

当院における骨形成不全症患者に対するビスホスホネート治療効果の 検討—成長終了までの中期成績—

長谷川 幸¹⁾・伊藤 弘 紀¹⁾・野上 健¹⁾・門野 泉²⁾

1)愛知県心身障害者コロニー中央病院 整形外科

2)名大病院 リハビリテーション科

要 旨 【目的】骨形成不全症(以下, OI)患者に対するビスホスホネート治療の有効性は広く知られている. 当院でのパミドロネート治療の短期成績は, 以前報告した(日小整会誌 2009). 今回は, 成長終了までの中期成績について報告する. 【方法】当院でパミドロネート投与を5回(クール)以上行い, かつ18歳まで骨密度の定期的な計測を行ったOI患者5例(男3例, 女2例)について後ろ向きに検討した. パミドロネートは1 mg/kg/dayを3日間点滴投与(1クール)し, 原則4か月ごとに繰り返した. 腰椎骨密度およびZスコア, 骨折および手術回数, 粗大運動能力(GMFCS)を調査し, 治療前(以下, P 前), 治療開始2年後(以下, P 後), 最終観察時(以下, P 最終)で比較検討した. 【結果】平均年齢は初回投与時11歳1か月, 最終観察時20歳8か月であった. パミドロネート投与回数は平均8.8回で, 全例内服ビスホスホネート製剤に切り替え, 1例のみ最終観察時まで継続していた. 平均腰椎骨密度(g/cm^2)はP 前: 0.293, P 後: 0.542, P 最終: 0.854と有意に増加した. 平均ZスコアはP 前: -5.75からP 後: -3.02と有意に増加し, P 最終: -1.95であった. 5例中4例は治療終了後にZスコアが一時的に低下したが, うち2例はその後改善した. 【結語】ビスホスホネート治療はOI患者の腰椎骨密度を増加させ, Zスコアを改善させる効果がある. また, 治療終了後も年齢相応以上に腰椎骨密度が増加する可能性がある.

はじめに

骨形成不全症(Osteogenesis Imperfecta: 以下, OI)は, I型コラーゲン異常を基礎として骨脆弱性を有する疾患であり, 臨床症状には頻回な骨折, 進行する骨変形, 移動能力の低下や慢性骨痛などがある. 根本的な治療法はいまだ確立されていないが, 重度OIに対するパミドロネート周期的静脈投与がGlorieuxらによって報告されて以降, 標準的な治療となっている²⁾. 当院でも, OIに対するパミドロネート周期的静脈投与を2002

年より行っており, 平均3年3か月の経過観察にて腰椎骨密度(Bone Mineral Density: 以下, BMD)の増加, 尿中デオキシピリジノリン値(クレアチニン換算値)の減少を認めた³⁾. 今回我々は, パミドロネート周期的静脈投与を行い, 成長終了まで経過観察しえた症例について検討したので報告する.

対象と方法

当院でのOIに対するビスホスホネート治療は, パミドロネート周期的静脈投与を第一選択と

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

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 長谷川幸
電話(0568)88-0811

受付日 : 2018年1月23日

した。体重 1 kg 当たりパミドロネート 1 mg を 1 日量(上限 30 mg)とし、3 日間連続で経静脈的に投与した。これを 1 クールとし、原則として 4 か月ごとに繰り返した。骨折や手術のため投与間隔が長くなる場合もあったが、基本継続とした。患者が内服ビスホスホネート製剤の服用方法、副作用を理解した上で切り替えを希望した場合に内服への切り替えを行った。

2002 年から 2016 年の間にパミドロネート周期的投与を行い、18 歳まで定期的に腰椎 BMD を計測した OI 患者 5 例(男 3 例、女 2 例)を対象とした。パミドロネート周期的投与が 5 回未満、最終観察時の年齢が 18 歳未満、腰椎以外の部位にて定期的 BMD 計測を行った症例、側弯手術を行った症例は除外した。OI タイプは Sillence 分類の I 型 1 例、IV 型 4 例で、経過観察期間は平均 9 年 3 か月(5 年 1 か月～13 年 4 か月)であった。パミドロネート初回投与時年齢は平均 11 歳 1 か月(5 歳 8 か月～15 歳 3 か月)、投与回数は平均 8.8 回(5～16 回)で、全例内服アレンドロネートへ切り替えており、内服期間は平均 31.2 か月(5～70 か月)であった。内服アレンドロネート中止の理由は、腰椎 BMD Z スコアが -2SD 以上、歯科治療、生活変化による内服継続困難であった。

評価項目は腰椎 BMD、骨折回数、運動能力とした。腰椎 BMD は、QDL-1000(Hologic 社)にて測定した L2-4 平均値を用い、Z スコアは、米国立小児保健発達研究所(NICHHD)の米國小児正常値より算出した。骨折回数は、カルテ記載より調査した。骨折回数は、評価時点の前 2 年間の合計数とし、運動能力は Hoffer 分類を用いて Community Ambulator(以下、CA)、Household Ambulator(以下、HA)、Non Functional Ambulator(以下、NFA)、Non Ambulator(以下、NA)と分類した。各評価項目をパミドロネート治療前、パミドロネート治療開始 2 年後、最終観察時の 3 時点で比較検討した。統計には student t test を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

腰椎 BMD の平均値はパミドロネート治療前の 0.293 g/cm^3 ($0.190 \sim 0.477 \text{ g/cm}^3$) に比べて、パミドロネート治療開始 2 年後は 0.542 g/cm^3 ($0.422 \sim 0.770 \text{ g/cm}^3$) と有意に高かった($p < 0.01$)。さらに最終観察時は 0.854 g/cm^3 ($0.572 \sim 1.171 \text{ g/cm}^3$) と 2 時点に対して有意に高かった($p < 0.01$, $p = 0.03$)。腰椎 BMD Z スコアの平均値はパミドロネート治療前の -5.75 ($-7.93 \sim -2.46$) に比べて、パミドロネート治療開始 2 年後 -3.02 ($-5.21 \sim -1.09$)、最終観察時 -1.95 ($-5.36 \sim 1.42$) と有意に大きかった($p = 0.01$, $p = 0.01$) が、パミドロネート治療開始 2 年後と最終観察時では有意差は認めなかった($p = 0.11$) (図 1)。

2 年間の骨折回数はパミドロネート治療前が平均 3.0 回(0～5 回)、パミドロネート治療開始 2 年後が平均 2.6 回(2～3 回)と有意な改善は認めなかった($p = 0.59$)。最終観察時は、平均 0.6 回(0～1 回)と 2 時点に比べて有意に少なかった($p = 0.04$, $p < 0.01$) (図 1)。

各症例の腰椎 BMD 値の推移は、パミドロネート投与中は大幅に増加し、パミドロネート中止後も増加を認めた(図 2)。腰椎 BMD Z スコアの推移では、パミドロネート治療を開始して最初の 1 年は大幅に増加し、その後漸増した症例と減少した症例を認めた。パミドロネート治療中止後は 5 例中 4 例で減少したが、その後 2 例は増加し、最終観察時には 3 例が -2SD 以上に達した(図 3)。

Hoffer 分類では、パミドロネート治療前は CA 1 例、NFA 2 例、NA 2 例であった。このうち、

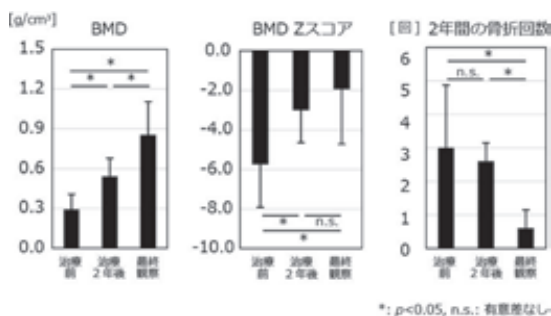


図 1. BMD, BMD Z スコア, 2 年間の骨折回数の変化

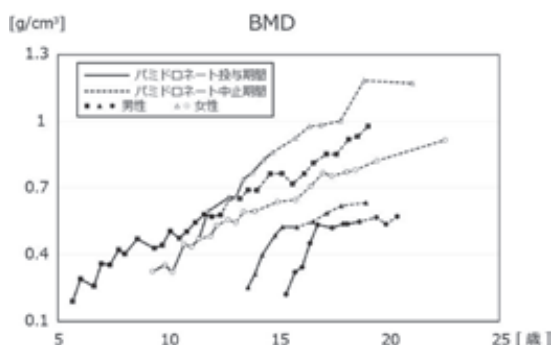


図2. 各症例のBMD推移

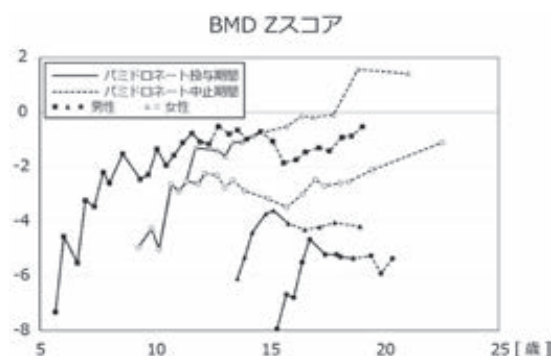


図3. 各症例のBMD Zスコア推移

NA 1例がパミドロネート治療開始2年後にはNFAに、最終観察時にはHAと改善した。また、NFA 1例が最終観察時にHAに改善したため、最終観察時はCA 1例、HA 2例、NFA 1例、NA 1例であった。顎骨壊死や非定型骨折などビスホスホネート治療が原因と思われる合併症は認めなかった。

考 察

OIに対するビスホスホネート治療は1980年代後半より報告されているが、パミドロネート周期的静脈投与がGlorieuxらの報告以降積極的に行われるようになり、国内外で数多くの良好な成績が報告されている²⁾。臨床的效果には、骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少、握力の増加、骨変形の改善、活動性の向上などが挙げられている。

本研究では、骨折率はパミドロネート治療前後では明らかな有意差は認めなかったが、最終観察時には有意に低下した。過去にもビスホスホネー

ト治療によって骨折率が変化しなかったとの報告はあるが、Palomoらは骨強度が増強したが、運動強度も増強したため最終的に骨折率は変化しなかったのではないかと推察している⁵⁾。歩行能力に関してはパミドロネート治療によって移動・歩行能力が向上したとの報告は複数あり⁴⁾⁶⁾、本研究でも観察期間中に5例中2例で改善がみられ、悪化した症例は認めなかった。骨折率や歩行能力は年齢による変化もあり、ビスホスホネート治療による改善が維持されるのか継続した評価が必要であると考えられる。

パミドロネート治療の有効性は証明されているが、いつまで治療を続けるかの結論は出ていない。日本小児内分泌学会の骨形成不全症診療ガイドラインでは、BMD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が、パミドロネート治療を終了して1~1.5年後にBMDが低下し、骨折率が増加した報告があるため、治療終了後も定期的な観察や内服製剤の投与を考慮すべきとしている⁷⁾。本研究では5例中4例でパミドロネート治療終了1~2年後にBMD増加率の低下、Zスコアの低下を認めたが、うち2例は改善した。改善した2例はパミドロネート治療終了時の年齢が12歳と、改善しなかった2例(15歳、18歳)と比べると若年であり、中止後の経過観察期間も長かったことが関与しているかもしれない。また、本研究は症例数が少なく、対象はSillence分類のI型とIV型のみでより重症であるIII型が含まれていない。タイプ別の有効性についても、今後検討する必要があると思われる。

ビスホスホネート治療による副作用には、過剰投与に伴うビスホスホネート誘発性大理石骨病⁸⁾、骨切り部の遷延癒合、顎骨壊死などが挙げられる¹⁾。いずれの副作用も当院では経験していないが、生じると重篤な障害を引き起こす危険性があるため、ビスホスホネートの過剰投与は避けるべきである。そのためには定期的にBMDや骨代謝マーカーの計測、レントゲン撮影を行うことが大切であると考えられる。小児期は身体が成長し、ビスホスホネート中止後もBMD増加が期待でき

ることから、より適切なビスホスホネート治療を行うために、今後さらに症例を集めて検討していきたい。

結 語

OIに対するビスホスホネート治療は、腰椎BMDを増加させ、Zスコアを改善させる効果がある。また、治療終了後も年齢相応以上の腰椎BMD増加、骨折回数の減少、歩行能力の向上が期待できる可能性があり、今後さらに検討を進めていく。

文献

- 1) Baroncelli GI, Bertelloni S : The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. *Horm Res Paediatr* **82** : 290-302, 2014.
- 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) 伊藤弘紀, 高嶺由二, 馬淵晃好ほか : 骨形成不全症に対する bisphosphonate 治療の成績. *日小整会誌* **18** : 119-122, 2009.
- 4) Land C, Rauch F, Montpetit K et al : Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* **148** : 456-460, 2006.
- 5) Palomo T, Fassier F, Ouellet J et al : With osteogenesis imperfecta : skeletal findings during follow up throughout the growing years. *J Bone Miner Res* **30** : 2150-2157, 2015.
- 6) Sousa T, Bompadre V, White KK : Musculoskeletal functional outcomes in children with osteogenesis imperfecta : associations with disease severity and pamidronate therapy. *J Pediatr Orthop* **34** : 118-122, 2014.
- 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) Whyth MP, Wenkert D, Clements KL et al : Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* **349** : 457-463, 2003.