

## 全身性強皮症の骨粗鬆症に対する治療介入の有用性に関する研究

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

当科で診療中の骨粗鬆症対応を要した全身性強皮症（SSc）中、抗 RANKL 抗体投与を行った症例について検討を行い、同抗体の有効性や安全性などの臨床的有用性の解析を目的とした。解析対象 16 例（年齢平均値 66.9 歳）の骨密度（%YAM）は腰椎（L2-L4）で 71.1%，大腿骨頸部で 64.1%であり、抗 RANKL 抗体投与（投与期間平均約 5 年）後、骨密度の変化は腰椎では 2.48%/年、大腿骨頸部では 0.61%/年と上昇を示した。ビスホスホネート製剤（BP 製剤）不応、あるいは脆弱性骨折リスクが高い症例において抗 RANKL 抗体が選択されていることを勘案すると、消化管運動障害を伴い BP 製剤の使用が制限される SSc 症例において抗 RANKL 抗体の有用性が示唆された。

### 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。このうち、骨強度は加齢とともに低下するが、特に女性では閉経の影響が大きい。また、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）での骨強度低下に関わる要因の最たるものはグルココルチコイド（GC）による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、紫外線作用の減弱化、慢性炎症などが総合的に骨代謝に作用するものと考えられる。従って、SSc 自体も骨粗鬆症を合併しやすい病態と捉えられ、昨年度の本研究報告において、当院通院中の女性 SSc 55 例（平均年齢 62.5 歳）では骨粗鬆症 10 例（18.2%）、骨量減少状態 9 例（16.4%）が認められることを報告した。特に GC 使用例では、ステロイド性骨粗鬆症診断基準に準じ、ビスホスホネート製剤（BP 製剤）が使用されることが多いが、食道運動低下を含む消化管運動障害を有する SSc における BP 製剤不耐例もしばしば経験する。次の選択肢の 1 つとして denosmab（DENO：抗 RANKL 抗体）が上げられるが、有効性・安全性について十分な検討が行われていない。そこで SSc における DENO の使用実態につき解析し、その有用性について検討を行った。

### B. 研究方法

対象は札幌医科大学附属病院免疫・リウマチ内科通院中の SSc 症例で、2014 年以降に DXA（Dual Energy

X-ray Absorptiometry）法で骨塩定量を施行し、骨粗鬆症、ないしは骨量減少状態と診断されるか、ないしは、ステロイド性骨粗鬆症ガイドラインに従い、治療適応と判断（65 歳以上、プレドニゾロン（PSL）7.5 mg 以上使用、脆弱骨折ありなど）され、DENO が 1 年以上使用（年 2 回投与、2 回以上）された 16 例。有効性は DXA 法（Dual Energy X-ray Absorptiometry）での腰椎・大腿骨頸部の骨密度を YAM（若年成人平均値）で評価し、臨床所見との関連についても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 16 例中、男性 1 例、女性 15 例、年齢平均値は 66.9 歳、PSL 内服は 75%、平均服用量は 6.8 mg/日であった。病型では限局皮膚硬化型（lcSSc）が 75%を占めた。
- 2) DENO は 2014 年以降、原則 6 ヶ月毎に皮下注投与を行われており、平均投与期間は 63.3 ヶ月（19～98 ヶ月）、継続率は 87.5%であり、副作用や無効中止例はなかった。
- 3) DENO 投与前後の YAM は、腰椎正面で 71.1%→80.1%、増加率は 2.48%/年、大腿骨頸部では 64.1%→66.1%、増加率は 0.61%/年であった。

### 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はなく、ADLや生活の質の低下につながることから、積極的なモニタリングや予防の必要性が提唱され、近年は骨粗鬆リエゾンサービス (OLS) として、医師のみならず、コメディカルを含めた総合的な対応が重視されている。特にリウマチ性疾患は、慢性炎症そのものが骨密度低下の要因であり、さらに治療で汎用される GC が骨粗鬆症を惹起することから、関節リウマチと並んで、SSc も積極的な OLS の対象とするべきであると考えられる。しかしながら、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おらず、GC 使用例以外の SSc 症例においても積極的なモニタリングと予防・治療介入を心がけるべきである。

骨粗鬆症、特にステロイド性骨粗鬆症に対する治療は現在、BP 製剤 (BP) を第一選択薬とすることが標準的と考えられるが、経口の BP の副作用として上部消化管障害が報告されている。食道運動低下を主体とする消化管運動障害を呈しやすい SSc では、BP 製剤の使用に際して十分な注意が必要であると考えられ、抗 RANKL 抗体やテリパラチドなどの注射製剤の使用が選択肢と考えられるが、SSc の骨粗鬆症例におけるこれら薬剤の使用経験は限定的である。そこで今回、抗 RANKL 抗体である DENO の使用成績を検討した。昨年度の本研究報告の対象例よりも、GC 使用率・投与量ともに DENO 使用例で上回っていたことから、骨量減少のリスクが高い集団が主体と考えられたが、明らかな骨密度上昇を認めた。既存の報告通り、腰椎に比べ大腿骨頸部での改善程度が低いことも確認されたが、継続率も高く、DENO は SSc の骨粗鬆症・骨量減少例における治療選択の 1 つと考えられた。今後、OLS の最終的なアウトカムである脆弱性骨折率に関する評価が必要である。

## E. 結論

当科の SSc 患者において、脆弱性骨折のリスクが高いと考えられる症例に対して、DENO を平均 5 年以上投与したところ、高い継続率とともに、腰椎優位な骨密度の増加を認めた。特に消化管運動障害を呈する SSc 例における選択肢として適切であると考えられた。

## 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

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし