

Title	慢性腎炎を有する小児におけるグルココルチコイドの骨代謝への影響
Author(s)	松本, 小百合
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/42800
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	まつもと きりり 松本小百合
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15892 号
学位授与年月日	平成13年2月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	慢性腎炎を有する小児におけるグルココルチコイドの骨代謝への影響
論文審査委員	(主査) 教授 岡田伸太郎 (副査) 教授 村田 雄二 教授 吉川 秀樹

論文内容の要旨

[目的]

慢性腎炎は小児期に多い疾患の一つであり、治療薬としてグルココルチコイドが選択される。小児期の骨代謝に及ぼすグルココルチコイドの作用は成人とは異なるものと考えられる。そこで、今回11名の小児慢性腎炎患者においてグルココルチコイドの小児骨代謝に及ぼす影響について前方視的研究を行った。

[方法ならびに成績]

方法

対象

大阪大学医学部付属病院を受診した11人の慢性腎炎の小児を対象とした。プレドニゾロンによる治療は原則的に初期量は1.5mg/kg/dayで、3週間ごとに減量するというプロトコルに従って治療した。骨塩定量および骨代謝マーカーの検討は治療前、治療開始後2-3ヶ月の治療早期、6-12ヶ月の治療後期に行った。年齢とともに変化する測定値の場合治療開始時点での測定値を100とし、%で表示した。採取した血清、尿は測定まで-20℃で保存した。

骨密度測定

Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) 法により、全身骨および腰椎 (L2-L4) の骨密度を測定した (g/cm², DPX-L, Lunar Corp., Madison, WI)。

骨代謝マーカー

血清の intact PTH、alkaline phosphatase (ALP)、カルシトニン (CT)、osteocalcin、carboxyterminal propeptide of type I collagen (P1CP) および尿中の Ca、P、Cr、PYR、DPYR を測定した。ALP は自動測定装置を用いて測定した。Intact PTH、CT および P1CP 濃度は radioimmunoassay 法 (RIA) を用いて測定した。また osteocalcin 濃度は immunoradiometric 法で測定した。PYR および DPYR の測定は ion-pair reverse-phase high performance liquid chromatography を用いて行った。

統計処理

統計処理は Stat View (SAS Institute, Cary, NC) を用いて行った。測定値は平均±SEM で表現した。2群間の差の検定には Wilcoxon 検定を用い、P<0.05 を有意と判断した。

成績

11人の患者のクレアチンクリアランスは検討期間を通じて正常であった。全身骨密度はグルココルチコイド投与量の多い治療後早期にも減少せず、治療後後期に有意に増加した ($p=0.0117$)。一方、腰椎骨密度は治療後早期に $90.5 \pm 0.2\%$ まで減少した ($p=0.0033$) が、治療後後期には回復した。骨形成マーカーの検討では、ALP は治療後早期には $30.35 \pm 2.9\%$ まで減少し ($p=0.0033$)、osteocalcin は $14.5 \pm 7.0\%$ まで減少 ($p=0.0051$)、P1CP は $45.45 \pm 4.1\%$ まで減少 ($p=0.0051$) した。ALP は治療後後期には回復したが、治療前と比べ低値であった ($p=0.0209$)。骨吸収マーカーの検討では、治療後早期に PYR および DPYR はともに $38.6 \pm 5.0\%$ ($p=0.0051$) および $41 \pm 4.1\%$ ($p=0.0051$) まで減少した。尿中カルシウム/クレアチニン比 (Ca/Cr) は治療後早期には 0.098 ± 0.01 から 0.189 ± 0.02 まで増加した ($p=0.0208$) が、intact PTH は治療前の $21.3 \pm 5.2 \text{ pg/ml}$ から治療後早期に $5.2 \pm 1.9 \text{ pg/ml}$ まで減少した ($p=0.0117$)。また、CT は治療前の $37.3 \pm 3.5 \text{ pg/ml}$ から治療早期に $29.9 \pm 3.1 \text{ pg/ml}$ まで減少し、治療後期には $27.6 \pm 2.8 \text{ pg/ml}$ とさらに減少した ($p=0.046$)。

[総括]

今回の検討では骨形成と吸収の抑制がみられた。この成績はグルココルチコイドによって骨代謝回転が抑制されたことを示している。成人における研究ではグルココルチコイドは尿中カルシウム排泄を増加し、その結果二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こし、骨吸収が増加するという考え方が一般的である。著者の研究ではグルココルチコイド治療を行った慢性腎炎小児の骨代謝は低回転となり、PTH の抑制を引き起こしたということを示した。グルココルチコイドの投与量によって骨に及ぼす影響が異なると考えられ、経時的な骨代謝マーカーの測定が必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

小児期におけるグルココルチコイドの骨代謝に及ぼす影響については多くの不明な点が残されている。本研究によって小児期においてグルココルチコイド投与によって骨形成が低下し、骨吸収が抑制される結果、骨代謝回転が抑制されることが明らかとなった。また、低回転に陥ってカルシウムが利用されなくなった骨よりカルシウムが遊離し、副甲状腺機能が抑制されたと考えられた。成人における報告では、グルココルチコイドは骨形成を低下させ、骨吸収を促進させる。また、腸管におけるカルシウム吸収および、腎尿細管におけるカルシウム再吸収を抑制することによって二次性副甲状腺機能亢進症をきたす。このような結果の違いはグルココルチコイドの投薬方法や、研究を行った対象の疾患による違いではなく、小児期という生理的に骨代謝が亢進した状態により得られるものと考えられた。本研究の対象の場合、骨量減少に対する治療は不要と結論づけられたが、小児期において治療を行う場合、成人で注目されている骨吸収抑制作用のある薬剤はさらに骨代謝回転を抑制する可能性があり、治療薬としてはふさわしくないということを骨代謝の面ではじめて明らかにした。本研究の結果により小児期においてはグルココルチコイドが、骨代謝に及ぼす影響は、成人の場合とは異なると考えられた。グルココルチコイドによる骨量減少を予防するために小児期においてグルココルチコイドによる治療を行う場合、成人とは異なる骨代謝が存在することを認識するということの意義は大きく、本研究は学位論文に値する。