

全身性強皮症における骨粗鬆症の実態および診療に関する研究

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ科 教授
研究協力者 鈴木知佐子 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ科 助教

研究要旨

当科通院中の全身性強皮症（SSc）における骨密度の状態や治療介入の状況について検討を行い、SScにおける骨粗鬆症の発症予防・進行抑制につながる診療上のポイントを明らかにすることを目的とした。女性例55例（年齢中央値62.5歳）中、骨密度（%YAM）は腰椎（L2-L4）で88.9%、大腿骨頸部で75.1%であり、皮質骨での骨塩低下が顕著であった。腰椎骨塩定量の結果から、骨粗鬆症10例（18.2%）、骨量減少状態9例（16.4%）と診断された。治療に関して、ビスホスホネート製剤11/55（20%）、デノスマブ（抗RANKL抗体）11/55（20%）とほぼ同数の使用がみられ、SScにおける上部消化管運動障害が骨粗鬆症治療選択に影響していることが推測された。今後、骨粗鬆症のリスク因子の同定や、治療介入の最適化に対するエビデンスの蓄積が必要である。

A. 研究目的

骨粗鬆症とは、骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大する骨格筋疾患である。骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨強度のほぼ70%は骨密度により、残りの30%は骨質により説明される。さらに、骨密度の70%は遺伝的に、残りは成長期の生活習慣により規定されるが、骨強度は加齢とともに低下する。特に女性では閉経の影響が大きい。加齢・閉経以外に骨代謝に影響を与える多彩な病態が明らかにされている。全身性強皮症（SSc）に関する最たるものはステロイド性骨粗鬆症であるが、そのほかに皮膚硬化や活動性低下による日光暴露機会の減少や紫外線作用の減弱化、慢性炎症による骨代謝への影響などが総合的に作用するものと考えられ、SSc自体も関節リウマチと並んで、骨粗鬆症を惹起しやすい病態と捉えらえつつあるが、本邦におけるSScでの骨粗鬆症の実態や治療介入の実際については情報が乏しい。そこで、当科通院中のSScにおける骨密度の状態や治療介入の状況について検討を行い、SScにおける骨粗鬆症の発症予防・進行抑制につながる診療上のポイントを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は札幌医科大学附属病院免疫・リウマチ内科通院で、2016年4月以降にDXA（Dual Energy X-ray Absorptiometry）法で骨塩定量を施行したSSc61例。骨粗鬆症の診断は、原発性骨粗鬆症診断基準（2012年改訂版）に準じ、脆弱骨折があるか、またはDXA法での骨密度がYAM（若年成人平均値）の70%以下

と定義した。その頻度や臨床所見との関連について後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

患者個人情報に関わる検討については、各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

- 1) 対象の61例中、男性6例、女性55例であり、以後の解析は女性55例で行った。
- 2) 女性の年齢中央値は62.5歳（閉経後83.6%）、平均BMIは21.4であるが、18.5未満のBMI（低体重）は14.5%。プレドニゾロン（PSL）内服は58%に認め、服用量中央値は3mg/日であった。病型では限局皮膚硬化型（lcSSc）が8割を占めた。
- 3) 骨密度（%YAM）は腰椎（L2-L4）で88.9%、大腿骨頸部で75.1%であり、皮質骨での骨塩低下が顕著であった。腰椎骨塩定量の結果を診断基準に照らし合わせると、骨粗鬆症10例（18.2%）、骨量減少状態9例（16.4%）と診断された。
- 4) 予防・治療に関して、活性型ビタミンD製剤は約半数で使用されていた。ビスホスホネート製剤（BP製剤）11/55（20%）、デノスマブ（抗RANKL抗体）11/55（20%）それぞれ同人数に使用されていた。

D. 考察

骨粗鬆症は骨折リスクが増加した状態であり、脆弱性骨折を起こすと死亡率が上昇するだけでなく、ADLや生活の質の低下につながることから、積極的

なモニターリングや予防が提唱されている。一方、内科的な疾患による続発性骨粗鬆症は原因疾患自体の診療が中心になり、どうしても骨代謝異常への配慮が疎かとなる。その中でもステロイド性骨粗鬆症に関しては、ガイドラインも策定され、骨密度のチェックや治療介入が提唱されているものの、SSc 診療における骨粗鬆症の意義については十分認識されていない。しかし、近年の報告では SSc 患者の骨量状態は、健常人に比較し低下していることが明らかにされている。システマティックレビュー (SR) では骨量減少は 27%~53.3%、骨粗鬆症は 3%~51.1%とされ、2 件を除き 10 件で SSc における低骨密度を報告していることから、骨折リスクの高い状態と考えられる。事実、SSc における骨折発生に関する SR では、骨折は 0~38%、メタ解析では脊椎以外の骨折のオッズ比が 2.24、脊椎骨折のオッズ比が 10.38 と高く報告され、SSc における骨折リスクが増加していると考えられる。

骨粗鬆症に対する治療は現在、ビスホスホネート製剤 (BP) を第一選択薬とすることが標準的と考えられる。ただし、経口の BP の副作用として上部消化管障害が報告されており、食道運動低下による胃食道逆流症を伴う SSc では、その使用に際して十分な注意が必要であり、経静脈的投与が可能な BP がむしろ使用しやすいと考えられる。あるいは胃腸障害を回避することを念頭に、抗 RANKL 抗体やテリパラチドなどの注射製剤の早期使用も選択肢である。今回の当科例での解析は横断的であり、骨粗鬆症への治療選択の理由については検討できていないが、抗 RANKL 抗体が約半数で導入されていることは上述の SSc の病態を考慮したためではないかと推測できる。今後、SSc における BP の有用性 (有効性、および副作用)、あるいは抗 RANKL 抗体との使い分けなどに関して、エビデンスの蓄積が必要である。

E. 結論

当科の SSc 患者において、骨粗鬆症・低骨量状態例が約 1/3 で認められた。今後、SSc における骨粗鬆症のリスク因子や予後との関連、治療介入の要否や選択基準などについて、検討を要すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鈴木知佐子. 第 31 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 2022 年 1 月 仙台市 (ハイブリッド開

催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし