

氏名	石田 貴昭
(ふりがな)	(いしだ たかあき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Efficacy of discontinuing risedronate for patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study (全身性エリテマトーデス患者におけるリセドロ ネート休薬の有効性：前向き研究)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 根尾 昌志 教授 石坂 信和

学位論文内容の要旨

《目的》

糖質コルチコイドは全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus:以下 SLE) の治療として用いられ、その有用性が証明されている。しかし、長期服用による副作用であるステロイド性骨粗鬆症が問題となっている。現在、糖質コルチコイドを長期間使用する際に、ビスフォスフォネート製剤を服用することがガイドラインで推奨されている。しかし、ビスフォスフォネート製剤は骨基質に取り込まれた後、数週間から数年かけて徐々に全身循環に放出される。このため、投与期間中だけでなく休薬後も骨に対する影響があることから、妊娠前には一定期間の休薬が望ましいとされている。これまでのビスフォスフォネート製剤の休薬に関する報告は、閉経後骨粗鬆症患者に限られている。糖質コルチコイドを服用中の患者における、ビスフォスフォネート製剤の休薬による影響は未

だに明らかではない。本研究は、糖質コルチコイドを長期服用している SLE 患者を対象に、リセドロネートを休薬した際に、骨密度や骨代謝マーカーの推移と骨折発生の有無を調査し、骨密度低下に関与する因子について検討した。

《対象と方法》

大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科に 2013 年 10 月から 2015 年 2 月に通院していた成人 SLE 患者を対象とした。その中で、プレドニゾロン換算で 2 mg/日以上糖質コルチコイドと、17.5 mg/週のリセドロネートを 3 年間以上服用している患者を選別し、リセドロネートを 48 週間休薬した。

リセドロネート休薬直前、休薬 24 週後、48 週後に、第 2 から第 4 腰椎と股関節部の骨密度を測定した。骨代謝マーカーは、血清骨型アルカリホスファターゼ(BAP)、血清 intact I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド(intact P1NP)、血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b(Tracp-5b)、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド(NTx)、尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド(CTx)を、リセドロネートの休薬直前、休薬 12 週、24 週、36 週、48 週後に測定した。リセドロネート休薬後から 24 週、48 週後の腰椎と股関節の骨密度の変化量と、12 週、24 週、36 週、48 週後の骨代謝マーカーの変化量を算定した。また、リセドロネート休薬 24 週後と 48 週後の骨密度が増加した群と低下した群に分け、臨床像と血清学的因子を比較検討した。

《結果》

対象患者の 36 名のうち、骨密度が著しく低下している 4 人、全身状態が不良であった 1 人、休薬の 3 か月前に骨折した 1 人、1 年以内に転居予定であった 2 人、同意が得られなかった 3 人の合計 11 人を除外した。残りの 25 人に対して、リセドロネートを 48 週間休薬した。(以下、平均値±標準偏差を記載。)

患者背景を示す。年齢は 46.8±11.2 歳で 92%が女性であった。リセドロネート投与期間は 5.8±2.4 年であった。リセドロネート休薬前の腰椎と股関節部の T スコアはそれぞれ

0.05±1.35 と -0.56±0.88 であった。血清 BAP は 10.3±5.8 μg/L、血清 Tracp-5b は 260.0 ±115.5 mU/dL、尿中 NTx は 21.8±9.3 nmolBCE/mmol・Cre であった。

リセドロネート休薬前と比較してリセドロネート休薬 48 週後では腰椎、股関節の骨密度は、それぞれ 1.42±3.20%、0.99±2.10%有意に値が低下していた($P=0.034, 0.021$)。次に、リセドロネート休薬 48 週後の骨密度が休薬前と比較し、増加した群と低下した群に分けて骨密度低下に関連する因子を検討した。その結果、リセドロネート休薬前の血清 Tracp-5b が 309 mU/dL 以上であることが、リセドロネート休薬 48 週後における股関節の骨密度が休薬前と比較して低下するリスクとして抽出された。リセドロネート休薬 12 週後の尿中 NTx と血清 BAP は、リセドロネート休薬前と比較して有意に上昇していた ($P=0.0038, <0.001$)。また、これは他の骨代謝マーカーについても同様の結果であった。リセドロネート休薬 20 週後に腰椎の圧迫骨折を 1 名に認めた。

《考察》

本研究は、糖質コルチコイドとリセドロネートを 3 年以上内服している成人 SLE 患者を対象に、リセドロネートを休薬した際に、骨密度と骨代謝マーカーの推移と骨折の発生の有無を 48 週間調査した。腰椎と股関節の骨密度は、リセドロネート休薬前と比較して、24 週後から低下傾向を示し、48 週後には有意に低下した。骨代謝マーカーはリセドロネート休薬前と比較して、12 週後より有意に上昇した。このことから、リセドロネートの休薬により、リセドロネートの骨吸収抑制効果が早期から低下することが示唆された。また、リセドロネート休薬前の血清 Tracp-5b の高値が、骨密度低下のリスク因子である可能性が示唆された。今後は症例数を増やし、対象群も設定して長期的な観察を行うことにより、成人 SLE 患者におけるリセドロネート休薬の影響を検討していくことが必要である。

《結論》

本研究では、リセドロネートを長期間内服している成人 SLE 患者において、リセドロネートの休薬により早期から骨吸収抑制効果が低下することが示唆された。また、血清

Tracp-5b 値が上昇している症例では、リセドロネート休薬の影響で骨密度が低下することにより、骨折を引き起こすリスクが増える可能性があり、注意する必要があると考えられた。

論文審査結果の要旨

糖質コルチコイドは全身性エリテマトーデス（以下 SLE）の治療として用いられ、その有用性が証明されている。しかし、長期服用による副作用であるステロイド性骨粗鬆症が問題となっている。現在、糖質コルチコイドを長期間使用する際に、ビスフォスフォネート製剤を服用することがガイドラインで推奨されている。しかし、ビスフォスフォネート製剤は骨基質に取り込まれた後、数週間から数年かけて徐々に全身循環に放出される。このため、投与期間中だけでなく休薬後も骨に対する影響があることから、妊娠前には一定期間の休薬が望ましいとされている。これまでのビスフォスフォネート製剤の休薬に関する報告は、閉経後骨粗鬆症患者に限られている。糖質コルチコイドを服用中の患者における、ビスフォスフォネート製剤の休薬による影響は未だに明らかではない。本研究は、糖質コルチコイドを長期内服している SLE 患者を対象に、リセドロネートを休薬した際に、骨密度や骨代謝マーカーの推移と骨折発生の有無を調査し、骨密度低下に関与する因子について検討した。2013 年 10 月から 2015 年 2 月の期間に当院に通院していた成人 SLE 患者を対象とした。その中で、プレドニゾロン換算で 2 mg/日以上糖質コルチコイドと、17.5 mg/週のリセドロネートを 3 年間以上服用している患者を選別し、リセドロネートを 48 週間休薬した。対象患者は 25 例であった。腰椎と股関節の骨密度は、リセドロネート休薬前と比較して、24 週後から低下傾向を示し、48 週後には有意に低下した。骨代謝マーカーはリセドロネート休薬前と比較して、12 週後より有意に上昇した。

以上より、リセドロネートの休薬により、リセドロネートの骨吸収抑制効果が早期から低下すること、また、リセドロネート休薬前の血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b (Tracp-5b) の高値が、骨密度低下のリスク因子である可能性が示唆され、糖質コルチコイドで治療中の SLE 患者におけるビスフォスフォネート製剤の休薬に関して有用な知見が得られたものと考えられる。

よって、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Lupus 27(10): 1636-1643, 2018