

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

OSAKA-MINAMI  
独立行政法人 国立病院機構  
大阪南医療センター  
統括診療部長  
橋本 淳



1

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像  
日本での疫学調査結果  
治療方法  
診断



2

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像  
日本での疫学調査結果  
治療方法  
診断



3

# 骨パジェット病

Paget Disease of Bone

局所骨での骨吸収の異常な亢進とそれに引く続く骨形成の亢進

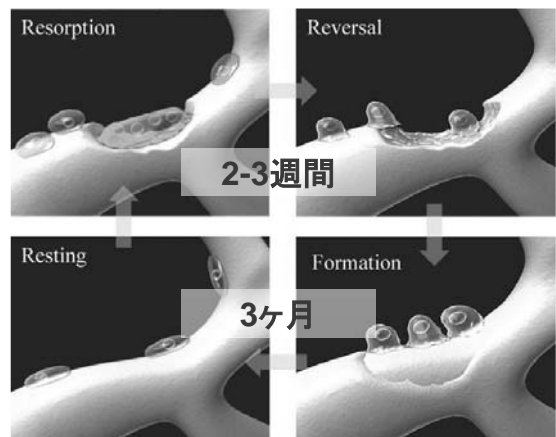
骨代謝回転の異常な亢進



骨の変形

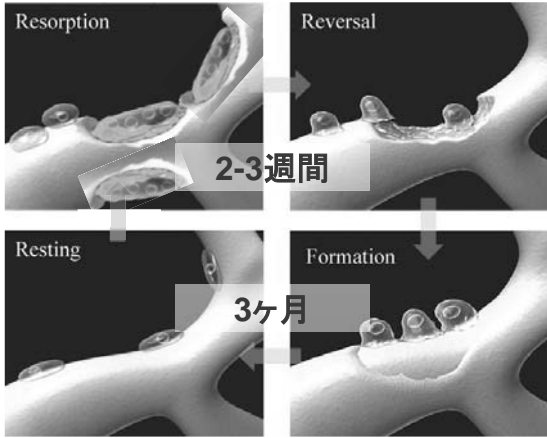


## 健康な骨における骨リモデリング



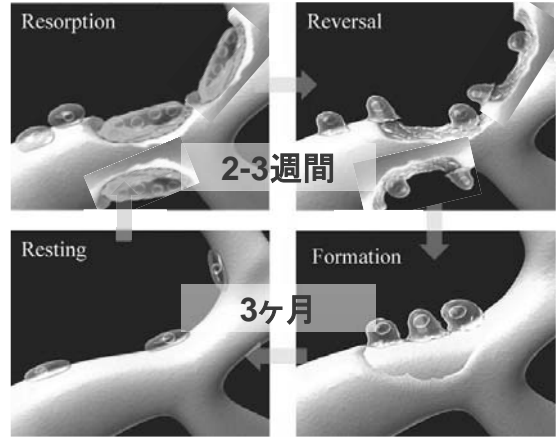
Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

## 骨パジェット病における骨リモデリング



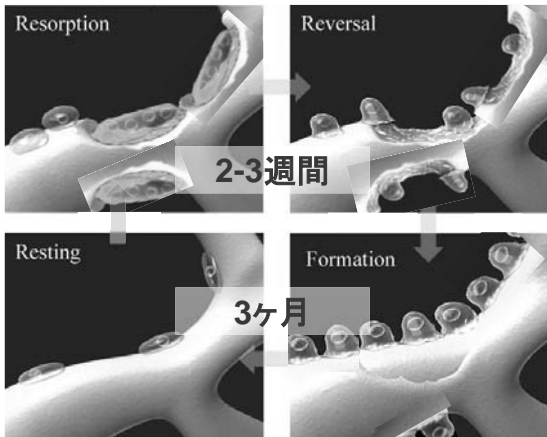
Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

## 骨パジェット病における骨リモデリング



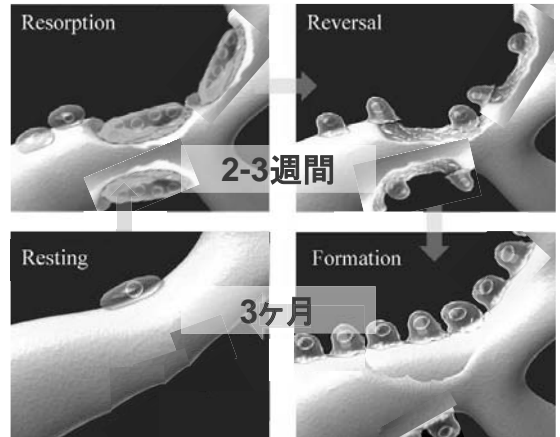
Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

## 骨パジェット病における骨リモデリング



Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104

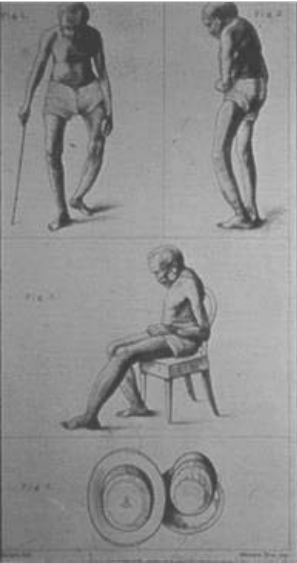
## 骨パジェット病における骨リモデリング



Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2004) 7, 99-104



Sir. James Paget, 1877年



1877年、Sir. James Paget (ジェームズ パジエツト)が変形性骨炎ostitis deformansとして報告した原因不明の骨代謝性疾患

# 骨パジエツト病

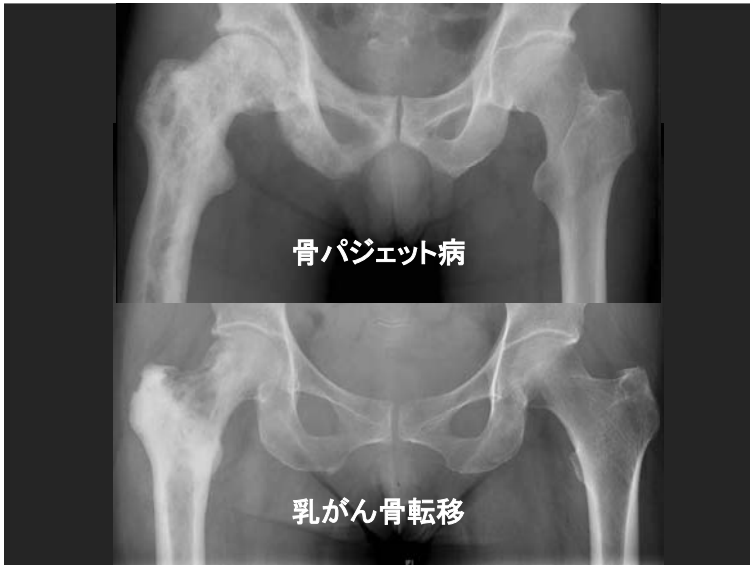
Paget Disease of Bone

局所骨での骨吸収の異常な亢進とそれに引続く骨形成の亢進

骨代謝回転の異常な亢進

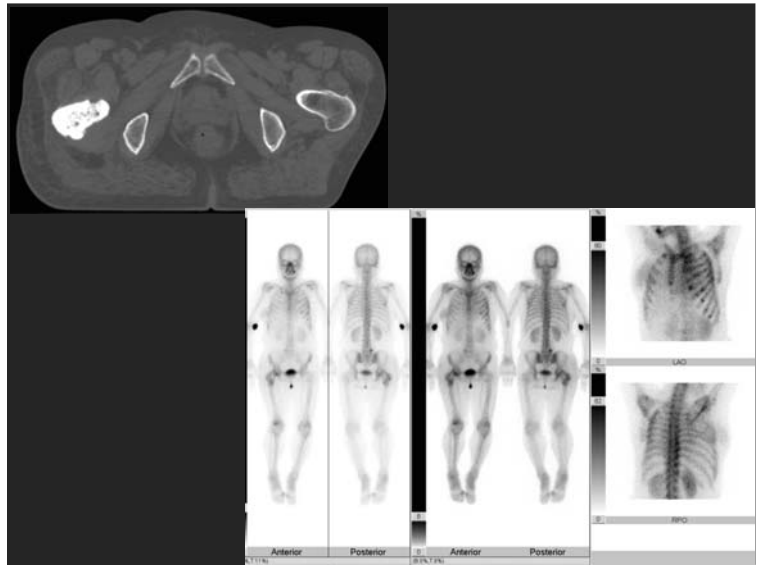


骨の変形



骨パジエツト病

乳がん骨転移



ガラス片様のV字型骨吸収像



Osteoporosis circumscripta

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像  
骨は肥大・変形する  
日本での疫学調査結果  
治療方法  
診断

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像  
骨は肥大・変形する  
日本での疫学調査結果  
治療方法  
診断



### Paget's Disease of Bone ; Its Prevalence and Clinical Features in Japan

Kousei Yoh  
Ikko Ohno  
Kiyoshi Nakatsuka  
Noriko Yoshimura  
Masao Fukunaga  
Shinjiro Takata

Jun Hashimoto  
Masaki Terada  
Hiroo Yabe  
Satoshi Abe  
Masaaki Zamma  
Hideki Yoshikawa  
Hirotoshi Morii

The Committee on clinical guideline of diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in Japan  
In  
Japan Osteoporosis Society

Scientific Advisors  
Cyrus Cooper, UK  
Stuart Ralston, UK  
Frederick R Singer, USA

Hashimoto J. et al. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190

### Background

Paget's disease of bone is the second most common bone disease in the world. Europe and US Prevalence in the population range from 1.5% to 8% depending on the person's age and area of the world where he or she lives.

From "The Management of Paget's Disease of Bone"  
The Paget Foundation for Paget's disease of Bone and Related Disorders  
And  
NIH Osteoporosis and Related Bone Disease ~ National Resource Center

Except for Asia

### Method -1-

Who diagnoses and treats the patients with Paget's disease of bone in Japan?

Retrieval of Literatures in Japan

Collection of all case reports in 1990 - 2002  
Duplication check with information in each report

Classification of cases by author's speciality (Orthopaedic surgeon, physician or others ?)

### Results -1-

Key word "Paget's disease in bone" hit 245 reports including the review articles and 154 cases

Orthopaedic surgery	111 cases
Ortheters	43 cases

72.1% of Japanese cases were diagnosed and treated in department of orthopaedic surgery

### Method -2-

Mail survey 

to departments of orthopedic surgery

In

2320 general hospitals

authorized by

the Japanese Orthopaedic Association 



### Method -2-

**1** The first part of survey

How many patients with Paget's disease of bone are you following now?

↓

If one and more

↓

**2** The second part of survey

To gather information about the clinical presentation of present patients

### Results -2-

**1** The first part of survey

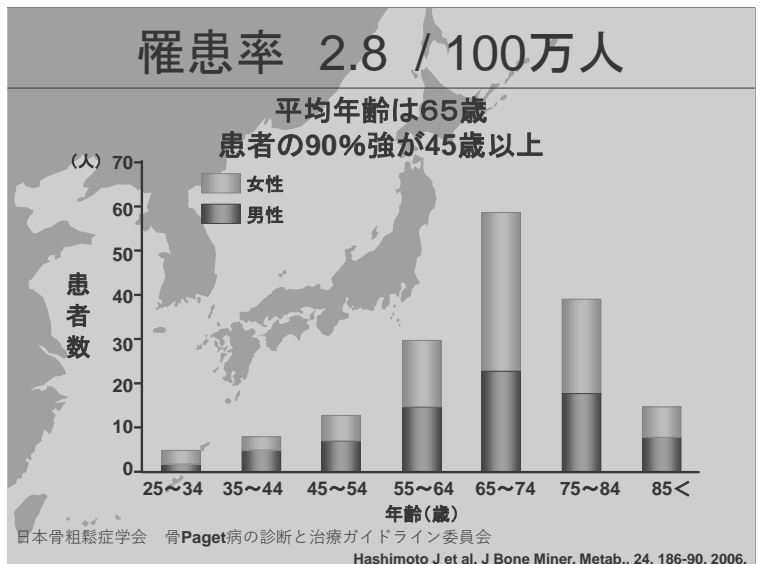
How many patients with Paget's disease of bone are you following now?

↓

The response rate : 75.4%

194 patients in

162 hospitals (7.0%) from 2320



### Results -2-

**2** The second part of survey

To gather information about 194 patients

↓

The response rate of the second survey : 87.6%

170 cases including 1 Indian case

169 Japanese cases were analyzed

### Characteristics of the 169 cases

- Mean age (SD) [yrs.] 64.7(14.5)
- Gender (male / female) 78 / 91 (0.86 : 1)  
Paget's disease affects women and men equally.  
(Tiegs RD et al. Bone 2000, ) *Almost Similar*
- Familial aggregation 6.3%(10/158)  
Familial clustering : 15% - 40% in Caucasian  
(Morales-Piga AA et al J Bone Min Res 1995, Siris ES et al, J Bone Min Res 1991, Soffaer JA et al. J Epidemiol Community Health 1983) *different*

## Symptoms

● Asymptomatic	24.9%	<i>different</i>
● Symptomatic	75.1%	
Symptomatic : up to 30% in UK or USA (Tiegs RD et al. Bone 2000) (van Staa et al. J Bone Min Res 2002)		
Pain	49.1%	
lumbago	17.8%	
coxalgia	17.2%	
buttock pain	10.7%	
gonalgia	6.5%	
skeletal deformity	14.2%	

## Skeletal Distribution

● monostotic	87 (51.5%)	<i>different</i>
● polyostotic	82 (48.5%)	
Polyostotic in approximately 66% in Caucasian (Mirra JM Skeletal Radiol 1995)		
n (%:n/169x100)		
● Pelvis	93 (55.0%)	<i>Similar</i>
● Spine	54 (32.0%)	
● Femur	46 (27.2%)	
● Skull	34 (20.1%)	
● Tibia	25 (14.8%)	

## Serum ALP levels

● Normal range	17 (10.4%)	} 89.6%
● ≤ 3 folds	74 (45.1%)	
● 3-6 folds	49 (29.9%)	
● ≥ 6 folds	24 (14.6%)	

No answer : 5  
(% : n/164 x100)

ALP is elevated in 85% of patients with untreated Paget's disease.  
(Esatell R. Bone 1999)

*Almost Similar*

## Treatment

● no drug	26 (15.4%)
● calcitonin	65 (38.5%)
● etidronate	105 (62.1%)
● NSAID	25 (14.8%)
● alendronate	15 (8.9%)
● risedronate	2 (1.2%)
● other bisphosphonates	4 (2.4%)
	(% : n/169 x100)

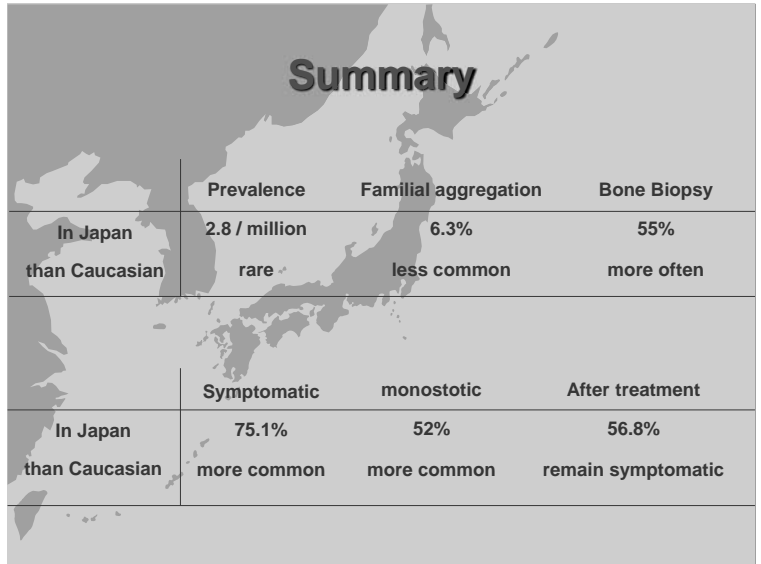
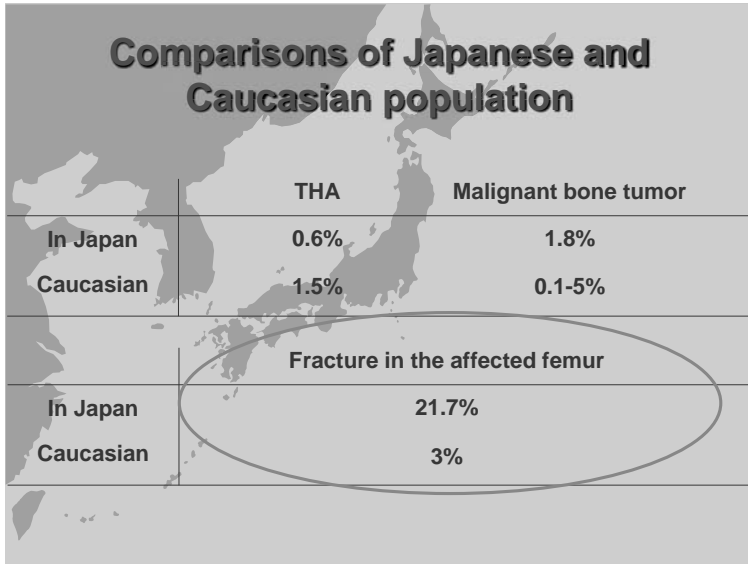
## Prognosis

● No symptom	57 (43.2%)	} 56.8%
● Pain decrease	50 (37.9%)	
● Pain persistence	25 (18.9%)	

No answer : 37  
(% : n/132 x100)

## Complications

● Fractures	16 ( 9.5%)
Hip fracture	10
Pelvic fracture	2
● THA	1 ( 0.6%)
● Sarcoma	3 ( 1.8%)
	(% : n/169 x100)



多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班  
(H29難治等(難)一般-001)  
 2019/2/1 都市センターホテル

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

疾患の臨床像  
骨は肥大・変形する  
 日本での疫学調査結果  
罹患率 2.8 / 100万人  
 治療方法  
 診断



41

多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班  
(H29難治等(難)一般-001)  
 2019/2/1 都市センターホテル

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

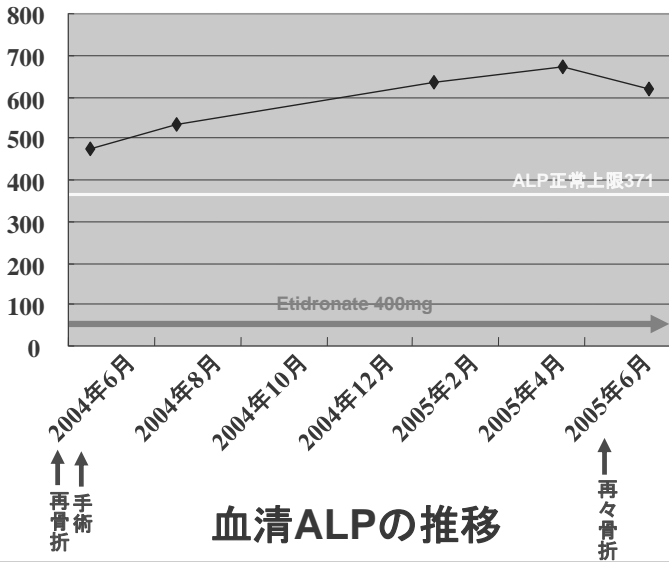
疾患の臨床像  
骨は肥大・変形する  
 日本での疫学調査結果  
罹患率 2.8 / 100万人  
 治療方法  
 診断



42

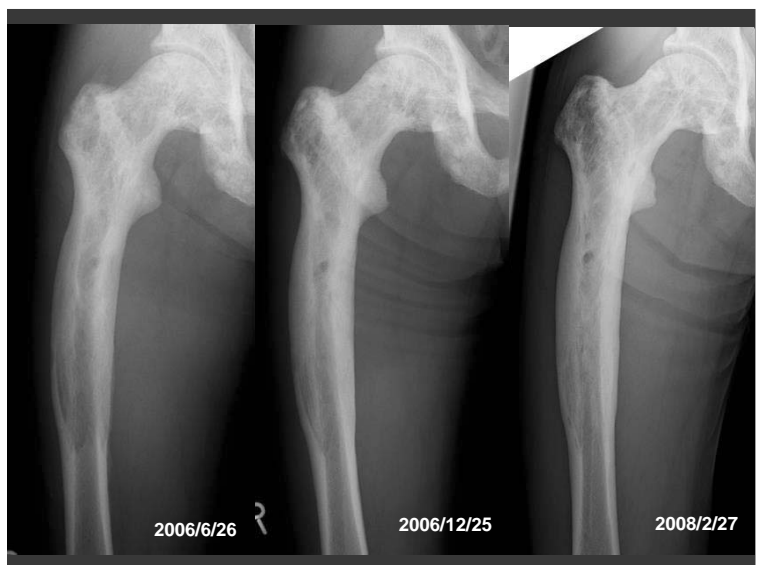
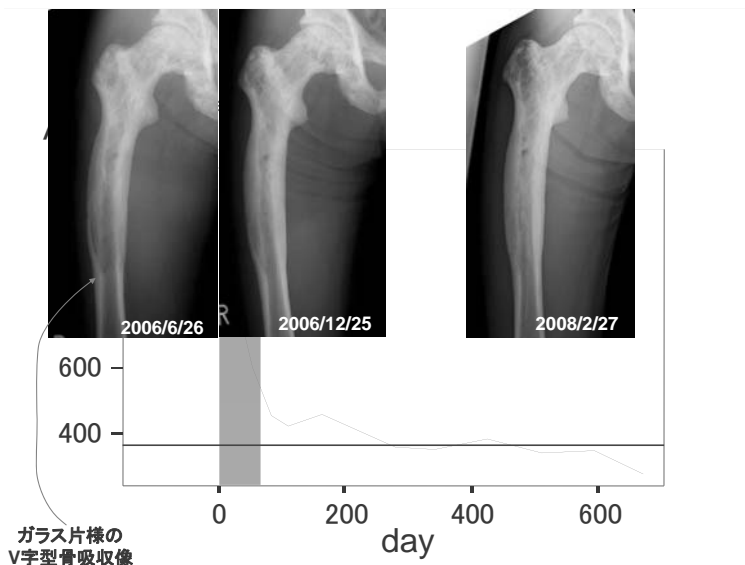
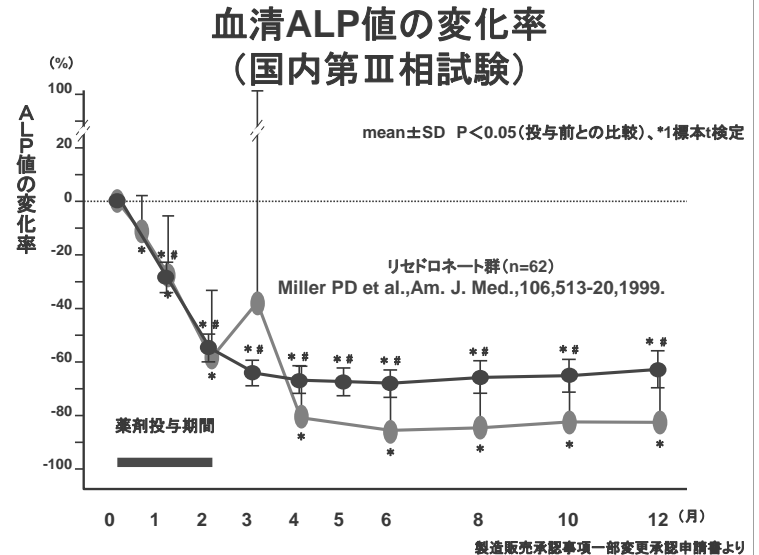
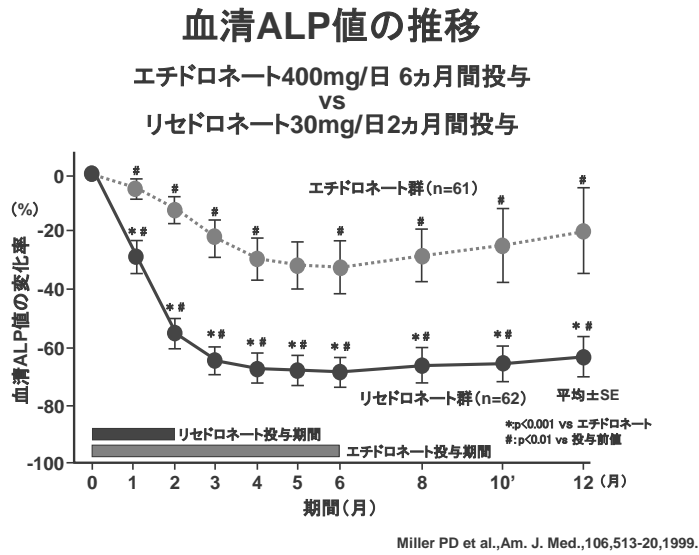
薬品名	商品名	投与量
<b>本邦で認可</b>		
Etidronate sodium	Didronel(錠剤)	200-400mg/日連続6ヶ月間まで。次の投与は3ヶ月以上の休業。
Eal calcitonin	Elcitonin(注射剤)	40単位毎日あるいは週3回
<i>Orphan drug</i>		
<b>米国FDAで認可</b>		
Etidronate sodium 1977	Didronel(錠剤)	200-400mg/日連続6ヶ月間まで。
Pamidronate sodium 1994	Aredia(点滴用注射剤)	30-60mgを4時間以上かけて点滴静脈内投与を3日間連続
Alendronate sodium 1995	Fosamax(錠剤)	40mg/日6ヶ月間
Tiludronate disodium 1997	Skelid(錠剤)	400mg/日3ヶ月間
Risedronate sodium 1998	Actonel(錠剤)	30mg/日2ヶ月間
Salmon calcitonin	Miacalcin(注射剤)	50-100単位毎日あるいは週3回を6-18ヶ月



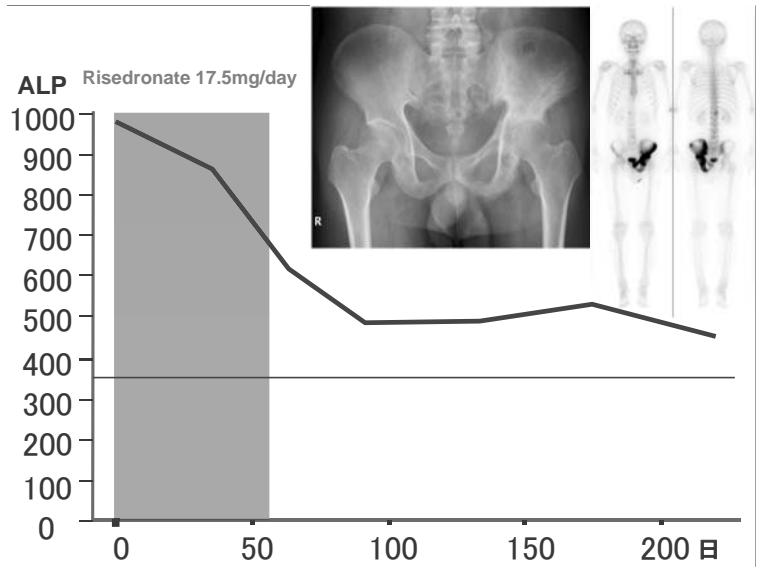
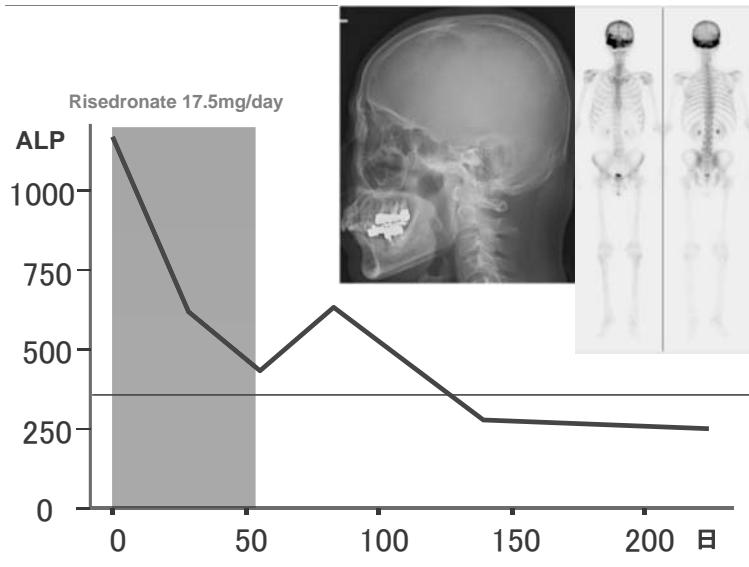
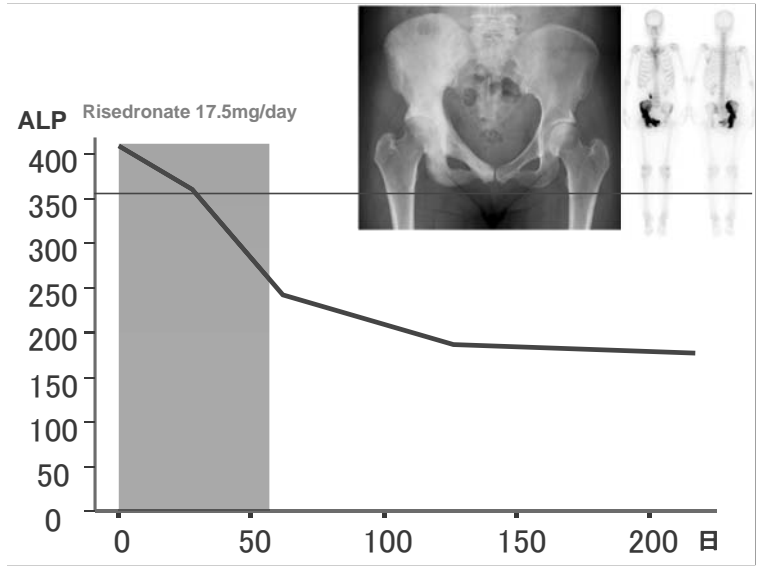
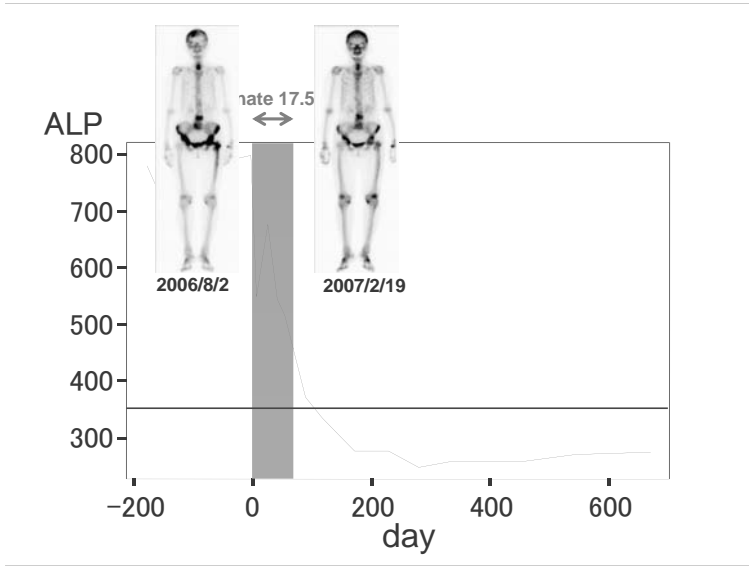


薬品名	商品名	投与量
本邦で認可 Etidronate sodium	Didronel (錠剤)	200-400mg/日連続6ヶ月間まで。 次の投与は3ヶ月以上の休業。
Eal calcitonin	Elcitonin (注射剤)	40単位毎日あるいは週3回

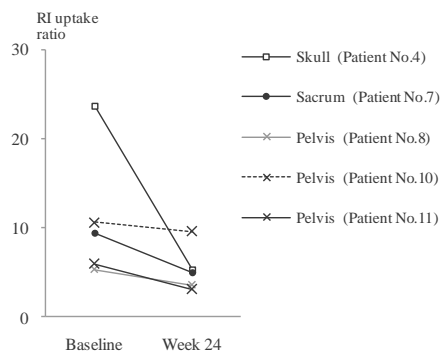
リセドロネート17.5mg/日x60日  
2006年6月9日希少疾病用医薬品指定  
2006年7月～国内第Ⅲ相試験 10例以上:12例  
2008年7月 認可







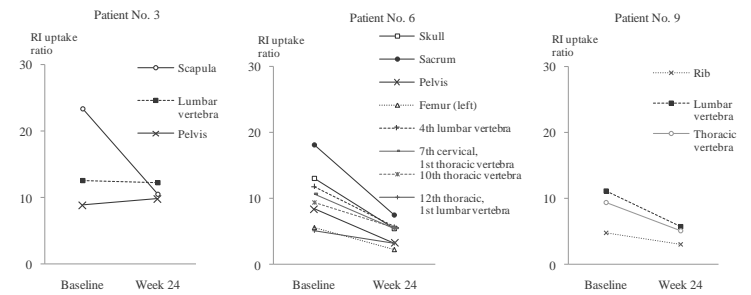
### Monostotic Paget's Disease



集積の高い患者ほど、骨シンチグラフィの集積は低下する

Kousei Yoh, Shinjiro Takata, Noriko Yoshimura, Jun Hashimoto. J Bone Miner Metab. 2010 28(4):468-76

### Polyostotic Paget's Disease



集積の高い病変ほど、骨シンチグラフィの集積は低下する

Kousei Yoh, Shinjiro Takata, Noriko Yoshimura, Jun Hashimoto. J Bone Miner Metab. 2010 28(4):468-76

## Comparisons of Japanese and Caucasian population

	THA	Malignant bone tumor
In Japan	0.6%	1.8%
Caucasian	1.5%	0.1-5%

Fracture in the affected femur		
In Japan	21.7%	
Caucasian	3%	

Hashimoto J et al. J Bone Miner. Metab., 24, 186-90, 2006.

多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班  
(H29難治等(難)一般-001)  
2019/2/1 都市センターホテル

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

### 疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

### 日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

### 治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

### 診断



多系統蛋白質(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診断体制構築に関する研究班  
(H29難治等(難)一般-001)  
2019/2/1 都市センターホテル

## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

### 疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

### 日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

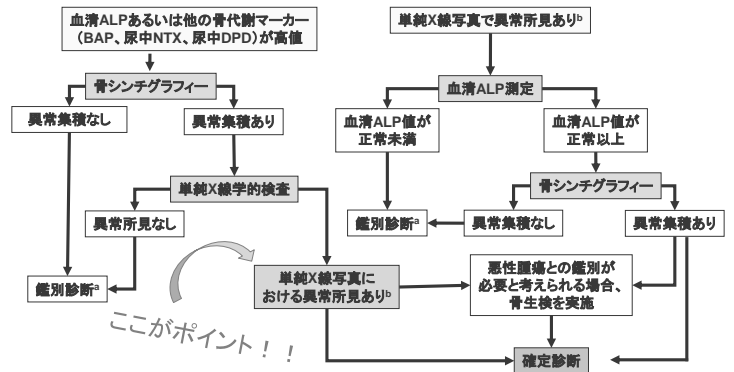
### 治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

### 診断



## 骨Paget病の診断フローチャート



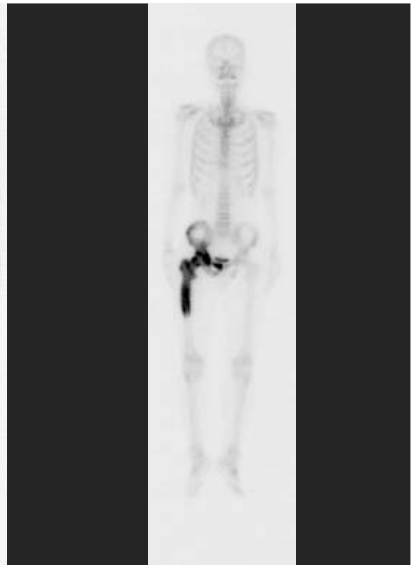
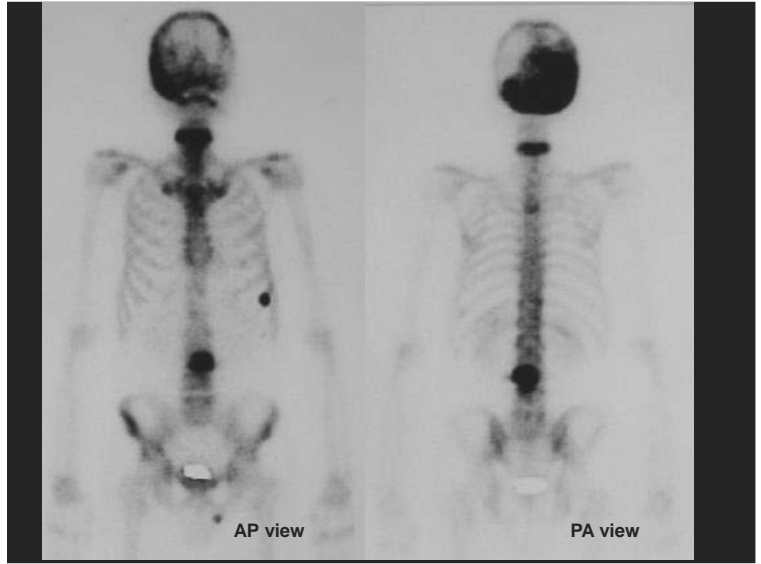
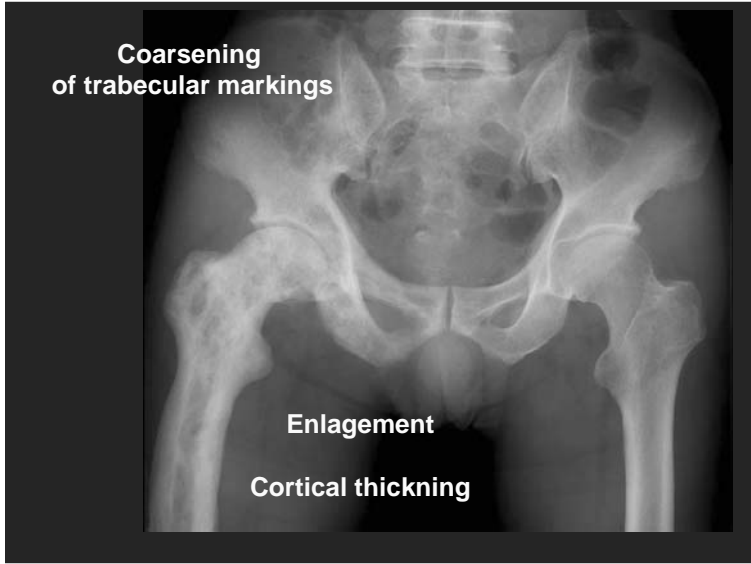
a: 骨Paget病の鑑別診断では、前立腺癌や乳癌などの骨転移や骨硬化を示す骨系統疾患が含まれる。  
b: 骨paget病の良く知られた単純X線写真での特徴は、骨吸収の亢進、骨梁の粗雑化や際立ち、骨皮質の肥厚、骨の輪郭の拡大である

Takata S et al., J Bone Miner. Metab., 24, 359-67, 2006.



骨粗鬆症学会 骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会編・著  
2005年2月発行 ライフサイエンス出版

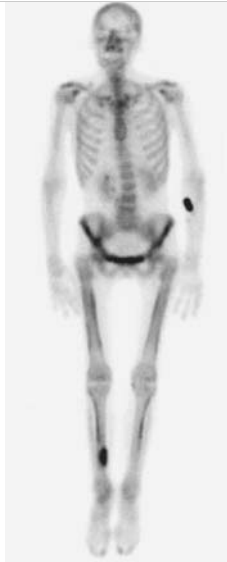




Visit the NEJM CareerCenter Resource Center

NEJM CAREERCENTER

# Image Challenge



Adverse effect of chronic glucocorticoids

Mastocytosis

Metastatic lung cancer

Osteomalacia with fracture

Paget's disease

Adverse effect of chronic glucocorticoids

Mastocytosis

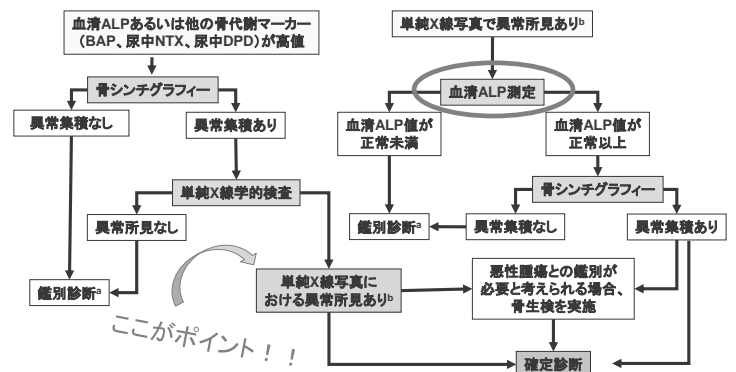
Metastatic lung cancer

Osteomalacia with fracture

Paget's disease



### 骨Paget病の診断フローチャート



a: 骨Paget病の鑑別診断では、前立腺癌や乳癌などの骨転移や骨硬化を示す骨系統疾患が含まれる。  
 b: 骨paget病の良く知られた単純X線写真での特徴は、骨吸収の亢進、骨梁の粗造化や隙立ち、骨皮質の肥厚、骨の輪郭の拡大である

Takata S et al., J Bone Miner. Metab., 24,359-67, 2006.

## Laboratory data

### 血液学的検査

: WBC:3700、RBC:391、Hb:11.5、PLT:16.5

### 生化学的検査

#### 肝機能

: TP:7.1、A/G:1.64、ALB%59.2、 $\alpha$ 1-G%2.0、 $\alpha$ 2-G%9.4、 $\beta$ -G%8.9、 $\gamma$ -G%15.3、TBILO.6、ZTT4.1、GOT14、GPT28、ALP:1432IU/L $\uparrow$ 、LDH:144、 $\gamma$ -GTP:11、CHE:234、CPK:81、

#### 電解質

: Na:144、K:4.0、CL:105、Ca:4.6

#### 腎機能

: BUN:20.0、UA:3.4、CRE:0.53

#### その他

: 骨型ALP:243 $\uparrow$

### 免疫学的検査

: CRP:0.06、RF:22、

### 尿検査

: 尿比重:1.006、PH:5.5、蛋白定性:(-)、糖定性:(-)、ケトン体:(-)、潜血反応:(2+)、ウロビリ:Normal、ビリルビ:(-)、LEテスト:陰性

### ビタミンD欠乏性骨軟化症

アルファカルシドール(ワンアルファ錠、アルファロールカプセル)(0.5 ~ 1.0 $\mu$ g 分1)  
カルシトリオール(ロカルトロールカプセル)(0.25 ~ 0.5 $\mu$ g 分1)  
ファレカルシトリオール(ホーネル錠)(0.3 $\mu$ g 分1)  
+  
カルシウム剤

### ビタミンD依存性くる病

ビタミンD欠乏性骨軟化症よりも多量の活性型ビタミンD製剤の投与が必要  
アルファカルシドール(0.5 ~ 4.0 $\mu$ g 分1)  
カルシトリオール(0.25 ~ 2.0 $\mu$ g 分1)  
ファレカルシトリオール(0.3~0.9 $\mu$ g 分1)  
+  
カルシウム剤

### 低リン血症性骨軟化症

中性リン酸溶液としてリン酸塩1~3g/日を経口で分割投与  
(例:院内製剤、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>無水0.5g + Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>無水1.5g 分4)  
+  
ビタミンD製剤の通常量投与

## Q2

## 症例

### 53歳 女性

【主訴】 両下肢痛

【現病歴】

H14年9月

左下肢痛出現。その後右下肢にも症状出現。単純X-pにて異常認めず、近医にて投薬のみにて経過観察されていた。

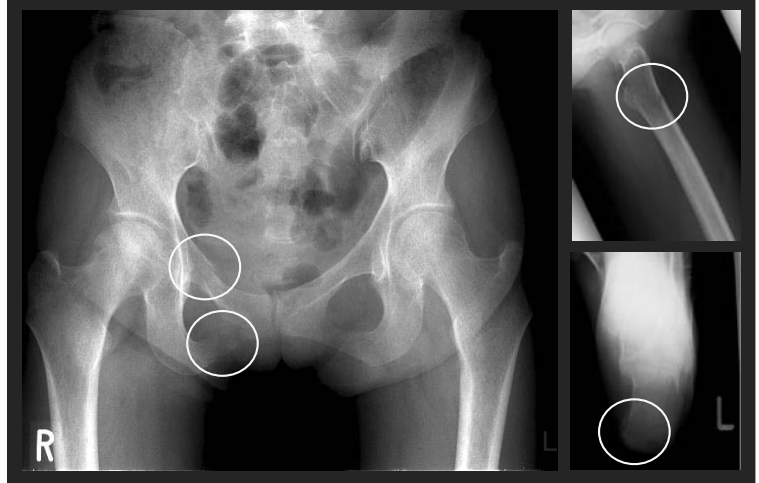
H17年8月

両下肢および足趾部痛が増悪したため、関節リウマチ疑いにて精査加療目的で某総合病院整形外科紹介受診となる。

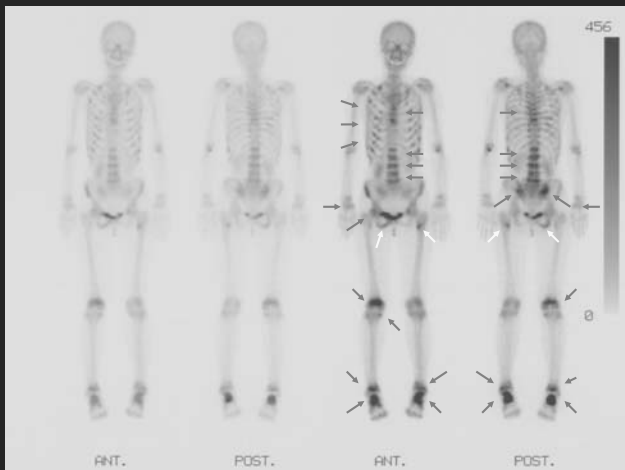
【既往歴】 健診にて血清中ALP異常高値を指摘され、某総合病院内科にて精査されるも原因不明のまま未治療。

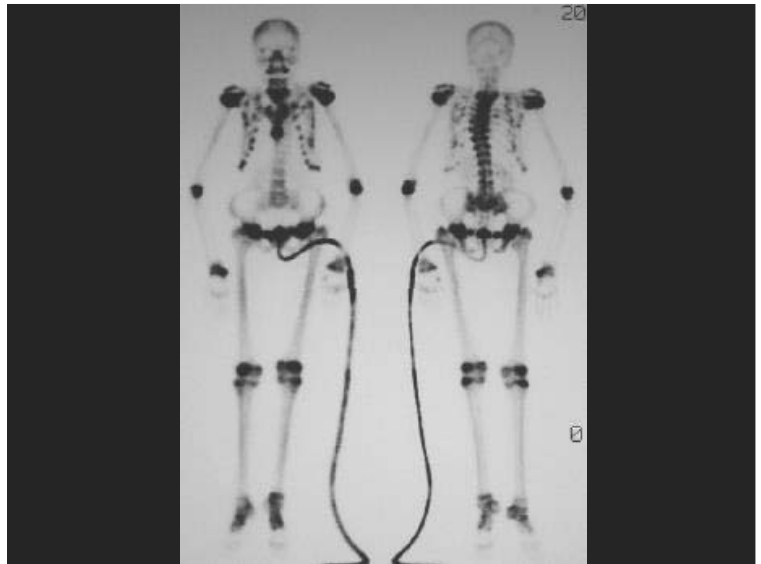
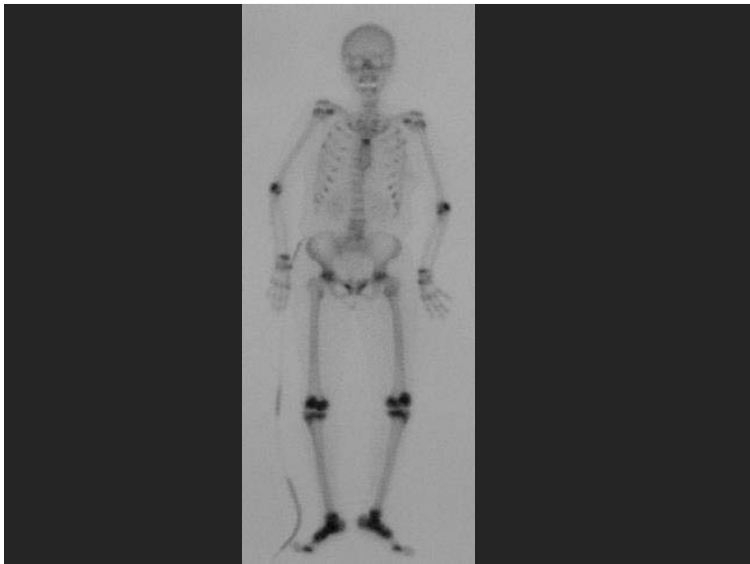
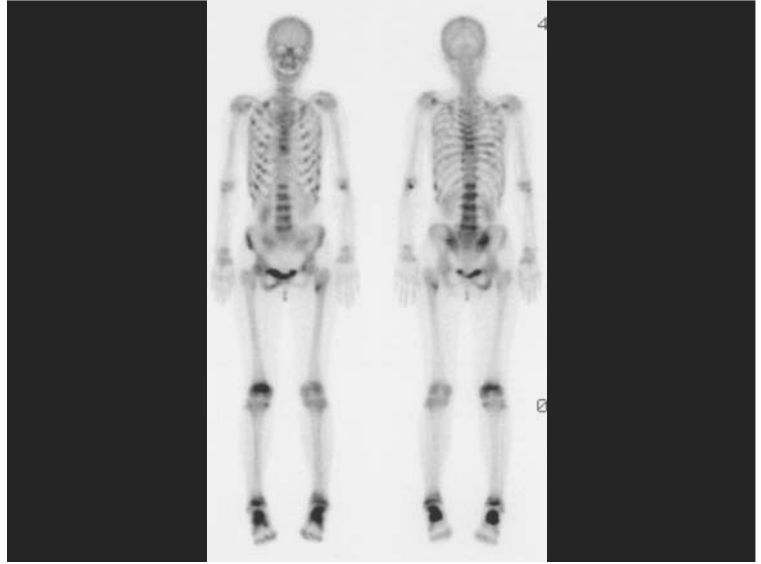
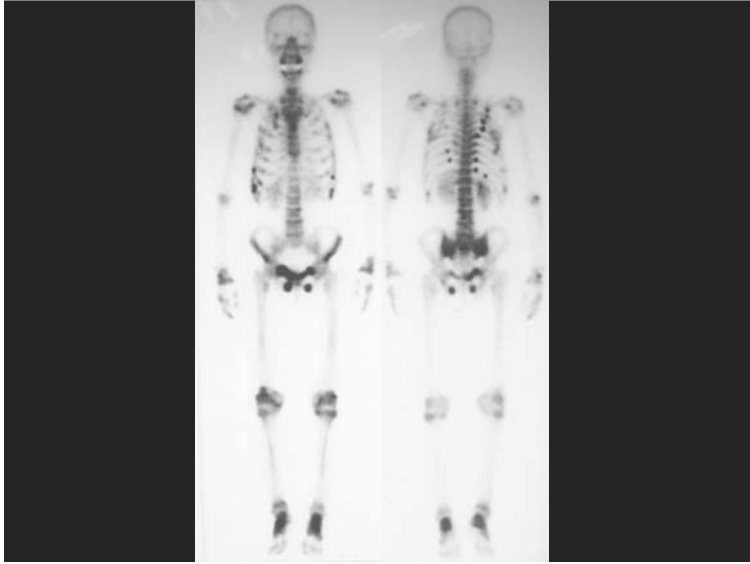
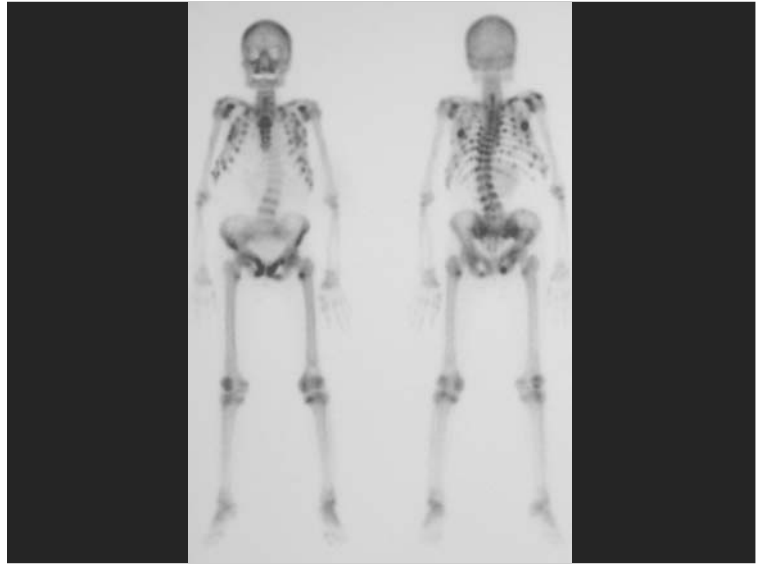
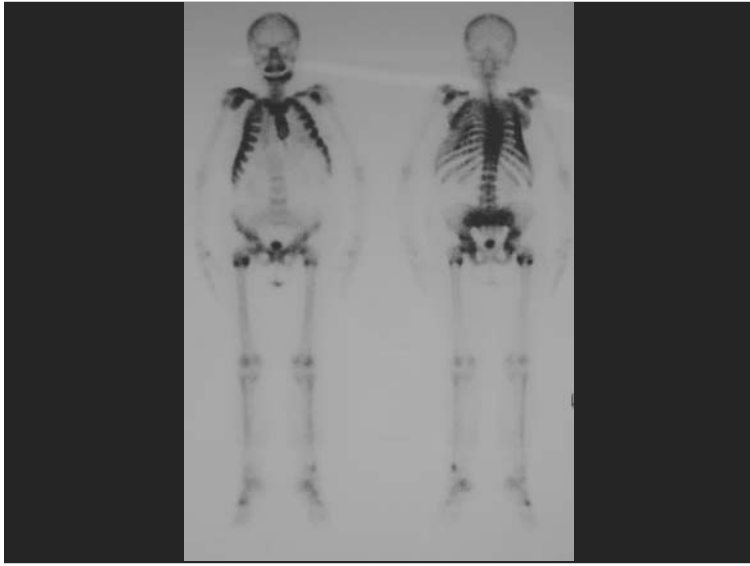
【家族歴】 特記すべきことなし。

## 単純X-p



## Tc99 Bone Scintigraphy





## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

### 疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

### 日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

### 治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

### 診断

画像診断がポイント・・・アトラスの活用かコンサルト



## 骨パジェット病に関するミニレクチャー

### 疾患の臨床像

骨は肥大・変形する

### 日本での疫学調査結果

罹患率 2.8 / 100万人

### 治療方法

リセドロネート17.5mg/日 × 56日連続投与

### 診断

画像診断がポイント・・・アトラスの活用かコンサルト

