

# リウマチの骨粗鬆症の治療

国立病院九州医療センター整形外科、リウマチ科 江崎 幸雄

## 骨粗鬆症の定義

「単位面積あたりの骨量の低下があり、そのために骨がその場に見合った物理的支持体となり得ず、軽度または中度の外力でも骨折を起こす危険性の高まっている状態」(米国FDA, 1993)

「骨粗鬆症は低骨量と骨組織の微細構築の劣化を特徴とし、その結果骨の強度が減弱し、骨折を起こしやすい全身的骨疾患である」(国際骨粗鬆症会議、1996)

## リウマチの骨粗鬆症

傍関節骨粗鬆症：局所の炎症に伴うサイトカイン、プロスタグランジンの関与

全身性骨粗鬆症：身体的活動性の低下、ステロイドなどの薬剤の関与

## リウマチの骨粗鬆症の危険因子

1. リウマチ性炎症(サイトカイン、プロスタグランジン)
2. 運動量の減少(廃用性骨萎縮)
3. 栄養摂取の不良(カルシウム、ビタミン、蛋白)
4. 日光被曝の減少
5. 治療薬剤の影響(ステロイド、メソトレキセート)
6. 閉経後のホルモン異常

## リウマチの骨粗鬆症の治療

- I. 炎症のコントロール
- II. 運動療法
- III. 生活指導

カルシウム、ビタミン、蛋白を多めに摂取するように指導する。家事を積極的に行うことは適当な運動療法になることを説明し、努めて外出し日光被曝するように勧める。

## IV. 骨代謝に対する薬物療法

日本においては現在、8種類の骨粗鬆症治療薬が認められている。

1. カルシウム剤
2. 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤

腸管よりのカルシウム吸収を増し、カルシウム不足による骨吸収を抑制する。プロドラッグ型のアルファカルシドール(1 $\alpha$ -OH vitamin D<sub>3</sub>)と活性型のカルシトリオール(1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>)があり、日本では最も広く用いられている骨粗鬆症治療薬であるが、欧米では意見が分かれているようで、その正当性には疑問を呈する報告もある。高カルシウム血症の定期的チェックが必要で、尿路系に結石またはその既往がある場合は、本剤およびカルシウム剤の投与は慎重に行う。

## 3. カルシトニン

甲状腺C細胞より分泌される32個のアミノ酸よりなるペプチド。生物学的作用は破骨細胞性骨吸収の抑制であり、著明に骨吸収の亢進した病態においては特に有効である。腰背痛に対して除痛効果がある。現在わが国ではすべて注射剤で、筋肉内投与であるが、海外では鼻粘膜スプレー方式による投与も行われており、わが国でも治験が進行中である。

## 4. イプリフラボン

飼料用植物中にみられる成長因子の一つであるフラボノイドを基に合成されたイソフラボン誘導体。骨吸収抑制、骨形成促進作用がある。骨代謝回転の高低にかかわらず幅広い適応があるが、その骨量増加作用はエストロゲンやビスフォスフォネート製剤より劣っている。

## 5. エストロゲン（ホルモン補充療法（HTR））

骨代謝作用の主体をなすものは骨吸収抑制である。エストロゲンは閉経後のリウマチの骨粗鬆症に有効と考えられるが、性器作用や乳癌発症のリスクなどの副作用の問題もあり、日本ではあまり使用されていない。しかし、欧米ではその使用頻度は高いようである。近年、副作用の点からSERMS (selective estrogen receptor modulators-ラロキシフェン) が検討されている。これは骨や脂質代謝に対してはエストロゲン作用を示し、乳腺や子宮体内膜に対してはエストロゲンに拮抗する「理想的エストロゲン」として注目されている。

## 6. ビタミンK<sub>2</sub> 製剤

骨吸収抑制、骨形成促進作用がある。ビタミンK<sub>2</sub>は乳製品や発酵食品に多く含まれ、腸内細菌によっても生産される。クマリン系抗凝固剤はビタミンKと拮抗することから、ワーファリンを服用中の患者には禁忌である。

## 7. 蛋白同化ホルモン

## 8. ビスフォスフォネート（エチドロネート）

強力な骨吸収抑制作用。通常1日1回200mgを空腹時に内服する。2週間で内服を中止し、その後10週間休薬した後投薬を再開する（周期的間歇投与）。作用機序としては、当初、ハイドロキシアパタイトの溶解性を阻害する物理的特性が、骨吸収抑制の主なメカニズムと考えられたが、現在では破骨細胞系への直接的、間接的な薬理学的作用によるとの見解が大勢を占めている。副作用としては消化器症状が主で、過量の投与で骨の石灰化障害が生ずることがある。

### 治療の経過観察と判定

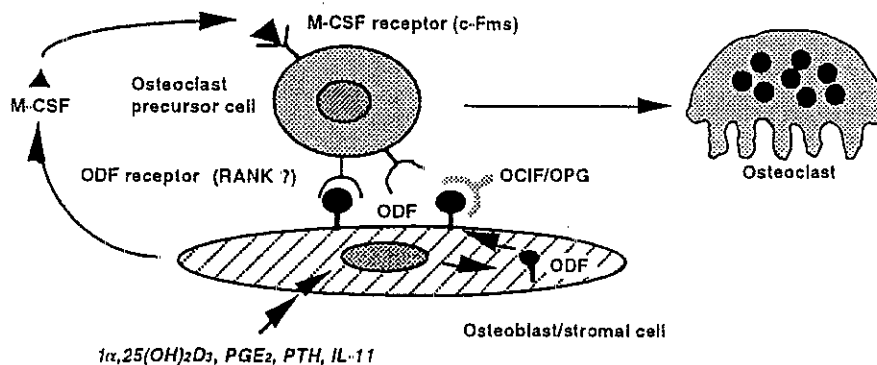
1. 骨量測定による評価：DXA法による腰椎測定が一般的
2. 骨X線写真による評価
3. 臨床症状、生化学検査
4. 骨代謝マーカーの有用性

骨吸収マーカー：尿中デオキシピリジノリン、尿中ピリジノリンなど

骨形成マーカー：血中オステオカルシン、血中骨型アルカリフォスファターゼなど

### 最近のトピック

1997年、Amgen（米国のベンチャー）と雪印乳業生物科学研究所はそれぞれ独立に、新規の破骨細胞形成抑制因子（Osteoprotegerin, OPG/ Osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF）をクローニングした。OPGとOCIFは同一物質でTNF受容体に類似した構造の、膜貫通性ドメインをもたない分泌性蛋白であった。その後、OCIFと特異的に結合するOCIFリガンドがクローニングされた。OCIFリガンドと骨芽細胞／ストローマ細胞が恒常的に産生するM-CSFが存在すれば、骨芽細胞の介在なしに造血細胞から破骨細胞が容易に形成され、OCIFリガンドは骨芽細胞膜上の破骨細胞誘導因子（Osteoclast-differentiation factor, ODF）そのものと考えられた。OCIFはODFレセプターに対するdecoy receptor（おとりのレセプター）として作用し、破骨細胞への分化に必要なODFのシグナルをブロックすると考えられた。



破骨細胞の分化を調節する骨芽細胞／ストローマ細胞の役割

## 参考文献

- 1) 山本吉蔵, 岸本英彰, 荻野 浩 : 骨、関節疾患の診断と治療 (2) 骨粗鬆症. 医学と薬学 39 (6) : 1103-1109, 1998.
- 2) 内田韶爾 : リウマチの骨粗鬆症 リウマチの骨粗鬆症に対する私の治療方針 I. Clin Calcium 8 (4) : 496-501, 1998.
- 3) 村澤 章 : リウマチの骨粗鬆症 リウマチの骨粗鬆症に対する私の治療方針 III. Clin Calcium 8 (4) : 509-512, 1998.
- 4) 植田進一郎, 井上哲文, 山本一彦 : リウマチの骨粗鬆症 リウマチの骨粗鬆症に対する私の治療方針 IV. Clin Calcium 8 (4) : 513-517, 1998
- 5) 山本逸雄 : 骨粗鬆症治療薬のガイドラインの基本的な考え方. THE BONE 12 (2) : 33- 39, 1998.
- 6) 十字塚夫, 川口 浩 : 骨粗鬆症の分子医学 臨床 慢性関節リウマチと骨粗鬆症. 現代医療 30 (12) : 3065-3069, 1998.
- 7) Goldstein F, Stampert M.J, Colditz GA, et al : Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 336 : 1769-1775, 1997.
- 8) Fleisch H, Russel RGG, Francis MD : Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. Science 165 : 1262-1264, 1969.
- 9) Flanagan AM, Chamber TJ : Dichloromethylenebisphosphonate (Cl2MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl2MBP-coated bone. Bone Mineral 6 : 33-43, 1989.
- 10) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al : Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 89: 309-319, 1997.
- 11) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al : Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 234: 137-142, 1997.
- 12) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al : Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 95: 3597-3602, 1998.