

学位論文審査結果の報告書

氏 名 廣岡靖章

生 年 月 日 昭和54年 3月21日

本 籍 (国 籍) 奈良県

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第1342号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条第2項該当

論 文 題 目

Effects of denosumab versus teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis patients with prior bisphosphonate treatment

(ビスホスホネート治療後のステロイド性骨粗鬆症におけるデノスマブとテリパラチドの治療効果の比較)

学位論文受理日 2020年 11月 13日

学位論文審査終了日 2021年 1月 28日

審 査 委 員 (主 査) 伊木雅之 

(副主査) 梶博史 

(副主査) 池上博司 

(副 査) 

指 導 教 員 松村 到 

論文内容の要旨

【目的】

ステロイド性骨粗鬆症はステロイドの使用に伴う深刻な副作用の1つである。ビスホスホネートはステロイド性骨粗鬆症の治療に最も一般的に使用される薬剤であり、腰椎および大腿骨における骨密度増加や骨折発生率の低下が報告されている。しかしながらビスホスホネートによる治療を行っても、骨密度の改善が得られない症例が存在する。破骨細胞の分化・活性化に必須のRANKLに対する中和抗体であるデノスマブと遺伝子組み換え型副甲状腺ホルモン剤であるテリパラチドは、ビスホスホネートの代替薬として期待されるが、ビスホスホネートからこれらの薬剤に切り替えた際の治療効果についてのエビデンスは不十分で、また、両者の治療効果を比較した報告は少ない。今回我々は、ビスホスホネート治療後も骨密度の改善が得られないステロイド性骨粗鬆症患者において、デノスマブとテリパラチドの治療効果を比較した。

【方法】

本研究では、ビスホスホネートを2年以上経口投与した後も腰椎または大腿骨頸部の骨密度が低い(Tスコア <-2.5)ステロイド性骨粗鬆症患者41例を対象とし、24ヵ月時点でのデノスマブとテリパラチドの治療効果(ベースラインからの骨密度増加率)を主要評価項目として、前向きに比較検討した。主治医が自己注射可能と判断した患者(n=21)にはテリパラチド、自己注射ができないと判断した患者(n=20)にはデノスマブを投与し、24ヵ月後まで6ヵ月おきに両群の骨密度増加率(腰椎、大腿骨頸部、および全大腿骨)を測定した。

【結果】

ベースラインで、両群に骨密度、骨代謝マーカーに有意な差はなかった。24ヵ月後における骨密度増加率は、テリパラチド群、デノスマブ群で、腰椎: $7.9 \pm 5.4\%$ vs. $5.9 \pm 5.6\%$ 、大腿骨頸部: $6.6 \pm 10.8\%$ vs. $1.5 \pm 5.0\%$ 、全大腿骨近位部: $3.3 \pm 7.5\%$ vs. $-0.1 \pm 5.6\%$ であった。24ヵ月後の腰椎骨密度は、デノスマブ群とテリパラチド群の両群で、ベースラインから有意に増加した(共に $P < 0.001$)。大腿骨頸部ではテリパラチド群でのみ、有意に増加した($P < 0.05$)。全大腿骨近位部では両群ともに有意な増加は認められなかった。両群間の比較では、24ヵ月後の腰椎と大腿骨頸部の骨密度増加率に有意差はなかったが、12ヵ月後ではテリパラチド群がデノスマブ群より有意に高かった(腰椎: 5.7% vs. 2.3% , $P < 0.01$ 、大腿骨頸部: 5.0% vs. -0.7% , $P < 0.05$)。有害事象の発生率に両群間で差はなかった。

【考察】

ビスホスホネート抵抗性のステロイド性骨粗鬆症患者において、テリパラチドはデノスマブよりも良好な骨密度改善効果を示した。ステロイド性骨粗鬆症の主な病態が骨細胞、骨芽細胞のアポトーシスに伴う骨形成低下であることから、骨形成促進薬であるテリパラチドは合理的な薬剤と考えられた。また、ビスホスホネートによる前治療によって、骨代謝回転は十分に抑制されていたと推測され、このことは骨吸収抑制薬であるデノスマブの治療効果を制限した可能性があると考えられた。

【結論】

本研究結果から、両薬剤はビスホスホネート抵抗性のステロイド性骨粗鬆症患者に有効であり、テリパラチドはデノスマブよりも高い治療効果を示すことが示唆された。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類および名称
	2020年12月 online 掲載 予定 (DOI : https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100293)	博士学位論文 (出版物名) Bone Reports 第13巻
	全文・要約	(論文のタイトル) Effects of denosumab versus teriparatide in glucocorticoid- induced osteoporosis patients with prior bisphosphonate treatment

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】ステロイド性骨粗鬆症はステロイドの使用に伴う深刻な副作用の1つである。ビスホスホネートはステロイド性骨粗鬆症の治療に最も一般的に使用される薬剤であり、腰椎および大腿骨における骨密度増加や骨折発生率の低下が報告されている。しかしながらビスホスホネートによる治療を行っても、骨密度の改善が得られない症例が存在する。破骨細胞の分化・活性化に必須のRANKLに対する中和抗体であるデノスマブと遺伝子組換え型副甲状腺ホルモン剤であるテリパラチドは、ビスホスホネートの代替薬として期待されるが、ビスホスホネートからこれらの薬剤に切り替えた際の治療効果についてのエビデンスは不十分で、また、両者の治療効果を比較した報告は少ない。そこで、学位申請者は、ビスホスホネート治療後も骨密度の改善が得られないステロイド性骨粗鬆症患者において、デノスマブとテリパラチドの治療効果を比較した。

【方法】本研究では、ビスホスホネートを2年以上経口投与した後も腰椎または大腿骨頸部の骨密度が骨粗鬆症域を脱しない(Tスコア <-2.5)ステロイド性骨粗鬆症患者47例を対象とし、24ヵ月時点でのベースラインからの骨密度変化率を主要評価項目として、デノスマブとテリパラチドの治療効果を前向きに比較検討した。主治医が自己注射可能と判断した患者(n=23)にはテリパラチド、自己注射ができないと判断した患者(n=24)にはデノスマブを投与し、24ヶ月後まで6ヵ月おきに両群の骨密度(腰椎、大腿骨頸部、および大腿骨近位部)を測定した。

【結果】介入期間を完遂したのは、デノスマブ群20例、テリパラチド群21例であった。ベースラインで、両群に骨密度、骨代謝マーカーに有意な差はなかった。24ヶ月後における骨密度変化率は、テリパラチド群 vs デノスマブ群で、腰椎: $7.9 \pm 5.4\%$ (平均 \pm 標準偏差) vs $5.9 \pm 5.6\%$ 、大腿骨頸部: $6.6 \pm 10.8\%$ vs $1.5 \pm 5.0\%$ 、大腿骨近位部: $3.3 \pm 7.5\%$ vs $-0.1 \pm 5.6\%$ であった。24ヶ月後の腰椎骨密度は、デノスマブ群とテリパラチド群の両群で、ベースラインから有意に増加した(共に $P < 0.001$)。大腿骨頸部ではテリパラチド群でのみ、有意に増加した($P < 0.05$)。大腿骨近位部では両群ともに有意な増加は認められなかった。両群間の比較では、24ヶ月後の腰椎と大腿骨頸部の骨密度増加率に有意差はなかったが、12ヶ月後ではテリパラチド群がデノスマブ群より有意に高かった(腰椎: 5.7% vs 2.3% , $P < 0.01$ 、大腿骨頸部: 5.0% vs -0.7% , $P < 0.05$)。有害事象の発生率に両群間で差はなかった。

【考察】ビスホスホネート抵抗性のステロイド性骨粗鬆症患者において、テリパラチドはデノスマブよりも良好な骨密度改善効果を示した。ステロイド性骨粗鬆症の主な病態が骨細胞、骨芽細胞のアポトーシスに伴う骨形成低下であることから、骨形成促進薬であるテリパラチドは合理的な薬剤と考えられた。また、ビスホスホネートによる前治療によって、骨代謝回転は十分に抑制されていたと推測され、このことは骨吸収抑制薬であるデノスマブの治療効果を制限した可能性があると考えられた。

【結論】本研究結果から、両薬剤はビスホスホネート抵抗性のステロイド性骨粗鬆症患者に有効であり、テリパラチドはデノスマブよりも高い治療効果を示すことが示唆された。

本研究は、学位申請者が長年携わってきた膠原病診療の中から生まれたClinical Questionを研究の域にまで高めた優れた臨床研究である。ビスホスホネートで十分な治療成績が得られないステロイド性骨粗鬆症の場合、骨粗鬆症性骨折によってQOLが低下し、死亡のリスクが上昇する患者がある中で、有効性を示すエビデンスのある薬剤はない状況であった。この研究の優れた点は、漫然とビスホスホネートの使用するのではなく、テリパラチドかデノスマブに切り替えるという方針を定め、その有効性を比較して、明確な選択肢を示す研究を、日常診療を基盤に実現したところである。ただし、日常診療を基盤にしているがために、無作為割り付けができなかったことや、骨粗鬆症診療の最終的な目標である骨折リスクの抑制までは証明できなかったことなど、限界はある。しかし、申請者はその点を十分に認識しており、それを克服する研究も視野に入れている。以上より、ビスホスホネートが奏功しないステロイド性骨粗鬆症の治療戦略としてテリパラチドを選択するエビデンスを提示したことは、同症の患者やその治療に取り組む医師にとってたいへん重要な研究成果であり、医学博士の学位授与に価するものと評価する。

2) 審査結果の要旨

学位申請者、廣岡靖章氏の博士学位論文公聴会、並びに最終試験は令和3年1月8日17時から小講堂で行われた。

まず、学位申請者が本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果、並びに考察をスライドを用いて口頭発表し、それに対して池上副主査、梶副主査、並びに伊木主査から質疑を行った。

池上副主査からは、内因性ステロイドと外因性ステロイドによる骨粗鬆症の違い、ビスホスホネート抵抗性骨粗鬆症の特徴、糖尿病合併症例の存在とその影響、ステロイド投与の原因となった疾患による骨折への影響、閉経の骨密度への影響、デノスマブ群では高齢に偏るので高齢者の運動、ADL、栄養摂取などの影響について質問した。梶副主査からは、ビスホスホネート不応者の定義の問題点、アウトカムを骨粗鬆症を脱した者の割合とした場合の結果の変化、年齢の骨密度変化への影響の評価、ステロイド性骨粗鬆症における骨密度の意義、テリパラチドで大腿骨骨密度が上昇した理由、デノスマブ群で起こった骨折の特徴について質問した。伊木主査からは47症例という症例数の設定根拠、テリパラチドの継続率が高かった原因、骨密度の測定精度、1人含まれる男性の影響と除いた場合の結果の変化、既存骨折の結果への影響、2年しか使えないテリパラチド後の治療について質問した。

これらの質問に対し、学位申請者は幅広い文献的知識に自らの経験を踏まえて、具体的、かつ詳細に、そして極めて適切に応答した。論文内容、並びに質疑から、学位申請者は膠原病診療に深い知識と経験をもち、繁用されるステロイド剤の薬効と副作用の知識、副作用への対処法についても十分な知識と技量を持つことが確認できた。

主査と副主査は合議の上、提出された論文は確かに学位申請者の研究成果であること、学位授与に相応しい医師としての知識と技量と研究指導能力をもつことを確認し、最終試験に合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

合格

4) 学位授与の可否：

可