

# 論文内容要旨

## 論文題目

骨吸収抑制剤を用いた骨粗鬆症治療の効果判定における血清及び尿中骨代謝マーカー（I型コラーゲン架橋N-テロペプチド）の有用性の検討

責任講座： 公衆衛生学 講座

氏名： 阿部 義 裕

## 【内容要旨】

**【目的】** 現在わが国において骨粗鬆症の患者は高齢人口の増加とともに急増しており、骨粗鬆症の治療効果の早期判定法の確立は急務である。近年その治療効果を尿中あるいは血清を用いた骨代謝マーカーの変動で推し量ることが提唱され、治療効果を早期に判定し患者ごとに治療薬の選択や変更を迅速に推し進めるオーダーメイド医療の確立を目的に、治療薬とそれに反応する骨代謝マーカーとの特異性、あるいはどの骨代謝マーカーがより早期に治療効果を判定できるのかなどの検討がなされているが今だ結論が得られていない。そこで本研究では、ランダム化比較試験をデザインし、骨吸収抑制剤であるリセドロネート製剤を投薬して、骨代謝マーカーである尿中 NTX（I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）および血清 NTX の変動の程度を治療開始から 16 週間までの期間追跡し、骨吸収抑制効果の早期判定に有用な骨代謝マーカーの同定を行った。

**【対象と方法】** 本研究は、2004 年 4 月 28 日から 2005 年 5 月 16 日までの期間、山形県内の医院にて行われたランダム化比較試験である。対象者は山形県内から変形性関節症治療のために来院し、研究開始時点で前腕骨 DXA (dual X-ray absorptiometry) 法によって測定された骨量が、若年成人女性の平均骨量の 80% 以下の 51 名の閉経後女性患者である。これら研究参加条件を満たした 51 名にリセドロネート製剤の効果及び骨代謝マーカーの治療効果判定に関するインフォームド・コンセントを実施し、書面にて同意を得た。次に同意を得た 43 名のうち途中脱落 3 名を除く 40 名を 16 週にわたり追跡した。リセドロネート製剤 (2.5 mg)、活性型ビタミン D 製剤 (0.25  $\mu$ g) および Ca 剤 (200 mg) を内服する群を介入群 (n=21) とし、対照群 (n=19) には同量の活性型ビタミン D 製剤および Ca 剤を内服させた。測定項目は研究開始直前 (0 週)、および 4 週、8 週、12 週、16 週の骨密度および尿中と血清の NTX とし、治療効果の指標となる Signal/Noise 比 (S/N 比) を比較した。なお介入群 12 例、対照群 9 例に関しては 6 ヶ月後も骨密度を測定した。また本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された。

**【結果】** 尿中 NTX の S/N 比は治療開始後 4 週で 1 を超え、血清 NTX は 16 週になって 1 を超えた。また 6 ヶ月後に骨密度測定が可能であった 21 名について、4 週の尿中 NTX と 6 ヶ月後の骨密度との関連を検討した結果、4 週で骨吸収抑制効果の認められた 13 名のうち 12 名は 6 ヶ月後の骨密度増加効果が確認された。**【結論】** 骨吸収抑制剤あるリセドロネートの早期の骨吸収抑制効果を判定するには尿中 NTX が有用であることが示唆された。

平成 18 年 1 月 30 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：阿部 義裕

論文題目：骨吸収抑制剤を用いた骨粗鬆症治療の効果判定における血清及び尿中骨代謝マーカー（I型コラーゲン架橋N-テロペプチド）の有用性の検討

審査委員：主審査委員

倉智 博久

印

副審査委員

須 矢 貴 亮

印

副審査委員

富田 善 孝

印

審査終了日：平成 18 年 1 月 25 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

本研究では、閉経後骨粗鬆症患者を対象として、リセドロネート製剤の骨吸収抑制効果判定における尿中、血中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)の有用性を検討している。対象は、前方視的にランダム化された26名（介入、対照それぞれ13名ずつ）とランダム化ではない割り振りで17名（介入9名、対照8名）、計43名である。薬剤の治療効果はS/N比を用いて評価されている。治療開始4週間後には、介入群で対照群と比較して尿中NTX値は有意に低下し、S/N比も $>1$ となった。有意な効果は16週まで持続した。血中NTX値は、治療開始16週間後に至って、S/N比が $>1$ となった。骨塩量は治療開始6ヶ月後に評価できた21例で検討してみると、4週時点での尿中NTXの低下と6ヶ月時点での骨塩量の増加の間には有意な相関がみられた。

以上の検討結果から、ビフォスフォネート剤の早期の治療効果判定には尿中NTX測定が優れていることが示唆された。

骨粗鬆症は、とくに閉経後女性を含む高齢者のQOLに大きな影響を及ぼす重要な疾患である。本研究では、骨粗鬆症の治療薬の代表であるビフォスフォネート剤使用による骨代謝マーカーの変動について、ランダム化された対象を用いたという点と、測定法の日差変動係数(CV)(Noise)を考慮したS/N比を用いている点で、信頼度の高い研究方法を用いている。さらに、通常、6ヶ月以上の治療期間の後に判定される治療薬の効果判定を4週時点で尿中NTX測定値で予測しうることを示し、より適切な治療方法の選択を早期に可能であることを示唆した点で、臨床的有用性も評価できる論文で、学位に値する研究であると考えられる。