

骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの治療経験

研究協力者 鶴田文男1)、松山敏勝1)

分担研究者 佐々木鉄人2)

1)札幌肢体不自由児総合療育センター、整形外科

2)北海道立心身障害者総合相談所所長

要旨 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート療法は欧米を中心に普及してきたが、本邦での報告は少ない。今回、骨形成不全症の4症例に対して外科的治療とビスフォスフォネートによる薬物療法の併用を試み、血液生化学的、X線学的、DXAによる骨塩量の分布等から評価した。大腿骨の皮質骨幅は増大した。全身の骨塩量の増加が認められた。3例において血中ALPおよび血中Caは不変であり、2例においては尿中Caの排泄低下を確認できた。一方、薬物投与によって問題になるような副作用は起きなかった。今回の治療経験からも、ビスフォスフォネート療法は骨形成不全症の有力な治療手段として期待がもてる。

緒言

骨形成不全症(OGI)は、骨量減少、頻回な骨折、そしてそれに伴う骨の弯曲変形や偽関節を特徴とするI型コラーゲン遺伝子の異常である。近年、OGIの遺伝子変異がわかり、病度との相関や、その病態の解析は目覚ましい。しかし、疾患に対する治療に関しては、弯曲に対する矯正骨切り術と髄内釘固定による外科的治療は荷重骨再建に有効性を認めるものの、易骨折性そのものの改善を期待する治療はいまだ確立した治療法がないのが現状である。近年、骨吸収抑制剤としてのビスフォスフォネートによるOGIに対する良好な骨量改善の報告がされるようになってきた(1'8)。1997年より、われわれもOGIの4症例に対して、矯正骨切り術とBailey-Dubow rodによる外科的治療と合わせてビスフォスフォネートによる薬物治療を行い、良好な骨量の改善と長管骨横径増大を経験している。今回、われわれのビスフォスフォネート治療のプロトコール、血液生化学的特徴、およびX線評価を中心に文献的考察とDXA法による骨塩量、体組成への効果を加えて報告する。

対象および方法

対象は、骨形成不全の4例で、表1に示すとおりである。

表1:症例の内訳

症例1 Si11encc IA型 3歳6ヵ月一男児

症例2 Si11ence IA型 4歳3ヵ月一女児

症例3 Si11ence III型 12歳一女児

症例4 Si11ence IA型 7歳5ヵ月一男児

われわれが使用したビスフォスフォネートは、パミドロネート(商品名アレディア)である。パミドロネートの使用量は、1mg/kgの投与量を月1回静脈内投与し、6ヵ月間継続投与した。投与終了後の6ヵ月間はパミドロネートを投与せず、1年間で6mg/kgを投与した。初回投与開始後1年経過したのち、2回目の投与を開始した。調査項目は、1.X線での大腿骨皮質骨の幅、2.Dual energy X-ray absorptiometry(以下、DXA)による骨塩量(以下、BMD)、3.生化学検査データ、4.副作用などである。大腿骨皮質骨の幅の計測方法は、大腿骨正面X線像で大腿骨最狭部の皮質骨の幅を内側および外側で計測した。骨塩量の評価は、QDR4500(Hologic,Waltham,MA,USA)を使用し、頭部、体幹、上肢骨、下肢骨、および全身骨のBMDを計測した。生化学検査データは、血中アルカリフォスファターゼ(以下、血中ALP)、血中カルシウム濃度(以下、血中Ca)を計測した。また、症例3と症例4では、尿中カルシウム濃度(以下、尿中Ca)、尿中デオキシピリジノリン(以下、尿中Dpd)の計測も行っ

た。症例4に関しては、さらに血中のカルシトニン、オステオカルシン、およびビタミンDなどの濃度も計測した。

結果

1. 大腿骨皮質骨の幅

4例8部位の評価では、表2に示すように内側および外側の幅とも、ビスフォスフォネート投与前に比べ、投与後では明らかに増加しており、皮質骨の幅は平均70.6%増加していた。

2. DXAによるBMD

頭部のBMDは、症例2を除く全ての症例で投与前に比べ、明らかにBMDが増加し、平均10%の増加を認めた(図1-A)。脊椎を含む体幹のBMDは、症例4を除く全ての症例で増加し、平均10.1%の増加の増加を認めた(図1-B)。上肢のBMDは全例で、ビスフォスフォネート投与後増加し、平均10.7%の増加を認めた(図1-C)。下肢のBMDは、症例1を除く全ての症例で増加し、平均8.5%の増加を認めた(図1-D)。全身の骨のBMDは、全ての症例で増加しており、平均9.3%の増加を認めた(図1-E)。

3. 生化学検査

(1) 血中ALP

症例1では、ビスフォスフォネート投与前値579IU/l、投与開始後6ヵ月値533IU/lと投与期間中に軽度の増加傾向を認めるも、大きな変動を認めていなかった。症例2では、ビスフォスフォネート投与前値1163IU/l、投与開始後6ヵ月値1394IU/lと投与期間中に軽度の増加傾向を認めた。症例3では、ビスフォスフォネート投与前値949IU/l、投与開始後6ヵ月値866IU/lと大きな変動を認めていなかった。症例4では、ビスフォスフォネート投与前値637IU/l、投与開始後6ヵ月値397IU/lであるが、投与期間中大きな変動を認めていなかった。したがって、4例中3例で血中ALPは、投与前値と比べ投与開始後6ヵ月値の変動を認めていない(図2)。

(2) 血中Ca

図3に示すように、症例1,2、および3では、ビスフォスフォネート投与前および投与後において、血中Caは変動してなかった。症例4では、ビスフォスフォネート投与前

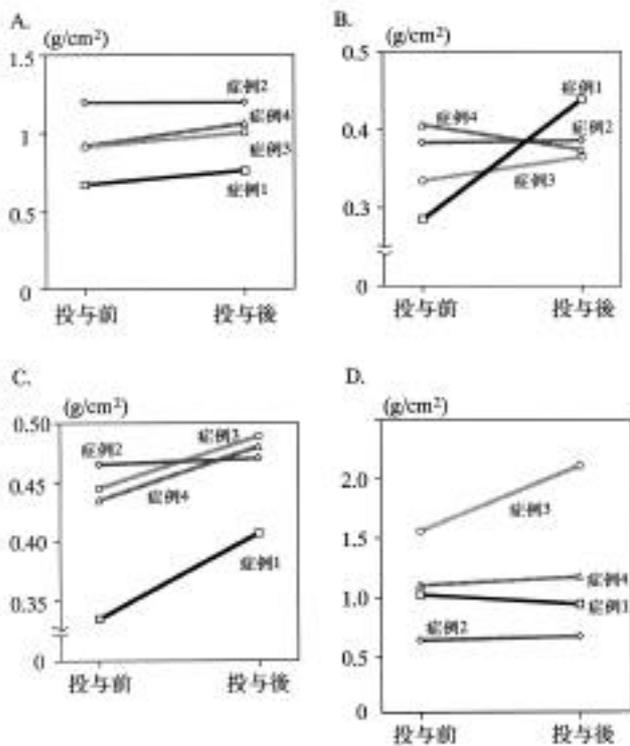


図1: ビスフォスフォネート投与前後の各部位のBMD
A. 頭部、B. 体幹、C. 上肢、D. 下肢

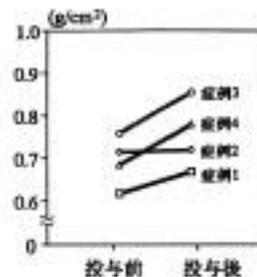


図2: ビスフォスフォネート投与前後の全身のBMD。

表2: ビスフォスフォネート投与前後の大腿骨皮質骨の幅 (単位: mm)

	右				左			
	内側		外側		内側		外側	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
症例1	2.0	3.0	2.0	3.0	2.0	3.0	2.0	3.0
症例2	2.5	2.5	3.0	3.0	2.5	2.5	3.0	3.0
症例3	3.5	4.5	4.0	4.0	3.8	4.0	4.5	4.5
症例4	0.8	2.0	0.7	2.5	0.8	2.0	0.8	4.0

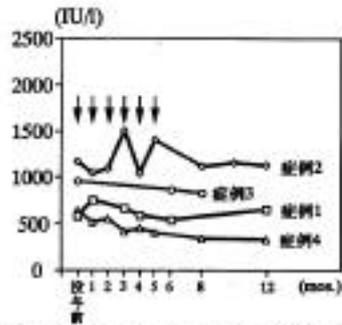


図3：ビスフォスフォネート投与前後の血中ALPの変化

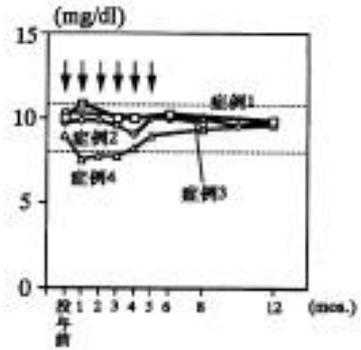


図4：ビスフォスフォネート投与前後の血中Caの変化

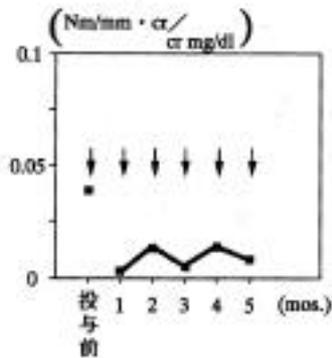


図5：ビスフォスフォネート投与前後の尿中Caの変化

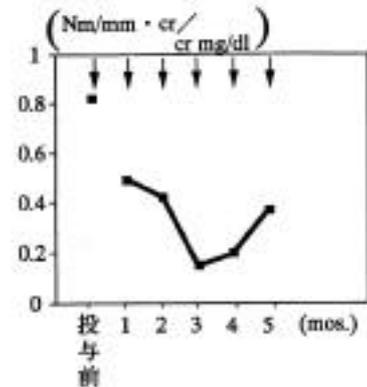


図6：ビスフォスフォネート投与前後の尿中デオキシピリジノリン

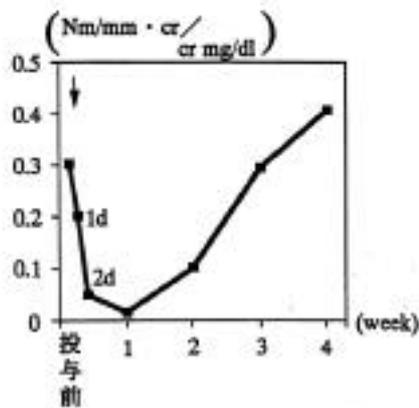


図7：ビスフォスフォネート投与前および投与後1ヵ月以内の尿中Caの変化

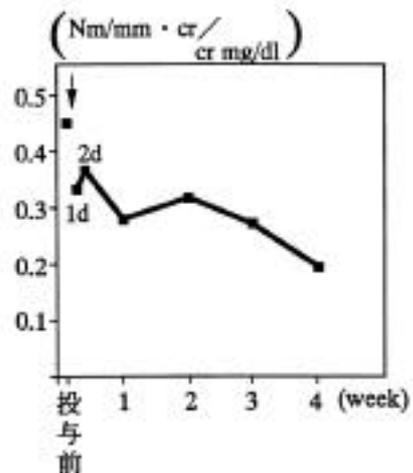


図8：ビスフォスフォネート投与前および投与後1ヵ月以内の尿中Dpdの変化

8.2mg/dlで、投与開始後1ヵ月で7.5mg/dlと最小値を示し、その後、徐々に値が回復していた。

(3)血中オステオカルシン、血中カルシトニン、尿中Ca、尿中Dpd、およびビタミンD

症例4のオステオカルシン濃度は、投与前値26ng/ml、投与後3週間で28ng/mlと不変であった。血中のカルシトニン濃度は、ビスフォスフォネート投与前値32pg/ml、投与後3週間で22pg/mlと低下していた。症例3の尿中Ca値はビスフォスフォネート投与前0.042mg/dl/cr mg/dlに対し、投与開始後1ヵ月で0.002mg/dl/cr mg/dlまで低下した。その後、投与開始後6ヵ月まで低値を示したままであった(図4)。尿中Dpdはビスフォスフォネート投与前0.82Nm/mm²*cr/cr mg/dlに対し、投与開始後3ヵ月で0.14Nm/mm²*cr/cr mg/dlと低下していた(図5)。症例4では、ビスフォスフォネート投与後1ヵ月以内の尿中Ca、尿中Dpdを調べた。尿中Caは、投与前0.3Nm/mm²*cr/cr mg/dlに対し、投与後1週間で0.014Nm/mm²*cr/cr mg/dlと最小値を示した(図6)。投与後3週間で0.29Nm/mm²*cr/cr mg/dlと投与前値まで回復していた。症例4の尿中Dpdはビスフォスフォネート投与後1ヵ月以内では、投与前値0.45Nm/mm²*cr/cr mg/dlに対し、投与後4週間で0.21Nm/mm²*cr/cr mg/dlと最小値を示した(図7)。また、ビタミンD濃度は投与前値43.2に対し、投与後3週間で57.8と増加を示した。

4.副作用

4例で36回投与中、3回の嘔気を認めた。また、2日間にわたる38以上の発熱を認めたのは36回投与中3回であった。その他の主たる副作用を認めていない。

考察

今回の結果からわかるように、大腿骨では皮質骨の幅が増大し、BMDでは、ビスフォスフォネート投与後に明かに全身の骨のBMDが増加していた。西山ら⁹⁾によると、健常児BMD増加率は、女児では11歳をピークとして、6ヵ月間に最大値0.04g/cm²を認め、男児では12歳から14歳までをピークとして、6ヵ月間に最大値0.036g/cm²と報告している。著者らのBMD増加率は、症例1が0.086g/cm²、症例2が0.077g/cm²、症例3では0.135g/cm²、症例4

では0.121g/cm²と著しく増加していた。ビスフォスフォネート投与後、健常児のピークとなる思春期の最大値の2倍から4倍のBMD増加率を示していた。したがって、ビスフォスフォネート投与が皮質骨の幅の増大および骨塩量増加という好影響を与えていると考えた。血中ALPおよび血中Caは、4例中3例でビスフォスフォネート投与中および投与後に変動はなく、骨芽細胞の機能には変化がなかったと推察した。症例3においては、ビスフォスフォネート投与後に尿中Caおよび尿中Dpdが低下していた。したがって、体内の骨吸収が抑制され、尿中のカルシウム排泄も抑制されていると推察した。症例4におけるビスフォスフォネート投与後1ヵ月以内の尿中Caと尿中Dpdの変動には時相差を認めていた。これは、カルシウムは速効性に骨抑制の示標となるが、デオキシピリジノリンへの効果は尿中に排泄されるまで4週間程度の時間がかかる。この理由は、カルシウムはイオンチャンネルを介して、早期に変動するが、デオキシピリジノリンは破骨細胞などの貧食を介して代謝されるために時間を要すると推察した。また、その他の生化学マーカーをみると、カルシトニンが投与前に比べて低下し、ビタミンDは投与後増加していました。したがって、全身のカルシトニンに対しては負のフィードバック、ビタミンDに対しては正のフィードバックとして働いていると考えた。これらの結果から、ビスフォスフォネート投与により、血中アルカリフォスファターゼは一定で、骨形成には抑制がかからず、一方、尿中デオキシピリジノリンおよび尿中カルシウムが低下し、骨吸収が抑制され、皮質骨幅の増大、骨量増加をもたらしたと考えた。一方、今回の短期間の観察では副作用の発現頻度は、少ないが、今後、長期的にも注意深く観察する予定である。

結語

骨形成不全症の4例にビスフォスフォネート使用し、その評価について検討した。

1.大腿骨の皮質骨幅が増大した。2.全身の各部位でBMDの増加がみられた。3.血中ALP、血中Caは、4例中3例で不変であった。4.症例3,4で尿中デオキシピリジノリン、尿中Caの排泄低下を確認した。5.副作用は、36回投与で3回に嘔気、発熱がみられたが、主たる異常はなかった。したがって、ビスフォスフォネートの

周期治療は、大腿骨皮質骨幅増大、BMD増加に有効である。

参考文献

- 1.大場美奈子、五十嵐 裕、根東義明他.APD ([3-amino-1-hydroxypropylidene] -1,1-bisphosphate,pamidronate)が奏功した骨形成不全の女児例 . 小児内科.25:929-933.1993.
- 2.高柳直巳、我妻嘉孝、五十嵐 裕他 . 骨形成不全I型の1家系3人に対するAPD([3-amino-1-hydroxypropylidene] -1,1-bisphosphate,pamidronate)の静注療法 . 小児臨床.49:529-533.1996.
- 3.Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B.,et al. Cyclical intermittent therapy with APD in a child with evidence of fading away of the oldest radio-opaque metaphyseal bands. Rev Rhum Mal Osteo Artic. 59: 525,1992.
- 4.Kodama H.,Kubata K.,Ilizuka T.et al. Pamidronate treatment vs combined treatment of pamidronate and growth hormone in a patient with osteogenesis imperfecta. J Bone Mineral Metab.14(2):114,1996.
- 5.Brumsen C.,Hamdy A.T.N.,Papapoulos S.E.Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with Severe Osteogenesis. Medicine.76:266-283, 1997.
- 6.Glorieux F.H.,Bishop N.J.,Plotkin H.et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Eng J Med. 339:947-952.1998.
- 7.小野妙子、守分 正、二瓶健次他：骨形成不全の薬物治療.第10回骨系統疾患研究会記録集 .48-54, 1999.
- 8.Bembi B., Parma A.,Bottega M.,etal. J Pediatr. 131: 622-625,1997.
- 9.西山宗六、木脇弘二、井本岳秋他 . 日本人小児の骨密度と体組成の年齢別推移. 日本小児科学会誌.103:1131-1138, 1999.