

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

鹿野孝太郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 531 号

学位申請者 : しか の こう た ろう
鹿 野 孝 太 郎

学位審査論文 : Efficacy of Vitamin K₂ for glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with systemic autoimmune diseases

(全身性自己免疫疾患患者におけるステロイド性骨粗鬆症
に対するビタミン K₂ の有効性)

著 者 : Kotaro Shikano, Kaichi Kaneko, Mai Kawazoe, Makoto Kaburaki, Tomoko Hasunuma, Shinichi Kawai

公 表 誌 : Internal Medicine

論文内容の要旨 :

ステロイドは全身性自己免疫疾患（膠原病）患者の治療に広く使用されているが、近年、大量・長期使用による重篤な有害事象として骨粗鬆症が注目されている。骨粗鬆症により脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折を合併すると、患者の日常生活動作は著しく低下することになる。2015年に原発性骨粗鬆症の治療ガイドラインが改訂されたが、ビタミンK₂（VK₂）には骨密度の増加や骨折の発症抑制効果を示す報告があるため、骨粗鬆症治療薬の1つとして推奨されている。しかし、ステロイド性骨粗鬆症に対するVK₂の有効性については必ずしも十分なエビデンスがあるとはいえない。VK₂の骨代謝改善機序としては、骨芽細胞で産生されるOsteocalcin（OC）への作用が挙げられている。OCはγ-カルボキシル化され、GlaOCとなって骨カルシウムと結合し、骨石灰化が生じる。カルボキシル化されなかったOCは、undercarboxylated OC（ucOC）となり、そのまま血中へと放出される。このγ-カルボキシル化に関与する酵素はVK₂依存性であり、γ-カルボキシル化が活性化してGlaOCは増加し、ucOCは減少して骨石灰化が促進される。そこで、ステロイド性骨粗鬆症に対し、VK₂の有効性を検証することを本研究の目的とした。

本研究は、東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター（膠原病科）入院中のリウマチ膠原病疾患患者60名（男性20名/女性40名）を対象とした。全例未治療の患者で、新たにprednisolone（PSL）治療開始時にビスホスホネート製剤を併用した。それらの患者を後ろ向きにVK₂併用・非併用群に分類し、PSL投与前、投与1、2、3、4週後の血中OC、ucOCおよびその

他の骨形成マーカー（P1NP、BAP）・吸収マーカー（NTX）を測定した。また、平均 1.5 年後に Bone mineral density (BMD) の測定も行った。血中 OC 濃度は PSL 投与後から両群で有意に減少し、また PSL 投与 3 週以降では VK2 併用群において血中 OC 濃度の減少が抑制された。血中 ucOC 濃度は PSL 投与後から両群共に前値に比べて有意に減少した。また、PSL 投与 1 週目では VK2 併用群で、VK2 非併用群に比べて有意に減少し、投与 2 週目以降では有意差はみられなかったが、VK2 併用群では非併用群に比べ、血中 ucOC 濃度は減少する傾向がみられた。一方、血清 P1NP 濃度は PSL 投与後から両群で有意に減少した。また、PSL 投与 4 週目には、VK2 併用群で血清 P1NP の減少は有意に抑制された。他の骨形成マーカーである血清 BAP 濃度と骨吸収マーカーである血清 NTX 濃度、両群ともに前値と PSL 投与後に変化はみられず、PSL 投与前後で両群ともに変化はみられなかった。また、臨床症状では、BMD には両群間に有意差はみられず、さらに VK2 併用群では 0/20 名、VK2 非併用群では 2/40 名で新規骨折の発症を認めたが、両群間で発症率に有意差はみられなかった。

これらの結果から、VK2 はステロイド性骨粗鬆症に対し、骨代謝マーカーである血清 OC、ucOC および P1NP の改善作用を示した。VK2 は OC の産生、G1aOC へのシフトを促進させ、また I 型コラーゲンの産生を促進させることが報告されており、これらの作用が骨代謝マーカーの改善に関与したと考えられた。また、本研究の観察期間において、BMD には両群間で差がみられなかったものの、VK2 非併用群では 2 例の骨折が認められたのに対し、VK2 併用群では新規に骨折を発症した患者はみられず、VK2 の併用は骨折の発症率に対して有意差はないものの良い傾向がみられた。すなわち、ステロイド投与による強力な骨粗鬆症の進行に対し、VK2 の併用はステロイドによる一部の骨代謝マーカーに対して有意にその増悪を改善する効果がみられたものの、骨密度や骨折予防の改善作用は軽度で留まることが示唆された。しかし、本研究の臨床症状の観察期間は平均 1.5 年であり、今後さらに長期の検討が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 531 号	氏 名	鹿 野 孝 太 郎
学位審査担当者	主 査	龍 野 一 郎
	副 査	土 谷 一 晃
	副 査	亀 田 秀 人
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	高 橋 寛

学位審査論文の審査結果の要旨 :

ステロイド性骨粗鬆症はステロイド治療の自己免疫性疾患、呼吸器疾患、消化器系疾患に加えて臓器移植や悪性新生物などの多彩な疾患への臨床応用に伴い広く注目を集めてきた。特に 全身性自己免疫疾患 (膠原病) 患者の治療にステロイドは頻用され、大量・長期使用による重篤な有害事象として骨粗鬆症は重要な問題で、骨粗脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折が患者の日常生活の低下だけでなく、予後にも関与する事が示唆されている。このステロイド骨粗鬆症の発症には骨形成にかかわる骨芽細胞・骨細胞系への障害と、骨吸収を増加させる破骨細胞の活性化がかかわっている。

Osteocalcin (OC) は骨芽細胞で産生され、 γ -カルボキシル化によって GlaOC となり、骨カルシウムと結合し、骨石灰化が生じ、骨形成を促進する。一方 カルボキシル化されなかった OC は、undercarboxylated OC (ucOC) となり、そのまま血中へと放出される。この γ -カルボキシル化に関与する酵素は VK2 依存性であり、ビタミン K2 (VK2) は γ -カルボキシル化を促進し、GlaOC は増加させ、骨形成を促進させる。本邦では 2015 年に原発性骨粗鬆症の治療ガイドラインの改訂でビタミン K2 (VK2) の骨密度の増加や骨折の発症抑制効果の報告により、原発性骨粗鬆症、特に 閉経後骨粗鬆症の治療薬の 1 つとして推奨されているが、ステロイド性骨粗鬆症への VK2 の有効性は不明であった。本研究では VK2 のステロイド性骨粗鬆症治療への有効性の検証を目的として実施された研究である。

この研究は東邦大学医療センター大森病院の倫理審査委員会によって承認されたステロイド治療時の骨代謝マーカーの変化を検討する研究 (承認番号 no. 21-61 と 24-7) の患者群である東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター (膠原病科) 入院中のリウマチ膠原病患者 60 名 (男性 20 名/女性 40 名) を用いた後ろ向き研究であり、全例ステロイド治療が初めての患者群である。全例ガイドラインに沿って、ステロイド骨粗鬆症予防を目的にビスホスホネート製剤が使用されている。そして、それらの患者を VK2 併用・非併用群に分類し、ステロイド投与前、投与 1、2、3、4 週後の血中 OC、ucOC およびその他の骨形成マーカー (PINP、BAP)・吸収マーカー (NTX) を測定した。また、平均 1.5 年後に Bone mineral density (BMD) の測定も行った。両群の比較では VK2 使用群で BMI が有意に低い以外、年齢、性、閉経、骨密度、疾患、治療前の骨代謝マーカー、初期ステロイド治療量、ステロイド蓄積量には差を認めていない。

その結果、血中 OC 濃度は PSL 投与後から両群で有意に減少し、また PSL 投与 3 週以降では VK2 併用群において血中 OC 濃度の減少が抑制された。血中 ucOC 濃度は PSL 投与後から両群共に前値に比べて有意に減少した。また、PSL 投与 1 週目では VK2 併用群で、VK2 非併用群に比べて有意に減少し、投与 2 週目以降では有意差はみられなかったが、VK2 併用群では非併用群に比べ、血中 ucOC 濃度は減少する傾向がみられた。一方、血清 PINP 濃度は PSL 投与後から両群で有意に減少した。また、PSL 投与 4 週目には、VK2 併用群で血清 PINP の減少は有意に抑制された。他の骨形成マーカーである血清 BAP 濃度と骨吸収マーカーである血清 NTX 濃度、両群ともに前値と PSL 投与後に変化はみられず、PSL 投与前後で両群ともに変化はみられなかった。また、臨床症状では、BMD には両群間に有意差はみられず、さらに VK2 併用群では 0/20 名、VK2 非併用群では 2/40 名で新規骨折の発症を認めたが、両群間で発症率に有意差はみられなかった。

これらのことから、VK2 はステロイド性骨粗鬆症に対し、骨形成の骨代謝マーカーである血清 OC、ucOC および PINP の改善作用を示した。これはステロイド治療下で、低下する骨芽細胞から産生される OC の産生より GlaOC へのシフトを相対的に促進させ、ステロイド治療に伴う骨芽細胞・骨細胞系の骨形成抑制を改善させる可能性を示唆している。しかしながら、本研究の観察期間が短かったためか、BMD 値においては両群間で差がみられなかった。ただ、骨折について有意さは認めなかったが、VK2 非併用群では 2 例の骨折が認められたのに対し、VK2 併用群では新規に骨折を発症した患者はみられず、VK2 の併用は骨折の発症率に対し抑制的に働く可能性が示唆された。以上から、申請者らはステロイド投与による骨粗鬆症に対し VK2 の併用がステロイド治療に伴う骨代謝マーカー、特に骨形成マーカーの低下を相対的に抑制し、ステロイド骨粗鬆症を改善する可能性を見出した。しかし、本研究の臨床症状の観察期間は平均 1.5 年であり、今後さらに長期の検討が必要であると結論付けた。

平成 28 年 1 月 26 日に行われた公開審査会において本研究の臨床医学的意義、ステロイドの骨代謝に及ぼす分子病態、今回の研究実施する上での選択した患者集団特徴と限界、臨床倫理、認められた骨代謝マーカーの変化の臨床的意義、ハードエンドポイントである BMD・骨折に反映されなかった理由と研究の課題、ステロイド骨粗鬆症でよく観察される無症候性骨折の存在と本研究の限界などへの質問に的確に答えた。

審査員一同は鹿野氏に十分な学識があることを確認し、学位に値する研究内容であると評価した。