

---

---

シンポジウム

---

---

## 骨粗鬆症の病態・治療・予防

Pathogenesis, Treatment and Prevention of Osteoporosis

第493回新潟医学会

日 時 平成5年11月20日(土)午後3時～5時  
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 高橋栄明教授(整形外科)

演 者 谷澤龍彦(整形外科), 内藤 真(第二病理), 菊池 透(小児科), 黒田 毅(第二内科), 田宮洋一(手術部), 倉林 工(産婦人科学)

発言者 宮下 薫(燕労災病院), 下条文武(第二内科), 山田幸男(信楽園病院)

司会 それではシンポジウムに移りたいと思います。今日のタイトルは骨粗鬆症の病態, 治療, 予防です。新潟大学の旭町キャンパスの医学部, 歯学部において昔から骨に関する関心が高く, とくに整形外科, 小児科では戦前くる病の多発で, 非常に問題でした。戦後になり, 第一外科では故堺教授が, 胃切除後の骨病変を日本で最初に発表されたり, あるいは腎不全がある患者さんが長期間人工透析を受けると腎性骨異常栄養症が問題となりました。最近では婦人科が骨に非常に興味をもたれ, さらに私達が非常に嬉しいことに病理学教室の内藤先生が赴任され骨に非常に興味をもたれているという非常に

強力な研究体制が出来, 骨研究の素晴らしい環境がこの医学部のキャンパスにできてきたことは非常にうれしいことです。今日のシンポジウムタイトルである骨粗鬆症は最近医学のみならず, 社会的にも興味をもたれています。今日は5人の第一線で研究を進めていらっしゃる先生方からお話いただきまして一人一人の御発表の後で, ご質問いただいて最後に時間があれば総合的に討論させていただきたいと思います。では第一席は退行期骨粗鬆症の病態ということで整形外科の谷澤先生宜しくお願いします。

## 1) 退行期骨粗鬆症の病態

新潟大学医学部整形外科学教室 (主任: 高橋栄明教授)

谷澤龍彦

## Pathomechanism of Involutional Osteoporosis

Tatsuhiko TANIZAWA

Department of Orthopedic Surgery,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Hideaki TAKAHASHI)

Bone loss enhanced by menopause and aging is recognized as involutional osteoporosis. Although the pathomechanism of this disease is considered to be multifactorial, estrogen depletion seems to be an initiating event causing bone loss. Estrogen receptors are found in rodent and human osteoblast like cells as well as in avian osteoclasts suggesting that estrogen can directly act on skeletal tissue. Furthermore, estrogen deficiency causes not only systemic changes of PTH and/or vitamin D metabolism but also changes of local bone resorbing factors released from monocytes. Aging is the additional causative factor of bone loss. Reduction of calcium absorption from gut becomes more serious long after menopause. Synthesis of active vitamin D in kidney is also reduced. Malabsorption of calcium may result in hyperparathyroid function for some period of time in elderly people. But since this state is likely to stabilize with time, bone turnover seems to be lowered with decreased number of osteoblasts.

Key words: involutional osteoporosis, vitamin D, PTH, estrogen, bone turnover

退行期骨粗鬆症, ビタミンD, 上皮小体ホルモン, エストロゲン, 骨代謝回転

## はじめに

退行期骨粗鬆症 (involutional osteoporosis) は, 閉経や加齢による骨量減少により, 骨折や腰背部痛などの臨床症状を呈するものをいう。わが国では, 急速に人口の高齢化が進行しており西暦 2000 年には, 退行期骨粗鬆症の患者数は, 1,200 万人, すなわち全人口の10%に達するであろうことが指摘されている<sup>1)</sup>。このための医療費, 特に大腿骨頸部骨折などの手術的治療に費やされる経済的な負担は, 健康保険組合の財政を逼迫する可能

性があり, 深刻な社会的問題となりつつある。本稿では, この退行期骨粗鬆症の病態について解説する。

## I. 閉経と骨

閉経によりエストロゲン分泌の急速な低下とともに骨量が低下することは, 近年再現性の良い DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) 法により, 多くの施設から報告されている。エストロゲンの骨に対する作用は, 未知の部分が多かったが, 近年その作用が一端が明らかにならつつある。現在までに得られたエストロゲン

Reprint requests to: Tatsuhiko TANIZAWA,  
Department of Orthopedic Surgery,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部整形外科学教室

谷澤龍彦

の骨に対する作用を以下に列記する。

### 1. エストロゲンの骨に対する直接作用

以前は bone cell にエストロゲンレセプターは存在しないと考えられていたが, nuclear receptor assay により, ラット<sup>2)</sup> およびヒト<sup>3)</sup> の骨芽細胞に, 鳥類の破骨細胞に<sup>4)</sup> 存在することが証明された. 特に骨芽細胞にレセプターが存在することは, 骨形成がエストロゲンに依存していることを示唆しており, 興味深い. しかし実際には骨芽細胞におけるレセプター量は少なく, エストロゲンの骨芽細胞に対する作用は, 種々の mediator を介したものと考えられている. エストロゲンは骨芽細胞様細胞において TGF- $\beta$  の mRNA の発現を促進し<sup>2)</sup>, IGF-I の mRNA の発現を増加することから, これらの局所因子が mediator となりエストロゲンによる骨芽細胞増殖作用を増強している可能性がある.

また卵巣摘出後に末梢血単球からの分泌が亢進する IL-1, TNF- $\alpha$  や GM-CSF が, エストロゲン投与により卵巣摘出前値までに低下することが報告されている<sup>5)6)</sup>. これらの局所因子は, 骨吸収を促進する因子であり, 閉経直後の骨吸収亢進状態の際に作用していると考えられている.

これらはいずれも in vitro での結果であるが, Takano-Yamamoto ら<sup>7)</sup> は卵巣摘出ラットの大腿骨に微量のエ

ストロゲンを注入し, 血中のエストロゲン濃度に変化を与えずに, 局所の骨吸収抑制, 骨形成促進を認めている.

このように in vivo においてもエストロゲンは直接作用することが明らかにされている.

### 2. エストロゲンの骨に対する間接作用

エストロゲンの低下により種々の骨代謝調節因子が変化することが知られている. エストロゲンは消化管粘膜中の  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  レセプター量を一部支配しており, エストロゲンの欠乏によりこのレセプター量が減少し, 消化管からのカルシウム吸収は低下する. このことが長期間続くことにより, 血中カルシウムの低下傾向を招来し, 二次性的な上皮小体機能亢進状態を惹起することの一つの原因となる. このことは PTH が閉経直後はしばらくの間低下しているが, のちに徐々に増加していく<sup>8)</sup> ことと関連しているものと思われる.

カルシトニン<sup>9)</sup>は破骨細胞による骨吸収を抑制するホルモンであるが, エストロゲンの低下により血中濃度に明らかな変化は認められないが, エストロゲン投与により, 血中カルシウム値に対する反応性が改善し, 血中カルシトニン値も上昇することが報告されている<sup>9)</sup>.

## II. 加 齢 と 骨

閉経によるエストロゲンの欠乏を経過したのち, 骨に

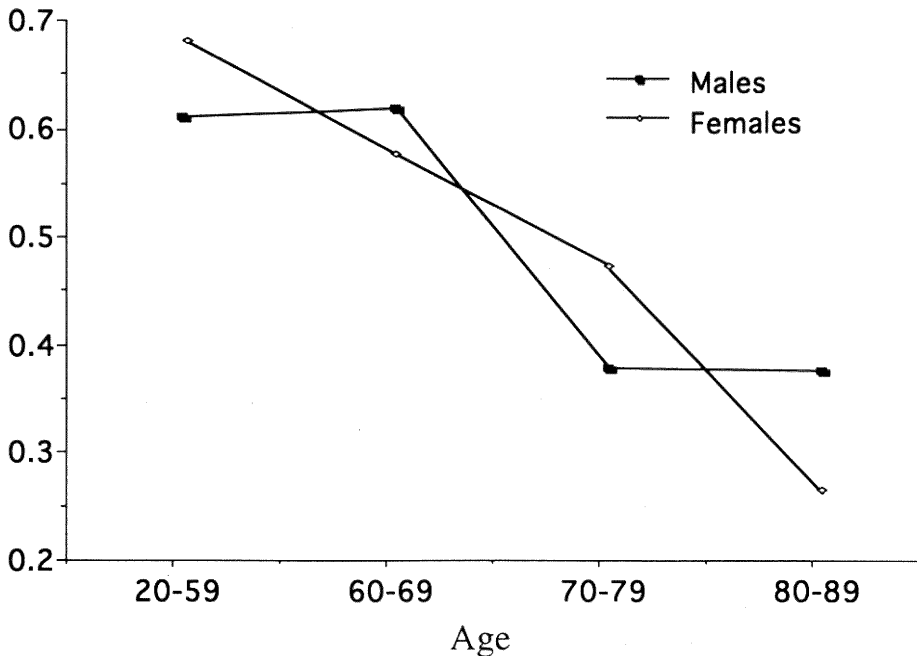


図1 各年代における腸管からの時間当りのカルシウム吸収分画の変化<sup>10)</sup>.

は加齢による種々の変化が生じる。すなわち老人性の骨粗鬆化が起こる。

### 1. 加齢による腸管からのカルシウム吸収の変化

Bullamore ら<sup>10)</sup> は、20～95歳の男性75名および女性115名についてアイソトープでレベリングしたカルシウムを用い、年代別の腸管からの吸収率を測定した。その結果、男女ともに経年的に吸収率は低下傾向を示し、特に70歳代以降の低下が顕著であった(図1)。

Gallagher ら<sup>11)</sup> も同様な測定を行い、94例の健常者において年齢とカルシウムの吸収率が負の相関を示すことを報告した。彼らは52例の未治療の閉経後骨粗鬆症の女性についても測定した結果、健常者に比し有意に吸収率が低下していることを示した(図2)。彼らは老人と骨粗鬆症患者において血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が、若年者に比し有意に低下していることを示し(図3)、これが腸管からのカルシウム吸収の低下を惹起しているとし

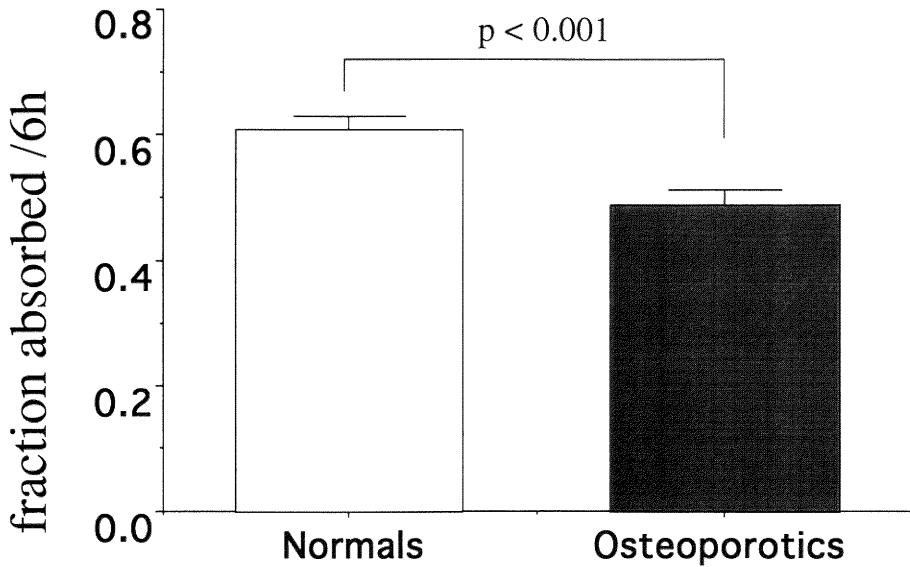


図2 健常人と未治療の閉経後骨粗鬆症患者における腸管からのカルシウム吸収率の比較<sup>11)</sup>。

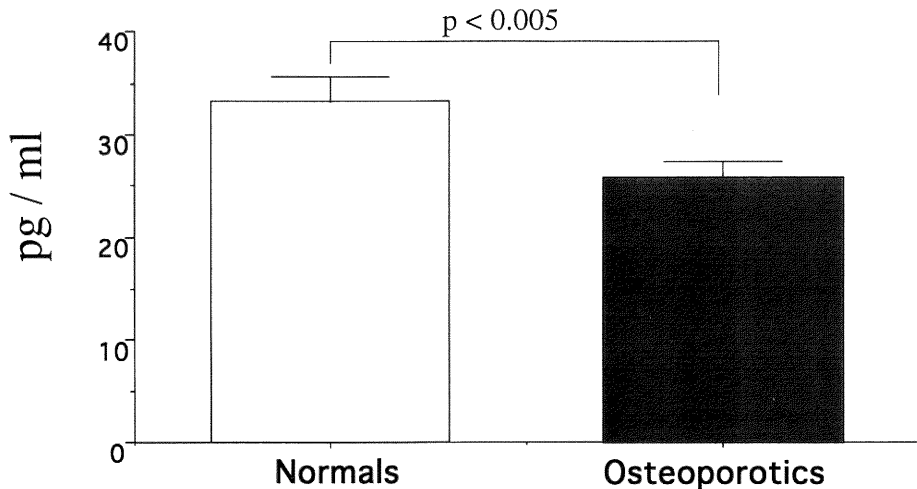


図3 健常人と閉経後骨粗鬆症患者における血清  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の比較<sup>11)</sup>。

た。このような骨粗鬆症患者に少量 ( $0.4 \mu\text{g}/\text{day}$ ) の  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を1週間投与することにより、腸管からのカルシウム吸収が増加することを同時に報告している。

このように加齢による腸管からのカルシウム吸収の低下は、血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の低下に起因していると考えられるが、このようなビタミンDの代謝異常はどのような機序で生じるのだろうか。

## 2. 加齢とビタミンD代謝

加齢とともに腎における  $1\alpha$  hydroxylase の活性が低下する<sup>12)</sup>。この酵素は肝で合成された  $25\text{HD}_3$  を腎で  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  へ変換する。したがって最終活性型である  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の産生が低下し、前述したような腸管からのカルシウム吸収の低下が生じる。

Slovik ら<sup>13)</sup> は6名の健常若年ボランティア(平均29歳)と5名の骨粗鬆症患者(平均58歳)について、合成ヒト PTH1-34 を24時間静注し、血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の変化を観察した。静注前の血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  に両者間には差がなかったが、静注後健常若年ボランティアでは、血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が上昇したのに対して、骨粗鬆症患者では有意の変化を示さなかった(図4)。PTH は腎に作用し、 $1\alpha$  hydroxylase の酵素活性を高め、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の産生を増やす。この反応系における  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の産生低下は、この酵素活性の低下を示唆しており、老人にみられるカルシウム摂取の低下に対し、PTH を介した  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の産生

による腸管からのカルシウム吸収の促進という一種のフィードバック機構が働かないことを示している。

## 3. 加齢と PTH

前述したように、加齢とともに血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は低下する傾向にあり、食事からのカルシウム摂取不足と相まって、腸管からのカルシウム吸収は低下する。このために血中カルシウム値は低下傾向(正常範囲内での)となり、続発性の上皮小体機能亢進状態となり、PTH の分泌が促進される。深瀬ら<sup>14)</sup> は高齢者において血中 M-PTH が上昇傾向にあることを示している。

## 4. 加齢と身体活動

加齢とともに運動量が低下する。筋肉の収縮や重力に抗して起立したり、歩行することは骨量の維持に必要な要素であることは、無数の報告があり、本稿では割愛する。また身体活動の低下は、屋外での活動の低下につながり、日光からの紫外線に曝される機会が低下する。このことがビタミンD産生の低下を助長する。

## III. 退行期骨粗鬆症発症の機構

以上述べた事項をまとめて、退行期骨粗鬆症の発症の機構を図5に示す。閉経直後の骨吸収優位の高回転骨から次第に、骨形成と骨吸収の低下を示す低回転骨となり、いわゆる establish した骨粗鬆症となる。このような状態では、骨量の低下とともに臨床上問題となる大腿骨頸部骨折を惹起する可能性が高くなる。

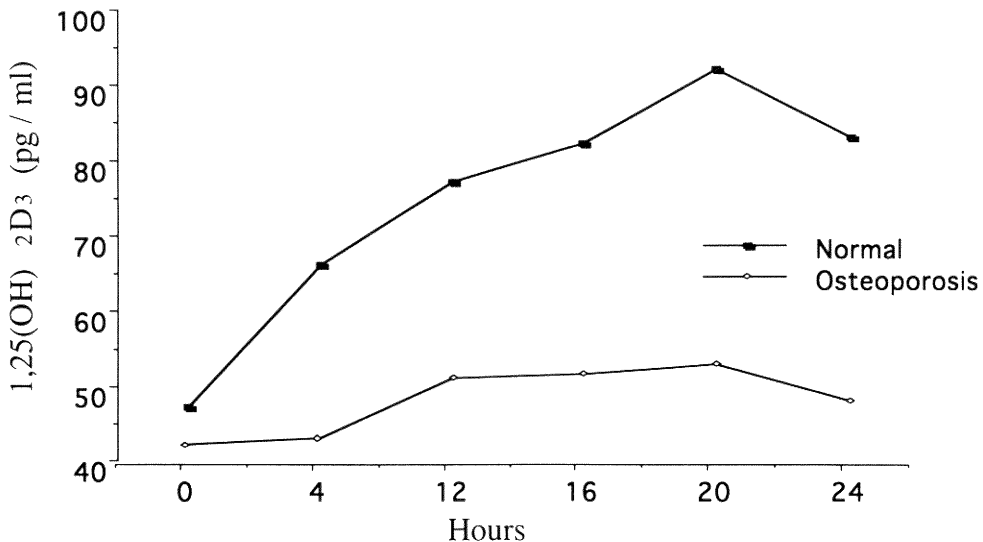


図4 健常人と骨粗鬆症患者における hPTH (1-34) 静注後の血清  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  レベルの変化<sup>13)</sup>。

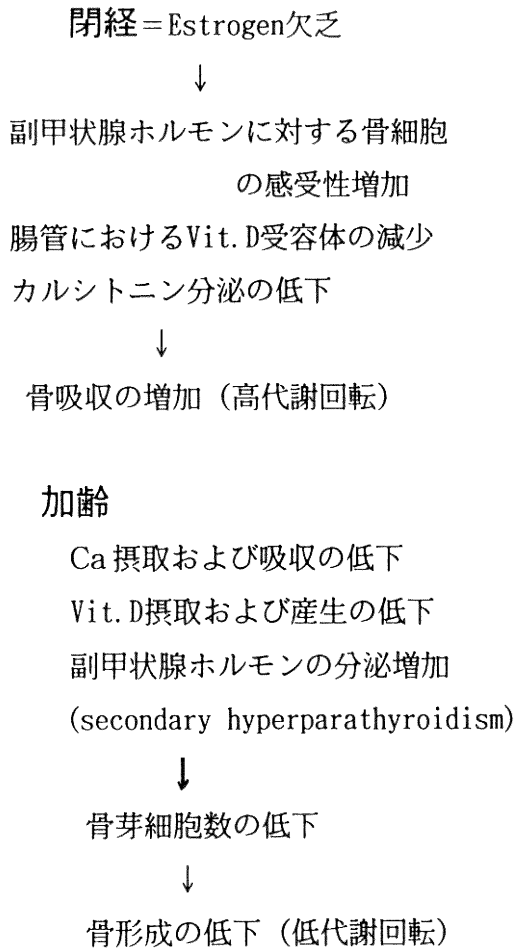


図 5 更年期骨粗鬆症の発生機構。

しかし個々の症例において、この機構のどの時期に相当するかを短期間で判断することは、種々の生化学的なパラメーターを駆使しても、困難な場合が予測される。このような場合は一定期間（少なくとも 1 リモデリング時間の経過する 6 カ月以上）観察し、その推移をもって判断することも必要である。また薬剤を投与し、その反応をみることも判断の助けになる。

### おわりに

骨量の減少で、骨折のリスクが高まることは認められた事実であるが、同じ骨量でも骨折する骨と骨折しない骨があることも事実ではある。ヒトは骨格の成長を遂げると、生理的に骨量が減少することは避けられない。しかしたとえ骨量が低下しても、骨折のリスクに曝されな

い骨を獲得することが、今後の骨粗鬆症研究の大きな課題と思われる。

### 参考文献

- 1) 井上哲郎： 発生頻度と年次的変化，オステオポロシス—診断と治療—，藤田拓男編，p 33~36，ライフサイエンス出版，東京，1992。
- 2) Komm, B.S., Terpening, C.M., Bentz, D.J., Graeme, K.A., Gallegos, A., Korc, M., Greene, G.L., O'Malley, B.W. and Haussler M.R.: Estrogen binding receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells, *Science*, **241**: 81~84, 1988.
- 3) Eriksen, E.F., Colvard, D.S., Berg, N.J., Graham, M.L., Mann, K.G., Spelsberg, T.C. and Riggs, B.L.: Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells., *Science*, **241**: 84~86, 1988.
- 4) Oursler, M.J., Osoby, P., Pyfferoen, J., Riggs, B.L. and Spelsberg, T.C.: Avian osteocalcins as estrogen target cells., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 6613~6617, 1991.
- 5) Pacifici, R., Rifas, L., McCracken, R., Vered, I., McMurtry, C., Avioli, L.V. and Peck, W.A.: Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 2398~2402, 1989.
- 6) Pacifici, R., Brown, C., Puscheck, E., Friedrich, E., Slatopolsky, E., Maggio, D., McCracken, R. and Avioli, L.V.: Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 5134~5138, 1991.
- 7) Takano-Yamamoto, T. and Rodan, G.A.: Direct effect of 17 $\beta$ -estradiol on trabecular bone in ovariectomized rats., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **87**: 2172~2176, 1990.
- 8) Gallagher, J.C.: The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Mineral*, **9**: 215~227, 1990.
- 9) Agnusdei, D., Civitelli, R., Campoleare, A. and Gennari, C.: Calcitonin and estrogens., *J. Endocrinol. Invest.*, **13**: 625~630, 1990.
- 10) Bullamore, J.R., Gallagher, J.C., Wilkinson,

- R., Nordin, B.E.C. and Marshall D.H.: Effect of age on calcium absorption., *Lancet*, **12**: 535~537, 1970.
- 11) Gallagher, J.C., Riggs, B.L., Eisman, J., Hamstra, A., Arnaud, S.B. and Deluca, H.F.: Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients., *J. Clin. Invest.*, **64**: 729~736, 1979.
- 12) DeLuca, H.F.: Osteoporosis and the metabolites of vitamin D., *Metabolism*, **39**: 3~9, 1990.
- 13) Slovik, D.M., Adams, J.S., Neer, R.M., Holick, M.F. and Potts Jr, J.T.: Deficient production of 1, 25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients., *N. Eng. J. Med.*, **305**: 372~374, 1981.
- 14) 深瀬正晃, 藤田拓男ほか: 高感度 PTH 測定法による健常者の血中 PTH 動態と各種疾患の病態解析., *日内分泌会誌*, **65**: 807~827, 1989.

司会 それではディスカッションをしたいと思います。どなたかご質問ございますでしょうか。それでは第二席の第二病理の内藤教授で、大理石病のモデルマウス (*op/op*) を用いた破骨細胞の分化機序の検討, 宜しくお願います。

## 2) 大理石病モデルマウス (*op/op*) を用いた破骨細胞の分化機序の検討

新潟大学医学部病理学第二講座

内藤 眞

### Differentiation of Osteoclasts in Osteopetrotic (*op*) Mutant Mice Lacking Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF/CSF-1) Activity

Makoto NAITO

*Second Department of Pathology,  
Niigata University School of Medicine*

Ultrastructural and cytochemical features of osteoclasts of mice homozygous for the osteopetrosis (*op/op*) mutation were studied. The mutant mice are characterized by the prominent osteosclerosis and defective differentiation of osteoclasts, monocytes, and tissue macrophages due to a lack of functional macrophage colony-stimulating factor (M-CSF/CSF-1) activity. In *op/op* mice, osteoclasts were markedly reduced and showed poorly developed ruffled borders. Daily administration of M-CSF induced the development and ultrastructural differentiation of osteoclasts, followed by the resorption of bones. These results indicate that the differentiation and proliferation of osteoclasts are mediated by M-CSF.

Key words: osteoclasts, macrophages, osteopetrotic mice, M-CSF (CSF-1)

破骨細胞, マクロファージ, 大理石病マウス, マクロファージコロニー刺激因子

Reprint requests to: Makoto NAITO,  
Second Department of Pathology,  
Niigata University School of  
Medicine, Asahimachi-dori 1,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部病理学第二講座

内藤 眞