

のですが、どれだけ女性が増えてやってくださるかなと思って見てるんですが、やはり日本人の女性の場合ホルモンとただで嫌がる人が多いようです。日本全体でもまだ2%程度でございます。日本人というのはビタミンというと好んで飲まれるんですけども、ホルモンとただで毛嫌いしてしまいます。今はインフォームドコンセントをとってやっているのですが、例えば高脂血症でいえば、トータルコレステロールが280とか300とか高い例についてはエストロゲンだけでは下げられません。さらにいろいろな合併症のある患者さんについては、やはり内科の先生に相談していかねばいけないと考えております。特に虚血性心疾患の既往があった場合など。それからもう一つは、骨粗鬆症についても骨折があったり、腰痛があったりする例については、まず整形の先生に診察をしていただくべきだと考えています。婦人科が最初から手を出せるのは骨折がない症例、痛みがない症例についてはできるかもしれませんが、それ以外は、お互いそれはいままでどおり他科の先生と交流してやっていくのがいいのではないのでしょうか？

司会 今の問題は重要だと思います。高齢者に多いということで老年医学や加齢医学を専門とする医師が取り組んでいるところもあるのですが、多くは内科系のドクターが対応していると思います。今、伊藤先生がいわれたように、ホルモン療法とかHRTは内科系の人たちは経験が少ない状態です。とてもやらないと思います。福井医科大学では中高年総合外来というものを開設して、患者さんは婦人科に行ったり内科に行ったりするのではなくて、窓口は1つ中高年外来として、そこで整形や内科の先生がいたり婦人科の先生がいたりするという取り組みを行っております。内科系医師はバイアグラとかHRTやホルモン治療はどうしても手が出難く、治療しにくいと思います。患者さんは中高年総合外来に来ると対応してもらえることになります。将来新潟大学の外来でも実現できればいいんじゃないかと感じた次第です。ありがとうございました。次の演題に移らせていただきます。第四席はステロイド誘発性骨粗鬆症の病態と治療について膠原病外来で診察をしていただいている伊藤聡先生に発表をお願いします。

4) ステロイド誘発性骨粗鬆症の病態と治療

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 下条文武)

伊 藤 聡

Characteristics and Treatment of Steroid Induced Osteoporosis

Satoshi ITO

*Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Fumitake GEJYO)*

Due to the development of immunological examinations, early diagnosis and treatment of collagen vascular diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) has been made possible and the prognosis for these diseases has improved. However, steroid induced osteoporosis followed by compression fracture of spinal bone has become a serious complication for long term therapy. Steroids are known to increase urinary

Reprint requests to: Satoshi ITO,
Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
Asahimachi dori-1,
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室 伊藤 聡

calcium excretion. Alfacalcidol, used for osteoporosis, also increases urinary calcium excretion and induces renal stone formation. Two newly developed drugs approved by the Health and Welfare Ministry, etidronate and menatetrenone, were recently shown to decrease urinary calcium excretion. We are currently studying the effect of alfacalcidol and etidronate on steroid induced osteoporosis. With 9 subjects in each of two groups, we are measuring markers of bone turnover (serum osteocalcin and urinary deoxypyridinoline), urinary calcium excretion and bone mineral content measured by DEXA. To date, no remarkable differences have been observed. Larger patient groups for this prospective study are necessary, and will be enrolled, to clarify the efficacy of etidronate for steroid induced osteoporosis.

Key words: steroid hormon, osteoporosis, renal stone, alfacalcidol, etidronate
ステロイドホルモン, 骨粗鬆症, 腎結石, アルファカルシドール, エチドロネート

はじめに

ステロイド大量療法による骨粗鬆症と、それに伴う脊椎骨の圧迫骨折は、膠原病患者の Quality of Life (QOL) を左右する大きな問題である。新潟大学医学部第二内科における、これまでの成績と、現在進行中である prospective study について述べる。

ステロイド性骨粗鬆症の現状と新しい治療法

全身性エリテマトーデス (SLE) を始めとした膠原病の予後は、副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド) の導入で飛躍的に改善した。しかし、ステロイドの使用が開始された後も、免疫学的な検査法が確立されていなかった昭和30年代、40年代には、早期発見が遅れ、腎不全、感染症、消化管出血などによる死亡例が依然多かった。しかし、現在では、抗核抗体、抗 DNA 抗体や補体などの免疫学的な検査法が確立され、一般臨床のレベルで検査することが可能となったため、早期発見、早期治療が可能となり、予後は飛躍的に改善し、SLE の初回治療での死亡例は、ほとんど経験しなくなってきている。当科通院中の、発症から、10年以上を経た SLE69例を検討したところ、9例は10年経過後すでに死亡していたが、生存例60例のうち、厚生省の基準で活動期にあると考えられたのは、わずか4例であった¹⁾。一方、合併症を検討したところ、骨粗鬆症により腰椎圧迫骨折を生じ、腰痛のある患者が7例、10.1%あり、また大腿骨頭壊死の発症 (症状のある患者のみ) が10例、14.5%に認められた。以上より、慢性期の SLE では、整形外科領域の合併症が重要であることが判明した。また、再発の有無

で分けると、これらの合併症は、再発例に多く、ステロイドの総量が大きく関与していることが推測された (表1, 文献1より引用)。

ステロイド性骨粗鬆症における合併症として、尿中カルシウム (Ca) 排泄増加による腎結石形成がある。尿中 Ca 排泄増加は、体内の Ca の負の平行をもたらし、二次性副甲状腺機能亢進症が引き起こされる。Cushing 症候群では腎結石を合併することが多い²⁾。また、ステロイド性のみならず、原発性骨粗鬆症でも、尿中 Ca 排泄の増加により腎結石が増加する³⁾。腎結石に関する次の問題点は、ステロイドそのものが、結石を増やしているのに加え、骨粗鬆症に対して使用しているビタミン D3 製剤がさらに尿中 Ca 排泄を増加させ、腎結石を誘発している可能性である。慢性関節リウマチ (RA) 患者では、コントロールに比べ有為に腎結石の合併を多く認めたが、腎結石のある群とない群では、ステロイド服用量に差はなかったが、腎結石のある群では有意に、ビタミン D3 製剤が高頻度に使用されていた⁴⁾。また、ビタミン D3 製剤を使用している RA 患者は、使用していない RA 患者に比べ、有意に尿中 Ca/Cr 比が高く、有意に腎結石を高頻度に合併していた⁴⁾。

近年骨粗鬆症に対して、ビタミン D3 製剤以外に、ビタミン K 製剤、ビスフォスフォネート製剤である、エチドロネートの使用が可能となり、選択の幅が広がった。両剤ともに尿中の Ca 排泄を減少させることが報告されており、ステロイド性の骨粗鬆症の治療の大きな進歩となる可能性がある。特にエチドロネートは、平均 9.3 mg/日のプレドニソロン (PSL) を使用している RA 患者においても、骨密度を増加させることが報告されている⁵⁾。ただし、当科においては、ビタミン D3 製剤

表1 長期間経過観察した SLE の合併症 (文献¹⁾より引用)

再発の有無による合併症の検討						
	骨粗鬆症	糖尿病	大腿骨頭壊死	白内障	緑内障	合併症全体
再発なし (n=25)	1/25 (4.0)	1/25 (4.0)	0/25 (0.0)	0/25 (0.0)	0/25 (0.0)	2/25 (8.0)
再発あり (n=44)	6/44 (13.6)	3/44 (6.9)	10/44 (22.7) *	4/44 (9.1)	5/44 (11.4)	17/44 (38.6) **

() 内は% *P<0.05 **P<0.01

各合併症の有無による再発回数の検討						
	骨粗鬆症	糖尿病	大腿骨頭壊死	白内障	緑内障	合併症全体
あ り	2.4±1.9	2.8±1.9	2.5±1.4	3.3±1.7	2.2±1.1	2.2±1.4
な し	1.4±1.8 *	1.4±1.8	1.3±1.8 *	1.4±1.7 *	1.4±1.8	1.2±1.8 **

*P<0.05 **P<0.01

や Ca 製剤の予防的投与が開始されたのは比較的最近であり、また、ビタミン D3 製剤は、腸管からの Ca 吸収を有意に上昇させるには、少なくとも一日 0.5 μ g が必要とされているが、0.25 μ g 投与のみの症例もあり、最初示した長期経過観察中の SLE 患者の成績のみでは、ビタミン D3 製剤の正確な評価はできないと思われる。

現在私達は、当院整形外科、新潟市民病院アレルギー膠原病腎内科、整形外科との共同研究で、ステロイド大量投与患者に対するエチドロネートとビタミン D3 製剤の、脊椎骨折に対する予防効果の検討を行っている。PSL 一日40mg 以上を開始する、20才以上の女性患者に、エチドロネート 200 mg の周期療法あるいは、ビタミン D3 製剤 0.5 マイクログラムの連日使用を行う。両群とも、乳酸 Ca 一日 3 g を併用する。評価項目は、X 線による脊椎骨折数、骨代謝マーカーとして、オステオカルシンと尿中デオキシピリジノリン (DPd)、DEXA による骨密度、腎結石に関する検査として、尿中 Ca/Cr 比と腹部エコーであり、PSL 開始後 1 年後を最終評価時点とする。現在までに、ビタミン D3 群に19例、エチドロネート群に13例がエントリーし、それぞれ 2 例、1 例が副作用のため脱落している。

副作用のため脱落した症例は、ビタミン D3 群では食思不振 1 例、尿中 Ca/Cr 上昇 (0.47) 1 例、計 2/17 例 (11.8%) であった。ただし、このプロトコルでは、尿中 Ca/Cr 上昇は中止項目ではなく、尿中 Ca/Cr が

上昇するかどうか検討項目であり、主治医判断による中止であった。エチドロネート群では 1/11 例 (9%) が皮疹で中止した。また、ビタミン D3 群 1 例が CNS lupus のため内服不可となり脱落している。この症例はその後腰椎圧迫骨折をきたし、エチドロネートも併用している。正規の使用がされなかった症例としては、ビタミン D3 群では、1 例で Ca 製剤が投与されていなかった。エチドロネート群は 2 例で、1 例は主治医が、食間というのを、食事の最中に指導し、1 例は退院後、患者が重篤なうつ状態となり、精神科にも受診。退院処方がそのまま処方され、3 ヶ月後にエチドロネートが処方されなかった。患者も入院中に 3 ヶ月に一度の薬という説明を受けたが、全く覚えていなかった。当初から、エチドロネートは内服方法の複雑さから、コンプライアンスが危惧されていたが、すでに 2 例が正規の使用から逸脱していた。

プロトコル開始から、1 年を経過した症例は、現在までビタミン D3 群 9 例、エチドロネート群 9 例で、年齢、身長、体重、ステロイドの総使用量などに差はなかった。ただし、メチルプレドニソロンのパルス療法は、エチドロネート群でのみ 1 例行われていた。ビタミン D3 群でも 3 例パルス療法が行われたが、副作用と CNS lupus のため、脱落している。尚、このエチドロネート群のパルス施行例は、18才で、本来プロトコルにはエントリーできなかった症例であり、この症例の扱いは、プロトコル終了時に検討が必要である。

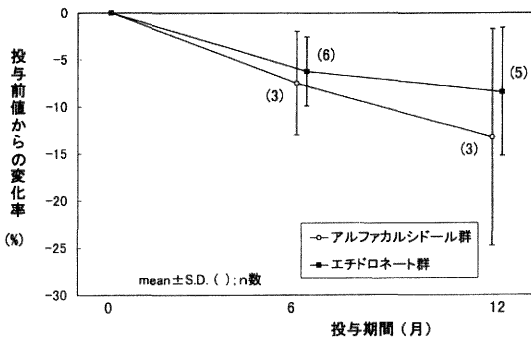


図1 腰椎骨密度変化率の推移

骨形成マーカーであるオステオカルシンは、ビタミン D3 群で上昇する傾向が認められた。骨吸収マーカーである尿中 DPd は差がなく、また尿中 Ca/Cr にも差は認められなかった。ただし、尿中 Ca/Cr 上昇で脱落したビタミン D3 群のデータは入っていない。腰椎骨密度 (図1)、橈骨骨密度は、ビタミン D3 群でより低下の傾向があったが、有意差は認めていない。ここまでの成績では、両群に差がなかったが、パルス療法の影響を考慮する必要がある。1例ずつを plot したエチドロネート群の腰椎骨密度では、もっとも低下の著しい症例はパルス施行例であった。ビタミン D3 群では、パルス施行例3例が脱落したため、この症例が全体の統計に大きく影響を与えていると思われる、今後パルス施行例を含む多数例のエントリーが必要と思われる。尚、CNS lupus のため脱落したビタミン D3 群1例の他には、椎骨の圧迫骨折は認められず、腹部エコーでも、腎結石の形成は1例も認められなかった。海外での文献の多くは、予防的投与でエチドロネート 400 mg を使用しているが、公式には予防的投与の認められていない我が国での現状を考慮し、私達は 200 mg 使用のプロトコルとしたが、多数例をエントリーしてもエチドロネートの有効性を証明できなかった場合は、用量を検討する必要があると思われる。

結 語

1) ステロイド大量療法により、膠原病の生命予後は改善してきたが、QOL の改善には、骨粗鬆症の予防、治療が重要である。

2) ビタミン K 製剤やエチドロネートの登場により、治療の選択は増えたが、その効果は、今後の検討にゆだねられている。特に、強力な骨粗鬆症治療薬である、エ

チドロネートの効果については、ビタミン D3 製剤との prospective study にさらに症例を増やし、検討する必要がある。そのためには、コンプライアンスの低下を防ぐため、薬剤師による服薬指導を行い、また、主治医、特に直接処方せんを発行し、2ヶ月から半年ごとに交代する研修医を含めた若い医師に、エチドロネートの使用法を教育することが必要と思われる。

参 考 文 献

- 1) 伊藤 聡, 他: 長期間経過を観察した全身性エリテマトーデス症例の検討. リウマチ, 35: 505~513, 1995.
- 2) Roy, S. III., et al.: Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. J Pediatr 99: 712~715, 1981.
- 3) Weisinger, J.R., et al.: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. The role of bone. Kidney Int 49: 1507~1518, 1996.
- 4) Ito, S., et al.: Renal stones in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 24: 2123~2128, 1997.
- 5) Adachi, J.D., et al.: Intermittent cyclic therapy with etidronate in prevention of corticosteroid induced bone loss. J Rheumatol 21: 1922~1926, 1994.

司会 ありがとうございます。副腎皮質ステロイド薬治療をうけている患者にビタミン D 治療を続けると結石が多いという、ビタミン D 製剤の副作用という視点での発表でした。また、エチドロネートの前向き臨床試験の中間報告の発表をしていただきました。ただいまの発表に対して遠藤先生お願いします。

遠藤 ありがとうございます。骨折についてはどうだったのでしょうか？

伊藤 先ほど申しましたように脱落した一例は CNS ループスになりまして、大量のパルスが入った一例ですが骨がボキボキ折れたんです。それ以外の症例は全例骨折は来ておりません。

遠藤 両群ともにですか？

伊藤 両群ともにです。一年目では骨折は来ておりません。

遠藤 それからパルス療法についてお話されたのですが、骨粗鬆症や大腿骨頭壊死の発症からみますと、現在のところ総量よりもパルス療法が悪いといういくつかの報告があります。実際なぜなのでしょう？

伊藤 ちょっと理由は、特に大腿骨頭壊死に関しては、急激にステロイドが多量にいくことで凝固能が亢進して脂肪塞栓とかそういうのがおきるんじゃないかと、いわれているようですけれども、メカニズムに関してはわかりません。やはり、先ほど申しましたように私たちも気楽にパルスをしなくてほんとにライフスレットウニングのときにパルス療法を選ぶというようなふうに心がけるようにしています。

遠藤 ありがとうございます。

司会 膠原病に対してはステロイドを長期に使用しますが結果として多くの症例が骨粗鬆症を起こしてきます。現在も股関節置換術で何人か入院していますし、整形外科の先生のお世話になっています。伊藤先生は前向き臨床試験中ですが、できたらもっと症例数を増やして成績を明確にしていきたいと思います。会場の方から、ご意見ありますでしょうか？

伊藤 今のちょっとオステオポロシスから外れますけれど、アセブティックネクロシスに関しては、やはりパルスが危険因子だということで、遠藤先生と相談いたしまして、これからはパルスをやった症例はなるべく早期に整形の先生にまず見ていただいて追っかけていくということを始めております。

司会 骨粗鬆症に対するエチドロネート薬の治療上での新しい位置づけというのが検討されつつありますが、このアルファロールとの併用が今後の課題だと思います。伊藤先生どうもありがとうございました。以上で予定の講演者のお話いただきましたが、総合討論に入ります。会場の方から、ご発言お願いしたいと思います。倉林先生にお聞きしたいんですが、カルシウム摂取量を多くする事が大きな予防効果になるということで、マスコミでは骨太家族とか、カルシウムを多くとる家庭も増えていきます。食生活で骨粗鬆症の合併率は違っていると予想されるんですが、先生の集団検診では個々の症例の食生活の判断をされておられますか。啓蒙についてはどうでしょうか？また各個人のその辺のご意見をお聞かせ願いたいです。

倉林 今回の発表したのは時間の関係がありまして、カルシウムは全量調査でなくて、あくまで乳製品だけピックアップして、その平均値を出したもので、正確なカルシウムの量の評価ではありません。私たちが検診をやったことは、アンケートとりますと乳製品とか食事のこととかみんな検診をすることで良くなった良くなったと返事をします。しかし実際にどれだけ良くなったかというのは評価されてなかったわけです。毎回検診するたびに実際乳製品がどれだけ増えたかということを調べ

てみると決してよくなった人ばかりではなくて逆に減ってる人もいまして、それで今回のような結果が出たと考えております。全体量としての調査をしても遺伝的な因子とかいろいろ因子が関与してくるので、たとえば乳製品をとってるひとが骨密度が高いかというとは必ずしもそういうわけではないので、データとしてはきれいなデータというのはなかなかできませんでした。

司会 遠藤先生の方でもマスタディの結果があるときいているのですが、

遠藤 一つはカルシウム摂取についてです。私どもは以前から「骨ドック外来」というのをやっております。多くの方は骨粗鬆症を懸念して来られるわけですが、非常に意識が高い方が多いです。20代から70、80の方もいますし、非常に一生懸命に骨粗鬆症について勉強されていて食事もがんばってるという人が多いです。そういう方の栄養調査をしますとだいたい摂取は600mg弱です。そのくらい意識の高い人の集団でも決して高い量ではありません。現在800mgとか1000mgを推奨されておりますが、日本人ではまだまだ少ないのが現状ではないかと思っています。運動療法については確かに歩行数を検討しましたが、現在の骨量と関係はありませんでした。例えば現在の運動量が多いから骨量が多いとか、少ないということはありません。ただし「歩行2割増しにしてください」といったグループと「特に今までどおりでいいですよ」といったグループを比較して二年後を見ますと、やはり2割増しした方は骨量維持されたというデータがあります。ですから意識レベルを持ち運動を長期にわたり継続することが大事であろうというように思います。

小山 今ちょっと病院の事情で私がお年寄りのどっちかっていうと腰が痛い患者さんを診ざるをえないという状況になっているんで、非常に悩んでいます。倉林先生が新発田にいらした時に医師会の方にお出でいただいて伺ったお話よりも研究がきれいに進んでいて大変嬉しく伺っておりました。今ほどのお話を伺っていますと、だいたい倉林先生のお話では45歳くらいで閉経後から10年20年くらいのところが大事なんだと言われました。私どもが扱うのは7-80歳で出来上がっちゃった患者さんなんですね、で、ちょっとベッドから落ちたということではほんと大腿骨の骨頭の骨折を起こしたりする方ばかりを扱わざるをえない、そういうできあがった70歳の患者さんに今言われるような治療をしても効果がないと書いてある本があるんですが、そういう方何やっても駄目なんですか？

遠藤 厳しい指摘で、そのとおりだと思います。一つは高齢者では持つてゐるポテンシャルが低いと思われまゝ。少くく薬で骨量を維持しようと思つても非常に難しいというのが現実です。ただしそこであきらめてはいけませんので、なんらかの対策が必要と考えています。責任を対策を立てたいと思つてゐます。今後は少し若い時期から骨粗鬆症に備へその対策を進める心構へが必要であらうと思ひます。さらに大腿骨頸部骨折等で先生方からもお世話になってゐます。骨折予防については環境整備、転倒予防の面からも対策が必要です。整形外科医はもっともつとそういう面でその役割を果たしていかなければいけないと考えてゐます。

小山 うまい方法がないと、今の段階では考えざるをえませんか？

遠藤 例へば骨折予防という面で考えますと、ビタミン D や EHDP (エチドロネート) アレンドロネート等のビスフォスフォネートは効果的だと思います。特にビスフォスフォネートの骨量増加は大きなものがあり臨床的にも示されてゐます。ただしそれが本当の意味で骨折を予防することにつながるかどうかはすこしまだ研究の時間が必要なのではないのでしょうか？

小山 よろしくこれからご指導お願いします。

司会 倉林先生、いわゆるおばあちゃんの骨折予防、対策について何かございましたらご発言下さい。

倉林 申し訳ないんですが、私たちが閉経前後の女性が一番多いので、70位になって骨折してくると、ほとんど整形外科の先生の方にお願いしているのが現状です。ただ先ほど検診の話でも若いころから自分の骨のことを考えなければいけないということです。これは産婦人科だけではなくて小児科も関係してゐるのですが、骨代謝は思春期の時から考えなければいけないということを示唆してゐると思ひます。カルシウム摂取の啓蒙や、やはり若い時からの検診をもう少し積極的にやっていくのがよしいのではないかと。

伊藤 ちょっと70、80歳というよりは若くなるんですが、今までビタミン D3 とカルシウムだけだった人が骨折して痛い痛いと入院するというシチュエーションが

ステロイド性ですが結構ありまして、それに対して D3 + エチドロネートとかあるいは D3 + ビタミン K とかちょっと選択に数が増えましたんで、今それをやつてゐるところなんです、本当に効くかという評価は私どものところでもまだ結果はありません。今やつてゐるのはこのプロスペクティブスタディの他に骨塩量ももう落ちてしまつた症例、それから既に腰椎骨折のある症例、こういうケースを一応データを患者さんに見せて、あなたはもうこうなつてゐますよ。これに骨粗鬆症の薬を使ひますか？と聞いてですね、私はいらなないという人は使わないで、三ヶ月に一ぺんのものと三度三度のものがありますけど、ということで、患者さんを選んでいただいてエチドロネートとあるいはビタミン K を選んでいただいてゐるということで、今既に落ちてしまつた症例に対して効くかというのを、プロスペクティブに別なプロトコルでやつてゐます。その結果がでるのがもう二年くらいかかるんですが、その時にその落ちてしまつた症例に併用効果があるかつていうのが、明らかになると思ひます。

司会 ありがとうございます。そろそろ予定の時間が来たのでこのシンポジウムを閉じたいと思ひます。私が福井に赴任してゐたとき、骨の問題をいろんな先生と話し合う機会がありました。新潟は骨のメッカであるといわれました。新潟からきたなら骨に詳しいだろうということでもいろいろ質問されたりして、改めて新潟の骨の研究というのは伝統があるということを感じました。整形外科教室には名誉教授の高橋栄明先生や本学には歯学部解剖学教室に小沢英浩教授がおられます。このような先生方の築かれた伝統によると思ひます。今日のシンポジウムでも多くの問題点が山積みであるということも認識しました。今後とも基礎的な研究から臨床的な面への貢献ができるようにこれからも研究が発展しなければならぬと思ひます。最後まで貴重な土曜日の午後のお時間を割いて集まっていた先生方にお礼申し上げます。また快く引き受けてくださったシンポジストの先生方々にもお礼申し上げます。どうもありがとうございました。