol Metab* **89** : 1045, 2004
- 9) 名和田新ほか：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 平成7年度研究報告書, 1996, p.223
- 10) 足立雅広ほか：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 平成6年度研究報告書, 1995, p.168
- 11) Tauchmanova L *et al* : *J Clin Endocrinol Metab* **87** : 4872, 2002
- 12) Yanase T *et al* : *Endocr Rev* **12** : 91, 1991

II. 骨カルシウム代謝

アンドロゲン, DHEA と骨代謝

足立 雅広¹⁾ 高柳 涼一²⁾

男性ホルモン(アンドロゲン)は, 男性において皮質骨と海面骨両者の骨量の増加と維持に重要な働きをしている。アンドロゲン受容体は, 骨芽細胞, 破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは, 骨組織において, 各種サイトカインや成長因子の合成やその作用を調節することで, 骨代謝を調節している。デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は, 骨芽細胞に存在するアロマターゼの作用でエストロゲンに変換される intracrine の作用によって, 閉経後女性の骨量維持に関与している。

Role of androgens and DHEA in bone metabolism

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

Masahiro Adachi, Ryoichi Takayanagi

Androgens have a major role in the growth and the maintenance of both cancellous and cortical bone mass in men. Androgen receptor is expressed in osteoblasts, osteoclasts and bone marrow stromal cells. Androgens have been shown to regulate the expression and the activity of several cytokines and growth factors, and control the homeostasis in bones. Dehydroepiandrosterone (DHEA) has a protective effect against osteoporosis in women after menopause through the intracrine mechanism in osteoblasts, which DHEA is converted to estrogen through the aromatase activity.

はじめに

女性ホルモンであるエストロゲンが骨代謝に重要であることは, 閉経後骨粗鬆症の存在でよく知られている。一方, 男子性腺機能低下症の 1/3 に椎体骨折を認め, 男子性腺機能低下症における骨粗鬆症患者において, 男性ホルモン(アンドロゲ

ン)の投与を行うと骨量が増加することなどから, エストロゲンとともに骨量維持機構においてアンドロゲンは重要な働きを持っている。アンドロゲンの骨代謝におけるメカニズムは不明な点が多かったが, 近年の細胞生物学や分子生物学的な研究により手法, その詳細が解明されつつある。デ

*九州大学大学院医学研究院老年医学 ¹⁾(あだち・まさひろ) ²⁾教授(たかやなぎ・りょういち)

ヒドロエピアンドロステロン (DHEA) は、エストロゲンやテストステロン前駆体であり、弱いアンドロゲン活性を有するが、抗骨粗鬆症作用を有し、特に閉経後女性の骨量維持には重要な働きをしている。これら男性ホルモンの一部は、骨組織に存在するアロマトラーゼの働きにより、エストロゲンに変換され、エストロゲン受容体 (ER) を介して作用しており、男性における骨量維持には重要な働きをしていると考えられている。

アンドロゲンとその作用機序

アンドロゲンは C₁₉ ステロイドの総称で、テストステロン (T)、ジヒドロテストステロン (DHT)、DHEA、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S)、 Δ^4 アンドロステンジオンの5つが含まれる。Tは大部分が精巣由来で強力な

男性化作用を示すが、DHEA の 90%、DHEA-S の 99%は副腎由来である¹⁾。また、Tは標的細胞において 5 α -レダクターゼの作用により、Tの約5倍の生理活性を持つ DHTに変換される。DHTあるいはTは、標的細胞内のアンドロゲン受容体 (AR) に結合し、その作用を発揮する (図1)。

ARは転写調節因子であり、標的遺伝子上流の応答配列 (ARE) に結合し、遺伝子の転写を正または負に制御する。ARやその共役因子の異常は、睾丸性女性化症をきたす²⁾。アンドロゲンの一部は、末梢組織に存在するアロマトラーゼの作用によりエストロゲンに変換され、ERを介してエストロゲン作用を発揮する (図1)。

アンドロゲンと骨代謝

成長期において、アンドロゲンの作用により、

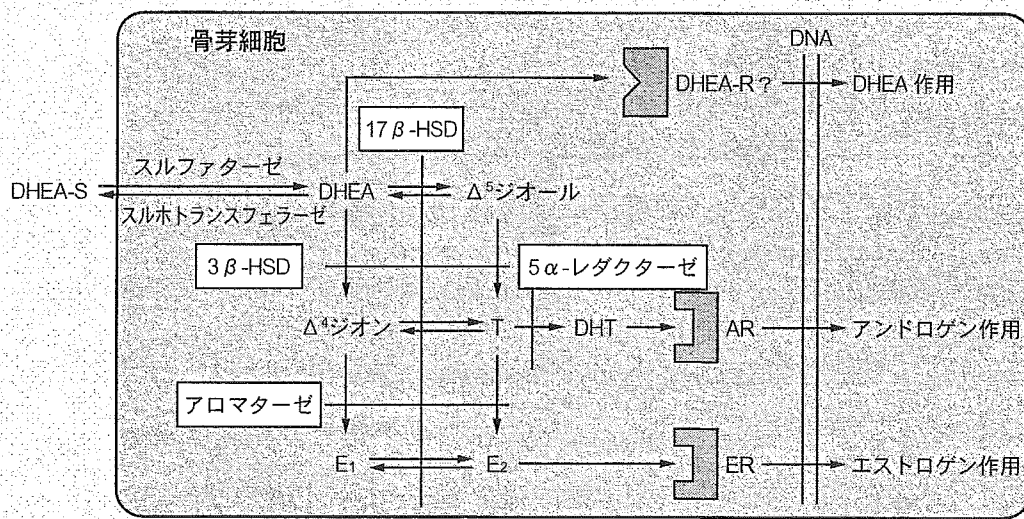


図1 骨芽細胞におけるステロイド代謝と intracrine 機構

骨芽細胞におけ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) の作用は、各種ステロイド合成酵素の働きにより、ジヒドロテストステロン (DHT) やエストラジオール (E₂) に変換されて、それぞれアンドロゲン作用、エストロゲン作用を発現する、いわゆる intracrine 作用が主であると考えられている。

17 β -HSD: 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ, Δ^4 ジオン: Δ^4 アンドロステンジオン, Δ^5 ジオール: アンドロステンジオール, T: テストステロン, E₁: エストロン, AR: アンドロゲン受容体, ER: エストロゲン受容体, DHEA-R: DHEA 受容体

(文献 15 より)

皮質骨, 海面骨の骨量が増加する。成熟期以降, 前立腺癌等の治療のため去勢手術を受けた患者の骨量は低下している。また, 性腺機能低下症患者に見られる骨量の低下は, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) や黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 製剤, テストステロンの補充にて回復することから, アンドロゲンは成人男性における骨量維持に対して重要な働きをしていることがわかる。卵巣摘出後のメスのラットの骨量低下は主に海面骨に認められるが, 去勢後のオスのラットの骨量低下は成長期, また成熟期以降においても, 皮質骨, 海面骨の両方に認められる³⁾ ことより, 男性におけるアンドロゲンの骨量維持の機構は, 女性におけるエストロゲンの作用より重要である可能性がある。

アンドロゲン受容体 (AR) は, 骨芽細胞と破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは骨芽細胞と破骨細胞の両者において, 各種成長因子やサイトカインの合成を制御することで, 骨のリモデリングを制御している⁴⁾。

アンドロゲンは骨芽細胞の増殖・分化を促進し, アポトーシスを抑制する。*in vitro* 系において, アンドロゲンは骨芽細胞における腫瘍増殖因子 (TGF)- β の発現を誘導し, また活性化をもたらす⁵⁾。去勢したラットの骨において TGF- β の発現は低下しており, テストステロンの補充によって TGF- β の発現は回復する⁶⁾。インスリン様増殖因子 (IGF) や IGF 結合タンパク (IGF-binding protein) は骨芽細胞の増殖・分化に重要な働きをしているが, アンドロゲンは骨芽細胞の IGF と IGF 結合タンパクの発現を制御している⁷⁾。インターロイキン (IL)-6 は骨吸収を促進し, 性ホルモン欠乏時の骨量低下に関与しているといわれるが, アンドロゲンはエストロゲン同様に骨芽細胞や骨髄間質細胞における IL-6 の産生を抑制する⁸⁾ とともに, マウスにおいて IL-6 受容体のリガンド結合領域の gp80 タンパクとシグナル伝達領

域の gp130 タンパクの発現を抑制する⁹⁾。

破骨細胞での AR の発現は骨芽細胞と比較して低く, アンドロゲンの破骨細胞での機能は不明な点が多い。*in vitro* において, アンドロゲンは破骨細胞や破骨細胞前駆細胞に作用することが示された¹⁰⁾。アンドロゲンは, 破骨細胞において骨髄細胞非依存的に, 破骨細胞分化因子 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) により誘導される JAK1 の活性や *c-jun* の発現を抑制することで, 破骨細胞の分化・活性化を抑制している¹¹⁾。また, エストロゲンとは逆に, RANKL の阻害因子であるオステオプロテゲリン (OPG) の発現を抑制することが示された¹²⁾。

アンドロゲンの一部は, 骨組織に存在するアロマターゼの作用にてエストロゲンに変換されるため, アンドロゲン特異的な働きについては評価が困難であったが, AR ノックアウト (KO) マウスを用いた検討にて, アンドロゲンの AR を介する骨量維持のメカニズムが解明された¹³⁾。

AR KO マウス 8 週齢のオスの大腿骨, 脛骨は, 長さや形状には変化を認めないが, 骨量は著明に低下していた。骨形成と骨吸収の指標がともに亢進しており, 骨代回転の亢進による骨量低下をきたしていると考えられた。AR KO マウスにテストステロンを投与しても, 骨量は野生型と比較して約 50% の回復しか認めなかったことより, アンドロゲンの AR を介する機構が重要であることが証明された。

骨吸収の亢進に関して, AR KO マウスの骨芽細胞初代培養細胞において RANKL の発現が亢進しており, AR の標的遺伝子の可能性が示唆されている。この作用は, アンドロゲンによる破骨細胞の機能亢進の主要なメカニズムの一つと考えられる。また, これらの変化は AR KO マウス 8 週齢のメスにおいては認めないことより, 少なくとも閉経前の女性においてはエストロゲンが骨量維持に重要な働きをしており, アンドロゲンの関

与は少ないことが推察される。

DHEA と骨代謝

血中 DHEA, 血中 DHEA-S 値は思春期に急増して, 20 歳前後に頂値に達した後, 加齢に伴い直線的に減少することより, 老化や生活習慣病との関連が注目されている。以前より, 骨密度と血中 DHEA, DHEA-S 値が正相関するという報告が多くなされてきた。我々の検討では, 閉経後女性の腰椎骨塩量がエストラジオールとは相関しないが DHEA-S, エストロンと相関することを見だし

ている (図 2)¹⁴⁾。

DHEA, DHEA-S の骨芽細胞における作用として, 骨芽細胞に存在する各種ステロイド合成酵素の作用により, DHT あるいはエストラジオール (E_2) に変換されて作用する, いわゆる intracrine 作用が重要である (図 1)¹⁵⁾。DHEA-S は骨芽細胞において, スルファターゼの作用にて DHEA へ変換される。17 β -ヒドロキステロイドデヒドロゲナーゼ (17 β -HSD) の働きでテストステロン (T) へ変換され, さらにアロマトラーゼの作用にて E_2 に変換される。このことから, 骨量維持に関し

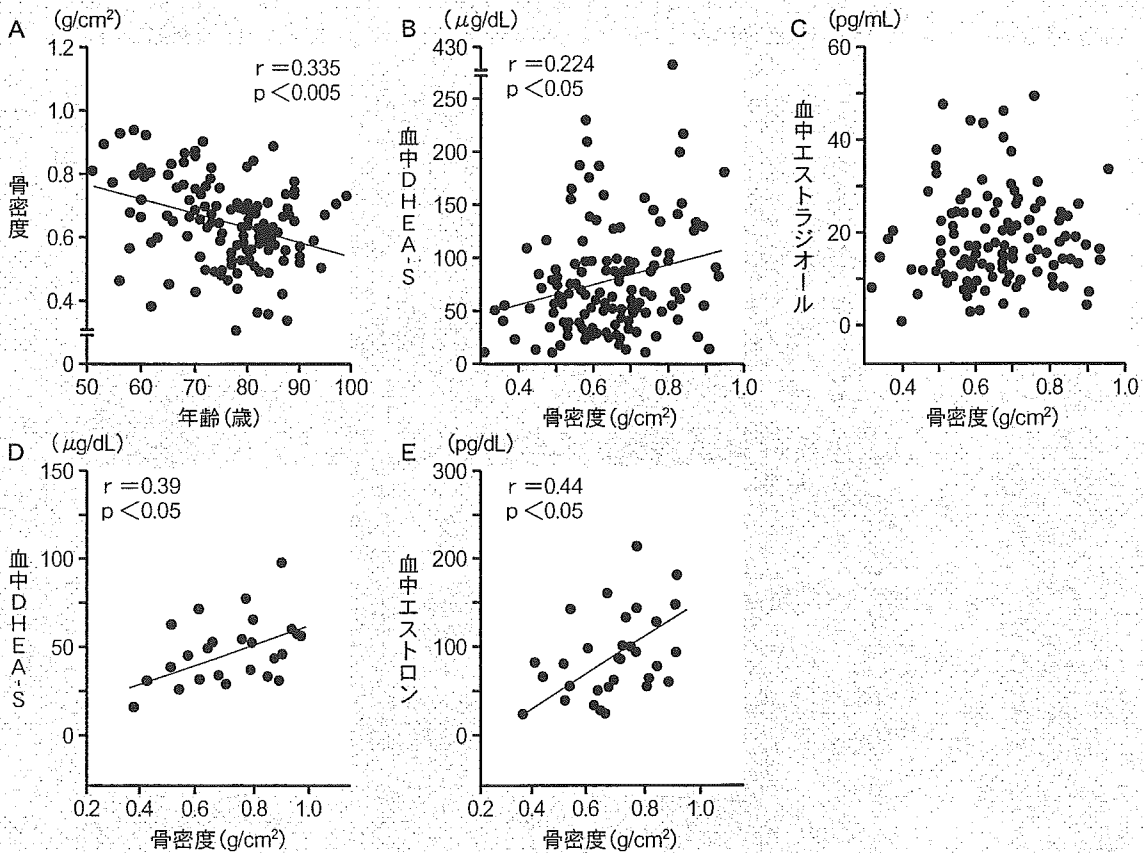


図 2 閉経後女性における骨密度と年齢 (A), 血中 DHEA-S (B と D), 血中エストラジオール (C), 血中エストロン (E) の関係

A・B・C は 51～99 歳の女性 127 名, D・E は 51～69 歳の女性 28 名を対象とした。閉経後女性における骨密度と, 血中硫酸デヒドロエピアンドロステロン (DHEA-S) 濃度, 血中エストロン濃度は正の相関を示したが, 血中エストラジオールは相関を認めなかった。

(文献 14 より)