

4) 女性 SLE 患者における長期ステロイド服用と 骨粗鬆症に関する検討

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授)

黒田 毅・長谷川 尚
渡辺 武・岡田 雅美
中野 正明・荒川 正昭

A Study of Osteoporosis of the Female SLE Patients Under Long-Term Steroid Treatment

Takeshi KURODA, Hisashi HASEGAWA, Takeshi WATANABE,
Masami OKADA, Masaaki NAKANO and Masaaki ARAKAWA

*Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)*

Osteoporosis is now recognized as one of the major problems of female SLE patients. We measured bone mineral density (BMD) in 54 female SLE patients using dual energy X-ray absorptiometry, and studied the relationship between BMD and clinical parameters or steroid and vitamin D treatment.

There was an inverted relation between patient's age and BMD. BMD decreased remarkably in the age of forties and fifties. In the series study of BMD, both patients treated with vitamin D metabolites (group A) and those of untreated (group B) revealed no difference between initial and last BMD. The initial BMD of group A was significantly lower than that of group B. It means that vitamin D metabolites were administered in patient showing lower DEXA.

No remarkable difference were detected in serum biochemical parameters, creatinine clearance and urinary findings between two groups. BMD was not different between both nephrotic and non-nephrotic patients or between those with or without aseptic necrosis of femoral head.

Further prospective controlled studies should be performed to confirm the efficiency of vitamin D metabolites.

Key words: SLE, Steroid, DEXA, Vitamin D

全身性エリテマトーデス, ステロイド, 二重エネルギーX線吸収法, ビタミンD

Reprint requests to: Takeshi KURODA,
Department of Medicine (II), Niigata
University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室

黒田 毅

はじめに

骨粗鬆症は、加齢と共に骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が優位になったため、また骨の微細構造の変化により、骨の強度が低下し、骨量の減少が起こり、骨折が起こり易くなる病態である。近年、わが国の平均寿命の伸びは著しく、高齢者の増加に伴って、骨粗鬆症が社会的にも、医学的にも注目されている。ことに女性の場合には、閉経や卵巣摘除などにより、骨量の減少は急速に起こること¹⁾、また、クッシング症候群、甲状腺疾患などの全身疾患、自己免疫疾患、特に膠原病における副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）の長期使用患者による²⁾、脊椎の変形や圧迫骨折等が増加していることが、日常診療において大きな問題となっている。

今回私達は、膠原病症例について、ステロイドの使用状況の調査と dual energy X-ray absorptiometry³⁾（以下 DEXA と略す）を用いた骨塩定量を行い、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は、当科外来通院中および入院中の全身性エリテマトーデス（SLE）患者54例である。年齢は22歳から69歳、平均38.8歳で、女性のみを対象とした。骨塩定量は HOLOGIC QDR 1000 を用いて DEXA にて計測し、これをステロイド薬使用量、血清生化学検査、ビタミンD製剤（ビタミンD）使用歴などの関係について、retrospective に検討した。甲状腺疾患、糖尿病、腎不全

などの合併症は除外し、可能な限り腰椎2方向の X-P 撮影を行い、圧迫骨折、椎間板の変形、靱帯骨化、大動脈壁の石灰化などは除外した。統計学的処理は、Student t 検定を用いた。

結 果

1) 年齢別の骨密度分布（図 1）

ステロイド服用者54例全例について、年齢別に、骨密度の分布を調べた。DEXA の値と年齢との間には有意の負の相関がみられ、加齢により骨密度の低下が認められた。とくに40代後半から50才代前半に、著しく低下した症例が多くみられた。なお20才代で、著しい低下がみられた症例が、数例みられたが、その多くは小児期発症例で、罹病期間が比較的長く、ステロイドの大量使用例であった。

2) ステロイド総使用量と骨密度（図 2）

次に、ステロイド総使用量と骨密度の関係を検討したが、両者の間に有意な相関は認めなかった。しかし、個々の症例については低下する例もあり、背景因子の影響が重要であると考えられた。

3) ビタミンD非使用群の骨密度の比較（図 3）

次に、2回以上 DEXA により骨塩量を測定したビタミンD非使用者14例について6ヵ月から34ヵ月、平均24ヵ月の間観察し、その前後における骨密度を検討した。前値に比べて後値の低下傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。14例中3例で数値の上昇を認めた。この3例のうち1例は、食事内容の調査により、牛乳摂取

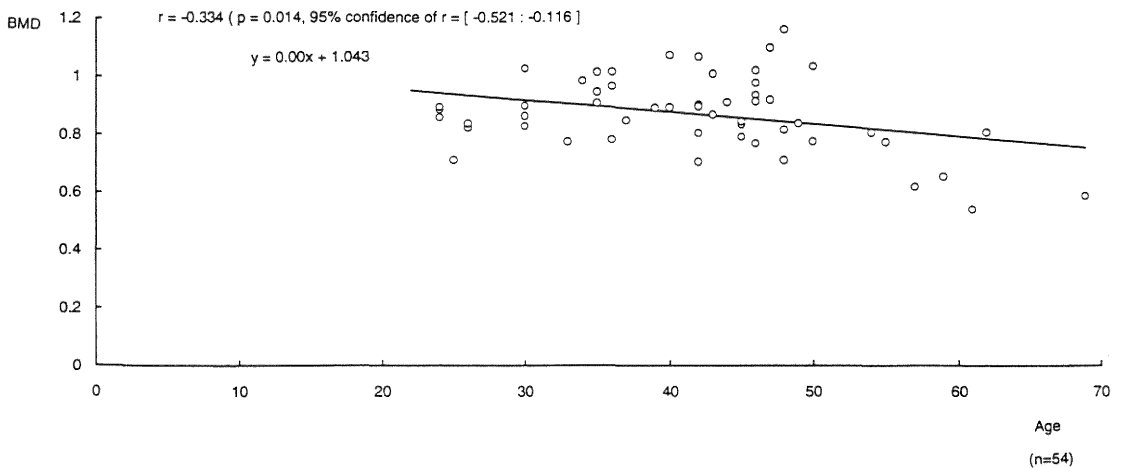


図 1 年齢と骨密度との関係

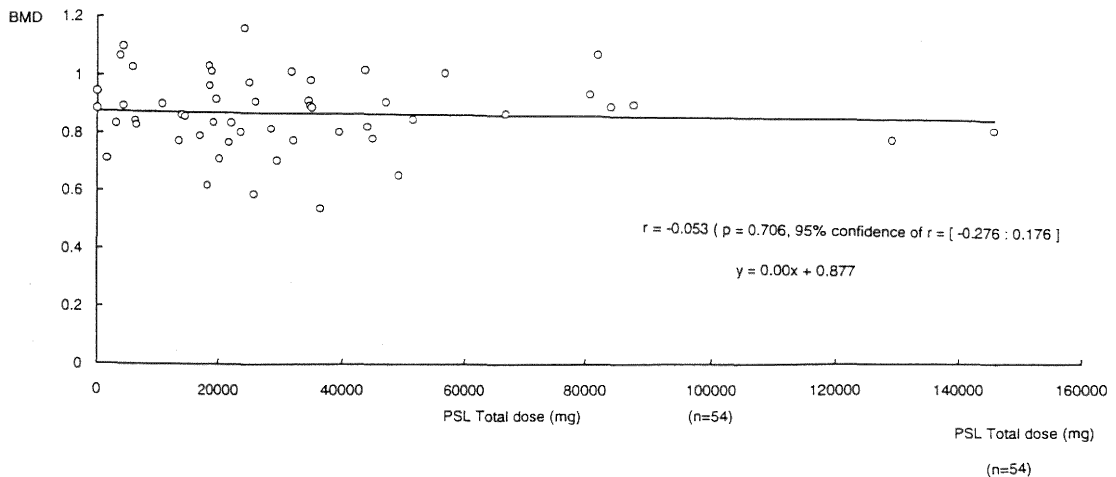


図2 ステロイド（プレドニゾン換算）総使用量と骨密度との関係

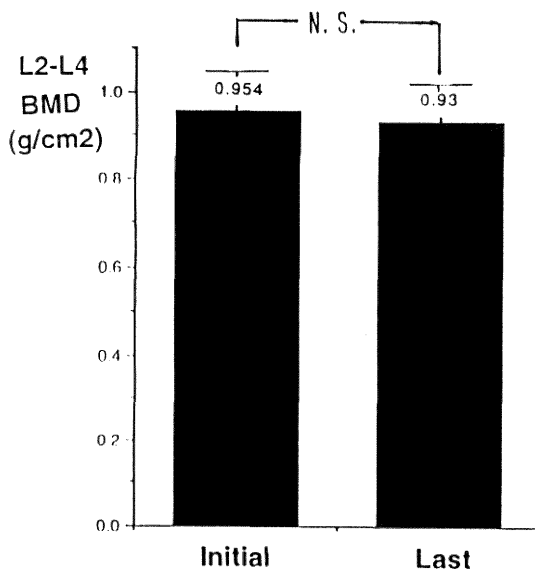


図3 ビタミンD非使用群の骨密度の比較

量が 600 ml/日以上であり、魚等の小骨も好んで摂取しており、Ca 摂取量の多いことがわかった。

4) ビタミンD使用群の骨密度の比較 (図4)

ビタミンD使用群7例についても、9カ月から30カ月、平均22カ月の間観察し、同様に前後の骨密度を比較した。しかし両者の間には有意差は認められなかった。ビタミンD製剤の使用量は、アルファカルシドール（アルファロール[®]）およびカルシトリオール（ロカルトロール[®]）と

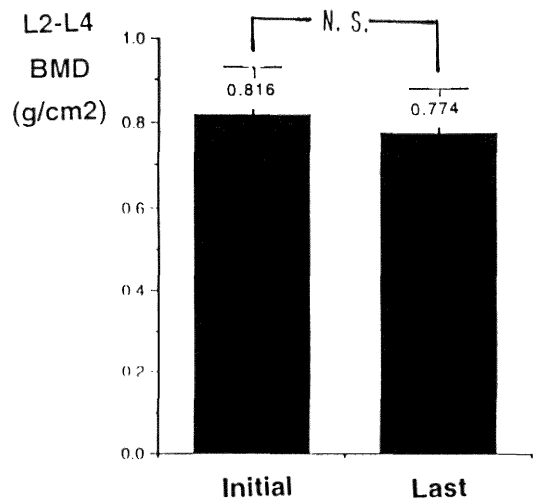


図4 ビタミンD使用群の骨密度の比較

も、一日 0.5 μg 以上が7名中6名に使用されていた。

5) ビタミンD使用群と非使用群の初回骨密度 (図5)

初回測定の前骨密度は、ビタミンD使用群が、非使用群と比較して、有意に低下していた。この結果は、ビタミンDが骨密度低下例に使用されていることが反映されているためと思われた。両群間の骨密度測定時の平均年齢は、ビタミンD非使用群が39.3歳、使用群が38.9歳で、有意差を認めなかった。

6) ビタミンDと血清生化学検査値 (表 1)

全例について、血清の総蛋白、アルブミン、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、Na、K、Cl、Ca、P、アルカリフォスファターゼを測定し、尿検査を施行した。これらの値は、ビタミンD使用群14例と非使用群39例の間で有意差はなかった。

両群の腎機能をみると、骨密度測定時のクレアチニンクリアランスは、ビタミンD使用群が平均 85.3 ml/min、非使用群が 97.6 ml/min で、使用群が軽度低下傾向を示したが、有意差はなかった。

7) ネフローゼ症候群と骨密度 (表 2)

次に、ネフローゼ症候群の既往のある症例10例と、それ以外のループス腎炎44例について、検討を行った。表 2 の如く、ネフローゼ症候群の既往のある群とない群では、平均年齢、骨密度、Ca、クレアチニンクリアランスに有意差は認めなかった。

8) 大腿骨頭壊死と骨密度 (図 6)

大腿骨頭壊死を認めた10例と認めない44例を比較したが、骨密度はそれぞれ平均 0.879 と 0.868 で、両群間に有意差を認めなかった。

考 案

骨粗鬆症の発症機序には、年齢、閉経、低カルシウム食、喫煙、飲酒、運動不足、糖尿病、甲状腺疾患など、種々の危険因子が考えられている⁴⁾。今回の検討では、これらの諸因子を除いて検討を行ったが、十分な除去は

表 1 ビタミンD使用と血液生化学データ、腎機能検査との関係

	ビタミンD (+)	ビタミンD (-)
年齢	38.8±14.6	39.8±9.1
TP (g/dl)	6.91±0.80	6.77±0.56
Alb (g/dl)	4.41±0.57	4.25±0.64
BUN (mg/dl)	17.25±5.27	15.40±4.60
Cr (mg/dl)	0.61±0.11	0.59±0.09
Na (mEq/l)	143.00±2.48	143.50±2.02
K (mEq/l)	4.14±0.42	4.03±0.43
Cl (mEq/l)	106.27±3.01	106.75±1.06
Ca (mg/dl)	9.15±0.47	8.85±0.46
P (mg/dl)	3.96±1.65	3.38±1.00
ALP (IU/l)	152.0±56.6	119.0±43.9
Ccr (ml/min)	85.3±34.3	97.6±33.8

表 2 ネフローゼ症候群と骨密度との関係

	ネフローゼ症候群(+)	ネフローゼ症候群(-)
症例数	10例	44例
年齢 (歳)	39.2±11.2	36.1±7.5
BMD (g/cm ²)	0.84±0.13	0.89±0.08
Ca (mg/dl)	8.9±0.5	8.5±0.8
Ccr (ml/min)	92±34	89±26

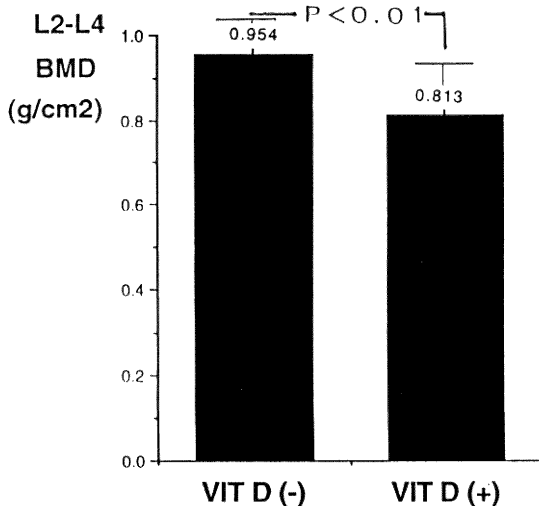


図 5 ビタミンD使用群と非使用群の初回骨密度

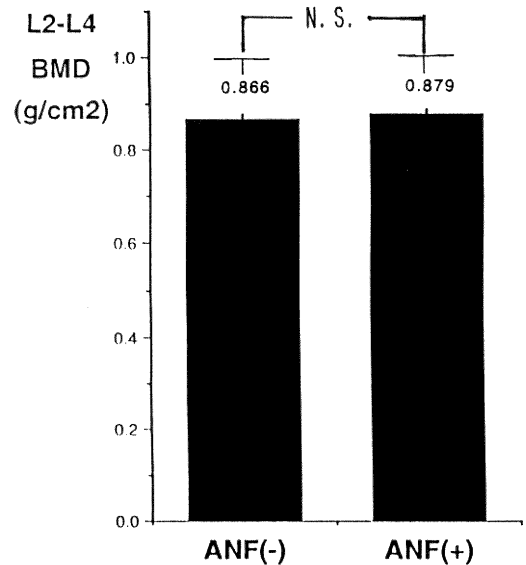


図 6 大腿骨頭壊死と骨密度との関係

困難であった。

年齢と骨密度との関係において、40才代から50才代にかけて、骨密度のばらつきを認めたが、これは閉経によりエストロゲンの低下が影響していると考えられた。エストロゲンは、骨の副甲状腺ホルモン（PTH）に対する感受性を抑制する作用があるので、閉経に伴うエストロゲンの低下による、骨の PTH に対する感受性が亢進し、骨吸収が亢進する可能性が指摘されている⁵⁾。

ステロイドの使用総量と骨密度との間には、一定の傾向を認めなかったが、初回の骨密度の値が個々の症例により大きく分散しているため思われた。症例により、骨密度が著しく低下した症例もあり、個々の症例について十分な観察が必要であると思われた。

またビタミンD非使用群では、経過とともに骨密度の低下傾向を認めたが、14名中3名に上昇を認め、この3名はいずれも40才代女性であり、ステロイドの長期服用にも拘らず、骨密度が保たれていた。これらの症例のなかには、牛乳や小魚等の大量摂取者も存在し、食事、生活習慣等背景の検討も必要であると思われた。

平成2年の国民栄養調査の結果をみると、Ca 摂取量は充分でなく、およそ70%の人が所要量に到達していない⁶⁾。すなわち、日本人は努めてカルシウムの摂取を心がける必要があると思われた。

ビタミンD使用群において、初回と最後の骨密度を比較すると、前後の測定結果に統計学的有意差は認めなかった。骨密度低下例で、ビタミンDが使用されている結果より、ビタミンDは骨密度低下例の進展防止に有用であると考えられた。

ビタミンD使用量は、アルファカルシドール、カルシトリオールとも、0.5 μg /日以上以上の量が7名中6名に使用されていた。また、副作用は、薬疹が1名、尿路結石が1名に認められたのみで、血清検査でも、ビタミンD服用群で、カルシウムが正常範囲内で高値の傾向があったが、腎機能に対する影響などは認められなかった。以上より、ビタミンDのステロイドによる骨粗鬆症に対する有用性が示唆された。

骨粗鬆症に対するビタミンDの効果に関する報告は多いが、ビタミンDは1日量 0.5 μg 未満、また 1 μg 以上を使用しても、短期間の使用では無効と判定される報告が多かった。最近、Tilyard らは、3年間のカルシトリオール服用結果を報告したが、長期の使用によって著しい副作用は認められず、骨折率の有意な低下をもたらすことが、初めて明らかにされた⁷⁾。

SLE 患者では、殆ど全ての症例にステロイドが使用

され、骨粗鬆症の high risk 群と考えられるが、今後は飲酒や喫煙の制限などの生活習慣の変更、カルシウムの摂取努力、それにビタミンDの併用により、骨粗鬆症の発症予防の可能性が考えられた。今後は、より多くの症例について、controlled prospective study を行い、長期間の追跡、さらに骨粗鬆症に影響する種々の因子より詳細に解析することが必要であると考えられた。

結 語

- 1) 女性 SLE 患者54名について、DEXA を用いて骨密度を測定し、ステロイドの影響、血液生化学データやビタミンD使用歴などとの関係を検討した。
- 2) 加齢により骨密度の低下が見られ、特に40才代後半から50才代前半に大きく低下していた。
- 3) ビタミンDは、骨密度の低下した症例に用いられる傾向にあったが、この服用はステロイドによる骨粗鬆症の予防に有効であると思われた。
- 4) 生活習慣の変更、カルシウムの摂取努力、ビタミンDの併用などにより、骨粗鬆症の発症を予防できる可能性が考えられた。

参 考 文 献

- 1) Kanders, B., Dampster, D.W. and Lindsay, R.: Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res*, 3: 145~149, 1988.
- 2) 岡野一年: 内分泌異常による骨粗鬆症, 医学のあゆみ, 152: 307~311, 1990.
- 3) 山崎 薫, 串田一博, 藤原敏弘, 岡本庄造, 金洪海, 谷口正和, 大村亮宏, 勝野 浩, 井上哲郎: 骨塩定量法 Dual energy X-ray absorptiometry (DXA). 整形外科, 43: 1027~1032, 1992.
- 4) Consensus Report of Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis, Sponcered by National Osteoporosis Foundation, NIH/NIAMSD, European Fundaion for Osteoporosis and Bone Disease. Copenhagen, 1990, 19~20.
- 5) Komm, B.S., Terpening C.M. and Benz, D.J.: Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-Like Osteosarcoma Cells. *Science*, 241: 81~83, 1988.
- 6) 厚生省: 国民栄養の現状 (平成2年国民栄養調査成績). 第一出版, 東京, 1992.

- 7) Tilyard, M.W., Spears, G.F.S., Com, P., Thomson, J. and Dovey, S.: Treatment of post menopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. New Engl J Med, **362**: 357~362, 1992.

司会 どうもありがとうございました。ただ今のご発表に関して何かご質問はありませんか。膠原病患者の長期ステロイド服用させざる得ないという患者さんがいるわけですが、ご発表になったのは SLE ですか。

黒田 全例が SLE です。男性の SLE もありましたが、骨密度の高い方が多かったと思います。男性の場合は臨床上そのようなことは問題にならないと思います。

司会 そうしますと、この投与の量をですね、1日量とそれから累積量、そのような2つのファクターで骨密度の減少以外に年齢が関わるのでしょうか。

黒田 この1日量ですが、当科では SLE の治療に關しまして大きく2つずつに分かれておりまして、1群としてはまず、60 mg からはじめまして、50 mg 4週間投与し、40 mg に減量する群と 40 mg からはじめまして 5 mg ずつ下げる群があり、そこで効果が現れなければステロイドパルス療法等絡ませるといったことになっていますので、1日当りの計算は出来ませんが、評価するには難しいと思います。

司会 もし、圧迫骨折などを経験なされているのなら、

いつごろ治療開始から起こるのでしょうか。最近では骨折の経験はおありではありませんか。

黒田 かなり頻度としてはあります。実のところ、骨のフォローアップを行いますと安定期に入った状態で治療開始時活動性の高い患者さんや、若年発症例に多い印象があります。

司会 ほかにございますか。

中野 共同研究者として先生のご質問にご返答したいと思いますが、いつ頃から圧迫骨折が出てくるのかということなのですが、かなり高齢の方ですと初回治療で入院しているうちに、もう既に出ていることもありますし、若い方ですと何回か再燃して4~5年とか割と若いうちに出てくる方も経験しております。また先ほどの質問とも関連しますが、今回は相当用量とか duration とか色々検討したのですが、はっきりした考えがなかったのですが、ご存じの通り SLE はいろいろな年代で発症しますが、40代とか30代とかあるいは10代の所にピークがありまして、そのようなところにかなり濃厚な治療が得られるということで、治療の濃厚度とかあるいは再燃の仕方とかそのようなもので検討する必要があると今回感じました。

司会 ありがとうございました。そのほかどなたかございますか。では、手術部の田宮先生お願い致します。胃切除後の骨病変の診断上の問題点です。