

◎原 著

男性ステロイド依存性喘息患者に対する 4年間のエチドロネート投与の経験

柘野浩史, 岡本 誠, 高田真吾, 横井 正, 西田数典,
芦田耕三, 保崎泰弘, 光延文裕, 谷崎勝朗,
中井睦郎¹⁾, 穠山恒雄¹⁾, 長谷川寿一²⁾, 辻 孝夫³⁾

岡山大学三朝分院内科

¹⁾ 同 放射線室

²⁾ 住友製薬

³⁾ 岡山大学大学院消化器感染症内科

要旨

男性のステロイド依存性気管支喘息患者にエチドロネートを4年間の長期間にわたり投与した経験を得たので報告する。症例は、男性のステロイド依存性気管支喘息で、エチドロネート200mg/日・14日間投与を4ヶ月おきに4年間にわたり反復投与し、活性型ビタミンD製剤(VD)投与と併用した2例と、活性型VD製剤を単独投与した2例。椎体圧迫骨折数、橈骨総骨密度、海綿骨骨密度、皮質骨骨密度について、椎体X線像、pQCT (Stratec XCT960)を用いて4ヶ月毎に測定し、48ヶ月後の効果を検討した。エチドロネートを投与した症例1では、総骨密度と海綿骨はやや増加を認め皮質骨密度は減少していた。エチドロネートを投与した症例2では、総骨密度、海綿骨、皮質骨密度はいずれも減少を認めたが、VD単独投与した2例よりもやや減少が抑制されていたようであった。VD単独投与した2例ではいずれの項目も減少を認めた。これらの症例からは、エチドロネートは男性のステロイドによる骨傷害にも有効と考えられたが、現在投与継続途中であり、今後さらに検討を続ける必要がある。

Key words : エチドロネート, 男性, ステロイド, 気管支喘息

背 景

副腎ステロイドは、喘息、炎症性腸疾患、膠原病、腎疾患などの重症例の治療には今なお必要不可欠で、治療法の進歩による長命化もあり、ステロイド骨粗鬆症とそれに伴う病的骨折はますます重要な問題になっている。

我々は、対象を骨代謝に影響を与えない気管支喘息症例に限定して正確な検討をこれまでに行ない、海綿骨のみならず、従来軽視されてきた皮質骨にも副腎ステロイドによる骨傷害は著明に発現することを明らかにしてきた^{1,2)}。

現在、ステロイド骨粗鬆症の治療には、ビスフォスフォネートが最も有効と報告されている³⁾が、大半の報告の対象はリウマチ性疾患症例などで、ステ

ロイドそのものの骨傷害に対する有効性は十分には解明されていない。また海綿骨と皮質骨との質的な差異についても十分には検討されていない。一方、男性の骨粗鬆症または骨減少症については、女性とほぼ同様の診断基準が適応されることが報告されつつあるが、正式な診断基準は未だに制定されていない⁴⁾。また、男性症例にビスフォスフォネートを投与した報告はまだ少なく^{5,6)}、男性のステロイド骨傷害にて検討した報告は殆どない。

今回、我々は、男性の経口ステロイドを持続投与中の気管支喘息患者にエチドロネートを4年間の長期にわたり投与観察した経験を得たので報告する。

方法・症例

症例

男性のステロイド依存性気管支喘息症例。エチドロネートを4ヶ月おきに4年間にわたり繰り返し、エチドロネート+活性型ビタミンD3製剤(25-dihydroxyvitamin D3:以下VD)を併用投与した2例と、VD製剤を単独持続投与した2例。これらは、ステロイド投与量としてはプレドニン換算で5mg/日以上投与中の患者で、他に骨代謝に影響を与える基礎疾患や内服薬は有しておらず、骨粗鬆症治療の経験はなかった。検討した4例の背景を表1に示した。

表1. 症例の背景

症例	治療法	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	椎体骨折数	PSL (mg) / 日
1	DID	73.5	168.7	68.9	24.2	0	5
2	DID	53.5	168.3	64.2	22.7	0	12.5
3	VD	74.9	165.7	61.6	22.4	0	10
4	VD	62.0	153.0	50.7	21.7	0	7.5

DID: エチドロネート+VD併用. VD: 活性型ビタミンD単独投与
PSL: プレドニゾン

表2. 投与前後の骨密度値

症例	治療法	総骨密度 (mg/m ²)		海綿骨骨密度 (mg/m ²)		皮質骨密度 (mg/m ²)	
		投与前値	48ヵ月後	投与前値	48ヵ月後	投与前値	48ヵ月後
1	DID	297.800	300.200	132.500	136.700	1083.000	1073.700
2	DID	383.500	359.000	139.600	137.700	1176.100	1176.300
3	VD	236.700	213.5	118.600	112.7	1020.200	992.9
4	VD	308.2	284.8	129.9	120.7	1082	1044.500

DID: エチドロネート+VD併用. VD: 活性型ビタミンD単独投与.

用法・用量

ダイドロネールは一日量200mgを14日間を4ヶ月毎に反復して内服。活性型ビタミンD3製剤(VD)は、0.5μg/日を連日内服した。

測定項目

椎体圧迫骨折はX線側面像にて評価した。pQCT(Stratec XCT960)を用いて、橈骨遠位部(4%)の、橈骨総骨密度、海綿骨骨密度、橈骨中間位部(20%)の皮質骨骨密度は4ヶ月毎に測定した。投与開始後に椎体圧迫骨折の数や、橈骨総骨密度、海綿骨、皮質骨骨密度を投与前と比較・検討した。

結果

これらの症例で観察した項目について、48ヶ月後における各項目の変化を表2に示す。

ダイドロネール投与した症例1では、総骨密度と海綿骨はやや増加を認め皮質骨密度は減少していた。ダイドロネール投与した症例2では、総骨密度、海綿骨はいずれも減少を認めたが、VD単独投与した2例よりもやや減少が抑制されていたようであった。VD単独投与した2例ではいずれの項目も減少を認めた。椎体骨折はいずれの症例においても新たな発生は認めなかった。

考 察

原発性骨粗鬆症においては、エチドロネート投与にて代謝回転の速い海綿骨骨密度と総骨密度が増加^{7,8)}、皮質骨については、腸骨生検組織やDXA法で女性の原発性骨粗鬆症では、減少が抑制されると報告されている^{8,9)}。一方、皮質骨については、男性やステロイド骨粗鬆症についてはまだ報告されていない。今回の検討では海綿骨と総骨密度はダイドロネール投与した症例1でやや増加を認めた。この症例1の総骨密度と海綿骨骨密度の変化は従来の女性の原発性骨粗鬆症の報告にほぼ一致すると考えられるが、皮質骨密度では効果はやや不明瞭であった。

また、症例2ではこれらの効果を明瞭には認めなかったが、この理由はステロイドの投与量が多いために効果が少なかったと考えられる。このようにプレドニゾン12.5mg/日程度の中等量ではエチドロネートの一日投与量は200mgでは効果が不十分なのかも知れない。また、今回の検討では、エチドロネートの投与はpQCT撮影の保険上の制約から4ヶ月間隔で行ったため、標準的な10-12週毎の投与間隔よりも長くなっており、効果に影響があったのかもしれない。

ビスフォスフォネートの作用機序は骨吸収の抑制をする事が主体と考えられているが、老人性の骨粗鬆症よりはステロイド性骨傷害の場合はさらに骨吸収は亢進すると考えられ、効果がより期待できる。今回の我々の経験では、男性のステロイド性骨傷害においてもエチドロネートは効果が十分期待され、一方、VD単独では効果がやや不十分と思われた。よって、副作用の消化器症状や薬物アレルギーには十分に注意をしつつ、ビスフォスフォネートの投与を検討すべきと思われた。

今後さらに経過を追跡し、骨強度についても、皮質骨容積比や皮質骨3次元構造の断面モーメントであるStrength-Strain Index (SSI) についてもさらに検討し、骨強度増強効果や骨折予防効果についても検討してゆきたい。

参考文献

1. Tsugeno H, Nakai M, Okamoto M, et al. : Bone mineral density in steroid-dependent asthma assessed by peripheral quantitative computed tomography. *Eur Respir J* 14 : 923-7, 1999.
2. Tsugeno H, Goto B, Fujita T, et al. : Oral glucocorticoid-induced fall in cortical bone volume and density in postmenopausal asthmatic patients. *Osteoporos Int* 12 : 266-70, 2001.
3. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, et al. : Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 29 : 228-51, 2000.
4. Melton LJ, 3rd, Orwoll ES, Wasnich RD : Does bone density predict fractures comparably in men and women? *Osteoporos Int* 12 : 707-9, 2001.
5. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. : Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343 : 604-10, 2000.
6. Adami S, Prizzi R, Colapietro F : Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 69 : 239-41, 2001.
7. Schneider PF, Fischer M, Allolio B, et al. : Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14 : 1387-93, 1999.
8. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, et al. : Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 29 : 185-91, 2001.
9. Hyldstrup L, Jorgensen JT, Sorensen TK, Baeksgaard L : Response of cortical bone to antiresorptive treatment. *Calcif Tissue Int* 68 : 135-9, 2001.

Two male steroid-dependent asthmatics treated with etidronate

Hirofumi Tsugeno, Makoto Okamoto,
Singo Takata, Tadashi Yokoi, Kozo Ashida,
Yasuhiro Hosaki, Fumihito Mitsunobu,
Yoshiro Tanizaki, Mutsuo Nakai¹⁾,
Tsuneo Akiyama¹⁾, Hisakazu Hasegawa²⁾
Takao Tsuji³⁾

Department of Medicine, ¹⁾Radiology,
Misasa Medical Branch, Okayama University
Medical School, Tottori,

²⁾Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka.

³⁾Department of Medicine and Medical Science,
Okayama University Graduate School of
Medicine and Dentistry, Okayama, Japan

Abstract

We report an experience about administration of etidronate to male steroid-dependent asthmatics for a long time. For 4 years, two men with

steroid-dependent asthma were treated with etidronate (200mg/day, for 14 days) every 4 months and 25-hydroxyvitamin D3 (VD) together, and two patients were treated with VD alone. Vertebral fractures were evaluated by the lateral spinal X-ray films, and radial total bone mineral density (BMD), trabecular BMD and the cortical BMD were measured by pQCT (Stratec XCT960) every four months. Trabecular and total BMD increased but cortical BMD decreased in the case 1 who was treated with both etidronate and VD. In the case 2 with etidronate and VD treatments, total and trabecular BMD decreased, but reduction of these indices seemed to be more suppressed than that in two patients with VD alone. According to these experiences, etidronate may be effective against the steroid-induced bone injury in men. Since periods treatment are not enough long to evaluate therapeutic effect of etidronate, we will have to continue the examination of these cases further more from now on.