1,25(OH)₂D₃の老人性骨粗鬆症例の骨塩含量に対する効果

—主として用量反応関係について—

東京都老人医療センター研究検査科

白 木 正 孝

東京都老人医療センター内分泌科

井 藤 英 喜

東京大学医学部老人科

折 茂 肇

The Effect of 1,25(OH)₂D₃ on Bone Mineral Content
in Senile Osteoporosis
— a dose-finding study —

Masataka SHIRAKI*, Hideki ITO and Hajime ORIMO*****

*Department of Laboratory Medicine,
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital,
35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173

**Endocrinology and Metabolism Section,
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital,
35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173

***Department of Geriatrics,
University of Tokyo, School of Medicine,
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Keywords: senile osteoporosis, 1,25(OH)₂D₃, bone mineral content

In order to clarify the effect of 1,25(OH)₂D₃ on the bone mineral content in senile osteoporosis, we examined the radial mineral density in 41 female cases of senile osteoporosis treated with 1,25(OH)₂D₃. The diagnostic criteria of senile osteoporosis were as follows.

- 1) Radial mineral density at below 0.5g/cm² by SPA
- 2) Bone dystrophy score in vertebra at over I degree
- 3) Presence of vertebral fracture
- 4) Over 60 years of age

The subjects were divided into 5 groups: a control group (n=11), a 0.25μg of 1,25(OH)₂D₃ once-a-day group (n=5), a 0.5μg of 1,25(OH)₂D₃ once-a-day group (n=8), a 0.25μg of 1,25(OH)₂D₃ twice-a-day group (n=8) and a 0.25μg of 1,25(OH)₂D₃ three

times-a-day group (n=9). There was no significant difference in background data among these groups except for serum Al-P activity. The radial mineral density was measured in these 5 groups before and every 3 months after, starting the treatment by single photon absorptiometry in 1/3 distal site of radius for 1 year. No significant difference was detected in the serum levels of Ca, Pi and Al-P activity after starting the treatment among the 5 groups. The area under curve (AUC) of the radial mineral content after the treatment was calculated in each group. There was a significant dose-related increase in the AUC ($p<0.05$). However, the urinary Ca/Cr ratio was increased in the group receiving 0.75 μ g/day of 1,25 (OH)₂D₃. The final AUC in the group receiving 0.5 μ g/day of 1,25(OH)₂D₃ tended to be very high compared with that in the other groups. From the above, it was suggested that 1,25(OH)₂D₃ might be effective for the treatment of senile osteoporosis especially at the dose of 0.5 μ g/day.

I は じ め に

活性型ビタミンD製剤のうちでも1 α (OH)D₃が骨粗鬆症の骨塩含量を増すことは、少なくとも我が国⁷⁾¹⁴⁾¹⁷⁾においては確立された事実である。諸外国においても1 α (OH)D₃は主として高齢者の骨粗鬆症例の骨塩含量を増す⁶⁾¹⁰⁾との報告がみられる。しかしながら1,25(OH)₂D₃の投与に関しては、骨塩含量増加作用を有するか否かは否定的な意見が多い²⁾⁸⁾⁹⁾。

我々は以前に老人性骨粗鬆症例に本剤を投与し、少なくとも骨塩の減少防止効果を認めた¹⁵⁾。

彼我におけるこのような差異は、以下の如くの理由に起因するものかもしれない。

- 1)ヨーロッパにおける検討は、主として閉経後の又は70歳台女性の骨塩含量の加齢に伴う減少を防止するかどうかというものであり、いわゆる primary prevention を1,25(OH)₂D₃がなしうるかどうかという study であるのに比し、我々のそれは、senile osteoporosis に対する効果を検討したものであり、対象が異なっている。
- 2)ヨーロッパにおける食摂中カルシウム(Ca)の量は平均的に600mg/日をこえているのに比し、我が国のそれは500mg/日にすぎないこと。
- 3)1,25(OH)₂D₃投与後の血中への移行は1 α (OH)D₃のそれに比し一過性であるため。

以上の諸点を考慮し、我々は今回、日本人の骨粗鬆症例において1,25(OH)₂D₃を投与し、その骨塩含量の推移を観察した。今回の検討で主として行ったことは、1,25(OH)₂D₃の投与量及び投与法の検討である。

II 方 法

1)対象

対象は全例60歳以上(61~85歳 平均75.3歳)の女性例41例である。試験に先立ち、全例で脊椎線像(第8胸椎及び第3腰椎中心の2方向撮影)を検討し、慈大式骨萎縮度分類I度以上のもの、脊椎圧迫骨折を有するもの、又は左橈骨骨塩含量(RMC)をSPA法で測定し0.5g/cm²以下のもの、のいずれかに合致するものを対象とした。41例中慈大式骨萎縮度I度のもの12例、II度のもの13例及びIII度のもの16例であった。圧迫骨折を有したものは23例、SPA法によるRMC値が0.5g/cm²以下を示したものが30例であり、全例が上記基準の1項目は少なくとも満足していた。

2) $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ の投与

$1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ の投与方法は、非投与観察群 ($n=11$)、 $0.25\mu\text{g}$ 1日1回投与群 ($0.25\mu\text{g}$ 群 $n=5$)、 $0.5\mu\text{g}$ 1日1回投与群 ($0.5\mu\text{g}$ 1回群 $n=8$)、 $0.25\mu\text{g}$ 1日2回投与群 ($0.25\mu\text{g}$ 2回群 $n=8$)及び $0.25\mu\text{g}$ 1日3回投与群 ($0.75\mu\text{g}$ 群 $n=9$)の計5群に分類して行った。

3) 観察項目

観察項目は、左橈骨骨塩含量 (RMC) を左橈骨遠位端部で既報¹⁵⁾の如くの方法により施行した。各症例において本試験を1～3ヵ月に1回行い、1～3ヵ月の間の測定値の平均値を3ヵ月のデータとして用いた。

生化学検査としては、血清 Ca, P, Al-P, BUN, クレアチニン (Cr), 尿中 Ca/Cr 比を測定した。これらの測定も1～3ヵ月に1度行い、3ヵ月毎に各測定値の平均値をデータとして用いた。観察期間は3～12ヵ月とした。

4) 副作用の発現

$1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ の投与に関して最も注意しなければならないことは高 Ca 血症の発生である。従って薬剤投与中に 10.5mg/dl 以上の血清 Ca 値を示したものは、又は尿中 Ca/Cr 比が 0.3 をこえたもの、又は口渴、多尿等の症状を呈したものは、可及的速やかにその投与を中断した。ただし、尿中 Ca/Cr 比に関しては、投与前より 0.3 以上を示したのものについては注意深く臨床経過を追及することとして、投与を継続した。

5) 統計学的処理

データは全て、投与開始後3ヵ月間隔のそれを平均し、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後及び12ヵ月後のデータとして表示した。前値及びこれら各投与後のデータを各投与群毎に平均し、各群間比較及び群内比較を行った。骨塩含量の推移に関しては、投与前値を100%とし、各群における各症例を前値に対する%変化として経時的にプロットし、各プロットが100%より上廻った面積及び下廻った面積をそれぞれ算出し、合計の面積 (AUC Area) をもってその症例の観察期間中における骨塩変動とし、各群の平均を求め、期間毎に F 検定による分散分析で群間比較を行った (Fig. 1)。またこの用量反応関係を SAS[®]¹³⁾ による General Linear Models procedure により直線関係か、曲線関係かもあわせて検討した。

Fig. 1. Calculation model for AUC

The effect of $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ on radial mineral density was assessed by area under curve (AUC). AUC at the end of months 3, 6, 9 and 12 were calculated as a , $(a+b) - c$, $(a+b+e) - (c+d)$ and $(a+b+e+f) - (c+d)$, respectively.

%v.s.i.; % versus initial

III 結 果

1) 背景因子

Table 1 に対象症例の背景を示した。5 群間に血清総蛋白でわずかの差を認め、また Al-P では対照群と治療群との間に有意の差を認めた (Kruskal-Wallis の検定 $p < 0.05$)。

2) 血液生化学所見の推移

血清 Ca 値の平均値の推移を Fig. 2 に示す。0.25 μ g 2 回群及び0.75 μ g 群において、血清 Ca 値のわずかな上昇を認めるものの、各群において、有意の血清 Ca 値の上昇は認めなかった。

0.25 μ g 2 回群の 1 例及び0.75 μ g 群の 1 例において、それぞれ10.3mg/dl及び10.1mg/dlの血清 Ca 値を認めたが、いずれも10.5mg/dl以上の高 Ca 血症は示さなかった。血清 P 値の推移を Fig. 3 に示すが、ここでも各群間及び群内に有意の変動を示さなかった。Al-P 値の推移では、非投与群及び0.25 μ g 群では変動を示さなかったものの、0.5 μ g 1 回群及び0.25 μ g 2 回群においては、6 ヶ月まで経過を追及しえた。それぞれ 4 例全例、7 例中 5 例で低下を認めた。一方0.75 μ g 群では 6 ヶ月で 5 例中 3 例に低下を認めた (Fig. 4)。

腎機能の指標としては BUN、クレアチニンの変動を追及した。投与群中0.75 μ g 群の 1 例が投与前より軽度の腎機能障害を示したが、この例は0.75 μ g/日の1,25 (OH)₂D₃の投与で腎機能障害が増悪することはなかった。しかし0.75 μ g 群の他の 1 例においては、投与開始 9 ヶ月目においてクレアチニン値が0.8mg/dlより1.7mg/dlへと上昇した。このことにより本例は投与が中止された。他群においては、1 例もみるべき腎機能の変化はなかった。

Table 1. Background data on subjects.

Group	Item	Control	0.25 μ g	0.5 μ g	0.25 x 2 μ g	0.75 μ g	χ^2	K.W.
Age (years)	60 - 69	1	1	1	2	2		N.S.
	70 - 79	10	2	5	2	6		
	80 <		2	2	4	1		
Years after menopause	10 - 19	2		1	2			N.S.
	20 - 29	7	1	2	3	4		
	30 <	1	2	2	3	1		
	unknown	1	2	3		3		
Height (cm)	< 140	3		1	2	3		N.S.
	140 - 149	5	4	3	3	6		
	150 - 159	3	1	4	3			
Weight (kg)	< 40	2		2	1	3		N.S.
	40 - 49	6	2	4	3	5		
	50 - 59	3	3	1	4	1		
	60 - 69			1				
Fracture	No	6	4	3	4	1	N.S.	
	Yes	5	1	5	4	8		
Ca. (mg/dl)		9.200 $\pm$ 0.093 (10)	9.100 $\pm$ 0.084 (5)	9.350 $\pm$ 0.124 (8)	9.217 $\pm$ 0.133 (6)	9.089 $\pm$ 0.155 (9)		N.S.
P (mg/dl)		3.610 $\pm$ 0.134 (10)	3.380 $\pm$ 0.128 (5)	3.675 $\pm$ 0.140 (8)	3.383 $\pm$ 0.277 (6)	3.711 $\pm$ 0.198 (9)		N.S.
T.P. (g/dl)		7.260 $\pm$ 0.072 (10)	7.220 $\pm$ 0.150 (5)	7.600 $\pm$ 0.163 (7)	7.550 $\pm$ 0.136 (8)	7.137 $\pm$ 0.173 (8)		$p < 0.1$
Al-P (I.U.)		123.364 $\pm$ 8.058 (11)	147.250 $\pm$ 12.957 (4)	154.500 $\pm$ 14.909 (8)	161.143 $\pm$ 18.959 (7)	164.333 $\pm$ 6.440 (9)		$p < 0.05$
BUN (mg/dl)		16.636 $\pm$ 1.370 (11)	18.000 $\pm$ 2.429 (5)	20.000 $\pm$ 1.763 (8)	21.143 $\pm$ 1.844 (7)	21.000 $\pm$ 2.068 (9)		N.S.
Cr. (mg/dl)		0.800 $\pm$ 0.043 (11)	0.840 $\pm$ 0.075 (5)	0.925 $\pm$ 0.053 (8)	1.050 $\pm$ 0.109 (8)	1.044 $\pm$ 0.172 (9)		N.S.

The background data on subjects were summarized in Table 1. There was no significant difference in the background data among groups except for serum Al-P activity ($p < 0.05$) and serum total protein levels ($p < 0.1$). Statistical analysis was made by Kruskal-Wallis procedure (K.W.) and χ^2 -Test.

() ; number of cases

Fig. 2. Changes in serum calcium levels after starting the treatment with $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Serum levels of calcium were measured in each group. No significant change was observed in the serum calcium levels among the 5 groups. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

○: control ●: $0.25\mu\text{g/d}$ □: $0.50\mu\text{g/d}$
 ■: $0.25\mu\text{g} \times 2/\text{d}$ △: $0.75\mu\text{g/d}$

Fig. 3. Changes in serum levels of inorganic phosphate. Serum levels of inorganic phosphate were measured before and after starting the treatment in each group. No significant difference was observed in the serum levels of phosphate among the 5 groups. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

○: control ●: $0.25\mu\text{g/d}$ □: $0.50\mu\text{g/d}$
 ■: $0.25\mu\text{g} \times 2/\text{d}$ △: $0.75\mu\text{g/d}$

Fig. 4. Changes in serum Al-P activity
Serum Al-P activities were measured before and after starting the treatment in each group. No significant difference was observed in the serum Al-P activities among the 5 groups. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

○: control ●: 0.25 µg/d □: 0.50 µg/d
■: 0.25 µg $\times$ 2/d △: 0.75 µg/d

Fig. 5. Changes in urinary Ca/Cr ratio
Fasting urinary Ca/Cr ratios were measured in each group. The urinary Ca/Cr ratio in the group treated with 0.75 µg/day of 1,25 (OH)₂D₃ tended to be increased after starting the treatment. The increment in the urinary Ca/Cr ratio after starting the treatment was not significantly different from that before the treatment in this group.

○: control ●: 0.25 µg/d □: 0.50 µg/d
■: 0.25 µg $\times$ 2/d △: 0.75 µg/d

3) 尿中 Ca/Cr 比の推移

0.25 μ g 群の1例において、投与前より尿中 Ca/Cr 比が0.3を超える症例が存在していた。このためこの1例は投与不適例として投与が3ヵ月で中止された。0.5 μ g 1回群中においては、1例が投与後3ヵ月で尿中 Ca/Cr 比が0.27より0.323に上昇し、これにより投与が中止された。0.25 μ g 2回群においては、1例が投与前より尿中 Ca/Cr 比0.3と高値であった。しかし投与継続により骨塩量増加傾向を示したため投与を継続したところ、投与6ヵ月目より、血清 Ca 値が9.4mg/dlより10.3mg/dlへと上昇し投与が中断された。0.75 μ g 群において高 Ca 尿症の出現は極めて高率であり、投与した9例中5例が投与開始3ヵ月後で尿中 Ca/Cr 比が0.3をこえ、また他の1例も投与前値(0.06)に比し約4倍(0.23)に上昇した。この6例のうち3例が投与を中止した。

結果として Fig. 5 に示す如く、0.75 μ g 群でのみ特に尿中 Ca 排泄量が増した。

4) 骨塩量の推移

投与前値を0%とし各群の観察期間内における骨塩量の推移を Fig. 6 に示した。図より明らかなごとく、対照群及び0.25 μ g 群では前値に比し平均骨塩量は低下する傾向を示した。一方、0.5 μ g 群では2群ともこの低下は抑制される傾向にあった。この骨塩量推移を前述した如く、General Linear Models procedure に従って各群の有効面積を解析することで検討した。0.5 μ g 1回群及び0.25 μ g 2回群の有効面積は互いに差がなかったため0.5 μ g 群として一括して処理した。従って、対照群、0.25 μ g 群、0.5 μ g 群及び0.75 μ g 群の4群間比較を行った。

Fig. 6. Changes in radial mineral density after starting the 1,25(OH)₂D₃ treatment

The change in the ratio of the radial mineral density was shown. There was no significant difference in the radial mineral density among the subjects in any group nor among the groups.

○: control ●: 0.25 μ g/d □: 0.50 μ g/d
■: 0.25 μ g $\times$ 2/d △: 0.75 μ g/d

Table 2 には各3ヵ月単位での有効面積の比較を示した。表より明らかな如く, 3ヵ月, 6ヵ月, 9ヵ月, 12ヵ月及び最終時の対照群, 0.25 μ g 群, 0.5 μ g 群, 0.75 μ g 群の有効面積は, 0.5 μ g 群をピークとする用量反応関係を示した。ここで最終観察時をプールして各群間比較をすると, 1,25 (OH)₂D₃は用量反応関係をもって骨塩減少作用を抑制した。この傾向は各月毎に検討しても同様であった。従っていずれの月においても, 0.5 μ g 投与が至適用量であることはほぼ確実と思われた。勿論症例によっては0.25 μ g 又は0.75 μ g の投与であっても骨塩量が増す場合も存在したが, 群としての確率からいえば, 0.5 μ g/日の投与量が最も至適と考えられた。

IV 考 案

従来1,25 (OH)₂D₃が骨粗鬆症に対し有効であるか否かは, 有効であるとするもの無効であるとするものなど様々である。Table 3 には従来の報告よりの抜粋をまとめた。一見していえることは, 骨粗鬆症以外の症例に対し, 加齢に伴う骨塩量の減少防止を目的として使用した際にはその有効性

Table 2. The comparison of AUC after starting the treatment with 1,25(OH)₂D₃.

Group \ Item	Control	0.25 μ g	0.5 μ g	0.75 μ g	Results of analysis of variance
Pre treatment	0.0 $\pm$ 0.0 (11)	0.0 $\pm$ 0.0 (5)	0.0 $\pm$ 0.0 (16)	0.0 $\pm$ 0.0 (9)	
3M	-10.14 $\pm$ 10.17 (6)	-2.94 $\pm$ 12.37 (4)	6.30 $\pm$ 14.17 (14)	-4.66 $\pm$ 13.66 (9)	ANOVA : p=0.0689+ Quadratic : p=0.087+
6M	-15.23 $\pm$ 23.59 (9)	-18.36 $\pm$ 31.20 (3)	15.96 $\pm$ 26.05 (10)	-4.45 $\pm$ 25.63 (5)	ANOVA : p=0.0594+ Cubic : p=0.093+
9M	-43.47 $\pm$ 30.48 (6)	-30.74 (1)	16.26 $\pm$ 38.56 (8)	-12.88 $\pm$ 45.85 (3)	ANOVA : p=0.0625+
12M	-47.02 $\pm$ 33.71 (6)	-36.83 $\pm$ 7.66 (2)	-1.10 $\pm$ 53.61 (4)	-48.40 (1)	ANOVA : N.S.
Final	-47.90 $\pm$ 46.38 (11)	-28.84 $\pm$ 26.03 (5)	10.71 $\pm$ 37.70 (16)	-8.49 $\pm$ 29.15 (9)	ANOVA : p=0.0028** Linear : p=0.0061**

The AUC was calculated as shown in Fig. 1 for each group. The statistical analysis was made by ANOVA. General linear model procedure was applied to the analysis for the dose-response relationship. The AUC tended to become higher in the dose responding manner. The significant dose dependency (p<0.01) was observed in the final AUC.

+ ; p<0.1, ** ; p<0.01

() ; number of cases

Table 3. Summary of clinical studies available to data utilizing 1,25(OH)₂D₃ in the treatment of osteoporosis.

1,25-(OH) ₂ D ₃ dose	subjects	source country	assessment	effect	remarks
1) 0.5 μ g/day	PMO	Swiss (Haas) ⁵⁾	1979 Bone biopsy	(+)	6M
2) 0.25 μ g/day+0.5gCa	PMW	North Europe (Christiansen) ²⁾	1981 SPA	(-)	
3) 0.5 μ g/day	PMO	U.S.A. (Gallagher) ⁸⁾	1982 Bone biopsy	(+)	
4) 0.5 μ g/day+0.5gCa	SW	North Europe (Jensen) ⁹⁾	1982 SPA	(-)	hypercalcemia 7/19
5) 0.25-1.0 μ g/day	SO	Japan (Shiraki) ¹⁴⁾	1983 SPA	(+)	hypercalcemia 1/22
6) 1.0 μ g/day	PMW	Italy (Cannigia) ¹⁾	1984 SPA	(+)	
7) $\leq$ 0.5 μ g/day+0.5gCa	SW	North Europe (Jensen) ⁹⁾	1985 Vertebral body height	(-)	
8) 0.25-0.5 μ g/day+1.0gCa	PMO	Austraria (Need) ¹¹⁾	1985 Ca absorption	(+)	short term (3M)
9) 0.5-0.75 μ g/day	PMO	U.S.A. (Riggs) ¹²⁾	1985 Ca absorption	(+)	

PMW : postmenopausal women

PMO : postmenopausal osteoporosis

SW : senile women

SO : senile osteoporosis

SPA : single photon absorptiometry

が認められず、一方骨粗鬆症の骨塩量増加作用に関しては、これが有効であるとするものが殆どである。しかしながら、その投与量に関しては、 $0.25 \sim 1 \mu\text{g}/\text{日}$ と各報告者によりまちまちであり、また Ca 製剤の併用に関しても一定の見解がない。今回の我々の検討で、主として行ったことは次の諸点である。

1) 老人性骨粗鬆症に対し $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は真に有効であるか否か

2) その際どの投与量が最も有効か

3) 安全性

以上の諸検討項目よりみれば、結論的には次のことがいえると思われる。

(1) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ の投与量が最も安全かつ高率に、対象となった老人性骨粗鬆症の骨塩量を増した。

(2) $0.25 \mu\text{g}/\text{日}$ は安全であるが骨塩量を増加せしめなかった。

(3) $0.75 \mu\text{g}/\text{日}$ は一部有効な症例も存在したが、9 例中 5 例の症例で高 Ca 尿症を来し、また 9 例中 1 例の症例で BUN、クレアチニンが異常値領域まで上昇した。

従って、現段階においては、日本人の老人性骨粗鬆症例においては $0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が最も至適な投与量といえる。この際、Ca 製剤の併用を必要するか否かについては、今後の検討が必要であると考えられた。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ の投与のうちでも、1 日 1 回の投与と 2 回の投与を比較してみると、傾向としては 2 回の投与の方が

(1) 骨塩量の増加がより大なる傾向がある

(2) Al-P 低下作用が 1 回投与群で 8 例中 6 例 (75.0%)、2 回投与群で 8 例中 7 例 (87.5%) と 2 回投与がより強い

(3) 血清 Ca 値 $10\text{mg}/\text{dl}$ 以上に上昇した例が 2 回投与群で 1 例 (12.5%)、1 回投与群は 0 例

(4) 高 Ca 尿症例は 1 回投与群で 1 例 (12.5%)、2 回投与群で 0 例であった。

従って、特に 2 回投与が良好であるとする根拠は少ないが、傾向として 2 回投与計 $0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ がよりよい効果を得られる可能性があると考えられた。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ に比し、血中への移行は速やかであるが、血中での停滞はより短いと考えられる。従って 1 日 2 回血中濃度を上昇させる必要があるのかもしれない。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、しかしながら単に血中へ移行し、血管側より腸管や骨に効果を及ぼすばかりでなく、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ として直接的に腸管に作用し、Ca 吸収を高めることも知られている³⁾。従って、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ を食後なるべく頻回に投与する方が、より理にかなっているのかもしれない。

今回の検討において、各群間の背景因子中 Al-P 活性が群間に有意差を認めた。即ち、対照群は各治療群に比し有意に Al-P 活性が低値であった。このことは、治療群に骨軟化症例が混在していた可能性を否定できず、群間比較にて薬物の効果を判定する際薬物にとって有利に働く可能性がある。そこで、Al-P 活性の有意差が骨塩量の変動に何等かの影響を及ぼしているか否かを検討した。もしも投与前 Al-P 活性の高低と、投与後の骨塩量の変化との間に何等かの相関がみられる際には、Al-P 活性前値を骨塩量変動値に対する補助変数と考え、共分散分析を行う必要がある。Fig. 7 には、投与前 Al-P と各症例の有効面積の最終値との相関関係を示した。図の如く、この両者には相関がみられず、従って Al-P 前値の有意差は今回の有効面積判定には影響を及ぼしていないと判断された。

以上今回我々は, 老人性骨粗鬆症に対する1,25 (OH)₂D₃の効果を, 骨塩量, 血液尿生化学的所見をマーカーとして, 主として用量反応関係の面より検討し, 0.5 μ g/日の投与量が至適であることを示した。

Fig. 7. The relationship between the final AUC and the basal serum levels of Al-P activity

In order to clarify the effect of Al-P activity on the final AUC, the relationship between these two parameters was calculated by the SAS¹³⁾ general linear model procedure in each group. There was no significant relationship observed between the two parameters in group. It was suggested that the basal Al-P activity had no effect on the final AUC.

○: control ●: 0.25 μ g/d □: 0.50 μ g/d
■: 0.25 μ g $\times$ 2/d △: 0.75 μ g/d

文 献

- 1) Caniggia, A., Nuti, R., Lore, F. and Vattimo, A.: The hormonal form of vitamin D in the pathophysiology and therapy of postmenopausal osteoporosis. *J. Endocr. Invest.*, 7: 373–378, 1984.
- 2) Christiansen, C., Christensen, M.S., Rodbro, P., Hagen, C. and Transbol, I.: Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis. *Europ. J. Clin. Invest.*, 11: 305–309, 1981.
- 3) Francis, R.M. and Peacock, M.: Local action of oral 1,25-dihydroxy-cholecalciferol on calcium absorption in osteoporosis. *Am. J. Clin. Invest.*, 46: 315–318, 1987.
- 4) Gallagher, J.C., Jerphak, C.M., Jee, W.S.S., Johnson, K.A., DeLuca, H.F. and Riggs, B.L.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Short- and long-term effects on bone and

- calcium metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 3325–3329, 1982.
- 5) Haas, H.G., Dambacher, M.A., Guncaga, J., Lauffenburger, T., Lammle, B. and Olah, J.: 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ in osteoporosis. A pilot study. *Horm. Metab. Res.*, 11: 168–171, 1979.
- 6) Hoikka, V., Alhava, E.M., Aro, A., Karjalainen, P. and Rehnburg, V.: Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Acta. Med. Scand.*, 207: 221–224, 1980.
- 7) 伊丹康人, 他: Alfacalcidol (1 α -OH-D₃) の骨粗鬆症に対する効果。医学のあゆみ. 123: 958–973, 1982.
- 8) Jensen, G.F., Christiansen, C. and Transbol, I.: Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogen/gestagen, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and calcium. *Clin. Endocrinol.*, 16: 515–524, 1982.
- 9) Jensen, G.F., Meinecke, B., Boesen, J. and Transbol, I.: Does 1,25(OH)₂D accelerate spinal bone loss? *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 192: 215–221, 1985.
- 10) Lund, B., Hjorth, L., Kjaer, I., Reiman, I., Friis, T., Anderson, R.B. and Sorensen, O.H.: Treatment of osteoporosis of ageing with 1-alpha-hydroxycholecalciferol. *Lancet*, ii: 1168–1171, 1975.
- 11) Need, A.G., Horowitz, M., Philcox, J.C. and Nordin, B.E.C.: 1,25-dihydroxycalciferol and calcium therapy in osteoporosis with calcium malabsorption. *Mineral Elect. Metab.*, 11: 35–40, 1985.
- 12) Riggs, B.L. and Nelson, K.I.: Effect of long term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 457–461, 1985.
- 13) SAS[®] User's Guide; Statistics, Version 5 Edition, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1985, p.p.171–254
- 14) 佐藤靖史, 白木正孝, 折茂 肇, 山田英夫, 千葉一夫: 活性ビタミン D₃ の閉経後骨粗鬆症に対する効果。骨代謝. 14: 298–305, 1981.
- 15) 白木正孝, 折茂 肇: 加齢と骨塩含量第一報 加齢に伴う骨塩含量の減少とその観察における photon absorption method の有用性。日老医誌. 16: 253–259, 1979.
- 16) 白木正孝, 秋口 格, 井藤英喜, 折茂 肇: 活性型ビタミン D (1,25 (OH)₂D₃) による骨粗鬆症治療の試み。ホルモンと臨床. 31: 1015–1022, 1983.
- 17) Shiraki, M., Orimo, H., Ito, H., Akiguchi, I., Nakao, J., Takahashi, R. and Ishizuka, S.: Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with active vitamin D₃, 1-alpha-hydroxycholecalciferol (1 α -OHD₃) and 1,25 Dihydroxycholecalciferol (1,24(OH)₂D₃). *Endocrinol. Japon.*, 32: 305–315, 1985. (受付日: '88. 8. 30)