

氏 名（本籍）                    やま            だ            ゆう    いち    ろう  
山            田            祐    一    郎

学 位 の 種 類                    博            士    （ 医    学 ）

学 位 記 番 号                    医            第    2 5 7 7    号

学 位 授 与 年 月 日                平 成   5 年   9 月   8 日

学 位 授 与 の 条 件                学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                        昭 和 58 年 3 月 25 日  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                Dual energy X-ray absorptiometry 法によるス  
テロイド投与例における骨粗鬆症患者の腰椎骨密  
度の検討

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員                教 授 櫻 井            実            教 授 坂 本 澄 彦

教 授 福 田            寛

# 論文内容要旨

## 【目 的】

糖質コルチコイドの過剰状態で骨粗鬆症が生じ、整形外科領域では脊椎圧迫骨折が問題となる。ステロイドを投与されている患者を対象に dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) を用いて腰椎骨密度を測定し、投与量、期間、年齢等に対応する骨密度減少の実態を明らかにする研究を行った。

## 【対象と方法】

東北大学附属病院外来に通院してステロイドを投与されている女性64例を対象とした。年齢は15歳から80歳(平均48.4歳)、ステロイド投与期間は2年から26年(平均9.5年)、基礎疾患の内訳は全身性エリテマトーデス35例、混合性結合組織病5例などであった。骨密度測定はNorland社製DEXA, XR-26により行なった。再現性は正面測定で変動係数0.9-1.8%、側面測定で変動係数1.1-1.7%と優れている。この装置で第3腰椎正面測定骨密度および第3腰椎側面測定骨密度を測定し、日本人健常女性の標準値と比較して百分率で表した(以下L3(AP)%およびL3(Lat)%と表示)。検討項目は、投与開始年齢、投与期間、体重1kg当りの1日平均投与量で、ステロイドの投与量はプレドニゾロンに換算したものをを用いた。投与開始年齢は10歳代投与開始、20~40歳代投与開始、50~60歳代投与開始の3群に分類、1日量は体重当たり0.2mg未満の少量投与、0.2mg以上0.3mg未満の中等量投与、0.3mg以上の多量投与の3群に区分した。

## 【結 果】

(1) 1日量/体重に対応する骨密度の変化;少量投与群の26例は平均0.139mg/day/kg, 9.3年の投与でL3(AP)%が98.9%に減少(健常女性と有意差なし), L3(Lat)%が92.4%に減少(有意差なし)。中等量投与群の24例は平均0.233mg/day/kg, 9.9年の投与でL3(AP)%が84.7%に減少( $p<0.001$ ), L3(Lat)%が76.7%に減少( $p<0.001$ )。多量投与群の14例は平均0.323mg/day/kg, 8.9年の投与でL3(AP)%が72.9%に減少( $p<0.001$ ), L3(Lat)%が63.9%に減少( $p<0.001$ ), 著しい低減を示した。

(2) 投与年数および総投与量に対応する骨密度の変化;少量投与群では投与期間が長くなってもまた総投与量が多くなっても骨密度は比較的保たれていた。中等量投与群では投与期間が長くなるにつれまた総投与量が多くなるにつれ骨密度は減少していく傾向にあった。多量投与群では投与期間が短いうちからまた総投与量が少ないうちからでも骨密度の減少が認められた。

(3)投与開始年齢別にみた骨密度の変化；10歳代投与開始群で、中等量投与群は平均0.245mg/day/kg, 15.8年の投与でL3 (AP) %が74.4%に、L3 (Lat) %が69.6%に減少、多量投与群は平均0.352mg/day/kg, 9.8年の投与でL3 (AP) %が69.6%に、L3 (Lat) %が61.2%に減少していた。20～40歳代投与開始群で、中等量投与群は平均0.231mg/day/kg, 12.3年の投与でL3 (AP) %が92.2%に、L3 (Lat) %が81.4%に減少していた。多量投与群は平均0.312mg/day/kg, 8.8年の投与でL3 (AP) %が74.8%に、L3 (Lat) %が66.9%に減少していた。50～60歳代投与開始群で、少量投与群は平均0.126mg/day/kg, 8.0年の投与でL3 (AP) %が87.9%に、L3 (Lat) %が80.0%に減少、中等量投与群は平均0.232mg/day/kg, 5.5年の投与でL3 (AP) %が79.6%に、L3 (Lat) %が73.6%に減少、多量投与群は平均0.307mg/day/kg, 6.8年の投与でL3 (AP) %が79.5%に、L3 (Lat) %が68.2%に減少していた。

### 【考 察】

体重当たりの1日量が0.2mgを越える(体重50kgに対して10mg/day以上)と骨密度減少の危険が高いことが示唆された。中等量以上を10歳代から投与された場合、骨密度は著明かつ早期に減少が認められた。これは骨格完成途上に骨形成抑制と骨吸収亢進をうけ、骨代謝回転も速いことによると考えられる。ステロイド投与により下垂体機能が抑制され、成長ホルモンや性ホルモンの分泌が抑制され骨形成の抑制に拍車をかける。20～40歳代からの投与では少量投与なら骨密度減少の心配は少ない。中等量投与では長期になると椎体部での減少が促進し始める。多量投与では骨密度減少に対する配慮が必要になる。閉経後の女性は性ホルモン分泌低下による骨密度減少との相乗効果により骨粗鬆症の進行が速くなる。少量投与群でも有意の骨密度減少がもたらされ、中等量以上の投与では2年でも著明な骨密度減少が認められた。

## 審査結果の要旨

糖質コルチコイドの過剰な条件下では、骨粗鬆症が惹起されることが古くから知られており、しばしば脊椎の圧迫骨折や四肢の骨折を起こすことから重要な問題となっている。特にステロイドの投与を持続しなければならない患者において、骨粗鬆症に陥る病態が憂慮されることからそのステロイドの量と骨損傷の程度の関連の解明が望まれるところである。

著者はステロイドを投与されている女性の64症例を対象とし、15-80歳（平均48.4歳）、投与期間が2-26年（平均9.5年）の患者を対象として正確な骨密度の量を dual X-ray absorptiometry (DEXA) を用いて、第3腰椎の椎体を指標としてその解析を試みた。ステロイドを投与しなければならない基礎疾患は全身性エリトマトーデス、混合性結合織病などであった。分析の対象とした検討項目は投与開始年齢、投与期間、体重あたりの1日平均投与量などであったが、投与開始時の年齢から3群に分類すると共に、1日の投与量を0.2mg以上0.3mg未満の中等度量投与群及び、それ以下、そしてそれ以上の多量投与群に分類して対比した。その結果、少量投与群の26例は平均0.139mg/day/kgであったが、第3腰椎の側面像に表われる骨密度は正常群に比して92.4%に減少していた。中等度投与群の24例は平均0.233mg/day/kgで、骨量は76.7%に減少し有意の差を示した。更に、多量投与群の14例は0.323mg/day/kgで63.9%に著しい減少を示していた。この3群の投与期間はいずれも平均で8.9~9年であり、明らかに投与量が多ければ骨量が減少することが数量的にとらえられた。

また、投与年数と総投与量に対する、骨密度の変化を検討した結果、少量の投与群ではその期間が長くても、また総投与量が多くなっても骨密度は比較的保たれていることが明らかであった。一方、多量投与群では、投与期間が短いうちから骨密度の減少が認められた。

また、投与開始の年齢別に見たところでは、10歳代に投与が開始された群では中等量よりも多量投与群では著しく骨量が減少し、61.2%であった。20歳代から投与された、多量投与群では66.9%であり、50歳代以降投与された多量投与群では、68.2%に減少していた。従って、老齢化と共に骨量が減少する背景は存在するが、若年においてステロイドを投与される場合には、退行変性による骨粗鬆症と全く関係なく著しい骨量減少に陥ることが強調された。

概略体重50kgとして1日のプレドニン量で、10mg以上を越すことにより骨密度の減少が急激なものであり、それより少ない量であっても10歳代から投与される場合には早くから骨量が減少する結果を得た。これを論文として発表することは臨床医に対する大きな警告となり、その意義からも十分学位論文に相当するものと考えられる。