

論文の内容の要旨

氏名：神田 循吉

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：骨折の発生予防を目的とした薬剤誘発骨脆弱性に関する研究

1. 序論

超高齢社会を迎えた我が国では、長年の生活習慣や加齢による疾病、いわゆる生活習慣病などに罹患し、その結果、脳血管障害や虚血性心疾患、認知症などにより寝たきりや要介護状態となる高齢者が急増している。その高齢者の介護が必要となる主たる原因の一つに骨折が挙げられ、基礎疾患は骨減少症や骨粗鬆症で、骨脆弱性が素因となる。骨は体の支持組織としての役割だけではなく、常に骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収により連続的な骨リモデリングを営む活動的な器官として捉えられている。通常、骨形成と骨吸収のバランスは一定に保たれるが、閉経や加齢、特定の疾患や薬物などの影響により正常な骨リモデリングのバランスが崩れると骨脆弱性が高まり骨減少症や骨粗鬆症が誘発される。従来、骨粗鬆症は、低骨量を特徴とした骨脆弱性の増大により骨折の危険性が高まる疾患と定義され、骨折リスクは骨密度による評価が有用であると考えられていた。しかし、近年では骨密度以外の骨強度規定因子として骨微細構造や骨代謝回転、骨石灰化度などを要因とする「骨質」の概念が生まれ、ステロイド性骨粗鬆症や糖尿病などによる生活習慣病関連骨粗鬆症は、主に骨質の劣化を特徴とする病態であることが明らかになりつつある。このような骨粗鬆症の新しい病態の解明により、骨粗鬆症は骨密度と骨質の2つの要因により規定される骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが高まる疾患と定義されるようになった。さらに、最近では、生活習慣病の病態だけでなく、糖尿病治療薬や抗てんかん薬などの治療薬が骨代謝に影響を及ぼすことも示唆されている。骨代謝に影響を及ぼす疾患や治療薬が骨密度と共に骨質に及ぼす影響を正確に評価し把握することは、薬剤誘発性の骨減少症や骨粗鬆症の予防・治療の観点から極めて重要となる。

このような背景のもと、本論文では、薬剤誘発骨脆弱性を予防し、結果的に骨折の予防と寝たきり状態を回避するために、これまでに主に骨量に影響を及ぼすことが報告されているグルココルチコイド、ピオグリタゾンおよび古典的抗てんかん薬の影響を、骨質を中心に評価するとともに、新規抗てんかん薬の骨形態に及ぼす影響を、骨微細構造や骨リモデリング、骨石灰化度などの骨組織レベルで評価した結果を詳述する。

2. 抗炎症力価の異なる合成グルココルチコイド (GC) の短期投与による骨代謝への影響

GCは幅広い疾患に汎用され、その副作用も多様であるが、発生頻度の高い副作用の1つにステロイド性骨粗鬆症と骨折がある。GCによる骨密度の減少は、その累積投与量や投与期間と相関することが知られているが、抗炎症力価の異なるGCすべてがステロイド性骨粗鬆症を誘発するのか、さらに、骨質に及ぼす影響の有無についての詳細は不明である。そこで、抗炎症力価の異なる3種類のGCをそれぞれの抗炎症作用が同等となるように投与量を設定（ヒドロコルチゾン 20 mg/kg、プレドニゾン 5 mg/kg、デキサメタゾン 0.8 mg/kg）し、ラットに14日間連日皮下投与を行い骨代謝に及ぼす影響について比較検討した。その結果、ヒドロコルチゾンならびにプレドニゾン投与による骨密度への有意な影響は認められなかったが、デキサメタゾン投与群では大腿骨骨幹骨密度の有意な減少が認められた。脛骨近位部骨幹端海綿骨の骨組織形態計測（図1ならびに表1参照）では、デキサメタゾン投与により類骨面、骨芽細胞面、骨石灰化面は有意に減少し、浸食面、破骨細胞面、破骨細胞数も有意に減少した（図2）。以上の結果から、GCの抗炎症効果と骨代謝への影響には関連性がなく、デキサメタゾンは14日間の短期投与でも骨密度の減少を誘発すること、さらに、ステロイド性骨粗鬆症の発症には骨代謝回転の抑制ならびに骨石灰化度の低下が関与することが明らかとなった。

表 1. 骨組織形態計測により得られる主な指標

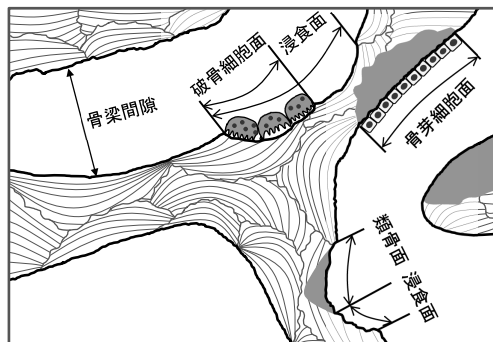


図 1. 海綿骨骨組織の模式図

骨微細構造	骨量 (%)	骨梁の占める割合
	骨梁間隙 (μm)	骨梁間の空隙距離
骨形成	類骨面 (%)	類骨で覆われた骨面の割合
	骨芽細胞面 (%)	骨芽細胞で覆われた骨面の割合
	骨石灰化面 (%)	石灰化している骨面の割合
骨吸収	浸食面 (%)	骨吸収が行われた骨面の割合
	破骨細胞数 (N/mm)	単位骨面あたりの破骨細胞の数
	破骨細胞面 (%)	破骨細胞で覆われた骨面の割合

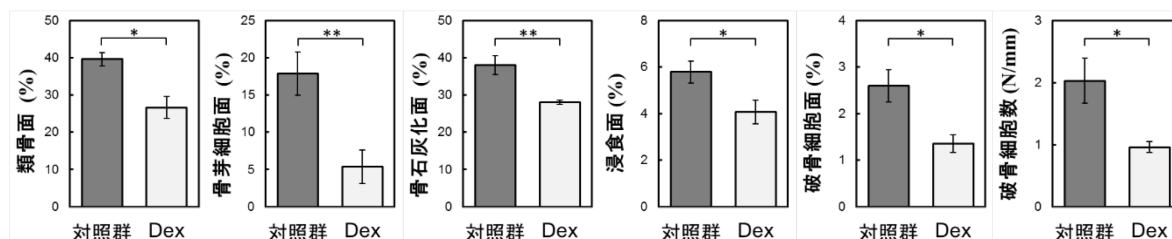


図 2. デキサメタゾン (Dex; 0.8 mg/kg) による脛骨近位部骨幹端海綿骨の類骨面、骨芽細胞面、骨石灰化面、浸食面、破骨細胞面、破骨細胞数に及ぼす影響。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 対照群

3. インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンの骨代謝に及ぼす影響

糖尿病は糖代謝のみではなく、骨代謝に影響を及ぼし骨折リスクを高めることが明らかにされているが、近年では、糖尿病治療薬が骨代謝に影響を及ぼす可能性も報告されている。これまで汎用されてきたインスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンは骨芽細胞の分化を抑制し、骨形成を抑制することが一部明らかにされている。しかし、骨吸収や骨組織への影響の有無についてはその詳細は未だ明らかにされていない。そこで、ピオグリタゾンの骨代謝に及ぼす影響について、特に骨吸収への影響を明らかにする目的で検討を行った。ピオグリタゾン (5 mg/kg, 20 mg/kg) をラットに 24 週間連日経口投与した結果、20 mg/kg 投与群では骨強度の低下ならびに骨密度の減少が認められた。骨組織形態計測では、ピオグリタゾン (20 mg/kg) 投与により骨量や骨芽細胞面の減少が認められたことから、これまでの報告と同様に骨形成は抑制されることを確認した (図 3)。また、ピオグリタゾン投与による浸食面や破骨細胞数、破骨細胞面の有意な増加が認められた。本検討の結果、ピオグリタゾンは、骨形成の抑制に加え、骨吸収の亢進により骨リモデリングの破綻による骨質の劣化を引き起こすことが骨組織形態学的に明らかとなった。

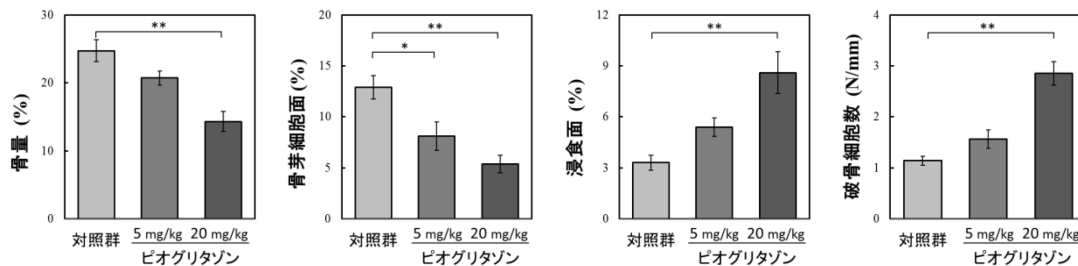


図 3. ピオグリタゾンによる脛骨近位部骨幹端海綿骨の骨量、骨芽細胞面、浸食面、破骨細胞数に及ぼす影響。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 対照群

4. 新規抗てんかん薬の骨代謝に及ぼす影響

骨代謝に影響を及ぼす薬物として、前述のGCならびにピオグリタゾンに加えて抗てんかん薬について広汎に検討を行った。これまで臨床で汎用されてきたフェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸などの古典的な抗てんかん薬は、骨形成や骨吸収に影響を及ぼし骨密度の減少を誘発することが既に知られている。しかし、近年、開発・上市された新規抗てんかん薬に関しては、骨代謝への影響の有無についての報告がほとんどなく、高齢者および骨格形成や歯牙形成が最も盛んな幼少期にも適用されている。そこで、新規抗てんかん薬であるガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、ペランパネルの骨代謝に及ぼす影響について詳細な検討を行った。ガバペンチン (30 mg/kg、150 mg/kg) とレベチラセタム (50 mg/kg、200 mg/kg) をそれぞれ単独でラットに12週間連日経口投与を行い、陽性対照薬のフェニトイン (20 mg/kg) と比較した。フェニトインは主に骨吸収を亢進させ骨密度を顕著に減少させることが確認されたが、ガバペンチンおよびレベチラセタムによる骨密度への有意な影響は認められなかった。しかし、ガバペンチン (150 mg/kg) 投与により脛骨近位部骨幹端海綿骨の骨量、骨梁幅、骨梁数は減少し、骨梁間隙は増加した (図4)。さらに、ガバペンチン (150 mg/kg) は類骨面と骨芽細胞面を減少させ、浸食面と破骨細胞数を増加させた。

次いで、トピラマート (5 mg/kg、20 mg/kg) とラモトリギン (2 mg/kg、10 mg/kg) について同様の検討を行った結果、ラモトリギン投与による骨代謝への有意な影響は認められなかったが、トピラマート (20 mg/kg) 投与により類骨面、類骨量、骨芽細胞面、骨石灰化面の有意な減少が認められた (図5)。

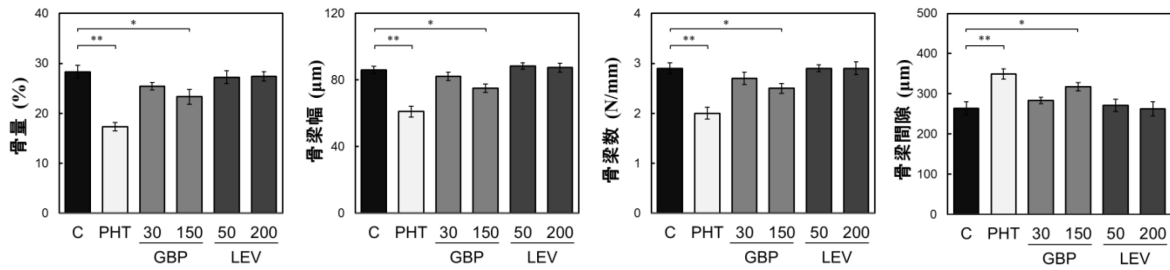


図4. フェニトイン (PHT; 20 mg/kg)、ガバペンチン (GBP; 30 mg/kg、150 mg/kg)、レベチラセタム (LEV; 50 mg/kg、200 mg/kg) による脛骨近位部骨幹端海綿骨の骨量、骨梁幅、骨梁数、骨梁間隙に及ぼす影響。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 対照群 (C)

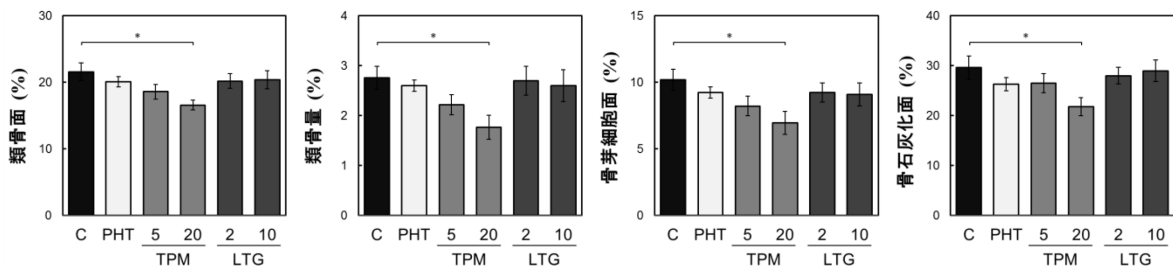


図5. フェニトイン (PHT; 20 mg/kg)、トピラマート (TPM; 5 mg/kg、20 mg/kg)、ラモトリギン (LTG; 2 mg/kg、10 mg/kg) による脛骨近位部骨幹端海綿骨の類骨面、類骨量、骨芽細胞面、骨石灰化面に及ぼす影響。* $P < 0.05$ vs 対照群 (C)

さらに、最近上市されたペランパネル (3 mg/kg) をマウスに6週間連日経口投与した結果、類骨面や類骨量、骨芽細胞面は減少し、浸食面や破骨細胞数は増加した。骨組織像からも、ペランパネル群では対照群と比べ、類骨 (青矢印) 量の減少と破骨細胞 (赤矢印) 数の増加が認められた (図6)。

これらの結果から、レベチラセタムならびにラモトリギンは他の新規抗てんかん薬のような骨質への影響は認められず、今回の投与条件では骨脆弱性を誘発しないことが示された。一方、ガバペンチンは骨形成の抑制と骨吸収の亢進により海綿骨微細構造の劣化を引き起こすこと、トピラマートは主に骨形成の抑制と骨石灰化度を低下させること、ペランパネルは骨形成の抑制と骨石灰化度の低下ならびに骨吸収の亢進を誘発することが骨組織形態学的に明らかにされた。

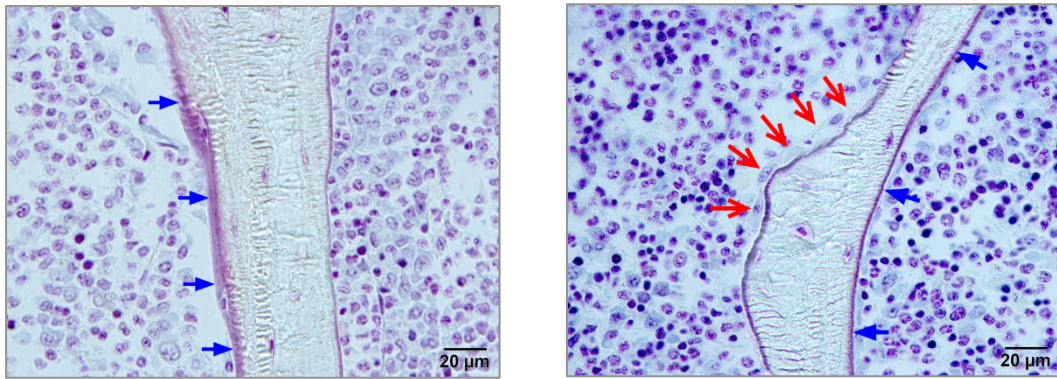


図6. ペランパネル投与群（右）の骨組織像（Villanueva Bone Stain）
 左：対照群の骨組織像。図中の青矢印（→）は類骨、赤矢印（→）は破骨細胞を示す。

まとめ

本研究では、薬剤誘発骨脆弱性とその結果生じる骨折の発生予防を目的として、GC、ピオグリタゾンおよび古典的抗てんかん薬の骨代謝に及ぼす影響を骨組織レベルで精査するとともに、骨代謝への影響の有無についての報告がなされていない新規抗てんかん薬の骨代謝に及ぼす影響を詳細に検討した。GCは、同程度の抗炎症効果を示す用量を用いても、デキサメタゾンのみが短期間投与でも骨密度を有意に減少させステロイド性骨粗鬆症を発症し、この効果には骨代謝回転の抑制や骨石灰化度の低下を特徴とする骨質の劣化が関与すること、インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンは、骨形成の抑制に加え骨吸収の亢進を引き起こすことで骨リモデリングの破綻による骨質の劣化を引き起こすこと、古典的抗てんかん薬のフェニトインは、主に骨吸収を亢進させ骨密度を顕著に減少させるが、新規抗てんかん薬のガバペンチン、トピラマート、ペランパネルは骨質規定因子である骨微細構造や骨リモデリング、骨石灰化度に影響を及ぼし、その影響には多様性があることが明らかとなった。

骨脆弱性が亢進し骨折が起こると患者のQOLや日常生活動作（ADL）が著しく低下し、骨折の治癒後も生活機能の制限により要介護状態となる可能性が高く、医療経済学的観点からも骨脆弱性の改善、骨折予防は重大な課題である。本研究で得られた新たな知見が、特に高齢の患者の薬剤誘発骨脆弱性による転倒・骨折の予防に寄与し、ひいては身体・認知機能低下予防の推進につながり、今後の超高齢社会における健康寿命の延伸や健康長寿社会の実現のための一助になることが望まれる。