

## 手技のポイント

- ①大転子切離のCharnley進入法には多くの長所があるが、十分な教育と訓練を要する。
- ②Charnleyの十字ワイヤーシステムにWroblewskiのスプリングワイヤーを用いて大転子再接合を行っている。
- ③再現性の高いステム固定のため、セメントガンを用いている。
- ④耐用性向上と廃用性骨萎縮を少なくするために、鏡面仕上げのステムを用いている。

### ◆文 献◆

- 1) Charnley J : Low Friction Arthroplasty of the Hip : Theory and Practice. Berlin, Springer-Verlag, 1979.
- 2) 寺山和雄, 前田敏明, 小林千益 : Charnley人工股関節手術手技上のpitfallsとその対策 : 前編. 臨整外, 23 (9) : 1107-1117, 1988.
- 3) 寺山和雄, 前田敏明, 小林千益 : Charnley人工股関節手術手技上のpitfallsとその対策 : 後編. 臨整外, 23 (10) : 1227-1238, 1988.
- 4) Wroblewski BM, Shelley P : Reattachment of the greater trochanter after hip replacement. J Bone Joint Surg, 67-B : 737-740, 1985.
- 5) Freund KG, et al : Poor results with the shuttle stop. Acta Orthop Scand, 74 (1) : 37-41, 2003.
- 6) Smith SW, Estok DM, Harris WH : Total hip arthroplasty with use of second-generation cementing techniques : an eighteen-year-average follow-up study. J Bone Joint Surg, 80-A : 1632-1640, 1998.
- 7) Klapach AS, Callaghan JJ, Goetz DD, et al : Charnley total hip arthroplasty with use of improved cementing techniques. J Bone Joint Surg, 83-A : 1840-1848, 2001.
- 8) Kobayashi S, Eftekhar NS, Terayama K : Predisposing factors in fixation failure of femoral prosthesis following primary Charnley low friction arthroplasty : a 10-to 20-year follow up study. Clin Orthop, 306 : 73-83, 1994.
- 9) Sporer SM, Callaghan JJ, Olejniczak JP, et al : The effects of surface roughness and polymethylmethacrylate precoating on the radiographic and clinical results of the Iowa hip prosthesis : a study of patients less than 50 years old. J Bone Joint Surg, 81-A : 481-492, 1999.
- 10) Fowler JL, et al : Experience with the exeter total hip replacement since 1970. Orthop Clin North Am, 19 : 477-489, 1988.
- 11) Collis DK, et al : Loosening rates and bone lysis with rough finished and polished stems. Clin Orthop, 355 : 113-122, 1998.
- 12) Dowd JE, et al : Failure of total hip arthroplasty with a precoated prosthesis : 4- to 11-year results. Clin Orthop, 355 : 123-136, 1998.
- 13) Wroblewski BM, et al : Triple taper polished cemented stem in total hip arthroplasty : rationale for the design, surgical technique, and 7 years of clinical experience. J Arthroplasty, 16 : 37-41, 2001.
- 14) Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, et al : Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total-hip arthroplasty. Lancet, 355 : 1499-1504, 2000.
- 15) Noble PC, Alexander JW, Lindahl LJ, et al : The anatomic basis of femoral component design. Clin Orthop, 235 : 148-165, 1988.

## Q.13

ビスフォスフォネート製剤とビタミンD<sub>3</sub>製剤、ビタミンK製剤との併用は可能でしょうか？

解答者

小林千益

KOBAYASHI Seneki

〔信州大学医学部運動機能学〕

## A.13

日常診療では、原発性骨粗鬆症に対し治療薬を併用することが少なくありません。全国アンケート調査によれば、約85%の臨床家が併用療法をおこなっています<sup>1)</sup>。しかし、臨床データが乏しいので、骨粗鬆症治療ガイドラインでも多剤併用療法を積極的に推奨していません<sup>2)~6)</sup>。

私どもがおこなった活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤(D<sub>3</sub>)、ビタミンK<sub>2</sub>製剤(K<sub>2</sub>)、エチドロネート(EHDP)の薬剤併用に関する多施設共同研究では、経過観察半年の腰椎骨密度変化率が、単独のEHDP群よりEHDP+D<sub>3</sub>群のほうが有意に高値でした。新規骨折発生率は、経過観察1~3年でコントロール群とくらべて有意に低かったのはEHDP+K<sub>2</sub>群だけでした。

D<sub>3</sub>は高齢者の脆弱性骨折、とくに大腿骨頸部骨折予防に関連する骨の栄養素として知られています<sup>7)~9)</sup>。さらに、ビスフォスフォネート製剤(BP)投与は2次的に副甲状腺ホルモン分泌を刺激する可能性があり、その是正のためにD<sub>3</sub>を併用することが好ましいといわれています<sup>2)</sup>。BPの無作為対照試験の多くでは、栄養素としてのビタミンD(いわゆるnative vitamin D)が全例に投与(250~500 IU/d)されていることが多く、ビタミンD欠乏状態を回避して試験をおこなっています<sup>10)~15)</sup>。Heckmanら<sup>16)</sup>は、EHDPもしくはアレンドロネート(ALN)治療1年で骨密度増加に乏しいノンレスポonderに、D<sub>3</sub>(1000 IU/d)を追加投与し、有意な増加効果を得ています。

D<sub>3</sub>とBPの併用に関しては、Masudら<sup>17)</sup>が閉経後骨粗鬆症に対し、EHDP単独療法にくらべ、EHDP+D<sub>3</sub>で有意に高い腰椎および大腿骨頸部の骨密度増加を得ました(経過観察1年)。Iwamotoら<sup>18)</sup>は、腰椎骨折のない閉経後女性を、EHDP群とEHDP+D<sub>3</sub>群に分け(各群20人)、1年間治療をおこない、前者では有意な腰椎骨密度増加はなく、後者で有意な増加を得ましたが、群間に有意差はありませんでした。Fredianiら<sup>19)</sup>は、閉経後骨粗鬆症患者で、ALN単剤療法より、ALNにD<sub>3</sub>を併用したほうが骨密度増加にすぐれていたと報告しています(2年間の経過観察)。われわれの研究では、治療半年間での骨密度増加率が、EHDP群よりEHDP+D<sub>3</sub>群で高く、この併用は骨密度を速やかに増加させる点で有用であると考えられます。BP治療の骨折予防効果発現には数ヵ月かかりますが<sup>20)</sup>、D<sub>3</sub>の併用によりその期間を短縮できる可能性があります。

私どもの多施設共同研究で、経過観察1~3年時の新骨折発生率がコントロール群とくらべ低かったのはEHDP+K<sub>2</sub>の併用群だけでした。骨折予防の点で期待される併用ではありますが、その基礎的データがなく、現在、高齢卵巣摘出ラットなどで検討しています。

骨粗鬆症に対し、BPにD<sub>3</sub>を併用することは、BP単独投与より速やかに骨密度を増加させ、BPの骨折予防効果発現までの期間を短縮できる可能性があります。私どもの研究ではEHDP+K<sub>2</sub>の併用に骨折予防効果がありました。しかし、これらの併用に関する臨床的エビデンスはいまだ乏しく、今後の研究結果が待たれます。



#### 文 献

- 1) 西沢良記：骨粗鬆症の診断と治療に関する調査。 *Osteoporos Jpn* **11** : 631-643, 2003
- 2) 折茂肇, 太田博明, 岸本英彰ほか：骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン：2002年度改訂版。 *Osteoporos Jpn* **10** : 635-709, 2002
- 3) Eddy D, Johnston CC Jr, Cummings SR *et al* : Osteoporosis : review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis. *Osteoporos Int* **8** (Suppl 4) : 1-88, 1998
- 4) Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P *et al* : Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* **7** : 390-406, 1997
- 5) Brown JP, Josse RG for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada : 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* **167** (suppl 10) : S1-S34, 2002
- 6) Sambrook PN, Seeman E, Phillips SR *et al* : Preventing osteoporosis : outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. *Med J Aust* **176** (Suppl) : S1-S16, 2002
- 7) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F *et al* : Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* **327** : 1637-1642, 1992
- 8) Ranstam J, Kanis JA : Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteoporos Int* **5** : 450-454, 1995
- 9) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA *et al* : Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* **337** : 670-676, 1997
- 10) 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
- 11) Black DM, Cummings SR, Karpf DB *et al* (FIT Res Group) : Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* **348** : 1535-1541, 1996
- 12) Cummings SR, Black DM, Thompson DE *et al* : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* **280** : 2077-2082, 1998
- 13) Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al* : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. *JAMA* **282** : 1344-1352, 1999
- 14) Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH *et al* (VERT study group) : Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* **11** : 83-91, 2000
- 15) McClung MR, Geusens P, Miller PD *et al* : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly

women. *N Engl J Med* **344** : 333-340 2001

- 16) Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ *et al* : Effects of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskeletal Disord* **3** : 6, 2002
- 17) Masud T, Mulcahy B, Thompson AV *et al* : Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* **57** : 336-349, 1998
- 18) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S *et al* : Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain, in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* **8** : 532-537, 2003
- 19) Frediani B, Allegri A, Bisogno S *et al* : Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis 2 years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* **15** : 235-244, 1998
- 20) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T *et al* : The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* **63** : 1170-1175, 2002

## 考える薬剤の併用療法の実践

小林千益\*, 白木正孝\*\*, 高岡邦夫\*\*\*

骨粗鬆症治療薬の併用について、われわれの研究結果を概説し、併用療法の文献を紹介する。ビタミンD<sub>3</sub>製剤+ビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用は、骨代謝回転抑制効果がなく、比較的重度な骨粗鬆症患者で骨折を誘発する可能性があり、注意を要する。ビスフォスフォネート(BP)製剤に活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を併用することでBP単剤より速やかに骨密度を増加させ、BPの骨折予防効果発現までの期間を短縮できる可能性がある。EHDP+ビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用には骨折予防効果が期待される。HRTとビタミンD<sub>3</sub>製剤もしくはビタミンK<sub>2</sub>製剤との併用効果は、不明な点が多い。HRT+BPの併用は、HRT単剤にくらべ骨密度増加にすぐれていたとの報告がある。骨粗鬆症治療のゴールである骨折予防に関し、併用効果がいまだ明確でないのが現状であり、今後の研究結果が待たれる。

**Key words** 骨粗鬆症, ビスフォスフォネート製剤, ビタミンD<sub>3</sub>製剤, ビタミンK<sub>2</sub>製剤, 併用療法

### はじめに

骨粗鬆症治療では、薬剤を併用することが多く、5,933人の臨床家を対象とした全国アンケート調査では、約85%が併用療法をおこなっている<sup>1)2)</sup>。しかし、臨床的根拠に乏しく、各国の骨粗鬆症治療ガイドラインも、多剤併用療法を積極的に推奨していない<sup>3)~7)</sup>。

本稿では、われわれがおこなった活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤、ビタミンK<sub>2</sub>製剤、エチドロネート(EHDP)の薬剤併用に関する多施設共同研究の結果を概説し、わが国で使われている骨粗鬆症治療薬の併用に関し、併用療法の臨床報告を紹介する。

### 活性型ビタミンD<sub>3</sub>, ビタミンK<sub>2</sub>, エチドロネートの薬剤併用の多施設共同研究

1 $\alpha$ OHビタミンD<sub>3</sub> (1 $\mu$ g/日), ビタミンK<sub>2</sub> (45mg/日), エチドロネート(EHDP) (200mg/日を2週間投与後10~12週休薬)について、単剤投与と2剤併用を検討した。D<sub>3</sub>群, K<sub>2</sub>群, EHDP群, D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群, EHDP+D<sub>3</sub>群, EHDP+K<sub>2</sub>群の6治療群を設定し、原発性骨粗鬆症患者<sup>8)</sup>(全例女性, 平均年齢66歳, 46%に既存骨折あり)を振り分けた。治療半年, 1年, 2年で、腰椎DXA骨密度変化率と、胸椎・腰椎単純X線像での新脊椎圧迫骨折発生を調べた。成人病診療研究所独自の治療例とコントロール群を加え、7群で検討した。経過観察例数は、治療半年時757人, 治療1年時679人, 治療2年時529人で、いずれの時点でも治

\* KOBAYASHI Seneki/信州大学医学部整形外科, \*\* SHIRAKI Masataka/成人病診療研究所所長, \*\*\* TAKAOKA Kunio/大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

療開始時患者背景に群間差がなかった。尿中デオキシピロリジノリン(DPD)濃度変化率を、治療1, 3, 6, 12ヵ月で調べた。治療半年, 1年, 2年のいずれの検討対象でも、患者背景に群間の有意差がなかった。

経過観察半年の腰椎骨密度増加率は、コントロール群とくらべいずれの治療群でも有意に高く、EHDP非使用の3群とEHDP使用の3群間に有意差があり、EHDP群よりEHDP+D<sub>3</sub>のほうが高かった。経過観察1年の腰椎骨密度変化率は、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群の平均値がマイナスに転じ、コントロール群との比較で有意な差がなくなり、D<sub>3</sub>群やK<sub>2</sub>群より低くなっていた。EHDP使用の3群は、EHDP非使用の3群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意な差がなかった。経過観察2年の骨密度変化率が、コントロール群より有意に高かったのは、D<sub>3</sub>群とEHDP使用の3群であった。EHDP使用の3群は、D<sub>3</sub>群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

新規骨折発生率は、経過観察1年でコントロール群の10%と有意差があったのはEHDP+K<sub>2</sub>群の0%だけであった。経過観察2年でも、EHDP+K<sub>2</sub>群は新規骨折発生がなくコントロール群の骨折発生率15%とくらべ有意に低値であったが、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群は30%と有意に高かった。

DPD変化率は各時点でD<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群が高値を示す傾向にあったが、EHDPを使用の3治療群ではDPD抑制効果が各時点でみられた。

### 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤とビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用

Sugiyamaら<sup>9)</sup>は、8~13歳の寝たきりの男女各4人に、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>の併用を1年3ヵ月間おこない、第2中手骨皮質骨密度Z値増加を得た。Ushiroyamaら<sup>10)</sup>は、骨量減少または骨粗鬆症の閉経後女性172人を、D<sub>3</sub>群、K<sub>2</sub>群、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群、コントロール群に4分し、2年間追跡した。その結果、併用群の骨密度増加率が他群より有意に高かったが、併用群の初期骨密度が他群より低かったため、併用の有用性は明確にはならなかった。Iwamotoら<sup>11)</sup>は、閉経後5年以上経過の骨粗鬆症患者を同様に4群に分け、2年間追跡した92人(平均年齢64歳)で、腰椎骨密度増加率が併用群で他の3群より高い結果を得た。

われわれがおこなった多施設共同研究では、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>

の併用は、治療1年, 2年で腰椎骨密度変化率にコントロール群と有意差がなく、2年時の新骨折発生率がコントロール群(15%)の2倍(30%)と有意に高く、不利な併用であった。この併用ではDPDが増加傾向にあった。これはIwamotoらの結果と異なる。Iwamotoらの報告では、対象の既存骨折の有無、骨代謝マーカー、骨折発生率に言及していない<sup>11)</sup>。われわれの対象は、平均年齢が66歳とやや高く、46%に既存骨折があり、Iwamotoらの対象より重度の骨粗鬆症患者であった可能性がある。最近、高骨代謝回転が独立した骨折危険因子であることがはっきりしてきている<sup>12)</sup>。われわれの対象では、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>の併用によって骨代謝回転が亢進し、骨密度増加に乏しく、骨折発生率が高くなったものと考えている。

### ビスフォスフォネート(BP)製剤とビタミンD<sub>3</sub>製剤の併用

ビタミンD<sub>3</sub>は高齢者の脆弱性骨折、とくに大腿骨頸部骨折予防に関連した骨の栄養素として知られている<sup>13)~15)</sup>。さらに、BP投与は二次的に副甲状腺ホルモン分泌を刺激する可能性があり、それを回避するためにビタミンD<sub>3</sub>を併用することは理論的に望ましい<sup>2)</sup>。最近のBPの無作為対照試験では、栄養素としてのビタミンD(いわゆる native vitamin D)が全例に投与(250~500 IU/d)されていることが多く、ビタミンD欠乏状態を回避して試験をおこなっている<sup>16)~21)</sup>。Heckmanら<sup>22)</sup>は、EHDPもしくはアレンドロネート(ALN)治療1年で骨密度増加に乏しい無反応者に、ビタミンD<sub>3</sub>製剤(1000 IU/d)を追加投与し、有意な増加を得ている。

BP製剤と活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の併用に関しては、Masudら<sup>23)</sup>が閉経後骨粗鬆症で、EHDP単独療法にくらべ、EHDP+D<sub>3</sub>で有意に高い骨密度増加を得た(治療1年)。Iwamotoら<sup>24)</sup>は、腰椎椎体骨折のない閉経後女性を、EHDP群とEHDP+D<sub>3</sub>群に分け、1年間治療をおこない、前者では腰椎骨密度増加が有意ではなかったが、後者で有意な増加を得たが、群間に有意差はなかった。Fredianiら<sup>25)</sup>は、閉経後骨粗鬆症患者で、ALN単剤療法より、ALNに活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を併用したほうが骨密度増加にすぐれていたと報告している(2年間の治療)。われわれの研究では、治療半年の骨密度増加率が、

EHDP群よりEHDP+D<sub>3</sub>群で高く、この併用は骨密度を速やかに増加させる点で有用であると考えられる。BP治療の骨折予防効果発現には数ヵ月かかることが知られているが<sup>26)</sup>、活性型ビタミンD<sub>3</sub>の併用によりその期間を短縮できる可能性がある。

### BP製剤とビタミンK<sub>2</sub>製剤の併用

われわれの研究で、2年時の新骨折発生率がコントロール群とくらべ低かったのはEHDP+K<sub>2</sub>群だけであり、骨折予防の点で期待される併用である。しかし、その基礎的データがなく、現在、高齢卵巣摘出ラットで検討をおこなっている。

### ホルモン補充療法(HRT)との併用

Komulainenら<sup>27)</sup>は、平均53歳の閉経後女性でHRTとビタミンD(300 IU/日)製剤の併用を検討した(治療5年間)。HRTを含む治療で相対リスク0.43と非脊椎骨折を有意に抑制したが、ビタミンD製剤の併用効果は明らかではなかった。Goraiら<sup>28)</sup>は閉経後5年以内の女性で骨量増加率を比較したが(治療2年間)、HRT単独群とHRTと活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤併用群間の有意差は明らかではなかった。Gallagherら<sup>29)</sup>は高齢女性(65~77歳)で骨量増加率を比較した(治療3年間)。HRT単独群とHRTと活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤併用群間の差は、治療を遵守した対象での検討で有意であった。

Aisakaら<sup>30)</sup>は、閉経後女性58人を、HRT群とHRT+K<sub>2</sub>群に分け、1年間経過観察したが、骨密度変化率に有意差がなかった。

Wimalawansa<sup>31)</sup>は、閉経後骨粗鬆症に対し、HRTよりHRT+EHDPのほうが、骨密度増加にすぐれていることを報告した(治療4年間)。また、Lindsayら<sup>32)</sup>は、HRTを1年以上おこなっている閉経後骨粗鬆症患者に、ALNもしくはプラセボを1年間追加投与し、プラセボ追加群よりALN追加群で有意に高い骨密度増加率を得た。

### おわりに

骨粗鬆症治療薬の併用について、われわれの研究結果を概説し、併用療法の文献を紹介した。D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>の併用は、骨代謝回転抑制効果がなく、比較的重度な骨粗鬆症患者で骨折を誘発する可能性があり、注意を要する。BP製剤に活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を併用することでBP単剤より速やかに骨密度を増加させ、BP製剤の骨折予防効果発現までの期間を短縮できる可能性がある。EHDP+K<sub>2</sub>の併用には骨折予防効果が期待される。HRTとビタミンD<sub>3</sub>もしくはビタミンK<sub>2</sub>との併用効果は、不明な点が多い。HRT+BPの併用は、HRT単剤にくらべ骨密度増加にすぐれていたとの報告がある。骨粗鬆症治療のゴールである骨折予防に関し、併用効果がいまだ明確でないのが現状であり、今後の研究結果が待たれる。



### 文 献

- 1) 西沢良記：骨粗鬆症の診断と治療に関する調査。 *Osteoporos Jpn* 11: 631-643, 2003
- 2) 白木正孝, 太田博明, 中村利孝ほか：日本骨粗鬆症学会 (Japan Osteoporosis Society) / 骨粗鬆症至適療法 (A-TOP[Adequate Treatment of Osteoporosis]) 研究会報告：ビスフォスフォネート使用アンケート調査。 *Osteoporos Jpn* 11: 665-669, 2003
- 3) 折茂肇, 太田博明, 岸本英彰ほか：骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン：2002年度改訂版。 *Osteoporos Jpn* 10: 635-709, 2002
- 4) Eddy D, Johnston CC Jr, Cummings SR *et al* : Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 8 (Suppl 4): 1-88, 1998
- 5) Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P *et al* : Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 7: 390-406, 1997
- 6) Brown JP, Josse RG for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada : 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 167(suppl 10): S1-S34, 2002
- 7) Sambrook PN, Seeman E, Phillips SR *et al* : Preventing osteoporosis : outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. *Med J Aust* 176(Suppl): S1-S16, 2002

- 8) Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M *et al* : Diagnostic criteria of primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab* **16** : 139-150, 1998
- 9) Sugiyama T, Saito Y, Kaichi I *et al* : Menatetrenone plus alfacalcidol treatment for bone problems in 8 children with skeletal unloading. *J Bone Miner Metab* **18** : 41-44, 2000
- 10) Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M : Effect of continuous combined therapy with vitamin K<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* **41** : 211-221, 2002
- 11) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S : Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* **5** : 546-551, 2000
- 12) Riggs BL, Melton LJ 3rd : Bone turnover matters : the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* **17** : 11-14, 2002
- 13) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F *et al* : Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* **327** : 1637-1642, 1992
- 14) Ranstam J, Kanis JA : Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteoporos Int* **5** : 450-454, 1995
- 15) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA *et al* : Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* **337** : 670-676, 1997
- 16) 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
- 17) Black DM, Cummings SR, Karpf DB *et al* (FIT Res Group): Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* **348** : 1535-1541, 1996
- 18) Cummings SR, Black DM, Thompson DE *et al* : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* **280** : 2077-2082, 1998
- 19) Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al* : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* **282** : 1344-1352, 1999
- 20) Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH *et al* (VERT study group): Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* **11** : 83-91, 2000
- 21) McClung MR, Geusens P, Miller PD *et al* : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* **344** : 333-340 2001
- 22) Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ *et al* : Effect of vitamin D or bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* **3** : 1-6, 2002
- 23) Masud T, Mulcahy B, Thompson AV *et al* : Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* **57** : 336-349, 1998
- 24) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S *et al* : Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain, in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* **8** : 532-527, 2003
- 25) Frediani B, Allegi A, Bisogno S *et al* : Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis 2 years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* **15** : 235-244, 1998
- 26) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T *et al* : The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* **63** : 1170-1175, 2002
- 27) Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT *et al* : HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* **31** : 45-54, 1998
- 28) Gorai I, Chaki O, Taguchi Y *et al* : Early postmenopausal bone loss is prevented by estrogen and partially by 1 alpha-OH-vitamin D<sub>3</sub>: therapeutic effects of estrogen and/or 1 alpha-OH-vitamin D<sub>3</sub>. *Calcif Tissue Int* **65** : 16-22, 1999
- 29) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR *et al* : Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 3618-3628, 2001
- 30) Aisaka K, Nakagawa K, Miwa A *et al* : Evaluation of vitamin K2 (menatetrenone) administration with hormone replacement therapy on prevention of osteoporosis in climacteric women. *Osteoporos Jpn* **8** : 481-488, 2000
- 31) Wimalawansa SJ : A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* **104** : 219-226, 1998
- 32) Lindsay R, Cosman F, Lobo RA *et al* : Addition of



alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis : a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* **84** : 3076-3081, 1999

こばやし・せんえき

小林千益 信州大学医学部整形外科助教授

長野県生まれ。1976年、諏訪清陵高校卒業、1982年、新潟大学医学部医学科卒業、1989年信州大学医学部整形外科助手、1991～92年、ニューヨーク市コロンビア大学医学部整形外科に留学、1998年、信州大学医学部整形外科講師、2001年、同上助教授、現在に至る。専門は整形外科。研究テーマは、人工股関節置換術、人工膝関節置換術、骨粗鬆症、骨形態計測、変形性股関節症、大腿骨頭壊死症。趣味は、ウォーキング、水泳、スケート、スキー。愛読書は、各種英文のエッセイ。好きな言葉は、患者さん・後輩・子供たちのために。

## 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工関節置換術の術後成績に関する研究：骨頭壊死Stage II・III症例での検討（多施設共同研究）

小林 千益、堀内 博志 (信州大学)  
山本 卓明、本村 悟朗、神宮司誠也 (九州大学)  
佛淵 孝夫、重松 正森 (佐賀大学)  
樋口富士男、熊谷 優 (久留米大学)  
大園 健二、坂井 孝司 (国立病院大阪医療センター)  
菅野 伸彦、高尾 正樹 (大阪大学)  
進藤 裕幸、榎本 寛、原田 真一 (長崎大学)  
高岡 邦夫 (大阪市立大学)  
久保 俊一、井上 重洋、藤岡 幹浩 (京都府立医科大学)  
松本 忠美、杉森 端三、兼氏 歩 (金沢医科大学)  
大西 英生、中村 利孝 (産業医科大学)  
山野 健一、平沼 泰成、渥美 敬 (昭和大学藤が丘病院)  
鳥居 行雄、長谷川幸治 (名古屋大学)  
寺西 正、松野 丈夫 (旭川医科大学)

12施設で1986年1月～1995年12月に特発性大腿骨頭壊死症（ION）に行った人工骨頭置換術と人工股関節全置換術（THA）の術後成績を調査した。今回、2次性股関節症を生じる前のStage II・IIIのIONに対し、Bipolar人工骨頭置換術を行うべきかTHAを行うべきかとの疑問に答えるために検討を行った。Stage II・IIIの骨頭壊死症に対する人工物置換術としては、人工骨頭置換術よりTHAの方が耐用性が優れていた。

### A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ION）に対する人工骨頭置換術と人工股関節置換術（THA）の術後成績を12施設で調査した。今回、2次性股関節症を生じる前のStage II・IIIのIONに対し、Bipolar人工骨頭置換術を行うべきかTHAを行うべきかとの疑問に答えるために検討を行った。

### B. 研究方法

12施設で1986年1月～1995年12月にIONに行った人工骨頭置換術とTHA 549関節の術後成績を調査した。この内、ION Stage II・IIIは、Bipolar人工骨頭置換術267関節とTHA 74関節で、これらを検討対象とし、多変量生存率解析（終点は再置換術）を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報管理を徹底し、プライバシーの保護を厳守する。

### C. 研究結果

臼蓋コンポーネントの生存率は人工骨頭置換術と比べ、セメントソケットもしくはHarrisのセメントレスソケットを用いたTHA（n=41）が有意に高く、15年生存率はそれぞれ78%と100%であった。大腿骨コンポーネントの生存率には、人工骨頭置換術とTHAの別は関連していなかった。その他の合併症として、反復性脱臼が4関節、深部感染が3関節あった。

### D. 考察

人工骨頭は、摺動による臼蓋侵食と、人工骨頭頸

部とのimpingementによるポリエチレン摩耗が欠点であると考えられた。

#### E. 結論

人工骨頭置換術よりTHAの方が耐用性が優れていた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi S et al: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in developmental dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg 85A:615-621, 2003
- 2) Kobayashi S et al: Trabecular minimodeling in human iliac bone. Bone 32: 163-9, 2003
- 3) Ohta H, Kobayashi S et al: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty. J Bone Miner Metab 21: 229-233, 2003

##### 2. 学会発表

- 1) Kobayashi S et al: Bipolar femoral head replacements are less durable than total hip arthroplasties in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Association of Bone & Joint Surgeons, Paris, 2003

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 特発性大腿骨頭壊死症に対する 人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究

小林 千益、堀内 博志 (信州大学)  
山本 卓明、本村 悟朗、神宮司誠也 (九州大学)  
佛淵 孝夫、重松 正森 (佐賀大学)  
樋口富士男 (久留米大学)  
大園 健二、坂井 孝司 (国立病院大阪医療センター)  
菅野 伸彦、高尾 正樹 (大阪大学)  
進藤 裕幸、榎本 寛、岡野 邦彦 (長崎大学)  
大橋 弘嗣、高岡 邦夫 (大阪市立大学)  
久保 俊一、井上 重洋、藤岡 幹浩 (京都府立医科大学)  
松本 忠美、杉森 端三 (金沢医科大学)

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）に対する人工股関節置換術（以下THA）の長期耐用性を、他の股関節疾患と比較した。1986-1987年に9施設で行った初回THA 617関節を対象とした。手術時年齢は平均61歳で、女性が89%を占めた。診断は股関節症が80%で、IONは3.4%（21関節）を占めた。平均経過観察期間は10年であった。IONのTHAの耐用性は、大腿骨コンポーネントには差がなかったが、ソケットは股関節症より劣った。ソケットの耐用性がIONで劣ることは、さらなる調査研究を要する。

## A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）に対する人工股関節置換術（以下THA）の長期耐用性を、他の股関節疾患と比較した。

## B. 研究方法

1986-1987年に9施設で行った初回THA617関節を対象とした。手術時年齢は平均61歳で、女性が89%を占めた。診断は股関節症が80%で、IONは3.4%（21関節）を占めた。平均経過観察期間は10年であった。

（倫理面への配慮）

個人情報管理を徹底し、プライバシーの保護を厳守する。

## C. 研究結果

IONのTHAの耐用性は大腿骨コンポーネントには差がなかったが、ソケットは股関節症より劣った。

## D. 考察

これまでも、IONに対するTHAでは、ソケットの耐用性が不良との報告がある。股関節症に比べ、患者が若く、活動性が高いため、ソケットのポリエチレンを摩耗して、破綻に至ることが多い。さらに、股関節症の象牙化した臼蓋と比べ、IONの臼蓋の強度が低いことも関連しているものと考えられる。

## E. 結論

IONに対するTHAは、ソケットの耐用性が股関節症に対するTHAと比べ、劣る。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi S et al: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in

developmental dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg  
85A:615-621, 2003

- 2) Kobayashi S et al: Trabecular minimodeling in human iliac bone. Bone 32: 163-9, 2003
- 3) Ohta H, Kobayashi S et al: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty. J Bone Miner Metab 21: 229-233, 2003
- 4) 小林千益ほか：セメント固定人工股関節の臨床成績. New Mook整形外科 13: 232-238, 2003

## 2. 学会発表

- 1) Kobayashi S et al: Bipolar femoral head replacements are less durable than total hip arthroplasties in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Association of Bone & Joint Surgeons, Paris, 2003

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

# 骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

X. 骨粗鬆症の治療法

薬物療法 併用療法

ビスホスフォネートと活性型ビタミン D<sub>3</sub>

小林千益<sup>1</sup> 白木正孝<sup>2</sup> 高岡邦夫<sup>3</sup>

## X. 骨粗鬆症の治療法

## 薬物療法 併用療法

ビスホスフォネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>A bisphosphonate and vitamin D<sub>3</sub>小林千益<sup>1</sup> 白木正孝<sup>2</sup> 高岡邦夫<sup>3</sup>**Key words** : 骨粗鬆症, ビスホスフォネート, ビタミンD<sub>3</sub>, 併用療法

## はじめに

日常診療では、骨粗鬆症に対し治療薬を併用することが少なくないが、薬剤併用の臨床成績の報告は少ない。臨床データが乏しいので、骨粗鬆症治療ガイドラインでも多剤併用療法を積極的に推奨していない<sup>1)</sup>。著者らは、併用療法の有効性を調べるために、比較的併用されることが多いビタミン剤である活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>と、ビスホスフォネート(エチドロネート)の3薬剤について、単剤療法と2剤併用療法による骨粗鬆症治療効果を多施設で共同研究を行った。その結果を紹介し、特にビスホスフォネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>の併用について考察を加える。

### 1. 活性型ビタミンD<sub>3</sub>, ビタミンK<sub>2</sub>, エチドロネートの薬剤併用に関する多施設共同研究

#### a. 方法

1 $\alpha$ OHビタミンD<sub>3</sub>(1 $\mu$ g/日), ビタミンK<sub>2</sub>(45mg/日), エチドロネート(200mg/日を2週間投与後10-12週休薬)について、単剤療法と2剤併用療法を検討した。単剤療法群をそれぞれD<sub>3</sub>群, K<sub>2</sub>群, EHDP群とし, 2剤併用療法群とし

て, D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群, EHDP+D<sub>3</sub>群, EHDP+K<sub>2</sub>群を設定した。これら6治療群に、日本骨代謝学会の診断基準<sup>2)</sup>によって診断した原発性骨粗鬆症患者(女性, 平均年齢66歳, 既存骨折ありが46%)を無作為に振り分けた。

薬効を、腰椎骨密度変化率と、新脊椎圧迫骨折発生率で判定した。治療半年, 1年, 2年で、腰椎DXA骨密度変化率と、胸椎・腰椎単純X線像上での新脊椎圧迫骨折発生を調べた。成人病診療研究所独自の治療例と無治療群(control群)を加え, 7群間で検討を行った。検討対象は、治療半年時757人, 治療1年時679例で、治療2年時529人であった。尿中デオキシピリジノリン濃度変化率を、治療1, 3, 6, 12カ月で調べた。

薬効の検討に先立ち、患者背景(年齢, 体重, 身長, BMI, 閉経年齢, 治療開始時腰椎骨密度, 既存椎体骨折の有無の7項目)の群間比較を行った。統計には、ANOVA,  $\chi^2$ 検定を用いた(有意水準5%)。

#### b. 結果

治療半年, 1年, 2年のいずれの検討対象でも、患者背景に群間の有意差がなかった。

経過観察半年の腰椎骨密度変化率は、control群と比べいずれの治療群でも有意に高く、

<sup>1</sup>Seneki Kobayashi: Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine 信州大学医学部 整形外科 <sup>2</sup>Masataka Shiraki: Research Institute and Practice for Involutional Diseases 成人病診療研究所 <sup>3</sup>Kunio Takaoka: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University School of Medicine 大阪市立大学医学部 整形外科

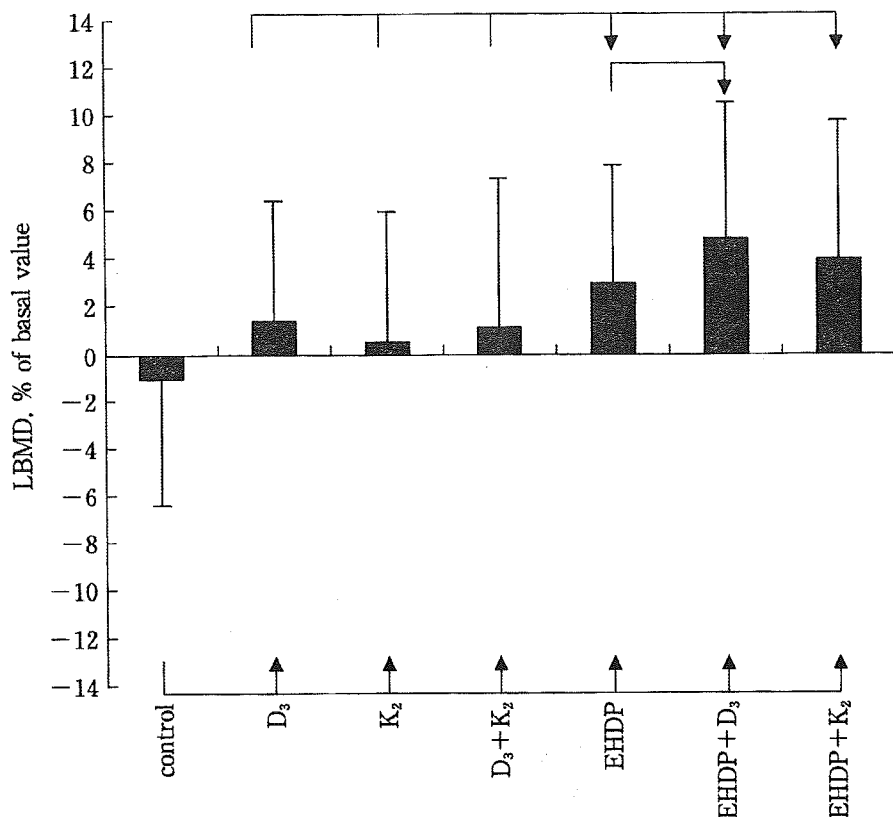


図1 経過観察半年腰椎骨密度(LBMD)変化率

矢印：有意差がある小値から大値の方向を示す。

EHDP非使用の3群とEHDP使用の3群間に有意差があり、EHDP群よりEHDP+D<sub>3</sub>の方が高値であった(図1)。

経過観察1年の腰椎骨密度変化率は、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群の平均値がマイナスに転じ、control群との比較で有意差がなくなり、各薬剤単独投与群(D<sub>3</sub>群とK<sub>2</sub>群)より低値となっていた(図2)。EHDP使用の3群は、EHDP非使用の3群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

経過観察2年の骨密度変化率が、control群より有意に高かったのは、D<sub>3</sub>群とEHDP使用の3群であった(図3)。EHDP使用の3群は、D<sub>3</sub>群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

新規骨折発生率に関して、経過観察1年でcontrol群の10%と有意差があったのはEHDP+K<sub>2</sub>群の0%だけであった。経過観察2年では、control群の骨折発生率15%と比べ、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群は30%と有意に高く、EHDP+K<sub>2</sub>群は新たな

骨折発生がなく、有意に低値であった。

尿中DPD変化率は各時点でD<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>群が高値を示す傾向にあった。エチドロネートを使用した3治療群では、DPD抑制効果が各時点でみられた。

### c. 結果のまとめと考察

活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>の併用は、治療1年、2年で腰椎骨密度変化率にcontrol群と有意差がなく、2年時の新骨折発生率がcontrol群(15%)の2倍(30%)と有意に高く、不利な併用と考えられた。この併用では各時点で、DPDが増加傾向にあった。高骨代謝回転は、独立した骨折危険因子であることが知られている<sup>3)</sup>。この対象では、D<sub>3</sub>+K<sub>2</sub>の併用によって骨代謝回転が亢進し、骨折率が高くなったものと考えられる。

エチドロネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>の併用は、治療半年の時点でエチドロネート単独投与と比べ骨密度増加率が有意に高く、速やかな骨密度増加効果を得られる点で有利な併用と考え



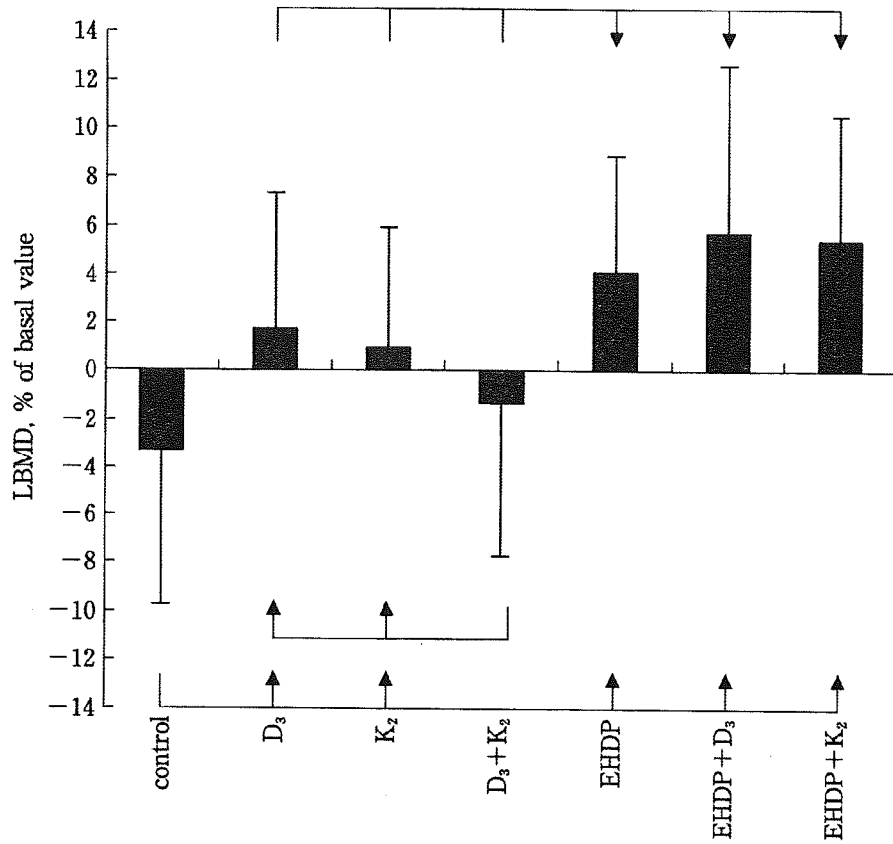


図2 経過観察1年腰椎骨密度(LBMd)変化率  
矢印：有意差がある小値から大値の方向を示す。

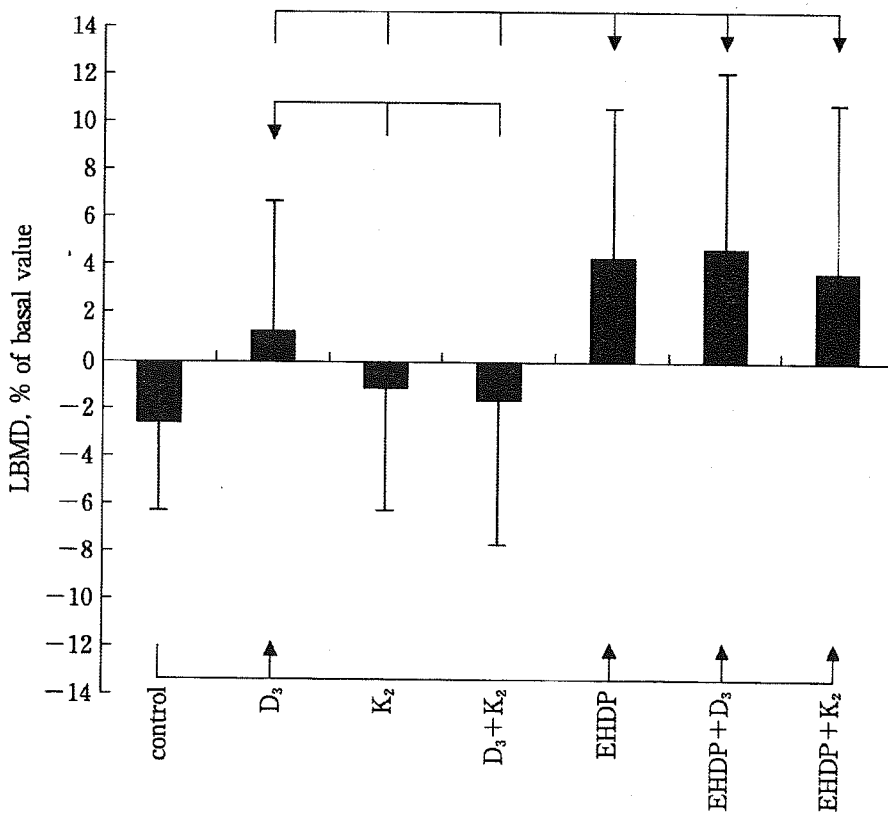


図3 経過観察2年腰椎骨密度(LBMd)変化率  
矢印：有意差がある小値から大値の方向を示す。

られた。

エチドロネートとビタミン K<sub>2</sub>の併用は、2年時の新骨折発生率がcontrol群と比べ低かったのはこの併用群だけであった。骨折予防の点で期待される併用であるが、その基礎的データがなく、現在、高齢卵巣摘出ラットで実験を行っている。

## 2. ビタミン D<sub>3</sub>併用の理論的根拠

ビタミン D<sub>3</sub>は脆弱性骨折、特に大腿骨頸部骨折予防に関連する骨の栄養素として知られている。フランスのChapuyらは、平均年齢84歳の歩行可能な女性3,270人で、プラセボを対照にビタミン D<sub>3</sub>(cholecalciferol 800 IU)とカルシウム(1.2g)投与の効果を調べ、1年半の経過観察で、大腿骨頸部骨折発生数を43%有意に減少させた<sup>4)</sup>。MEDOS研究の75歳以上の大腿骨頸部骨折女性患者1,634人と年齢をマッチした対象3,532人の後ろ向きアンケート調査では、80歳以上の人もしくはBMIが20kg/m<sup>2</sup>以下の人でビタミンD補充による骨折予防効果を認め<sup>5)</sup>。Tufts大の研究では、65歳以上の男性176人と女性213人を対象に2年間のプラセボ対照試験を行い、ビタミンD(cholecalciferol 700 IU)とカルシウム(500mg)投与による非椎体骨折抑制効果を認め<sup>6)</sup>。したがって、ビタミンD補充によって高齢者の骨折が予防できる可能性がある。更に、ビスホスフォネート投与は2次的に副甲状腺ホルモン分泌を刺激する可能性があり、その是正のためにビタミンD<sub>3</sub>を併用することは理論的に好ましい<sup>1)</sup>。

## 3. エチドロネートと活性型ビタミン D<sub>3</sub>の併用

EHDP+D<sub>3</sub>に関して、Nishikawaらが生後14週の卵巣摘出ラットで、骨粗鬆予防上、相加効果を得た<sup>7)</sup>。臨床的には、Masudらが、閉経

後骨粗鬆症に対し、EHDP単独療法に比べ、EHDP+D<sub>3</sub>で有意に高い腰椎および大腿骨頸部の骨密度増加を得た<sup>8)</sup>。中村らは、II型糖尿病患者の骨量減少に対し、EHDP+D<sub>3</sub>が各薬剤単独投与より骨量増加効果が大きかったと報告している<sup>9)</sup>。著者らの研究では、原発性骨粗鬆症に対する治療半年の骨密度増加率が、EHDP群よりEHDP+D<sub>3</sub>群で高く、この併用は骨密度を速やかに増加させる点で有用であると考えられる。

## 4. アレンドロネートと活性型ビタミン D<sub>3</sub>の併用

Fredianiらは、閉経後骨粗鬆症患者をプラセボ、活性型ビタミンD<sub>3</sub>、アレンドロネート、活性型ビタミンD<sub>3</sub>+アレンドロネートの4群に割り付け、2年間経過観察した<sup>10)</sup>。その結果、活性型ビタミンD<sub>3</sub>+アレンドロネートの併用群は、プラセボや単剤併用群より骨密度増加に優れていた。アレンドロネートについても、活性型ビタミンD<sub>3</sub>との併用が有用である可能性があり、我が国でもその臨床試験が進行中である。

## おわりに

原発性骨粗鬆症に対するビスホスフォネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>の併用について概説した。高齢者のビスホスフォネートによる骨粗鬆症治療時にビタミンD補充を行うことは理論的に好ましい。著者らが行った臨床研究では、エチドロネートに活性型ビタミンD<sub>3</sub>を併用することでエチドロネート単独投与より速やかに骨密度が増加した。他の報告でも、エチドロネートやアレンドロネートに活性型ビタミンD<sub>3</sub>を併用することでより高い骨密度増加を得ている。しかし、骨粗鬆症治療のゴールである骨折予防に関する併用の有用性については、現在進行中の研究結果が待たれる。

## ■ 文 献

- 1) 折茂 肇ほか：骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン：2002年度改定版. *Osteoporosis Jpn* 10(4)：637-709, 2002.
- 2) 折茂 肇ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). *Osteoporosis Jpn* 4(4)：65(643)-75(653), 1996.
- 3) Riggs BL, Melton LJ III: Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 17(1)：11-14, 2002.
- 4) Chapuy MC, et al: Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637-1642, 1992.
- 5) Ranstam J, Kanis JA: Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteoporos Int* 5(6)：450-454, 1995.
- 6) Dawson-Hughes B, et al: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337: 670-676, 1997.
- 7) Nishikawa T, et al: Additive effects of combined treatment with etidronate and alfacalcidol on bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats. *Bone* 27(5)：647-654, 2000.
- 8) Masud T, et al: Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 57: 336-349, 1998.
- 9) 中村嘉夫ほか：2型糖尿病に伴う骨密度減少症に対するビタミンD<sub>3</sub>, ビタミンK<sub>2</sub>, EHDPの単独及び併用療法の長期成績. 第3回ビスフォスフォネートフォーラム抄録集, p31, 2001.
- 10) Frediani B, et al: Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis 2 years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 15(3)：235-244, 1998.

# ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎への サイクロオキシゲナーゼ阻害薬投与の影響：骨壊死予防の可能性の検討

堀内 博志、小林 千益（信州大学医学部整形外科）  
水野 理介、大橋 俊夫（信州大学医学部第一生理）

我々は、ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎から摘出した骨髄内抵抗血管が、アラキドン酸-サイクロオキシゲナーゼ（COX）カスケードを介して拡張反応を誘起してくることを報告してきた。さらに、メチルプレドニゾロン（MPSL）投与家兎にCOX阻害薬（インドメタシン、NS398）を前投与ならびに同時投与することによって、同家兎骨髄内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応が有意に減弱出来ることが判明した。今回、メチルプレドニゾロン（MPSL）投与家兎にCOX阻害薬（インドメタシン、NS398）を前投与ならびに同時投与することによって、骨壊死予防効果があるかを検討した。その結果、MPSL投与時にCOX阻害剤（インドメタシン、NS398）を同時投与することで、有意に骨壊死発生率を抑制出来た。

## A. 研究目的

生体各組織の局所血流量は、各組織に分布する抵抗血管である細動脈の収縮や拡張によって直接的に調節されていることが知られている。しかしながら骨内微小循環を規定する骨髄内を走行する細動脈ならびに抵抗血管の機能的構築は、全く明らかにされていない。我々は、骨髄内から摘出したヒト、家兎ならびにラット抵抗血管の生理・薬理的機能構築を解明できる実験系を確立し、興味ある新知見を得てきた<sup>1)</sup>。その後我々は、MPSL投与家兎における摘出骨髄内抵抗血管の解析を行い、MPSL投与は、家兎骨髄内抵抗血管にアラキドン酸による拡張反応を誘起し、この拡張反応はインドメタシン（非選択的COX阻害薬）およびNS-398（選択的COX2阻害薬）によって抑制されることを明らかにした<sup>2)</sup>。さらにMPSL投与家兎にインドメタシンおよびNS-398の前投与と同時投与を行うことによって、MPSL投与家兎摘出骨髄内抵抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応が有意に抑制されることを報告してきた<sup>3)</sup>。それを踏まえて、今回MPSL単独投与骨壊死モデルにおいて、インドメタシンおよびNS-398の前投与と同時投与を行うことによって、骨壊死が予防可能かを検討した。

## B. 研究方法

実験には日本白色家兎（雄、体重～3.0kg）を用い、MPSLを20 mg/kgで3日間連続筋注したMPSL単独投与群 [MPSL (+), n=10]、MPSLに加えインドメタシン10 mg/kgを投与した群 [MPSL+INDO, n=10] ならびにMPSLとNS-398 5mg/kgを投与した群 [MPSL+NS-398, n=5] を設定した（図）。MPSL投与開始後4週で家兎犠牲死して、両大腿骨のH-E標本を作製し、骨壊死を判定した。

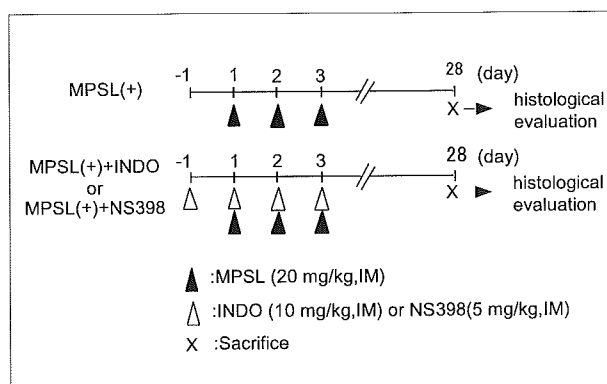


図. MPSL、INDOならびにNS-398の家兎への投与間隔・量。MPSL (▲、20mg/kg) は連続3日間筋肉内投与し、INDO (△、10mg/kg) およびNS-398 (△、5mg/kg) はMPSL投与1日前から連続4日間筋肉内投与した。1回目のMPSL投与から28日後に各群から大腿骨を摘出し組織学的評価を行った。