

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461475

研究課題名(和文)ステロイド性骨粗鬆症の克服のための臨床的、基礎的研究

研究課題名(英文)Clinical and basic research for the overcoming of steroid induced osteoporosis

研究代表者

蔭山 豪一 (Kageyama, Goichi)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：80631621

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：臨床研究)神戸大学附属病院でステロイド大量療法を行った患者の脆弱性骨折の発生率を後ろ向きに検討した。脆弱性骨折は高頻度に骨折を起こしていることを明らかにし、リスク因子を明らかにした。この研究の要旨は2014年欧州リウマチ学会、米国骨代謝学会、2015年米国リウマチ学会で発表を行った。現在この研究を踏まえて前向き研究を行っている

基礎的研究)ステロイドならびに各種内因性物質の破骨細胞分化におよぼす影響をIn vitroでおこなった。現在幾つかの物質が影響をおよぼすことを見出し追加実験を行っている

研究成果の概要(英文)：Clinical research) Incidence of fragility fracture of patients undergoing high dose glucocorticoid therapy at Kobe University Hospital were studied retrospectively. We found high-dose GC therapy caused the fragility fracture very frequently. And we found some risk factors associating with fragility fractures. The prospective study about high-dose GC therapy is currently undergoing.  
Basic research) The effects on osteoclast differentiation of steroids, as well as various endogenous substances were carried out. We found some substances affect the differentiation of osteoclast.

研究分野：膠原病

キーワード：ステロイド性骨粗鬆症 脆弱性骨折 膠原病 FRAX

### 1. 研究開始当初の背景

ステロイド大量療法は膠原病の重症病態でしばしば行われる治療法である。ステロイドの副作用の中でもステロイド性骨粗鬆症 (GIO) や脆弱性骨折は患者の QOL を低下させることはもちろんのこと、生命予後も悪化させる。

GIO には原発性骨粗鬆症とは異なるいくつかの特徴がある。ステロイド性骨粗鬆症では椎体骨折の頻度が高く、骨密度の低下が軽度でも骨折のリスクは高い。その骨折リスクはステロイド開始後早期が上昇し、用量依存性があり PSL 換算で 20mg/日をこえると指数関数的にリスクが増える。

このような GIO の特徴が明らかになるにつれ、治療への意識が高まり GIO に対するリコメンデーションがアメリカリウマチ学会から 1996 年に初めて作成された<sup>4</sup>。その後いくつかの団体から GIO のガイドラインあるいは、リコメンデーションが作成、あるいは改定され、現在日常臨床に広く使われている。すべてのガイドラインにおいて、原発性骨粗鬆症よりも高い骨量でも治療を行うことは共通しており、GIO に早期から介入を行うことの重要性を示している。

GIO 治療の第一選択薬は多くのガイドラインではビスフォスフォネート製剤 (ビス剤) であり、実際ステロイド大量療法を行っている患者では GIO 予防のためにビス剤が多く例で投与されている。ところが、ビス剤を投与していても脆弱性骨折をきたす例は残念ながら存在する。

近年、テリパラチドやデノスマブのようにビス剤よりも強力な骨密度上昇作用を持つ薬剤が使用できるようになった。いくつかのガイドラインでもテリパラチドは高リスク患者に対して使用が推奨されている。しかし、具体的にどの程度のリスクがあれば、ステロイド大量療法を行う際の「高リスク患者」となるのか一定の見解はまだない。ステロイドの骨折に与える影響の用量依存性があることを考えると、一般的には高リスクとは考えられていない患者においてもステロイド大量療法を行うと骨折が起こることは十分に予想できるし、実際の臨床の現場でも実感されるところである。そのようなステロイド大量療法を行う時の「高リスク患者」の特徴が明らかになれば、ビス剤よりも強力な治療法を第一選択薬として今後使用することで脆弱性骨折の予防ができるかもしれない。

そこで、我々は高容量ステロイドを使用した患者のうち、ビス剤を投与していても骨折した患者、換言すればビス剤では脆弱性骨折を予防できない患者の特徴を明らかにすれば、ビス剤よりも強力な治療法を第一選択として使用するべき患者の特徴を明らかにできると考えた。

個人の骨折リスクを評価する方法として欧州、米国のガイドラインの中で FRAX の重要性が指摘されている。FRAX は WHO

によってメタ解析の結果から作成された骨折リスクの評価ツールである。FRAX は骨密度および危険因子によって骨折の絶対リスクの評価を行う。FRAX に含まれる危険因子には、年齢、性別、大腿骨頸部骨密度、既存骨折、家族歴、喫煙、飲酒、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症及びステロイドの内服である。骨折のリスク評価方法としては最も広く使われている。

### 2. 研究の目的

今回の研究ではステロイド大量療法を行った患者を後ろ向きに解析し、ビス剤で骨折を予防しきれなかった患者の特徴を明らかにすることで、現在第一選択薬として広く使われているビス剤ではなく、より強力な薬剤を使用すべき患者の特徴を明らかにすることを目的して行った

### 3. 研究の方法

神戸大学医学部附属病院膠原病リウマチ内科 (旧免疫内科) に入院し、PSL 0.8mg/kg/日以上 of 初期量で治療を開始され、一年以上の経過がフォローしえた膠原病患者の後方視的研究をおこなった。全入院患者から閉経後女性と 40 歳以上の男性で、ステロイド大量療法の開始後一年以上継続的に経過を観察できた患者を対象として解析した。

ステロイド開始時の骨折リスクは診療録より FRAX を算出して計算を行った。ビス剤やビタミン D 製剤については観察期間の 80% 以上の期間で内服が確認できたものをそれぞれの薬剤の内服患者として扱った。脆弱性骨折の有無については診療録で確認をした。複数回ステロイド大量療法を行われている患者については、脆弱性骨折のない場合は直近の入院を採択し、骨折があればその直前の入院加療を採択した。またデノスマブやテリパラチドを投与された患者は除外した。

今回、ビス剤の骨折予防効果を明らかにする目的で、ビス剤を内服していても骨折を来した患者と、ビス剤や活性型ビタミン D 製剤の有無にかかわらず骨折をおこさなかった患者の比較に特に注目して解析を行った。

### 4. 研究成果

131 人の患者 (全身性エリテマトーデス 12 人、血管炎候群 48 人、皮膚筋炎/多発性筋炎 41 人、成人発症スティル病 5 人、他 25 人) が対象となり、観察期間は中央値 1558 日であった。51 人 (臨床的椎体骨折 47 人、大腿骨頸部骨折 3 人、上腕骨骨折 1 人) が脆弱性骨折を起こした。51 人の脆弱性骨折をおこした患者のうち 32 人 (63%) がビス剤を内服していたにもかかわらず、脆弱性骨折をきたしていた。一方、80 人の患者には脆弱性骨折は認められず、ビス剤の内服率は 68% であった。活性型ビタミン D の内服率、ステロイドパルス療法の有無については骨折があった患者となかった患者で差はなかった。

骨折を起こした 51 人の患者のうち、11 人がステロイド大量療法を過去に受けたことがあり、2 回目以上のステロイド大量療法であった。骨折をおこさなかった患者では 7 人 (9%) であった。FRAX の中央値は 12 で骨折をおこさなかった患者の中央値は 7.4 であった。(表 1)

	骨折有り N=51	骨折なし N=80
ビスフォスフォネート製剤の内服	32 (63%)	54 (68%)
活性型Vitamin Dの内服	25 (51%)	41 (53%)
ステロイドパルスの有無	24 (47%)	30 (39%)
ステロイド大量療法の有無	11 (22%)	7 (9%)
FRAX主要骨折確率	12.0 [7.3-19.0]	7.4 [4.7-14]

脆弱性骨折のリスク因子について多変量解析を行ったところ、ビス剤の内服は骨折リスクに関係していなかった。さらに活性型ビタミンDの内服の有無、ステロイドパルスの有無とも関係していなかった。骨折のリスクに関係していたものはFRAX1 単位あたりの上昇と過去にステロイド大量療法の既往があり、2 度目以上のステロイド大量療法であるかであり補正ハザード比はそれぞれ 2.27 と 2.28 であった(表 2)。

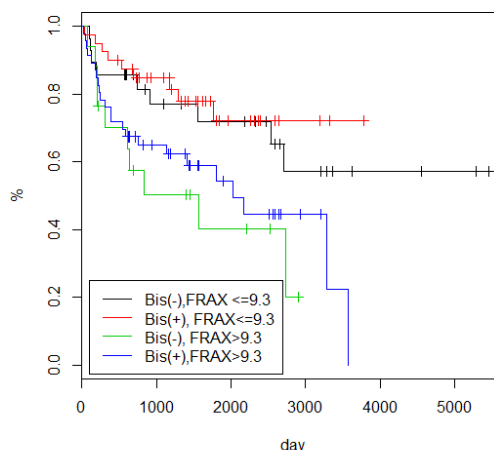
	補正ハザード比	95% 信頼区間
ビスフォスフォネート製剤 無	1.00	(reference)
ビスフォスフォネート製剤 有	0.82	0.45-1.52
FRAX 主要骨折確率 (連続変数, log変換)	2.27	1.53-3.38
活性型ビタミンD 無	1.00	(reference)
活性型ビタミンD 有	0.82	0.47-1.42
ステロイドパルス 無	1.00	(reference)
ステロイドパルス 有	1.27	0.67-2.40
スタロイド大量療法歴 なし	1.00	(reference)
スタロイド大量療法歴 あり	2.28	1.03-5.07

次に脆弱性骨折を起こした患者とおこさなかった患者を FRAX の値で ROC 解析を行った。全ての脆弱性骨折を対象とすると FRAX の指摘カットオフポイントは 8.3 となった。また、ビス剤内服している患者における脆弱性骨折の有無を ROC 解析すると、至適カットオフ値は 9.3 となった。(表 3)

対象者	骨折の時期	FRAX主要骨折確率 のカットオフ値
全患者	全ての骨折	>8.3
	5年以内の骨折	>13
ビス剤の使用患者	全ての骨折	>9.3
	5年以内の骨折	>13
ビス剤の使用がなかった患者	全ての骨折	>7.2
	5年以内の骨折	>7.2

最後にステロイド開始時の患者の骨折リスクとビス剤の骨折予防効果について検討した。ビス剤を内服している患者において脆

弱性骨折を起こすFRAXの値が9.3%であることから(表 2) FRAX 主要骨折確率が 9.3%以上の患者をステロイド大量療法を行う際の骨折のリスクが極めて高い患者と考えた。そこでFRAXが9.3%以上と以下の患者に層別化し、ビス剤の内服によって脆弱性骨折を予防できているかを生存時間解析したところ、骨折のリスクはビス剤の内服によっていずれの群においても低下しなかった。(図 1)



このことから、ステロイド開始時にリスクが高い患者でも、比較的 low リスクと考えられる患者でもビス剤の骨折予防効果は充分でないと考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

現在 revise 中である

〔学会発表〕(計 5 件)

国際学会

2014 年

欧州リウマチ学会 (パリ)

Ineffective fracture prevention by bisphosphonate in patients undergoing high dose glucocorticoid therapy with a FRAX ten year probability greater than 9.3%

Goichi Kageyama, Takaichi Okano, Yuzuru Yamamoto, Daisuke Sugiyama, Go Tsuji, Kousaku Tsuda, Soshi Takahashi, Miwa Nishida, Kengo Akashi, Keisuke Nishimura, Sho Sendo, Yoshinori Kogata, Jun Saegusa, Seiji Kawano, Shunichi Kumagai, Akio Morinobu

米国骨代謝学会（ヒューストン）

Ineffective fracture prevention by bisphosphonate in patients undergoing high dose glucocorticoid therapy with a FRAX ten year probability greater than 9.3%

Goichi Kageyama, Takaichi Okano, Yuzuru Yamamoto, Daisuke Sugiyama, Go Tsuji, Kousaku Tsuda, Soshi Takahashi, Miwa Nishida, Kengo Akashi, Keisuke Nishimura, Sho Sendo, Yoshinori Kogata, Jun Saegusa, Seiji Kawano, Shunichi Kumagai, Akio Morinobu

2016 年米国リウマチ学会（サンフランシスコ）

Very High Frequency of Fragility Fractures Associated with High-Dose Glucocorticoids in Postmenopausal Women: A Retrospective Study

Goichi Kageyama, Takaichi Okano, Yuzuru Yamamoto, Keisuke Nishimura, Daisuke Sugiyama, Jun Saegusa, Go Tsuji, Shunichi Kumagai, Akio Morinobu

国内学会

2014 年 日本骨代謝学会（大阪）

FRAX 主要骨折確率 5.8%以上の患者がステロイド大量療法を行うときには、ビスフォスフォネート剤の脆弱性骨折の予防効果は不十分である

蔭山豪一 岡野隆一 津田耕作 杉山大典 辻剛 森信暁雄

2015 年 日本リウマチ学会

閉経後女性および 40 歳以上の男性にステロイド大量療法を行うときには、ビスフォスフォネート剤の脆弱性骨折の予防効果は不十分である

蔭山豪一 岡野隆一 山本譲 杉山大典 辻剛 熊谷俊一 大西輝 古形芳則 三枝淳 森信暁雄

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

〔その他〕  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蔭山 豪一 (KAGEYAMA, Goichi)  
神戸大学 大学院 研究員  
研究者番号：80631621

(2) 研究分担者

森信 暁雄 (MORINOBU, Akio)  
神戸大学 大学院 准教授  
研究者番号：10294216