骨代謝とプロスタグランディン(PG) (第2報)

——骨粗鬆症に対する PGE_1 (OP 1206) の効果——

東島利夫・山根 徹・松下和子・橋本博史・塩川優一*

Study of prostaglandin on bone metabolism; effect of PGE_1 (OP 1206) on osteoporosis

Toshio Tohjima・Toru Yamane・Kazuko Matsusita・Hiroshi Hashimoto, Yuichi Shiokawa*

1970年, Klein および Raisz¹⁾が prostaglandin (PG) E は骨吸収を促進すると報告して以来, 14年経過しているが, 骨代謝と PG との関連性については, まだ不明な点が多い. すなわち, 悪性腫瘍²⁾, 骨髄炎³⁾, 関節リウマチ⁴⁾ など, 骨吸収を伴う炎症の際には, PG 産生が亢進しているところから, PG には骨吸収の促進作用があることが強調されてきた. これに対して, 1979年 Yonaga⁵⁾ は, PGE_1 にはカルシトニン様作用があり, 骨吸収を抑制することを報告し, 1981年 Katz⁶⁾ も PGE_1 の前駆物質である γ -リノレン酸を投与すると骨吸収が抑制されることを報告しており, *in vivo* では PGE_1 が骨吸収を抑制する可能性が示唆された.

さらに1984年 Chyun⁷⁾は, *in vitro* においても, PGE がステロイドによる骨吸収促進作用に拮抗することを報告している.

このように最近, PGE, 特に PGE_1 には骨吸収を阻止する作用があるとの報告が目立ってきた. 従来の報告との矛盾について, Chyun は, 従来の実験では *in vivo* における PG 濃度に比べ, はるかに高い濃度の PG が使用されたためであろうと推論している.

一方, 骨粗鬆症の治療については, 活性型ビタミンD [$1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$] の投与が有望であるとされているが, まだ確固たる治療法はない. 特に膠原病などの慢性炎症性疾患では, ステロイド剤の使用が不可欠な場合が多いが, ステロイド剤の重篤な副作用の1つとして, 骨粗鬆症があり, それに伴う疼痛, 骨折などが併発により患者に大きな苦痛を与えている. また, 糖尿病患者にも骨粗鬆症はしばしばみられ, 患者の大きな負担の1つになっている.

これらの観点から, われわれは, 骨粗鬆症を有する糖尿病患者に PGE_1 と同様な生物学的活性を有する PGE_2 誘導体 (OP 1206・ α -CD) を投与し, 骨粗鬆症にいか

なる影響を及ぼすかを検討した.

対 象

骨粗鬆症を有する糖尿病患者 16人, 男性 12, 女性 4. 年齢38~79歳, 平均56.4歳である. 対照は, 骨粗鬆症を有する糖尿病患者 28人, 男性 16, 女性 12, 年齢 36~85歳, 平均57.1歳である.

方 法

対象に PGE_1 誘導体 [OP 1206 (PGE_1 - α -CD : 10 μg /錠), 小野] を経口的に 3錠/日, 分3で投与し, 前, 2カ月, 4カ月, 6カ月にマイクロデンストメーター (MD) 法により, 第2中手骨の骨萎縮度の測定を行った. なお, 骨粗鬆症の判定は① MCI (骨皮質幅指数), ② d (骨髄質幅), ③ GSmin [(骨皮質+骨髄質) の密度の指標], ④ GSmax (骨皮質部分のみの密度の指標), ⑤ $\Sigma\text{GS}/\text{D}$ (単位長さ当たりの骨密度の指標), ⑥ 骨パターン (骨の状態の指標), ⑦ 重症度総合判定 (①~⑥の指標の値から総合的に判定), にそれぞれ区分し行った. なお, 対照群には OP 1206 を投与せず, 定期的に MD 法により骨萎縮度を測定した.

成 績

今回の成績は途中経過の報告であり最終結果ではない. したがって, まだ OP 1206 の投与期間はバラつきが多く1カ月以内4人, 1~2カ月5人, 3~4カ月4人, 5~6カ月3人であるため, 対照群との投与日数別の有意差検定は行っていない. 今回は有効性の大きな目安をつけるために, OP 1206 投与前値と投与後の値 (1~6カ月間の平均値) により, 増加, 不変, 減少の3群に区分し χ^2 検定を行った.

① MCI: 前値に比べ, 0.01以上の変動を示したものを増加または減少, 0.009以下のものを不変とすると, 対照群は, 増加8人 (29%), 不変8人 (29%), 低下12人 (43%). 一方, OP 1206 投与群は, 増加6人 (46%), 不変3人 (23%), 低下4人 (31%) であり, OP 1206 投与群は, 対照群に比べ MCI の増加例が不変および低下例に比し有意に認められた ($P < 0.05$, χ^2 -test) (図1左).

② d: 前値に比べ0.1以上の変動を示したものを増

* Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine 順天堂大学医学部内科学教室

図 1 effect of OP 1206 on bone metabolism in diabetics with osteoporosis

図 2 effect of OP 1206 on bone metabolism in diabetics with osteoporosis

図 3 effect of OP 1206 on bone metabolism in diabetics with osteoporosis

加または減少, 0.09以下のものを不変とすると, 対照群は増加10人(38%), 不変8人(31%), 低下8人(31%)であった。一方, OP 1206 投与群は, 増加2人(15%), 不変5人(38%), 低下6人(46%)であり, 対照群に比べ OP 1206 投与群は低下例が多い傾向がみられた(図1右)。

③ GSmax: 前値に比べ0.1以上の変動を増加または不変, 0.09以下の変動を不変とすると, 対照群は, 増加16人(57%), 不変7人(25%), 低下5人(18%)。一方, OP 1206投与群は, 増加8人(62%), 不変4人(31%), 低下2人(15%)であり, 対照群と比較して有意な変動はみられなかった(図2左)。

④ GSmin: 前値に比べ0.1以上の変動を増加または不変, 0.09以下の変動を不変とすると, 対照群は, 増加16人(57%), 不変7人(35%), 低下5人(18%)。一方, OP 1206 投与群は, 増加5人(39%), 不変5人(39%), 低下3人(23%)であり, 対照群に比べ増加例が少ない傾向がみられた(図2右)。

⑤ ΣGS/D: 前値に比べ0.1以上の変動を増加または低下とし, 0.09以下の変動を不変とすると, 対照群は, 増加17人(61%), 不変6人(21%), 低下5人(18%)。一方, OP 1206 投与群は, 増加6人(46%), 不変5人(38%), 低下2人(15%)であり, 両群のあいだに有意な変動差は認めなかった(図3右)。

⑥ 重症度総合判定：前値に比べ1以上の変動を増加または減少とし、0.9以下の変動を不変とすると、対照群は、増加6人(21%)、不変6人(21%)、低下16人(57%)。一方、OP 1206投与群は、増加2人(15%)、不変1人(8%)、低下10人(77%)であり、対照群に比べ低下例が多い傾向がみられた(図3左)。

考 察

OP 1206・ α -CD と PGE₁ 誘導体で、代謝酵素(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)によって不活性化されないため、経口的に投与可能な薬剤であり、血中において PGE₁ と同様の生物学的活性を有することが確認されている。また、その有効投与量も、1日3錠(30 μ g)で十分であるとされている。したがって、OP 1206の投与による病態の変化は、PGE₁投与とほぼ同一視してよいと考えられる。一方、推計学的にみると、今回の成績は中間報告であり、OP 1206の投与期間がまだ短い症例が多く、OP 1206投与群と対照群との投与期間別の比較検討は行っていない。したがって、今回の成績は、どこまでも参考値である。しかしながら、OP 1206投与群が Σ GS/D の低下をきたさず、逆に MCI すなわち骨皮質幅の増加をきたし、骨粗鬆症の重症度も改善する傾向がみられた。また、骨塩量を投影するとされている Σ GS/D の有意な増加は認めなかったが、有意な低下もなく、骨吸収の促進を思わせる所見はみられなかった。

今回のわれわれの中間成績は Chyun の *in vitro* の成績を裏づけたものであり、Yonaga の動物実験の成績とも一致している。むしろ、今回の成績だけで PGE₁ には骨粗鬆症の改善作用があると速断するのは危険であるが、少なくとも1日30 μ g の OP 1206 を1~6カ月間

連用しても骨粗鬆症が悪化しないことは確認できた。だが、その治療効果については、さらに長期間の follow 必要である。

結 論

PGE₁ 誘導体である OP 1206・ α -CD を骨粗鬆症を有する糖尿病患者に、1~6カ月間連続投与し、MCI の増加と、骨粗鬆症の重症度の改善傾向を認めた。

文 献

- 1) Klein, D.A., Raisz, L.G.: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 86: 1436, 1970.
- 2) Tashimian, A.H., Jr.: Role of prostaglandins in the production of hypercalcemia by tumors. *Cancer Res.* 38: 4138, 1978.
- 3) Harris, M., Jenkins, M.V., Bennet, A., Wills, M.R.: Prostaglandin production and bone resorption by dental cysts. *Nature* 245: 213, 1973.
- 4) Robinson, D.R., Tashjian, H., Jr., Levine, L.: Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia (A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis). *J. Clin. Invest.* 56: 1181, 1975.
- 5) Yonaga, T., Morimoto, S.: A calcitonin-like action of prostaglandin E₁. *Prostaglandins* 17(6): 801, 1979.
- 6) Katz, J.M., Wilson, T., Skinner, S.J.M., Gray, D.H.: Bone resorption and prostaglandin production by mouse Calvari *in vitro*; response to exogenous prostaglandins and their precursor fatty acid. *Prostaglandins* 22(4): 537, 1981.
- 7) Chyun, Y.S., Raisz L.G.: Stimulation of bone formation by prostaglandin E. *Prostaglandin* 27(1): 97, 1984.