

骨形成不全症に対する bisphosphonate 治療の成績

愛知県心身障害者コロニー中央病院整形外科

伊藤 弘 紀・高 嶺 由 二・馬 淵 晃 好・沖 高 司

要 旨 骨形成不全症患者に対する pamidronate 治療を行った。当院で5回(クール)以上の pamidronate 投与を行い、かつ骨密度の定期的な計測ができた骨形成不全症患者、9例(男児5例、女児4例)が対象である。Pamidronate は点滴による 1 mg/kg の3日間投与を1クールとし、これを原則として4か月毎に繰り返した。初回投与時の年齢は2歳11か月～15歳3か月、投与回数は5～11回であった。腰椎骨密度は投与前平均 0.224 g/cm²、最終調査時 0.506 g/cm²であり、増加率は最初の1年間が大きかった(p<0.01)。尿中デオキシピリジノリン値(クレアチニン換算値)は投与前平均 51.0 nM/mMCre、最終調査時 34.1 nM/mMCre と減少していた(p<0.02)。投与直後の一時的な副作用を除き、問題となる症状は認めず、骨形成不全症に対する pamidronate 治療は有用であった。

はじめに

骨形成不全症(以下、OI)は、I型コラーゲンの異常による骨脆弱性を特徴とする疾患であり、易骨折性や骨変形のほか成長障害、難聴、歯牙形成不全などが臨床症状として認められる。整形外科ではこれまで装具療法、手術療法が多く行われてきた。今回我々は、OI患者に対して bisphosphonate 製剤である pamidronate による治療を行った。その効果について、検討したので報告する。

対象と方法

体重 1 kg あたり 1 mg の pamidronate(アレディア®)を3日間連続で投与したが、1日量は 30 mg を上限とした。これを1クールとし、原則として4か月毎に入院にて投与を行っている。骨折の受傷がある症例(女児1例)では、受傷より1か月程度の間隔をあけて実施した。また初期の例で

は、7クール2年間の実施後、休止期間を設けた。

今回の調査対象は、当院で pamidronate 治療を開始し、かつ5クール以上の投与を実施した OI 患者9例(男児5例、女児4例)である。投与開始時の年齢は男子が5歳2か月～15歳3か月、平均9歳2か月、女子が2歳11か月～10歳8か月、平均6歳1か月であった。投与回数は5～11回、平均7.8回であった。経過観察期間は2年1か月～4年5か月、平均3年3か月であった。OIタイプは、Sillence 分類のI型3例、III型1例、IV型5例であった。

評価項目は、骨密度(以下、BMD)および尿中デオキシピリジノリン(以下、DPD)値とした。BMDは、Hologic DQR-1000により測定した第2～4腰椎の平均値とした。BMDの測定は pamidronate の投与に合わせ、原則的に4か月毎に実施した。また、骨吸収マーカーである尿中 DPD 値は、pamidronate 投与の約1か月後に測

Key words : osteogenesis imperfecta(骨形成不全症), bisphosphonate(ビスホスホネート), bone mineral density(BMD)(骨密度), pamidronate(パミドロネート)

連絡先 : 〒480-0392 愛知県春日井市神屋町713-8 愛知県心身障害者コロニー中央病院整形外科 伊藤弘紀
電話(0568)88-0811

受付日 : 平成20年3月12日

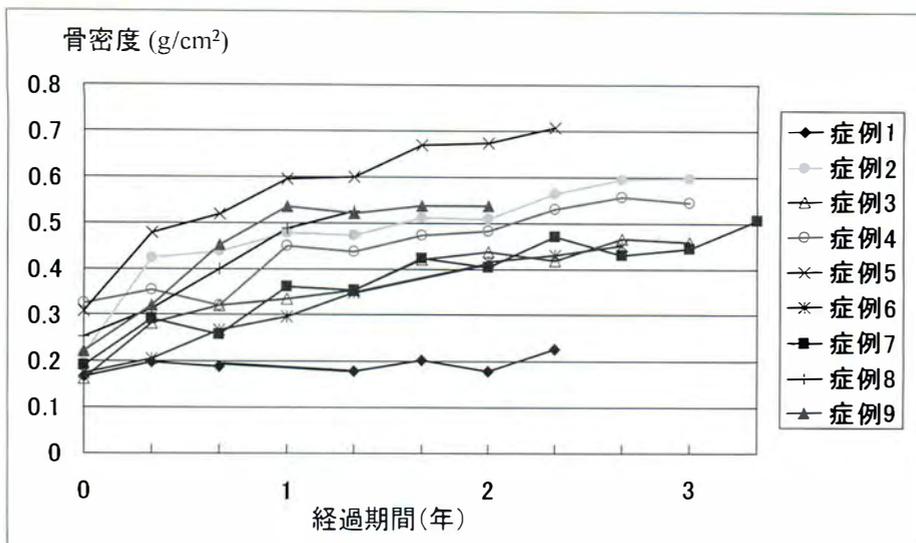


図 1. 骨密度の変化

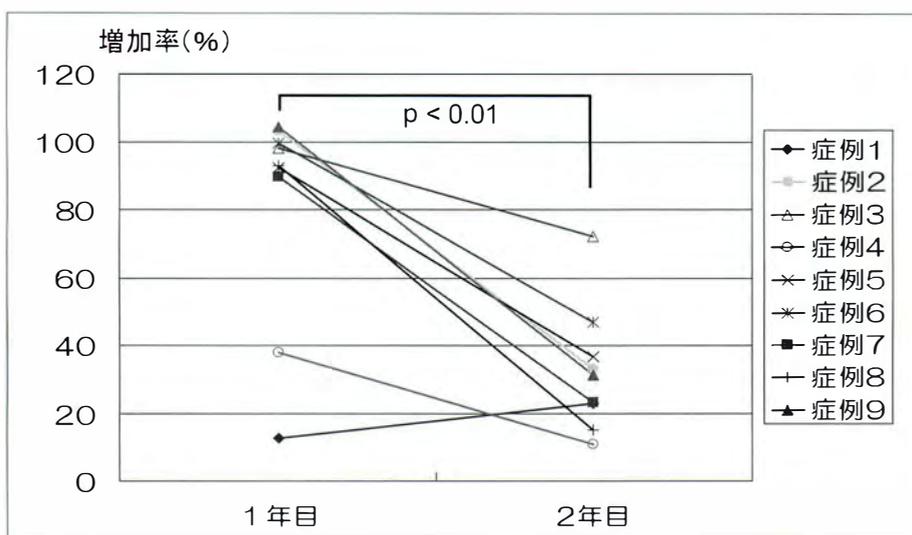


図 2. 骨密度増加率(1年あたり)

定した。Pamidronate 投与は原則 4 か月周期であるが、骨折受傷のほか、下肢の変形矯正術や患者の都合等で間隔が長くなっているものがあった。

2 群間の比較には t 検定を利用し $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

BMD は治療開始前 $0.167 \sim 0.325 \text{ g/cm}^2$ 、平均 $0.224 (\pm 0.060) \text{ g/cm}^2$ 、最終観察時 $0.226 \sim 0.707 \text{ g/cm}^2$ 、平均 $0.506 (\pm 0.133) \text{ g/cm}^2$ に増加した(図 1)。重症型(Sillence III 型)1 例を除いて、著明な BMD の増加が得られた。

1 年あたりの BMD 増加率は 1 年目 $12.6 \sim 104.5\%$ 、平均 $81.1 (\pm 32.7)\%$ 、2 年目 $15.1 \sim 72.2\%$ 、平均 $32.4 (\pm 18.6)\%$ であった(図 2)。1 年目の増加率が有意に高く ($p < 0.01$)、7 例では 2 倍近い増加を呈した。2 年目以降、最終観察時までの増加率は $5.2 \sim 17.4\%$ 、平均 $11.8 (\pm 5.0)\%$ であり、さらに低値となっていた ($p < 0.05$)。

最初の 1 年間と最終観察時までの BMD 増加率を年平均値で比較すると(図 3)、治療開始年齢にかかわらず 1 年目での増加率が高かった ($p < 0.01$)。

また最終観察時までの BMD 増加率(図 3)は、

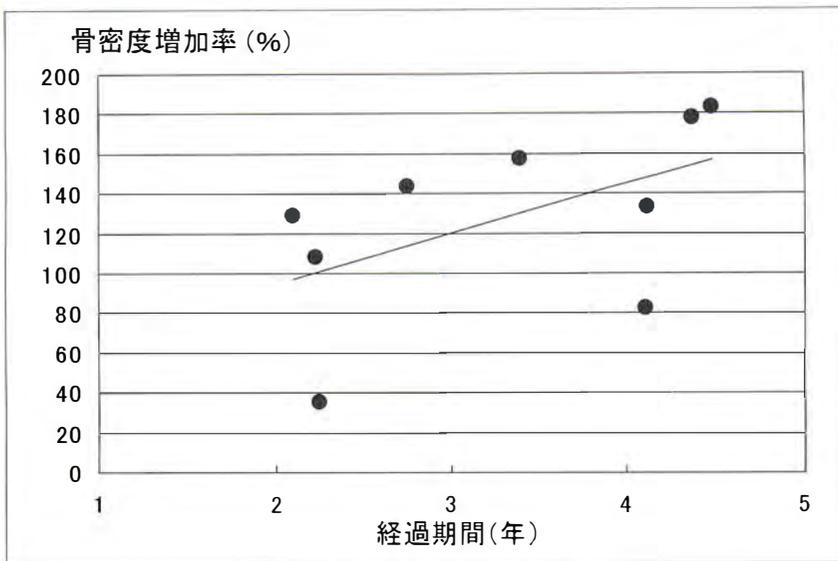


図 3. 治療継続期間と骨密度増加率

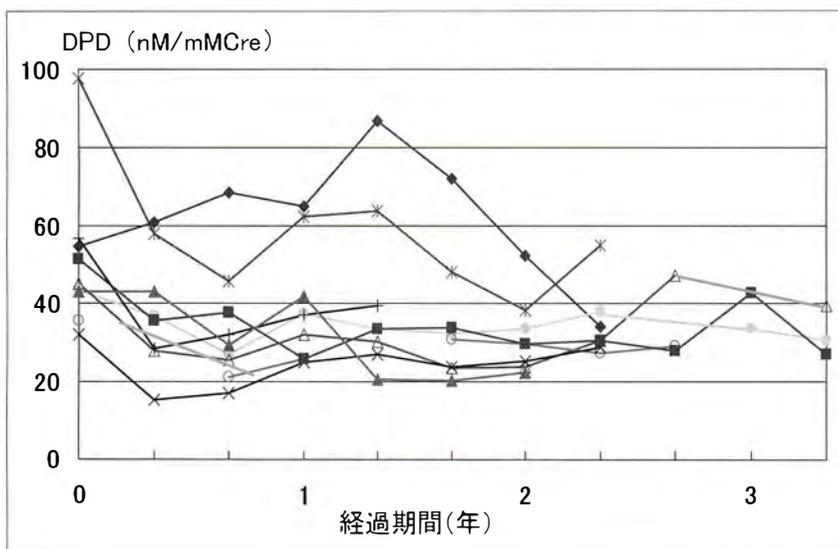


図 4. 尿中 DPD 値の変化

継続期間との相関を認めた($r=0.54$).

尿中 DPD 値(図 4)は、治療前 $32.2\sim 97.6\text{nM/mMCre}$ 、平均 $51.0(\pm 19.2)\text{nM/mMCre}$ 、1 回目投与後 $15.3\sim 60.8\text{nM/mMCre}$ 、平均 $38.2(\pm 14.3)\text{nM/mMCre}$ 、最終調査時 $22.4\sim 39.6\text{nM/mMCre}$ 、平均 $34.1(\pm 6.1)\text{nM/mMCre}$ であり、pamidronate 治療により測定値は低下していた($p < 0.02$).

副作用については、初回投与時の発熱や白血球減少以外には、特記すべき症状は認めていない。

考 察

OI に対する bisphosphonate 治療は、1980 年代後半より報告が散見され、現在までに国内外で多くの良好な成績が報告されている^{2)~4)6)}。骨密度の増加のほか、痛みの軽減、骨折の受傷回数の減少、また活動性の向上などが利点として挙げられている。日本小児内分泌学会の 2006 年診療ガイドライン⁷⁾でも、pamidronate 投与により骨密度が正常域に達するまで治療を継続することを推奨している。近年では、注射製剤の pamidronate で

はなく、経口製剤の alendronate や risedronate などによる骨密度増加効果が報告されている⁵⁾。今後、注射製剤と経口製剤の効果を比較する報告が増えてくるものと予測される。

今回 pamidronate 投与により著明な骨密度の増加を認めたものの、標準値と比較するとまだ相当に低い値に留まり、女子の2例が-2SDの域に達したのみであり、今後も bisphosphonate 製剤の投与を継続する予定である。年長例では、経口製剤の利用が増えることになろう。

Pamidronate による副作用は、初回投与時には発熱や白血球減少が半数近くに見られるが、これは一過性のもので自然に改善する。今後は、小児に対して長期投与することの影響が心配されるが、これまでには特に副作用はないと報告されている¹⁸⁾。しかし、まだ骨成熟に達していない例が多く、今後も継続した評価が必要と考える。

結 語

OI に対して pamidronate 治療を行い、その経過を報告した。全例で骨密度の増加を認めたが、平均3年3か月の経過で標準値に達した症例は2例(22.2%)であった。今後も長期成績について継続して調査する必要がある。

Abstract

Bisphosphonate Therapy for Osteogenesis Imperfecta

Hironori Ito, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Central Hospital, Aichi Prefectural Colony

Nine patients, 5 male and 4 female, with osteogenesis imperfecta were treated with pamidronate infusion. The patients received 1 mg/kg/day pamidronate during a 3-day period every 4 months. All patients were treated with more than 5 sessions of pamidronate infusion. We report the effects on bone mineral density and urinary deoxypyridinoline. The age at the time of first infusion ranged from 2 years 11 months to 15 years 3 months. Infusions were administered between 5 and 11 times. The mean bone mineral density in the lumbar spine increased from 0.224 g/cm² to 0.506 g/cm². The largest rate of increase in bone mineral density was seen in the first one year. The mean urinary deoxypyridinoline level decreased from 51.0 nM/mMCre to 34.1 nM/mMCre. Only slight temporary sideeffects were seen just after the first infusion. No adverse symptom was seen, and the pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta was concluded to be clinically effective.

文 献

- 1) Aström E, Söderhall S : Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child 86 : 356-364, 2002.
- 2) 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.
- 3) Huaux JP, Lokietek W : Is APD a promising drug in the treatment of severe osteogenesis imperfecta? J Pediatr Orthop 8 : 71-72, 1988.
- 4) 大場美奈子, 五十嵐 裕, 根東義明ほか : APD ([3-amino-1-hydroxypropylidene]-1,1-bisphosphonate, pamidronate)が奏功した骨形成不全症の女児例, 小児内科 25:145-149, 1993.
- 5) Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N et al : Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop 25 : 786-791, 2005.
- 6) 田中弘之 : 骨形成不全症のビスフォスフォネート療法, 整・災外 44 : 1483-1488, 2001.
- 7) 田中弘之, 田中敏章, 神崎 晋ほか : 骨形成不全症の診療ガイドライン. 日児誌 110 : 1468-1471, 2006.
- 8) Weber M, Roschger P, Fratzl-Zelman N, Schoberl T et al : Pamidronate dose not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. Bone 39 : 616-622, 2006.