

氏名・(本籍)	澤村昌人(秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第970号
学位授与の日付	平成30年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>Effects of Denosumab on Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density in Patients Treated with Glucocorticoids</b> (ステロイド性骨粗鬆症に対するデノスマブの有効性の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 滋 (副査) 教授 長谷川 仁志      教授 島田 洋一

## 学位論文内容要旨

### 論文題目

(論文題目の和訳)

Effects of Denosumab on Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density in Patients Treated with Glucocorticoids

(ステロイド性骨粗鬆症に対するデノスマブの有効性の検討)

申請者氏名 澤村 昌人

### 研究目的

ステロイドは膠原病や腎疾患を含む様々な炎症性疾患で使われ予後を改善させるが、ステロイド性骨粗鬆症などの合併症を引き起こす。成人での長期ステロイド使用例の 30-50% で骨折が起こると報告されている。大腿骨頭部骨折は歩行に大きく関わり、また腰椎圧迫骨折では疼痛により患者の ADL や QOL が大きく損なわれ、骨折の発症予防は非常に重要である。骨折発症の危険因子として年齢や骨密度、骨折既往の有無があり、その一つとしてステロイドの使用の有無も挙げられている。日本骨粗鬆症学会でも 2014 年にステロイド性骨粗鬆症のガイドラインが整備された。リスクスコアが合計 3 点以上であれば薬物療法の対象となる。プレドニゾロン換算で 7.5mg/day 以上であれば 4 点で他の危険因子がなくとも薬物療法の対象となり、ステロイド投与の使用量は骨折において重大なリスクである。既存の薬物療法としてはビスフォスフォネート、ビタミン D 製剤、ビタミン K 製剤などがある。ビスフォスフォネートは有効性が確立されており、ステロイド骨粗鬆症ガイドラインでも推奨度 A となっているが病的骨折や顎骨壊死など薬剤との因果関係が否定できない有害事象が指摘されている。

一方、閉経後女性でも骨粗鬆症のリスクが高いが、膠原病の多くは若年～中年女性が好発層であり、ステロイドを中心とした治療も長期化するため早期からの骨粗鬆症予防が重要である。当科でもガイドラインを参照し、積極的に骨粗鬆症治療薬の導入、及び免疫抑制剤の併用などでステロイド累積投与量を減らすよう試みている。しかしながら治療抵抗性でステロイドを減らせない場合や長期治療患者において骨折発症が散見され、より優れた骨粗鬆症への対応法が必要である。

破骨細胞に作用する新規骨粗鬆症治療薬の抗 receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) 抗体・デノスマブは閉経後女性での骨密度の上昇と骨折を減らす事が報告され、ステロイド骨粗鬆症ガイドラインにおいても治療薬の一つとして推奨されているが、骨折予防のエビデンスがまだ不十分であり、ステロイド性骨粗鬆症での報告も少ない。現在まで、ステロイド骨粗鬆症でビスフォスフォネートとデノスマブとの直接比較をした検討は Mok らの 42 名の randomized controlled study のみで、本邦での報告は認められなかった。

今回、我々は当科通院中の長期ステロイド使用中のステロイド骨粗鬆症患者において、既存治療からデノスマブへと変更し、ステロイド性骨粗鬆症に対する有効性と安全性を検討した。

### 研究方法

当科に通院し長期にステロイド投与中の患者で、ステロイド性骨粗鬆症ガイドライン 2014 年改訂版で骨粗鬆症治療薬の適応対象となる、骨折危険リスクスコアが 3 以上の 29 例の患者を対象にした。

全ての症例でデノスマブを 6 カ月ごとに 60mg 皮下注射し、投与後 12 カ月の腰椎骨密度 (LSBMD)、大腿骨近位部骨密度 (FHBMD)、骨代謝マーカー (血清 NTX、BAP) の変化を評価した。

### 研究成績

患者背景は、性別は男性 6 名、女性 23 名 (閉経後 9 名) で、平均年齢は 50 歳 (29～77 歳) であった。

基礎疾患は全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) が最多で 14 名、関節リウマチ 6 名、皮膚筋炎/多発性筋炎 2 名、ベーチェット病 2 名、シェーグレン症候群 1 名、ANCA 関連血管炎 1 名、IgA 腎症 1 名、微小変換型ネフローゼ症候群 1 名であった。

治療背景は、初期ステロイド使用量はプレドニゾロン換算で平均 147.2 $\pm$ 235.6 mg/day (ステロイドパルス施行患者も含む)、デノスマブ投与時は平均 7.4 $\pm$ 5.4 mg/day であった。

デノスマブ投与開始時の骨折リスクスコアは 6.4 $\pm$ 2.2、骨密度 (YAM) は LSBMD では 91.5 $\pm$ 23.9%、THBMD では 86.4 $\pm$ 22.2% であった。

デノスマブ投与開始時の骨代謝マーカーは、血清 NTX が 19.2nM BCE/L (正常値:男性 9.5-17.7 nM BCE/L、閉経前女性 7.5-16.5 nM BCE/L、閉経後女性 10.7-24.0 nM BCE/L)、BAP が 11.9U/L (正常値:男性 3.7-20.9 U/、閉経前女性 2.9-14.5 U/、閉経後女性 3.8-22.6 U/) であった。

前治療としての骨粗鬆治療薬は、ビスフォスフォネート 18 例、ビタミン D 製剤 6 例、ビタミン K 製剤 1 例であった。

全症例の骨密度改善効果は、LSBMD で 1.36%/年、THBMD で 0.96% と有意な改善を認めた。また、ビスフォスフォネート製剤を内服し、デノスマブに切り替えた症例 18 例では、LSBMD は開始時 91.5% から 95.0% (3.5%/年)、THBMD は 86.4% から 89.4% (3.0%/年) と有意な増加を認めた。

血清 NTX は開始時 19.2nM BCE/L から 13.4 nM BCE/L、BAP は 11.9U/L から 9.2 U/L と有意に抑制された。

治療期間中、骨折の罹患者は認めなかった。

副作用として、上気道炎が 2 名のみで重篤なものは認められなかった。

### 結論

ステロイド性骨粗鬆症に対して、デノスマブは骨代謝マーカーの有意な減少と有意な骨密度の増加を認めた。

長期ステロイド投与患者においてデノスマブは安全性が高いと考えられ、また前治療薬のビスフォスフォネート、ビタミン D 製剤、ビタミン K 製剤より有用である可能性が示唆された。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 佐藤 滋

申請者： 澤村 昌人

論文題名： 英文〇Effects of Denosumab on Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density in Patients Treated with Glucocorticoids  
(和訳) ステロイド性骨粗鬆症に対するデノスマブの有効性の検討

## 要旨

著者の研究は、ステロイドによる重篤な合併症であるステロイド性骨粗鬆症に対してビスホスホネートを始めとした既存治療薬から新規骨粗鬆症治療薬であるデノスマブへの切り替えを行い、その効果を大腿骨頸部と腰椎の骨密度、および骨形成マーカーの BAP、骨吸収マーカーの NTX の 12 ヶ月間の変動により評価し、合併症についても検討したものである。本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

### 1) 斬新さ

ステロイド性骨粗鬆症については、日本骨代謝学会やアメリカリウマチ学会よりガイドラインが制定されており、ビスホスホネートなどの既存治療薬はエビデンスの蓄積もあり、高い推奨度が設定されている。一方、既存治療薬を導入されている症例でも骨折を発症する場合があります、デノスマブや PTH 製剤などの新規治療薬が開発され臨床応用されているが、まだそれらのエビデンスが少ない。そのためデノスマブは、日本骨粗鬆症ガイドラインにおいては推奨度 C と推奨するだけの有効性に関するデータが不足している、とされている。また 2017 年に発表されたアメリカリウマチ学会のステロイド性骨粗鬆症ガイドラインにおいても免疫抑制患者におけるデノスマブのデータは不十分であるとされている。

本研究は日本人のステロイド長期使用中の炎症性疾患患者を対象にデノスマブを投与し、

その有効性と安全性を骨粗鬆症マーカーも評価に入れた初めての研究であり、漸新性があると考えられた。

### 2) 重要性

骨粗鬆症による骨折は本邦において高齢者の介護の原因となる主要な原因であり、若年者においても日常生活動作の著明な障害を来し、日常生活の質・QOL の低下に直帰するためその予防は非常に重要である。また膠原病は若年女性に発症することが多く、ステロイド累積投与量が多いと骨粗鬆症の発症リスクが高くなる。女性の場合、閉経後骨折リスクがさらに高まることもあり、中長期的な骨折予防が重要である。アメリカリウマチ学会のガイドラインでもリスクに応じた治療方針を策定しており、中等度以上のリスクを持つ患者で経口ビスホスホネートが無効の場合、本研究で対象となるデノスマブなどの新規治療薬を推奨しているがまだまだ有効性に関するエビデンスが少ない。また、デノスマブの免疫抑制患者でのデータは少ないと銘記されており、臨床データの不足している部分を補うという意味でも重要であると考えられる。

### 3) 研究方法の正確性

骨粗鬆症の治療効果判定には、X 線骨密度測定装置を用いた腰椎骨密度・大腿骨頸部骨密度の測定及び骨代謝マーカーである血中の BAP と NTX を用いている。いずれも標準化され、日常臨床や健康診断、臨床研究でも広く使用されている客観的な指標である。また単一施設であるが前向き試験であり、統計学的検討を加えた客観的な評価法で、正確性があると考えられる。

### 4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、すなわちステロイド性骨粗鬆症に対する新規骨粗鬆症治療薬デノスマブの有効性と安全性を明らかにするための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分に値する研究と判定された。