

## 骨形成不全症に対するパミドロネート治療

心身障害児総合医療療育センター整形外科

城 良二・君塚 葵・柳 迫 泰夫  
三 輪 隆・坂 口 亮

**要 旨** 骨形成不全症に対する有効な薬物治療はこれまでなかった。骨形成不全症患者 9 例(男児 5 例, 女児 4 例), 平均年齢 8.5 歳(3~15 歳)に対し, パミドロネート 1 mg/kg を 3 日間連続投与し, 4~6 か月の休薬期間後, 投与を繰り返した。経過観察期間は, 平均 24 か月(14~30 か月)であった。骨折頻度は, 治療前平均 1.0 回/年が治療後平均 0.7 回/年に減少, 腰椎骨密度は治療前平均 0.06 g/cm<sup>2</sup>が治療後平均 0.08 g/cm<sup>2</sup>と改善した。投与後尿中デオキシピリジノリンと血中 ALP は低下した。9 例中 7 例に移動能力の向上があった。患者アンケートでは 3/4 で治療は有効と評価した。副作用として初回投与時に全例 38°C 以上の発熱があったが, 2 回目以降大きな副作用は見られなかった。このことから, 骨形成不全症に対するパミドロネート治療は有効であると考えられた。

### はじめに

骨形成不全症は, 1 型コラーゲンの遺伝子異常に由来する先天性結合組織性疾患で, 骨脆弱とそれに起因する骨折を主徴とする。骨を強化するため, これまでカルシウム剤, ビタミン D 製剤, カルシトニンなどの薬物治療が試みられたが, いずれも確かな効果が得られなかった。Glorieux F らは, ビスフォスフォネートの一種であるパミドロネートを骨形成不全症に周期的に投与し, 有効性を報告した<sup>1)</sup>。今回, 彼らの方法に従い骨形成不全症に対しパミドロネート治療を行ったのでその短期結果を報告する。

### 対象と方法

対象は, 骨形成不全症患者 9 例(男児 5 例, 女児 4 例)。投与開始時年齢は, 平均 8.5 歳(3~15)。

Sillence 分類では, I 型 1 名, III 型 1 名, IV 型 4 名, III 型または IV 型 3 名であった。投与方法は, Glorieux F らの方法に従い, 入院し 1 mg/kg のパミドロネートを生理食塩水 200 ml に溶解し 4 時間以上かけ点滴静注し, これを 3 日間連続投与した。4~6 か月の休薬期間後, 投与を繰り返した (Montréal protocol)。効果判定には, 治療前後の骨折頻度 (X 線像上明らかな骨折が見られたものを骨折とした), 腰椎骨密度 (Hologic 社製 QDR 4500), 骨代謝マーカー (血中アルカリフォスファターゼ (以下 ALP), 血中オステオカルシン, 尿中デオキシピリジノリン (以下, 尿中 D Pyr)), 立位・移動能力を用いた。経過観察期間は, 平均 24 か月 (14~30) であった。また, 患者アンケート調査を行い, 患者家族からみた, 骨折回数の増減, 疲れ易さの増減, 効果の有無, パミドロネート治療継続の希望を調査した。

**Key words :** osteogenesis imperfecta (骨形成不全症), bisphosphonate (ビスフォスフォネート), pamidronate (パミドロネート), treatment (治療), side effect (副作用)

連絡先: 〒173 0037 東京都板橋区小茂根 1 1 10 心身障害児総合医療療育センター 整形外科 城 良二  
電話 (03) 3974 2146

受付日: 平成 15 年 3 月 1 日

表 1. 対象の詳細および骨折頻度, 腰椎骨密度の変化

症例	性別	Stillece 分類	治療開 始年齢 (歳)	経過観 察期間 (月)	パミドロネート (mg/kg)		骨折頻度 (回/年)		骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )			下肢 手術の 有無	
					総投与 量	年投与 量	治療前	治療後	治療前	最終	変化率 %		
1	YK	男	IA	3.4	29.8	13.0	5.2	4	1.1	0.02	0.09	473	+
2	MT	女	III or IVA	4.0	27.7	16.0	6.9	1	0.0	0.05	0.12	153	-
3	N●	女	IVB	5.5	18.8	11.0	7.0	0	1.1	0.14	0.03	79	+
4	JK	男	IVB	5.6	27.0	13.0	5.8	0	0.0	0.08	0.07	23	+
5	KT	男	IVB	6.2	26.1	18.0	8.3	2	1.3	0.06	0.11	91	+
6	MY	女	III	11.2	30.7	19.0	7.4	1	1.1	0.02	0.10	390	-
7	RS	男	III or IVA	11.3	14.2	6.5	5.5	1	0.0	0.04	0.05	18	-
8	NM	女	IVA	13.2	27.3	13.0	5.7	0	1.2	0.09	0.10	9	+
9	TH	男	IVB or III	15.8	21.3	7.0	3.9	0	0.5	0.04	0.05	7	-
			平均	8.5	24.8	12.9	6.2	1.0	0.7	0.06	0.08	115	
			SD	4.5	5.5	4.4	1.3	1.3	0.6	0.04	0.03	192	

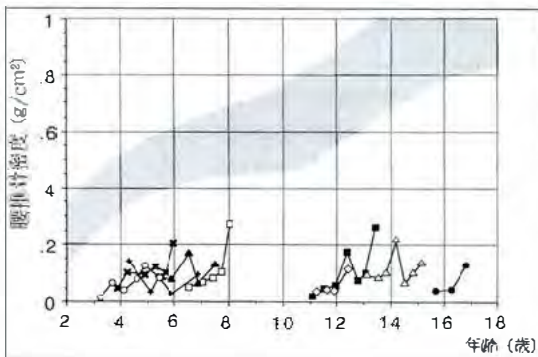


図 1. 腰椎骨密度の変化

灰色部分は、正常範囲(平均±2SD, 文献1より)

## 結果

### 1) 骨折頻度(表1)

治療前平均 1.0 回/年, 治療後平均 0.7 回/年で減少したが, 統計学的有意差はなかった。

### 2) 腰椎骨密度(表1, ■1)

治療前平均 0.06 g/cm<sup>2</sup>が最終診察時平均 0.08 g/cm<sup>2</sup>と有意な差はないが, 4 例では, 自然増加に比しても著明に改善した。

### 3) 骨代謝マーカーの推移

■2 に代表症例を示す。投与前, 血中 ALP および尿中 D-Pyr は高値を示したが, 投与により低下し, 次の投与時には再び高値を示した。血中オステオカルシンは投与による変化は見られなかった。

### 4) 移動能力

9 例中 7 例が移動能力の向上があった(図3)。

## 5) アンケート結果

患者アンケートでは, 約半数に骨折回数の減少を認め, 2/3 で易疲労感の改善を認めた。3/4 で治療は有効と感じていた。1 人を除き, 今後継続を希望した(図4)。

## 6) 副作用

初回投与時には, 全例 38°C 以上の発熱があった(図5)。発熱は, 投与開始後約 15 時間から生じ, 60 時間後には解熱した。CRP の上昇, Ca の軽度低下が見られた。また嘔吐 2 例, 軽度白血球減少が 2 例あった。2 回目以降の投与では大きな副作用は見られなかった。

## 考察

ビスフォスフォネートは, 骨のアパタイトに高い親和性があり吸着する。特に破骨細胞下の骨に選択的に蓄積するとの報告もある。これにより破骨細胞の細胞活性が低下し, さらには細胞数も減少する。結果として骨吸収は抑制される。パミドロネートは, ビスフォスフォネートの一種で強力な骨吸収抑制作用があり, 同じビスフォスフォネートの一種であるエチドロネートの約 100 倍の骨吸収抑制活性を有する。骨代謝マーカーの変化より, パミドロネートは, 投与後早期から Ca 低下, ALP 低下をきたしたことから急速に骨吸収を抑制したと考えられる。投与後 2 週以降も尿中 D-Pyr, ALP が低下し, Ca, P は正常値であることから, パミドロネートにより持続的に骨吸収が抑

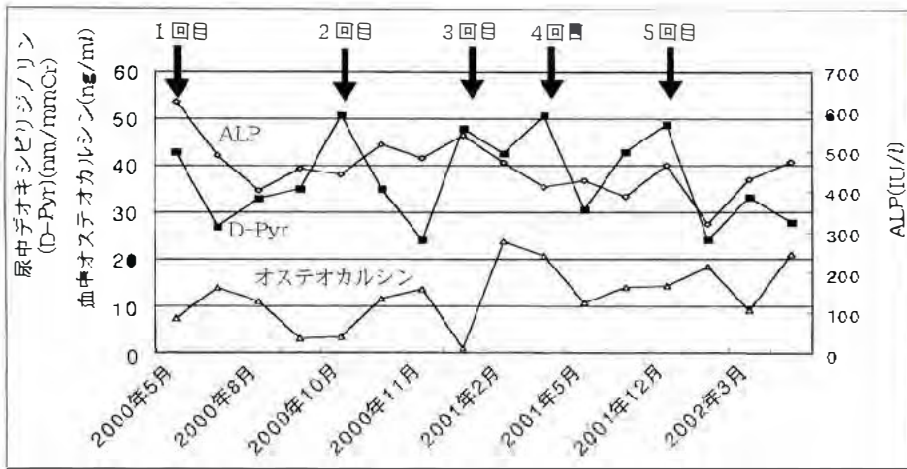


図 2. 骨代謝マーカーの推移(症例 1: 3 歳, 男児)

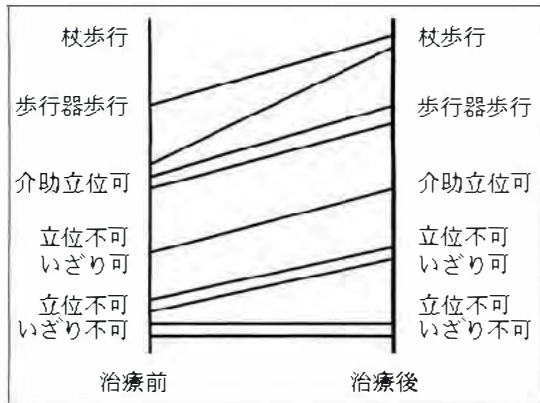


図 3. 移動能力の変化

制され、低回転型の骨代謝に移行した。

Glorieux F ほか多くからバミド■ネート治療により、骨折回数が減少すると報告されている。我が国では鶴田らが、骨形成不全症に対するバミド■ネート療法を行い大腿骨皮質幅の増大、全身骨塩量の増加を認め有効性を報告したが、Glorieux F らのプロトコルとは異なり、また骨折頻度に関して言及していない<sup>2)</sup>。今回の結果では有意な差は出ないものの減少傾向にあった。有意差が出なかった理由として、治療前の骨折回数が比較的少なかったことがあげられる。これは、対象の多くがすでに■ッド挿入などの手術治療を受けていたこと、また年長児では自然経過で骨折が減少することによる。患者家族の印象としても骨折の減少が実感された。客観的な臨床評価として骨密度測定がしばしば用いられる。今回治療前の腰椎骨密度は平均  $0.06 \text{ g/cm}^2$  で、健常小児に比較し極め

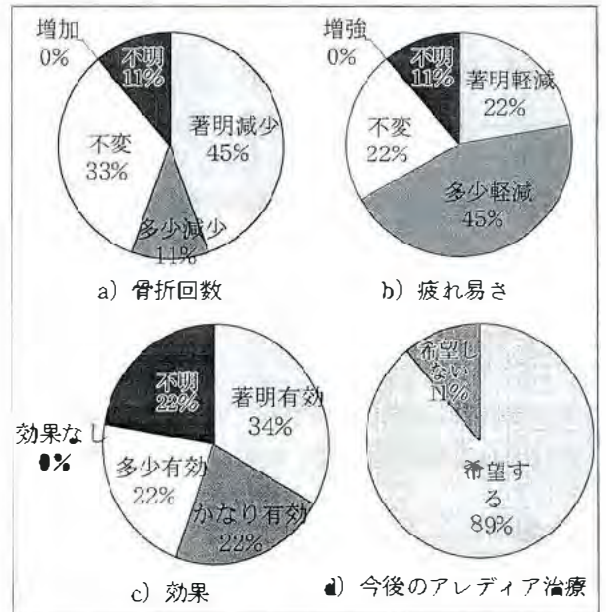


図 4. 患者アンケート調査の結果

て低値であり、また測定時の体動・姿勢の影響を受けやすいため測定に誤差が生じやすい。治療により 4 例は著明に改善したが、2 例は低下し更に測定を継続し経過をみる必要がある。移動能力では、9 例中 7 例に明らかな改善があり、患者の効果の評価と一致する。

一方、初回投与時全例に  $38^\circ\text{C}$  を越える発熱が見られた。また、CRP の上昇もあり何らかの炎症反応が生じたと考えられるが、全身状態は良好で、大きな問題にはならなかった。2 回目以降は、このような発熱が見られず、安全に投与が可能であった。

本治療は、年少の患児に対し頻回の入院、採血、

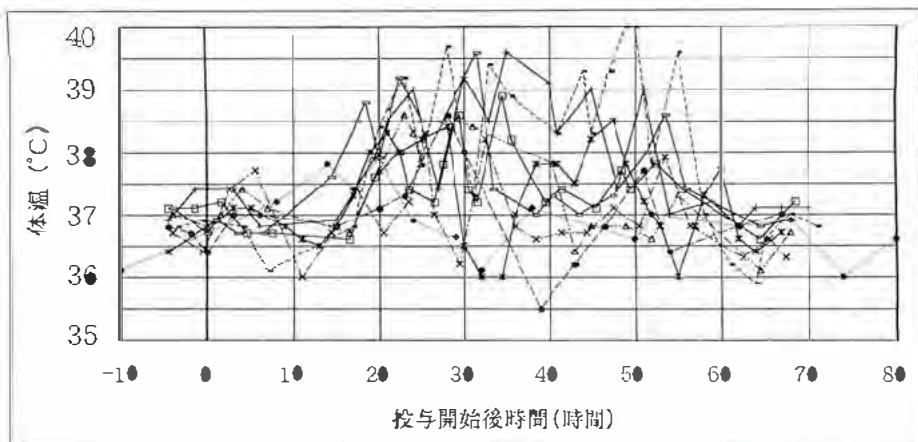


図 5. 全 9 例の初回投与時体温変化

点滴、骨密度測定などを要し、患者・家族の負担が大きい。本研究の結果から、発熱などの副作用が初回投与時に見られたため、初回は入院とし、2 回目以降は外来にて点滴することも可能と考えられる。また現在、本疾患に対する保険適応がないが、本研究結果および諸外国の結果からも有効性が報告されており、今後適応の拡大を期待したい。

### 結 語

骨形成不全症に対しパミドロネート治療を行い、骨折頻度の減少、腰椎骨密度の増加、移動能力の向上の効果があつた。初回の発熱を除き大き

な副作用はなく、患者も治療効果に概ね満足していた。本治療は骨形成不全症に対し有効であると考えられた。

### 文 献

- 1) Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339: 947-952, 1998.
- 2) 鶴田文男, 松山敏勝, 佐々木鉄人ほか: 骨形成不全症のビスフォスフォネート療法. 平成 11 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第 4/6): 181-185, 2000.

### Abstract

## Pamidronate Therapy for Osteogenesis Imperfecta

Ryoji Shiro, M. D., et al.

Department of Orthopedic Surgery, National Rehabilitation Center for Children with Disabilities

There has been no effective therapy for osteogenesis imperfecta. We assessed the effects of treatment with pamidronate. Nine patients with osteogenesis imperfecta, 5 males and 4 females, the mean age 8.5 years (3-15) were treated with cycles of pamidronate intravenously, with 1 mg/kg daily for three days, followed by no administration for 4 to 6 months (mean dose, 6.5 mg/kg per year). The mean observation period during administration was 24 months (14-30). The mean incidence of fractures decreased from 1.0 to 0.7 per year. The mean bone mineral density of the lumbar spine increased from 0.06 to 0.08 g/cm<sup>2</sup>, and urinary deoxypyridinolin and serum alkaline phosphatase decreased after administration. The mobility including ambulation of seven of the patients improved. As side effects with the first administration body temperature increased in all patients. After the second cycle, there were no side effects. We concluded that pamidronate reduced bone metabolic turn over and that the treatment was effective for osteogenesis imperfecta.