

神経線維腫症Ⅰ型患者の骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療薬の選択

研究分担者 舟崎裕記 東京慈恵会医科大学整形外科教授
 研究協力者 斎藤 充 東京慈恵会医科大学整形外科准教授

研究要旨

著者らは、神経線維腫症Ⅰ型（NF1）患者には骨密度低下例に加え、骨質劣化例が独立して存在することを見出し、さらに、病的骨折例では骨質劣化例が多いことを報告した。今回、骨粗鬆症治療薬の骨密度、骨質それぞれに対する作用を明らかにするために文献的考察を行った。骨密度改善に最も効果があるのは、ビスホスフォネート、副甲状腺ホルモン製剤であり、前者は骨質改善の効果は少ないが、後者は骨質も同時に改善する一方で使用期間が限定される制約がある。SERM、ビタミン製剤は骨密度に与える影響は少ないが、骨質改善作用をもつ。NF1患者の骨密度低下、骨質低下例に対しては、このような作用、適応を念頭に入れ、年齢や重症度も加味した適切な治療薬を選択することが重要である。

A．研究目的

著者らは、NF1患者の骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査したところ、骨減少症は約3割に認め、その頻度は過去の報告とほぼ同様であったが、骨密度と独立して骨質低下例がほぼ同頻度に存在することを報告した。さらに、骨密度、骨質と骨病変、骨折既往との相関について検討したところ、骨密度、骨質と骨病変との間に相関はなかったが、骨折、とくに病的骨折例では骨質低下例が多いことを報告した。本症の骨粗鬆症に対する薬物療法に関する報告は少なく、とくに骨質に言及したものは皆無であるが、骨密度低下例、骨質低下例に対してはそれぞれに応じた治療薬の選択が必要である。そこで、各種薬剤、運動療法による骨密度、骨質それぞれに対する作用を文献的に明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

ビスホスフォネート、SERM、ビタミンD3製剤、ビタミンK2製剤、副甲状腺ホルモン(PTH)製剤、デノスマブ、さらに荷重による運動負荷が骨密度、骨質に及ぼす影響について文献的に検討した。

なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

C．研究結果（図1）

1. 荷重負荷：適度な荷重負荷は石灰化を促進し、老化（悪玉）架橋を増やすことなく、未熟、成熟（善玉）架橋を増加させる。

2. ビタミンD3製剤：骨密度の軽度増加作用、善玉架橋の増加、かつ悪玉架橋の減少作用により、

骨質の改善効果を有する。

3. ビタミンK製剤：骨密度に影響はないが、善玉架橋を増加させる作用をもつ。

4. ビスホスホネート：骨密度上昇作用は大きい、善玉架橋に影響せず、かつ悪玉架橋は不変、あるいは増加させる。すなわち、本剤の長期投与を行うと骨密度は増えるが、骨質が改善しないため、いわゆる「しなりのない硬い骨」となる可能性がある。

5. SERM：骨密度の軽度増加、善玉架橋の増加に加え、悪玉架橋の減少作用が強いため骨質改善作用が強い。ただし、SERMの使用は閉経後に限定される。

6. PTH製剤：骨密度増加作用、かつ善玉架橋の増加作用が強く、悪玉架橋の減少効果による骨質改善作用も強い。ただし、使用期間が一生で2年間に限定される。

7. デノスマブ：骨密度の増加作用は強い。一方、骨質に対する作用に関する有用な報告はない。

	(70%) 骨密度	(30%) 骨質	
		善玉架橋	老化架橋
Vit.D3	↗	↑	↓
Vit.K	→	↑	↘
ビスホスホネート	↑	→	→ ~ ↗
SERM	↑	↑	⇓
PTH製剤	↑	⇓	↓
デノスマブ	↑	?	?
*荷重負荷	石灰化促進	↑	→

図1

D . 考察

骨質は骨強度の 30%を担い、コラーゲンの架橋形成によって規定され、骨質向上のための未熟、成熟架橋（善玉架橋）と劣化を促す老化架橋（悪玉架橋）が存在することが知られている。著者らは、NF1 患者の骨減少症は約 3 割に認め、その頻度は過去の報告とほぼ同様であったが、骨密度と独立して骨質低下例がほぼ同頻度に存在することを報告した。さらに、骨密度、骨質と骨病変との間に相関はなかったが、骨折、とくに病的骨折例では骨質低下例が多いことを報告した。しかし、NF1 患者の骨粗鬆症に対する薬物療法に関する報告は少ない。Pierrri ら、Petramala ら、Schnabel らは、カルシウム製剤とビタミン D3 製剤を投与し、Heerva らはアレンドロネート+ビタミン D3 製剤を投与したが、有意な骨密度の上昇は得られなかったことを報告した。その後、Benlidayi らはレジドロネート+カルシウム製剤、ビタミン D3 製剤、Uehara らはデノスマブ投与によって骨密度の上昇が得られたと報告した。著者らは、骨質劣化例が骨粗鬆症と独立して存在し、さらに、これらと病的骨折との関連が示唆されることを報告したが、本症の骨質に対する治療効果に関する報告は皆無である。今後は、患者個々の骨密度、骨質、年齢、重症度に応じたテーラーメイド療法を行い、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響について前向き研究が必要である。

E . 結論

NF1 患者に存在する骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療報告は極めて少ない。今後は、それぞれの患者の骨密度、骨質、年齢、重症度に応じた治療薬を選択し、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響についての前向き研究が必要である。

F. 文献

1. Saito M, et al.: Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. *Osteoporos Int.*19,2008.
2. Allen MR, et al.: Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int.*19,2008.
3. Tang SY, et al.: Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos Int.*20,2009.
4. Saito M, et al.: Comparison of effects of alfacalcidol and alendronate on mechanical properties and bone collagen cross-links of

callus in the fracture repair rat model. *Bone* 46,2010.

5. Saito M, et al.: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.*21,2010.

6. Saito M, et al.: Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int.*21,2010.

7. Saito M, et al.: Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int.*22,2011.

8. Petramala L, et al.: Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Arch Dermatol Res.*304,2012.

9. Schnabel C et al.: Effect of vitamin D3 treatment on bone density in neurofibromatosis 1 patients: A retrospective clinical study. *Joint Bone Spine* 80,2013.

10. Heerva E et al.: Follow-Up of Six Patients with Neurofibromatosis 1-Related Osteoporosis Treated with Alendronate for 23 Months. *Calcif Tissue Int.*94,2014.

11. Benlidayi IC et al.: Risedronate therapy for neurofibromatosis Type 1-related low bone mass: a stitch in time saves nine. *Act Clin. Belgica* 70,2015.

12. Saito M, et al.: Effect of 18-months Treatment with bazedoxifen on enzymatic immature and mature cross-links and non-enzymatic advanced glycation end products, mineralization, and trabecular micro-architecture of vertebra in ovariectomized monkeys. *Bone* 81,2015.

13. Uehara M, et al.: Efficacy of denosumab therapy for neurofibromatosis type 1 with osteoporosis and history of fractures: a case report. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 14,2018.