

第2章 骨量減少に対する予防的薬剤投与・抵抗トレーニングの有用性の検証

渡辺友紀子¹、大島 博²、水野 康²、関口千春²

1. 背景、目的

微小重力による骨量減少や、尿中カルシウム(Ca)排泄量増加による尿路結石リスクの増大については、長期宇宙飛行において宇宙飛行士の健康管理の観点から深刻な問題となることが米国およびロシアの経験から指摘されている^{6,14,15}。宇宙飛行による廃用性骨萎縮は今まで試みられたどの運動療法によっても十分に防ぐことはできておらず⁶、薬物介入の有用性が期待されており、リン酸カリウム、Ca、カルシトニン、ビスフォスフォネートといった薬剤がこれまでベッドレストを用いて試されてきた¹³。このような試みの中で、1992年にビスフォスフォネート第一世代であるエチドロネートが360日間のベッドレストで用いられ、骨量減少や負のCa出納に対して有用性を示唆する結果が得られた⁴。

本研究ではさらに骨吸収抑制能の強い、第二世代ビスフォスフォネートの有用性を検証した。経口で服用するアレンドロネートは、骨粗鬆症治療において強力な骨量増加・骨折予防効果が認められているが、ベッドレストで検証する場合、仰臥位での連日服用のため、通常のように立位で服用する場合に比べ、食道潰瘍の副作用のリスクが高くなる可能性がある。宇宙においても、薬剤の食道滞留時間が地上より長くなる可能性を否定できないので、われわれは治療行為でない予防的投与でのこのような副作用は受け入れ難いと考え、静注投与に注目した。静注薬であれば、上部消化管における副作用のリスクの心配がない上、経口薬より吸収率が高いのでより強力な効果が期待できる。宇宙飛行での適用を想定した場合、飛行前一回投与により飛行中の薬効が期待できる静注投与は、過密なスケジュールをこなす宇宙飛行士にとって極めて实际的である。そこで、本研究では悪性腫瘍による高Ca血症の治療に使われている、静注薬のパミドロネートを用いることとした。パミドロネートは諸々の骨疾患における骨量減少の治療にも使われており、ステロイド骨粗鬆症での投与例²、骨形成不全症での投与例³、閉経後骨粗鬆症での投与例^{1,10,11})においてその有効性が報告されている。本研究では、ベッドレストに伴う骨変化(全身各部の骨量、骨代謝回転、Ca出納)に対するベッドレスト前1回のパミドロネート投与による骨量減少予防効果を、抵抗運動の有用性と比較検証した。なお、投与薬剤及び測定項目は、骨量減少対策助言委員会の支援を得て選定された。

¹(株)エイ・イー・エス²宇宙航空研究開発機構 宇宙医学グループ

<骨量減少対策助言委員会>

中村利孝教授(産業医科大学、専門分野:整形外科学、骨量減少の病態生理)を委員長、松本俊夫教授(徳島大学医学部、専門分野:内科学、骨Ca代謝学)を副委員長とし、他6人の委員より構成された。各委員の所属および専門分野を以下に示す。

| 氏名 (敬称略) | (専門分野) | 所属・役職 |
|----------|-----------|--------------------|
| 太田 博明 | (閉経期骨粗鬆症) | 東京女子医科大学産婦人科学教授 |
| 郡 健二郎 | (尿路結石) | 名古屋市立大学医学部泌尿器科学教授 |
| 清野 佳紀 | (Ca代謝) | 大阪厚生年金病院院長 |
| 高岡 邦夫 | (薬物介入評価) | 大阪市立大学大学院整形外科学教授 |
| 福永 仁夫 | (骨密度計測) | 川崎医科大学放射線医学(核医学)教授 |
| 江指 隆年 | (栄養・Ca代謝) | 聖徳大学人文学部生活文化学科教授 |

2. 方法

2.1 被験者

薬剤投与群(7名)、運動群(9名)、対照群(9名)を被験者とした。実験全般の遂行、被験者の情報、薬剤の投与法や抵抗運動の内容等は、第1章に詳述しているので本章では省いた。

2.2 骨量測定

25例の被験者を対象として、Hologic QDR-450(Hologic Inc., Bedford, MA)を用いて、二重エネルギーX線骨塩測定法(Dual-energy X-ray Absorptiometry法; DXA法)により骨量を測定した。測定は、選抜時、ベッドレスト開始14日前、ベッドレスト中30、60、90日目、ベッドレスト終了14、45、90、180、360日後に実施され、全身の骨塩量(Bone Mineral Content: BMC)、頭蓋骨、第1-4腰椎(L1~L4)、大腿骨、前腕の骨密度(Bone Mineral Density: BMD)のデータを取得した。また、体脂肪、除脂肪体重のデータも同時に得られた。なお、DXA法の精度はCV値で約1%であった。

2.3 採血・採尿(Ca代謝、骨代謝マーカー分析)

25例の被験者から、ベッドレスト開始14、1日前、ベッドレスト中3、7、14、30、60、90日目、ベッドレスト終了後1、6、13、45、90、180、360日後に、静脈血の採血を実施した。採血は毎回午前7時、朝食前に実施した。また、採血日と同じ日に24時間採尿が実施されたが、ベッドレスト終了後360日目は採尿ができなかった。血液検体、尿検体とも、次ページの分析が終了するまで-80℃で保存された。

○Ca 代謝関連項目

採取した検体を用いて、下記の分析を実施した。

血清 Ca、アルブミン(アルブミン補正・血清 Ca 値算出のため)、
リン、血清副甲状腺ホルモン(intact PTH)、血清 25-hydroxyvitamin D(25D)、
血清 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25D)、尿中 Ca

○骨代謝マーカー

採取した検体を用いて、下記の分析を実施した。

骨形成マーカー

血清オステオカルシン(OC)、血清 I 型プロコラーゲン N 端プロペプチド(PINP)、血清
骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、

骨吸収マーカー

血清 I 型プロコラーゲン C 端テロペプチド(CTX-β)、
尿中 I 型プロコラーゲン N 端テロペプチド(NTX)、
クレアチニン(クレアチニン補正のため)

これらの検査項目のうち、特殊検査項目に関して、本研究での分析方法と測定精度を
表1に示した。

表1 特殊検査項目の分析方法と測定制度

| | Parameters | Abbreviations | Methods or apparatuses (manufacturer) | Intra-assay CV% | Inter-assay CV% |
|-------------|---|---------------|--|--------------------|--------------------|
| In serum | intact molecule parathyroid hormone | Intact PTH | Roche analyzer (Roche diagnostics, Basel, Switzerland) | < 4.1% | < 8.7% |
| | 25-hydroxyvitamin D | 25D | radioimmunoassay (DiaSorin, Saluggia, Italy) | < 6.7% | < 15.7% |
| | 1,25-dihydroxyvitamin D | 1,25D | radioimmunoassay (IDS LTD., Boldon, UK) | < 8.0% | < 16.8% |
| | osteocalcin | OC | Roche analyzer (Roche diagnostics, Basel, Switzerland) | < 4.0% | < 7.2% |
| | procollagen type I N-terminal propeptide | PINP | Roche analyzer (Roche diagnostics, Basel, Switzerland) | < 2.1% | < 4.4% |
| | bone-specific alkaline phosphatase | BAP | enzyme-linked immunosorbent assay (QUIDEL Ltd., San Diego, CA) | < 7.6% | < 9.1% |
| | beta- C-terminal telopeptides of type I collagen | CTX-β | Roche analyzer (Roche diagnostics, Basel, Switzerland) | < 9.9% | < 10.4% |
| In urine | N-terminal telopeptides of type I collagen | NTX | Ortho-Clinical Diagnostics analyzer (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) | < 6.7% | < 6.1% |

2.4 統計処理

血清 Ca と尿中 Ca 排泄量は測定値の変化を、それ以外はベッドレスト前値を基準とした変化率を算出した。すべてのデータは、ベッドレスト開始前に 2 回取得されており、薬剤投与群の血清・尿中検査項目データ以外は、すべて、2つのデータの平均値をベッドレスト前値とした。薬剤投与群については、薬剤投与前(ベッドレスト開始 14 日前)のデータをベッドレスト前値とした。なお、下記の項目(表2)について、3 群間のベッドレスト前値に有意な差は見られなかった。

表2 各項目における3群のベースライン値

| Characteristics | CON group (n = 9) | EX group (n = 9) | PMD group (n = 7) | p Value |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| Whole body BMC (g) | 2054.13 ± 175.72 | 2058.36 ± 193.30 | 2303.32 ± 315.65 | 0.0727 |
| Head BMD (g/cm ²) | 2.117 ± 0.266 | 2.073 ± 0.250 | 2.191 ± 0.212 | 0.644 |
| Forearm BMD (g/cm ²) | 0.634 ± 0.046 | 0.619 ± 0.043 | 0.646 ± 0.038 | 0.462 |
| Lumbar BMD (L1-4) (g/cm ²) | 1.029 ± 0.102 | 1.013 ± 0.041 | 1.098 ± 0.113 | 0.163 |
| Proximal femur BMD (g/cm ²) | 1.011 ± 0.106 | 0.987 ± 0.048 | 1.087 ± 0.070 | 0.054 |
| Urinary NTX/creat. (nmol BCE/mmol creat.) | 25.7 ± 9.1 | 26.9 ± 6.4 | 25.1 ± 6.0 | 0.872 |
| Serum CTX-β (ng/ml) | 0.731 ± 0.326 | 0.763 ± 0.223 | 0.679 ± 0.221 | 0.821 |
| Serum OC (μg/L) | 29.66 ± 7.23 | 28.91 ± 7.27 | 29.00 ± 6.09 | 0.970 |
| Serum PINP (ng/ml) | 68.79 ± 18.30 | 64.40 ± 15.47 | 68.44 ± 21.31 | 0.857 |
| Serum BAP (U/L) | 29.97 ± 6.76 | 26.79 ± 5.85 | 24.15 ± 5.89 | 0.195 |
| Serum albumin-corrected Ca (mg/dl) | 9.14 ± 0.28 | 9.15 ± 0.24 | 9.38 ± 0.27 | 0.166 |
| Daily urinary Ca (mg/day) | 220.3 ± 67.9 | 270.9 ± 105.5 | 249.5 ± 99.6 | 0.524 |
| Serum intact PTH (pg/ml) | 27.08 ± 5.83 | 25.33 ± 5.74 | 32.76 ± 14.55 | 0.267 |
| Serum 1,25D (pg/ml) | 47.56 ± 8.97 | 51.41 ± 10.29 | 49.29 ± 11.57 | 0.725 |
| Serum 25-hydroxyvitamin D (ng/ml) | 22.91 ± 7.59 | 16.87 ± 8.82 | 18.85 ± 8.85 | 0.320 |
| Daily urinary creat. (mmol/day) | 16.21 ± 2.55 | 17.82 ± 2.86 | 13.94 ± 4.74 | 0.098 |

Data were expressed as mean ± SD.

薬剤投与群については、ベッドレスト開始1日前のデータにより、薬剤投与による直後の効果を評価した。図中のデータは、平均値 ± 標準誤差 (mean ± SE) で示し、臥床開始日もしくは終了日からの経過日数を横軸としてグラフ化した。データは、「時間」と「群」を要因とした反復測定 2 元配置分散分析により解析し、これらの要因によりデータに差があると認められた場合には、多重比較検定 (Bonferroni/Dunn の方法) により、有意差を求めた。また、有意差の判定として、 p 値 < 0.05 とした。なお、データ解析は StatView 第5版 (SAS Inc., Cary, NC) を用いて行った。

なお、図表中での3群の略称は、対照群を CON 群、運動群を EX 群、薬剤投与群を PMD 群とした。

3. 結果

3.1 骨量・骨密度の変化

全身骨の骨量の変化(図1A)

対照群(●)においてはベッドレスト60日目から終了後13日目にかけて全身骨量が有意に低下した。運動群(▲)と薬剤投与群(□)においてはベースライン値が保たれた。

頭蓋骨骨密度の変化(図1B)

対照群ではベッドレスト7日目に増加、その後、ベースラインの値に回復し、回復期360日目に再度増加した。運動群でも同様に、ベッドレスト7~60日目で増加し、回復期180日目に再度増加した。薬剤投与群では、このような変化は見られなかった。

上肢骨密度の変化(図1C)

3群とも変化はなかった。

腰椎骨密度の変化(図1D)

第1から第4腰椎の平均値は、対照群では、変化が見られなかったが、運動群では、ベッドレスト7~30日目に減少した。薬剤投与群では、ベッドレスト90日目までに増加し、その後もさらに増加した。なお、4つの腰椎データの個別データは次頁に示す。

大腿骨近位部骨密度の変化(図1E)

対照群ではベッドレスト60日目から減少し、ベッドレスト終了6日後に底値を示した後、90日目まで低値を示した。運動群では臥床90日目から臥床終了後13日目まで有意な減少が見られたが、薬剤投与群では実験期間を通じてベースライン値が保たれた。

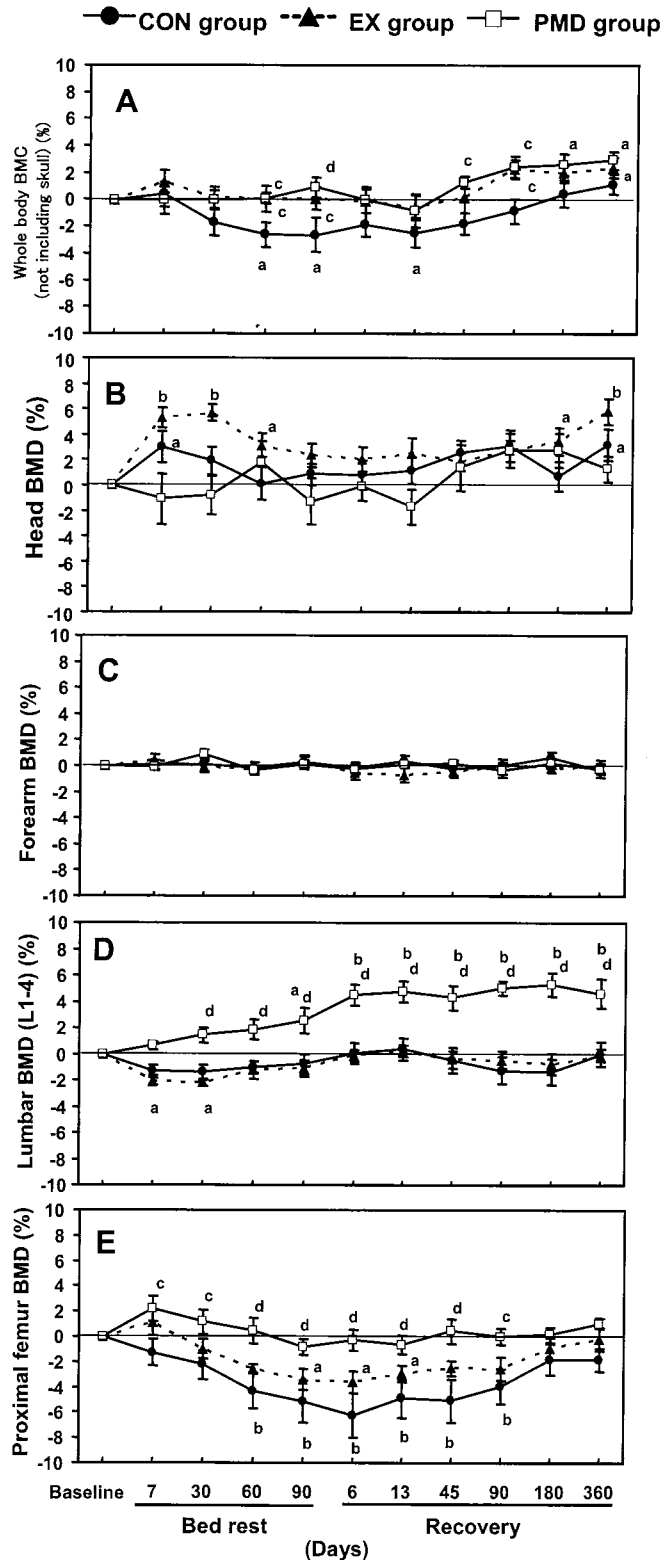


図1 骨量・骨密度の経時的変化
 (A)全身骨量(頭部を除く)、(B)頭蓋骨骨密度、
 (C) 上肢骨密度、(D) 腰椎骨密度、(E)大腿骨近位部骨密度
 a: $p < 0.05$ vs ベースライン, b: $p < 0.01$ vs ベースライン,
 c: $p < 0.05$ vs 対照群, d: $p < 0.01$ vs 対照群.

腰椎骨密度の個別データ

図2に、3群における第1腰椎から第4腰椎の骨密度の変化を示した。対照群(図2A)・運動群(図2B)において、第4腰椎では初期に骨密度の減少がみられた。ベッドレスト中、全ての群において、第1腰椎骨密度に明らかな増加がみられた。運動群においては、第1腰椎から第4腰椎の順に、上は増加、下にいくほど減少という変化が見られた。薬剤投与群(図2C)においては、第1~4腰椎において、ベッドレスト終了までに約4%増加し、さらに終了後も増加が続き、一年後には5%に達した。

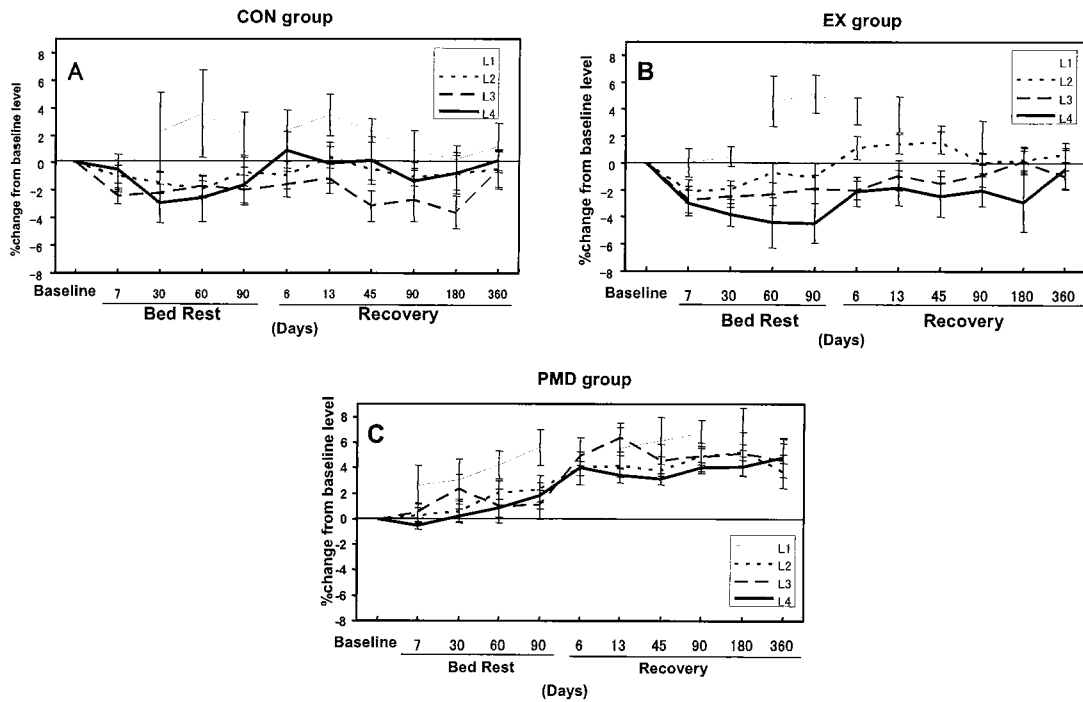


図2 第1~4腰椎(L1-4)骨密度の経時的変化

(A) 対照群、(B)運動群、(C)薬剤投与群

3.2 骨代謝マーカーの変化

骨吸収マーカーの変化

図3は、ベッドレスト前中後の骨吸収マーカー(A: 尿中 NTX、B: 血清 CTX-β)の変化を示したものである。尿中 NTX は、対照群(●)ではベッドレスト30日目から90日目にかけて有意な上昇を示した。また、ベッドレスト終了後13日目に再度上昇した。運動群(▲)でも同様の変化が見られた。血清 CTX-βも同様の変化を示し、対照群(●)、運動群(▲)ともベッドレスト14日目から90日目にかけて有意な上昇を示した。両群とも、血清 CTX-βは、ベッドレスト終了直後に急速に低下し、6日目から13日目にかけて再度上昇、その後、徐々にベースライン値に戻った。一方、薬剤投与群(□)では、どちらのマーカーも、薬剤投与直後から30日目にかけて顕著に低下し、その後、ベースライン値に戻った。

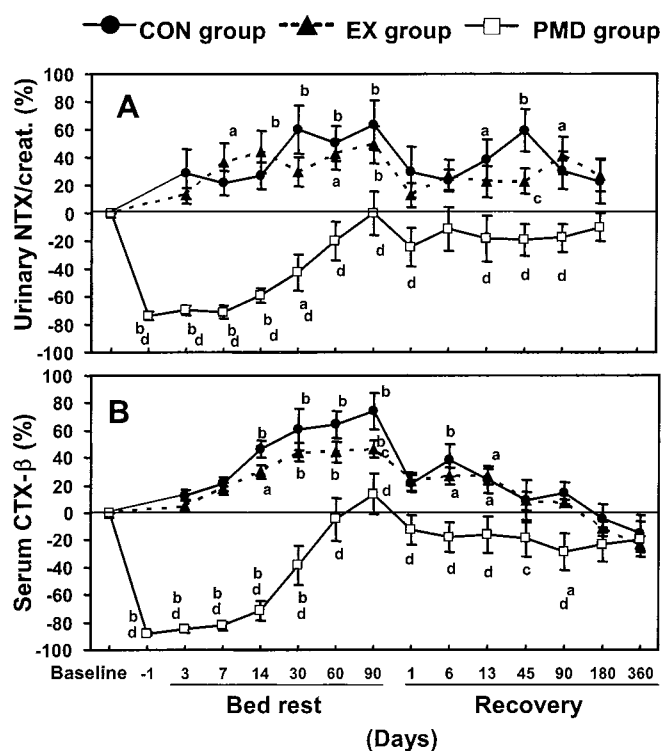


図3 骨吸収マーカーの経時的推移

(A)尿中 NTX、(B)血中 CTX-β

a: $p < 0.05$ vs ベースライン, b: $p < 0.01$ vs ベースライン,

c: $p < 0.05$ vs 対照群, d: $p < 0.01$ vs 対照群.

骨形成マーカーの変化

図4はベッドレスト前中後の骨形成マーカー(A:血清 OC、B:血清 PINP、C:血清 BAP)の変化を示したものである。どのマーカーも、対照群(●)ではベッドレスト中変化なし、もしくは、有意な上昇を示した。ベッドレスト終了後にはさらに顕著に上昇した。回復期に高値を示した期間は、血清 OC が最長で、ベッドレスト終了後 180 日目まで有意な高値を示した。また、どのマーカーも、運動群(▲)はベッドレスト 30 日目から 90 日目にかけて顕著な上昇を示し、ベッドレスト終了後も 180 日目まで高値を維持した。一方、薬剤投与群(□)では、血清 OC、PINP は、ベッドレスト期間中徐々に低下し、ベッドレスト終了後1日目に底値をとり、その後、ベースライン値に戻った。血清 BAP は、薬剤投与直後から上昇し始め、ベッドレスト 3 日目から 14 日目にかけてさらに上昇し、60 日目以降、ベースライン値より低値となった。また、ベッドレスト終了後も低値を維持した。

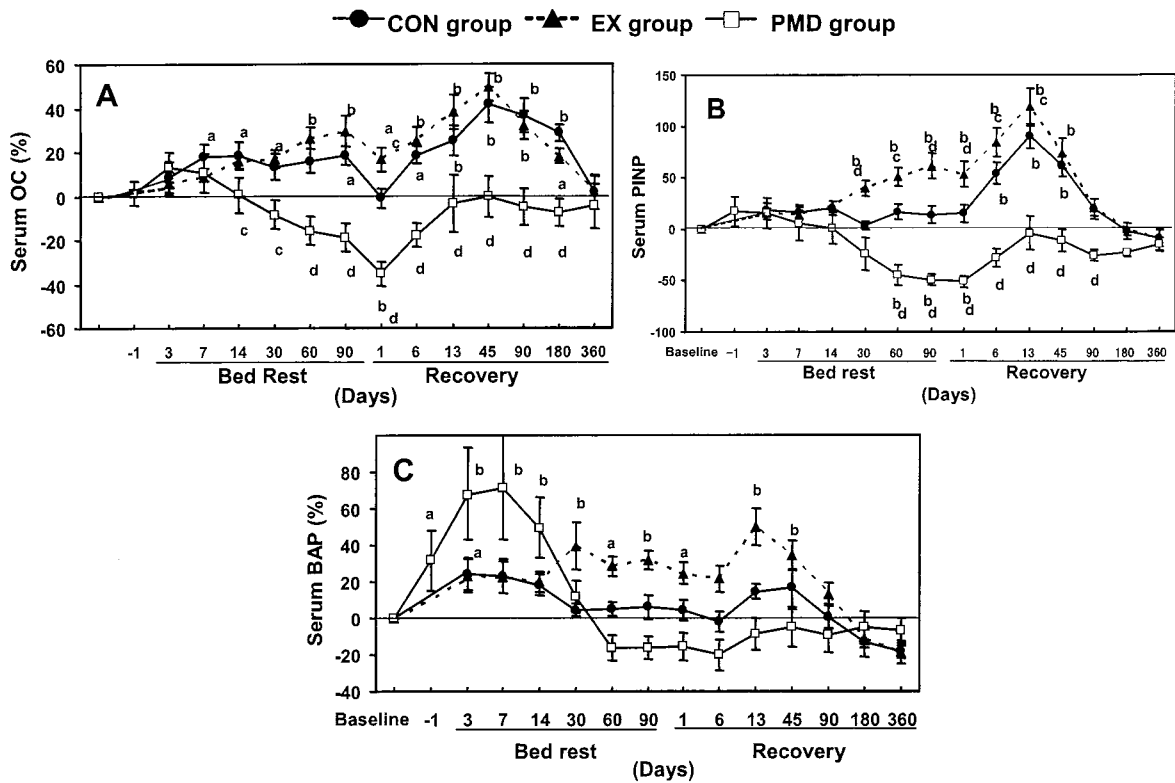


図4 骨形成マーカーの経時的変化
 (A) 血中 OC、(B) 血中 PINP、(C) 血中 BAP
 a: $p < 0.05$ vs ベースライン, b: $p < 0.01$ vs ベースライン,
 c: $p < 0.05$ vs 対照群, d: $p < 0.01$ vs 対照群.

3.3 Ca代謝の変化

○ 血清Ca濃度の変化

図5Aはベッドレスト前中後の血清Caのアルブミン補正值の変化を示したものである。対照群(●)はベッドレスト14日目から上昇し、最終日まで有意な上昇を示した。ベッドレスト終了後は1日目から13日目にかけて高値を示し、その後、ベースライン値に戻った。運動群(▲)はベッドレスト7日目から最終日まで高値を示し、ベッドレスト終了後はベースライン値に戻った。一方、薬剤投与群(□)では、薬剤投与直後からベッドレスト30日まで低値をとり、60日にベースライン値に戻った。またベッドレスト終了後は360日まで、ほぼベースライン値を維持した。なお、上記の変化は全て、正常範囲(8.4-10.0mg/dl)を逸脱しない変化であった。

○ 尿中Ca排泄量の変化

図5Bは、ベッドレスト前中後の尿中Ca排泄量の変化を示したものである。対照群(●)ではベッドレスト30日目までに上昇し、その後ベッドレスト末日まで高値をとる傾向が見られた。ベッドレスト終了後は急激に低下し、13日目から再度上昇した。運動群(▲)でも同様の变化が見られた。一方、薬剤投与群(□)では、薬剤投与直後から30日目にかけて急激に低下した後、60日からベースライン値に戻った。ベッドレスト終了後は、再び6日目、13日目に低下した後、ベースライン値に戻った。

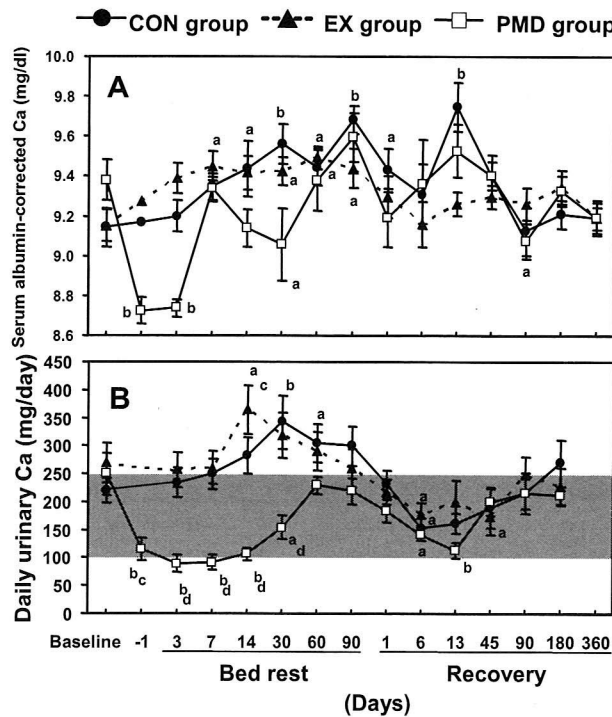


図5 血中Ca濃度(A)と尿中Ca排泄量(B)の経時的变化

a: $p < 0.05$ vs ベースライン, b: $p < 0.01$ vs ベースライン,
c: $p < 0.05$ vs 対照群, d: $p < 0.01$ vs 対照群.

○ 血清 intact PTH の変化

下図 6A はベッドレスト前中後の血清 intact PTH の変化を示したものである。対照群 (●)、運動群 (▲) では、ベッドレスト日数の経過に従って徐々に低下したが、その変化は統計的な有意差に達しなかった。ベッドレスト終了後は、対照群は 13 日目から、運動群では 6 日目から上昇し始め、その後も高値を維持した。一方、薬剤投与群 (□) では、薬剤投与直後からベッドレスト 14 日目まで顕著に上昇した後、60 日目にベースライン値以下に下がった。その後は、回復期開始とともに、再度上昇した。

○ 血清 1,25D の変化

図 6A はベッドレスト前中後の血清 1,25D の変化を示したものである。対照群 (●)、運動群 (▲) はベッドレスト最終日までに、徐々に低下した。その後、回復期開始とともに上昇し始め、ベッドレスト終了後 45 日目にベースライン値に戻った。一方、薬剤投与群 (□) では、薬剤投与直後からベッドレスト 30 日目までベースライン値が維持されたが、ベッドレスト 60 日目から最終日までに低下した。その後、回復期開始とともに上昇し始め、ベッドレスト終了後 45 日目にベースライン値に戻った。

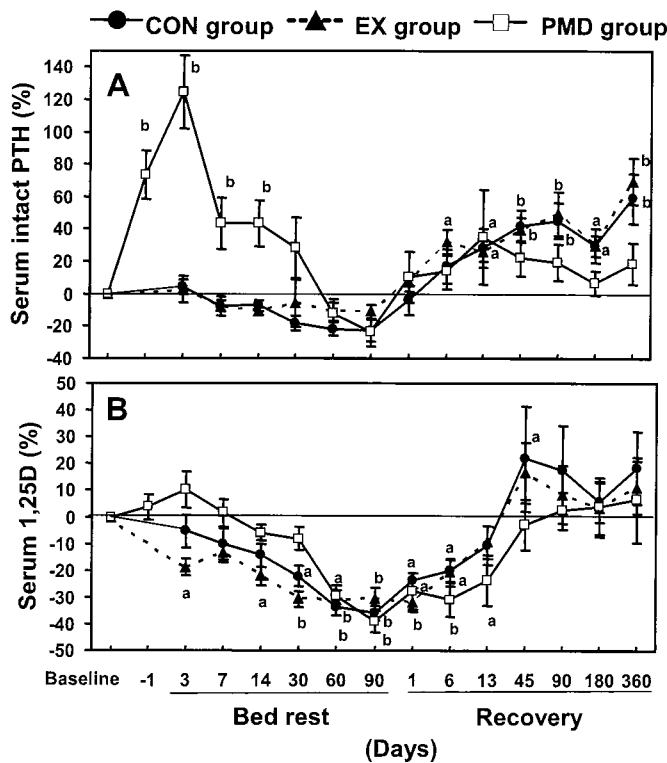


図 6 血中 intact PTH (A) と血中 1,25 D (B) の経時的変化
^a: $p < 0.05$ vs ベースライン, ^b: $p < 0.01$ vs ベースライン.

4. 考察

本研究では、90 日間ベッドレストは荷重骨である大腿骨の骨密度減少を引き起こすことが示された。一方、上腕骨密度は不変であったが、頭蓋骨骨密度、上位腰椎(L1)骨密度においては増加が認められた。このように、ベッドレストにより、荷重骨に蓄えられていた骨塩が、頭骨や上位腰椎などへ移行したと考えられる。今回の運動療法では、大腿骨骨密度の減少をある程度抑制することができた。また興味深いことに、運動群では頭蓋骨骨密度の増加がさらに顕著であった。一方、薬剤投与群の結果からは、パミドロネート 60mg の予防的静注投与によって、ベッドレスト中も荷重骨の骨量維持が可能であることが示された。薬剤投与群では、腰椎(L1-L4)骨密度では増加が見られたが、頭蓋骨骨密度は不変であったことから、ビスフォスフォネートは前述のベッドレストによる骨塩の移行を抑制すると思われる。

ベッドレストによる免荷によって、頭蓋骨骨密度が増加することは、過去のベッドレストや宇宙飛行に関する文献でも報告されている^{9, 13)}。ベッドレストによる不動性骨粗鬆症の防止にビスフォスフォネートが有効であることは、LeBlanc ら⁸⁾の 17 週間ベッドレスト実験でも示されており、アレンドロネート 10mg 経口連日投与が有効であったと報告されている。一方、さまざまな運動療法がベッドレストや宇宙飛行における不動性骨粗鬆症の対策法として試されてきたが^{4, 13)}、その有効性を示す証拠は得られていない。今回の運動プログラムでも、その骨量維持効果は充分ではなかった。

本研究での骨代謝マーカーの検討では、ベッドレストにより顕著な骨吸収亢進が認められた。一方、骨形成については、ベッドレストによりやや増加が見られたが有意な変化ではなかった。これらの結果から、ベッドレストでは骨吸収優位となり、骨吸収と骨形成のバランスが破綻することで(アンカップリング)、骨量減少が引き起こされると考えられる。今回の運動療法は、特にベッドレスト期間後期に骨形成の亢進をもたらした。しかしながら、骨吸収の亢進を抑制する効果は認められなかった。一方、予防的パミドロネート投与は、ベッドレスト中、骨吸収を顕著に抑制した。なお、骨形成については、どのマーカーにおいてもベッドレスト後期に低下が認められたが、ベッドレスト初期に血清 BAP と他の2つのマーカー(血清 OC、PINP)との間に著しい乖離が見られ、血清 BAP は薬剤投与後に著しい上昇を示した。ビスフォスフォネートの作用機序は全てが解明されたとはいえ、このように骨形成マーカー間で乖離が見られた原因は不明である。しかし、パミドロネートは骨形成に対しては相対的には大きな影響を及ぼすことなく、骨吸収を抑制することによって、ベッドレストによる骨吸収と骨形成のアンカップリングを是正し、その結果、骨量維持に有効であったと考えられる。

免荷によるCa代謝の変化については多数の報告があり^{5,7,12,16)}、図7Aのような流れで変化が起こるとされており、本研究でもこれを再現した。今回の運動療法によってはこれらの変化を抑制することはできなかった。一方、パミドロネートは骨からのCaの溶出を抑制することで、血清Ca、PTHの変化を反転させ、ベッドレスト中1ヶ月以上、尿中Ca排泄量を顕著に抑制し、1,25Dのベースライン値を維持した。なお、薬剤の効果は、骨吸収マーカーの結果からも、投与からほぼ2ヶ月間持続したと思われ、薬剤の効果の消失とともに、図7Aの状態に移行する傾向がみられた。ベッドレスト終了とともに、再度、力学的負荷が骨に加わると、3群とも変化は反転した(図7B)。ベッドレスト終了後のフォローアップは、これまでの報告の中で本研究が最長であり、ベッドレスト終了後、半年から1年を経ても、ベッドレストの影響が残存していると考えられる。

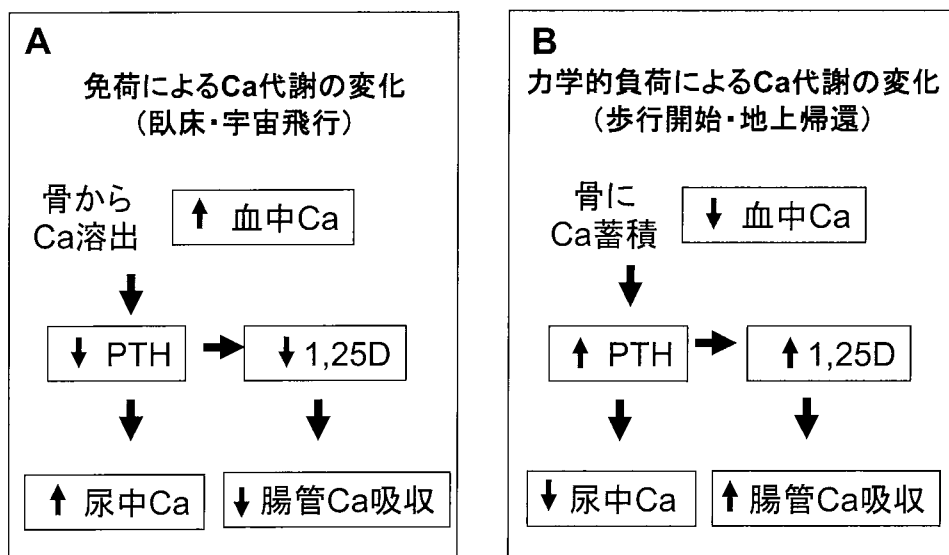


図7. 免荷によるCa代謝の変化(A)と回復期の変化(B).

以上により、予防的パミドロネート静注は、臥床による骨量減少、骨吸収亢進に対して、有効であることが示された。宇宙飛行では、骨に関しては、ベッドレストとほぼ同様の変化が起きると考えられるので¹⁴⁾、宇宙飛行に伴う骨量減少に対しても、ビスフォスフォネートの飛行前の静注投与が有効であることが示唆された。今後の課題としては、より有効で安全性の高い薬剤の選択、投与量、投与方法の確立、および有効な食事や運動療法との組み合わせなどについて、地上や軌道上でのさらなる検証が期待される。実際の宇宙飛行士の健康管理への適用にあたっては、飛行前の骨量や骨代謝状態、さらに個々の宇宙飛行士の希望や飛行プランに合わせたテーラーメイドな処方を目指したい。

【参考文献】

1. Fromm, G.A., Vega, E., Plantalech, L., Galich, A.M. and Mautalen, C.A.: Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporos Int* 1(3): 129-133. 1991.
2. Gallacher, S.J., Fenner, J.A., Anderson, K., Bryden, F.M., Banham, S.W., Logue, F.C., Cowan, R.A. and Boyle, I.T.: Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study. *Thorax* 47(11): 932-936. 1992.
3. Glorieux, F.H., Bishop, N.J., Plotkin, H., Chabot, G., Lanoue, G. and Travers, R.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339(14): 947-952. 1998.
4. Grigoriev, A.I., Morukov, B.V., Oganov, V.S., Rakhmanov, A.S. and Buravkova, L.B.: Effect of exercise and bisphosphonate on mineral balance and bone density during 360 day antiorthostatic hypokinesia. *J Bone Miner Res* 7 Suppl 2: S449-455. 1992.
5. Inoue, M., Tanaka, H., Moriwake, T., Oka, M., Sekiguchi, C. and Seino, Y.: Altered biochemical markers of bone turnover in humans during 120 days of bed rest. *Bone* 26(3): 281-286. 2000.
6. LeBlanc, A., Schneider, V., Shackelford, L., West, S., Oganov, V., Bakulin, A. and Voronin, L.: Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskel Neuron Interact* 1: 157-160. 2000.
7. LeBlanc, A., Schneider, V., Spector, E., Evans, H., Rowe, R., Lane, H., Demers, L. and Lipton, A.: Calcium absorption, endogenous excretion, and endocrine changes during and after long-term bed rest. *Bone* 16(4 Suppl): 301S-304S. 1995.
8. LeBlanc, A.D., Driscoll, T.B., Shackelford, L.C., Evans, H.J., Rianon, N.J., Smith, S.M., Feedback, D.L. and Lai, D.: Alendronate as an effective countermeasure to disuse induced bone loss. *J Musculoskel Neuron Interact* 2: 335-343. 2002.
9. LeBlanc, A.D., Schneider, V.S., Evans, H.J., Engelbretson, D.A. and Krebs, J.M.: Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 5(8): 843-850. 1990.
10. Papapoulos, S.E., Landman, J.O., Bijvoet, O.L., Lowik, C.W., Valkema, R., Pauwels, E.K. and Vermeij, P.: The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bone* 13 Suppl 1: S41-49. 1992.
11. Peretz, A., Body, J.J., Dumon, J.C., Rozenberg, S., Hotimski, A., Praet, J.P., Moris, M., Ham, H. and Bergmann, P.: Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 25(1): 69-75. 1996.

12. Scheld, K., Zittermann, A., Heer, M., Herzog, B., Mika, C., Drummer, C. and Stehle, P.: Nitrogen metabolism and bone metabolism markers in healthy adults during 16 weeks of bed rest. *Clin Chem* 47: 1688-1695. 2001.
13. Schneider, V.S. and McDonald, J.: Skeletal calcium homeostasis and countermeasures to prevent disuse osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 36 Suppl 1: S151-144. 1984.
14. Smith, S.M., Wastney, M.E., Morukov, B.V., Larina, I.M., Nyquist, L.E., Abrams, S.A., Taran, E.N., Shih, C.Y., Nillen, J.L., Davis-Street, J.E., Rice, B.L. and Lane, H.W.: Calcium metabolism before, during, and after a 3-mo spaceflight: kinetic and biochemical changes. *Am J Physiol* 277(1 Pt 2): R1-10. 1999.
15. Vico, L., Collet, P., Guignandon, A., Lafage-Proust, M.H., Thomas, T., Rehaillia, M. and Alexandre, C.: Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 355(9215): 1607-1611. 2000.
16. Zerwekh, J.E., Ruml, L.A., Gottschalk, F. and Pak, C.Y.: The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res* 13(10): 1594-1601. 1998.

【追記】

本研究の概要は、下記の学術誌にて発表した。

1. Watanabe, Y., Ohshima, H., Mizuno, K., Sekiguchi, C., Fukunaga, M., Kohri, K., Rittweger, J., Felsenberg, D., Matsumoto, T. and Nakamura, T.: Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res* 19(11): 1771-1778. 2004.
2. 渡辺友紀子、大島博、関口千春:ビスフォスフォネートによる微小重力での骨量減少・尿路結石の防止. *腎と骨代謝*. 18(1): 23-29, 2005.