

## EHDP が著効した骨 Paget 病の 1 例

尾山 秀樹, 広川 泰嗣, 伴 信太郎\*, 福永 仁夫\*\*, 西田 聖幸

骨 Paget 病はアジアやアフリカでは極めて稀であり, 日本では1989年まででも150~200例の報告に過ぎないと推定されている. 本報告で, 我々は EHDP (etidronate disodium) が大変有効であった症例を経験したので報告する.

症例は45歳男性で, 血清アルカリフォスファターゼ (AIP) 上昇のため入院した. AIP のアイソザイムは骨タイプで, 尿中ハイドロキシプロリンも著増していた.  $^{99m}\text{Tc}$  を用いた骨シンチでは多骨性に Hot spot が認められた. これらの部位に一致して単純 X-P でも骨の肥厚や硬化現象などが認められた. 1992年12月5日より EHDP 投与を当初の55日間は 200 mg/day, 続いて400 mg/day を45日間投与した. 投与終了時, 血清 AIP は309 IU/l から167 IU/l に, 尿ハイドロキシプロリンは763  $\mu\text{mol/day}$  より288  $\mu\text{mol/day}$  に減少した.

$^{99m}\text{Tc}$  の骨とり込みも大幅に改善した. EHDP の副作用と思われるものは認めなかった.

(平成5年4月13日採用)

### A Case of Paget's Disease of the Bone and Its Treatment with EHDP

Hideki Oyama, Yasushi Hirokawa, Nobutaro Ban\*,  
Masao Fukunaga\*\* and Seikoh Nishida

Paget's disease of the bone is strikingly rare in Asia and Africa. Up to 1989, the number of reported cases in Japan was estimated to be 150-200. Here, we report a case of Paget's disease that was successfully treated with EHDP (etidronate disodium).

A 45-year-old man was admitted to our clinic because of elevated serum alkaline phosphatase (AIP). The AIP isozyme was type 3, bone-specific AIP. His 24-h urinary hydroxyproline excretion was markedly increased. A bone scintigram using  $^{99m}\text{Tc}$  revealed multifocal bone lesions. Some of the affected bones were also seen on plain X-ray films as sclerotic or thickening changes. Oral administration of EHDP was started from December 5, 1992. The doses and durations were 200 mg/day for 55 days and 400 mg/day for an additional 45 day. At the end of treatment, serum AIP had decreased from 309 IU/l to 167 IU/l and urinary hydroxyproline from 763  $\mu\text{mol/day}$  to 288  $\mu\text{mol/day}$ . A significant decrease in  $^{99m}\text{Tc}$  bone-uptake was also confirmed. There were no side effects from the drug. (Accepted on April 13, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(2): 123-127, 1993

#### Key Words ① Paget disease of the bone ② Etidronate disodium

川崎医科大学 内科内分泌部門  
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Endocrinology, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,  
Okayama, 701-01 Japan

\* 同 総合臨床医学  
\*\* 同 核医学

Department of Primary Care Medicine  
Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology

## はじめに

骨 Paget 病は本邦では極めて稀な疾患で、1989年まででも150~200例の報告に留まるものと推定されている<sup>1)</sup>。一方、イギリスでは75万人の患者がいるなど<sup>2)</sup>、アングロサクソン系民族にはアジアやアフリカ系民族よりはるかに多いとされている。アメリカでも治療を要する例は20万人はいると推定されている<sup>3)</sup>。本症の病因は、最近では破骨細胞内にウイルスの nucleocapsid 様の構造物が認められることから、ウイルス感染説が強い<sup>4)</sup>。

我々は最近、高アルカリフォスファターゼ (AIP)血症から発見された多骨性骨 Paget 病の1例について、EHDP (etidronate disodium) を使用し、著しい改善をみた症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者は45歳男性で、農業技術指導員として働いている。1985年3月、精神症状(イライラ感など)を訴え、本院総合診療部を受診し、しばらく抗不安薬などで通院加療を受けていた。当初より血清 AIP の高値を指摘され(189 IU/l)、1988年には、入院精査を受けたが malignancy は否定的であった。自覚症状として、時々頭痛、肩凝り、腰痛などがあるも自制内であった。1992年7月、骨型 AIP の著増のため骨 Paget 病が疑われ、内分泌内科に入院となった。

入院時の身体所見では、身長163 cm、体重62 kg、脈58/分整、体温36.0°C、血圧135/78 mmHg、身体所見には特記すべきものはなく、全身の骨格にも変形などは認められなかった。運動能力も正常と思われた。

Table 1. Laboratory data on admission

<u>Blood Chemistry</u>		<u>Serum Electrolytes</u>	
serum protein	7.4 g/dl	Na	143 mEq/l
blood sugar	87 mg/dl	K	3.5 mEq/l
total bilirubin	0.8 mg/dl	Cl	107 mEq/l
cholesterol	201 mg/dl	CO <sub>2</sub> Cont.	28.6 mEq/l
albumin	4.2 g/dl	P	1.7 mEq/l
globulin	3.2 g/dl	Ca	4.7 mEq/l
$\alpha_1$ -glb	3.0 %	Mg	1.8 mEq/l
$\alpha_2$ -glb	7.1 %		
$\beta$ -glb	13.6 %	<u>Others</u>	
$\gamma$ -glb	19.5 %	urine prot.	(-)
AIP	309 IU/l	urine glucose	(-)
$\gamma$ -GTP	10 IU/l	CRP	0.3 mg/dl
LDH	101 IU/l	C. Cr	78.2 ml/min
ChE	346 IU/l	(U) hydroxyproline	763 $\mu$ mol/day
GPT	28 IU/l	(S) osteocalcin	23 ng/ml
GOT	15 IU/l	PTH	215.6 pg/ml
amylase	282 IU/l	calcitonin	26 pg/ml
Crn	1.1 mg/dl		
BUN	15 mg/dl		
UrA	7.1 mg/dl		
<u>Peripheral Blood</u>			
WBC	5200 / $\mu$ l		
RBC	504 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l		
Ht	44.8 %		
Plt	21.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l		

家族歴では父に糖尿病と高血圧を認めるも他に特記すべきものではなく、既往歴にも特記すべきものはなかった。ペットとして家に犬やインコを飼っていたことがあり、現在でも犬が一匹いる。

入院中の一般検査所見では、AIPが309 IU/lと高値を示す以外、著変はなかった(Table 1)。なお、AIPのアイソザイムは骨性パターンを示した。血漿Ca、P、パラサイロイドホルモン(PTH)、カルチトニンはいずれも正常であったが、血中オステオカルシン、尿ハイドロキシプロリンは明らかな増加を認めた。なお、前立腺腫瘍マーカーとして用いられている酸フォスファターゼ、prostate specific antigen、 $\gamma$ -seminoproteinはいずれも正常範囲内で、尿ベンズジョーンズ蛋白も陰性であった。

骨シンチ( $^{99m}\text{Tc}$ -MCP)では頭蓋骨、右肩甲骨、一部の頸椎、胸椎、仙骨および右骨盤骨に強い集積が認められた(Fig. 1)。単純骨レ線像でも頭蓋では骨の肥厚、不規則な硬化像、第9胸椎では一様な硬化像と圧潰、右骨盤骨や右肩甲骨では不規則な硬化像が認められ、これらは骨シンチにみられた異常集積部位と一致していた。

以上の結果より、多骨性骨Paget病と診断し、1992年12月5日よりEHDP 200 mg 1日1回、服用を開始した。その後のAIPの変化をFigure 2に示す。投与55日目ではAIP 291 IU/lと軽度の低下を認めたが十分ではなく、400 mgに増量してさらに100日目まで投与を続けた。投与終了時のAIPは167 IU/lで、尿ハイドロキシプロリンも288  $\mu\text{mol/day}$ まで低下していた。投薬終了時の骨シンチグラム

像は治療前に比し異常集積像は全ての部位で低下しており、特に頭部での改善が著しかった(Fig. 1)。

EHDP投与終了時、肩や腰の痛みはほとんどなく、薬剤の副作用と思われる症状や検査異常も認められなかった。

## 考 察

骨型アルカリフォスファターゼの上昇する疾患は骨Paget病の他、副甲状腺機能亢進症、クル病、骨軟化症、腎性骨異常栄養症、骨肉腫、転移性骨腫瘍などが知られている。本例ではPTHやCa、Pレベルに異常はなく、また悪性腫瘍の存在もほとんど否定的であった。AIPのみでなく尿ハイドロキシプロリンや血中オステオカルシンの増加は、骨の代謝回転の亢進を示唆して

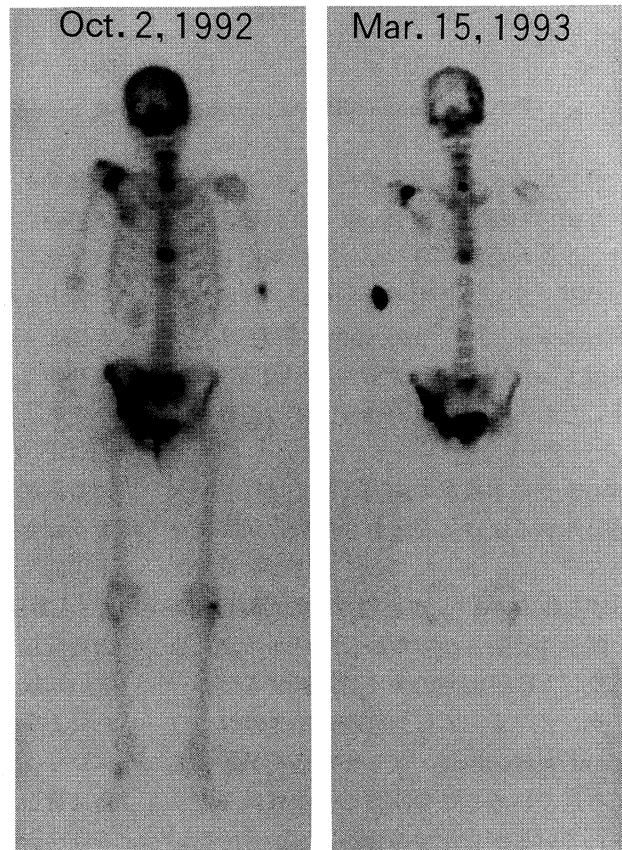


Fig. 1. Bone scintigram using  $^{99m}\text{Tc}$ -MCP

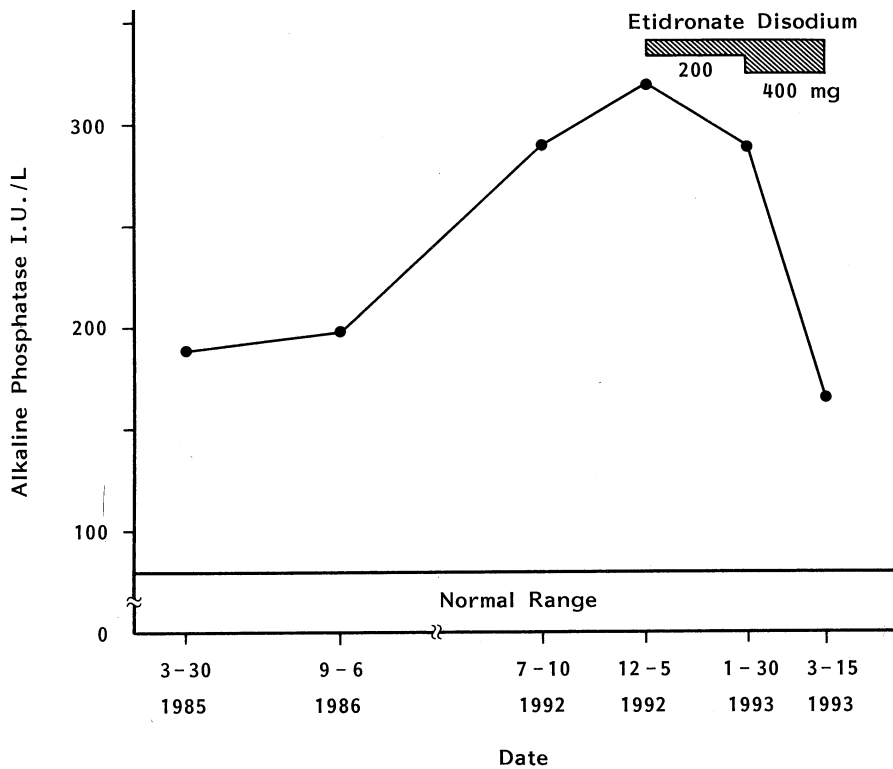


Fig. 2. Serum alkaline phosphatase levels before and after treatment

おり、骨シンチグラムの集積パターンと一致した骨線像の特徴より骨 Paget 病と診断した。

最近では新たな骨リモデリングの指標として尿中ビリジノリン、デオキシビリジノリン、血中 procollagen, 1 C-propeptide 測定の有用性が指摘されている<sup>9)</sup>。また骨生検が確認に用いられることもあるが本例では骨生検は行わなかった。

前述のように本疾患の病因としてはウイルス説が注目されるようになった。原因ウイルスとしてジステンバーウイルスがその1つの候補としてあげられている<sup>2)</sup>。本患者でも犬の飼育歴が長いが関連性は明らかでない。ウイルス説によると感染した破骨細胞の多くは死滅するが、一部のトランスフォームした細胞が生き残り、これが giant osteoclast となって本症を発症すると考えられている。この間数年～十数年を要するとされているが、一つの骨から別の骨や拡がることは稀で、始めから感染巣は単発かまたは

多発であるとされている。事実、本例でも1988年の骨シンチ像は4年後のそれと集積部位がほぼ一致している(データは省略した)。

骨 Paget 病は約20年程度前までは治療困難な疾患とされていた。カルチトニンは本症に対して初めて有効な薬剤であることが確認されたが、中止により再び活動化するとされている。一方 EHDP は osteoclast による骨吸収を強力に抑制する薬剤として1977年頃より米国で用いられるようになった<sup>6)</sup>。本邦でも1989年、32例を集めた全国的な治験が行われ、その有効性が認められた。EHDP は、一方では新たに形成された類骨の石灰化を抑制するので、投与期間については強い制限があり、本例では100日で中止した。これにより AIP は前値の約50%、尿ハイドロキシプロリンも正常域まで低下した。なお症状の改善に対しても有効であったと考えられる。EHDP の場合、投与中止後、再び AIP が上昇し、活動化することは少ないとされており、数年間の寛

解期を持続している例も知られており、カルチ  
トニンに代わる薬剤として認められようとして  
いる。

以上、本邦では極めて稀と思われる骨 Paget  
病の1例を経験し、本症に対してEHDPが著効  
したことを報告した。

## 文 献

- 1) EHDP 骨 Paget 病研究会 (代表：鳥塚莞爾)：骨 Paget 病に対する EHDP (Etidronate Disodium) の臨床効果. 基礎と臨床 23：1375—1385, 1989
- 2) Smith R：Paget's disease of bone. Brit. Med. J. 305：1379, 1992
- 3) Bone HG, Kleerekoper M：Paget's disease of bone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 75：1179—1182, 1992
- 4) Singer FR, Mills BG：Paget's disease of bone：Etiologic and therapeutic aspects. *In* Bone and Mineral Research, Annual 2, ed. by Peck WA. Elsevier Science Publishers B. V. 1983, pp 394—421
- 5) 永田直一：骨, Ca 代謝異常 (Annual Review 内分泌, 代謝), 岡博, 永田直一, 金沢康徳, 柳沼 悠編. 東京, 中外医学社. 1993, pp 14—21
- 6) Fleisch H：Diphosphonates：History and Mechanism of Action. Metab. Bone Dis. & Rel. Res. 4, 5：279—288, 1981