



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1681号
学位記番号	第1198号
氏名	爲近 真也
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Patient satisfaction and efficacy of switching from weekly bisphosphonates to monthly minodronate for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with systemic rheumatic diseases: a randomized, clinical trial.</p> <p>(全身性リウマチ性疾患患者を対象としたグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療および予防における週1回内服のビスホスホネートから4週に1回内服のミノドロネートへの変更による患者満足度および有効性の無作為化臨床試験による検証)</p> <p>Arch Osteoporos 2018 Jun 13;13(1):67.</p>
論文審査担当者	主査： 村上 英樹 副査： 和田 郁雄, 新実 彰男

論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】

長期的にステロイド治療を受けている全身性リウマチ性疾患患者にとって、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、またそれに伴う骨折は、ステロイドによる重症な合併症の一つである。ビスホスホネートは骨密度を増加させ、骨折の頻度を減らす。しかし、ビスホスホネートは、腸管での吸収が悪いため、空腹時である起床後に内服する必要があるため、食道潰瘍などのリスクがあるため、内服後、30分以上は飲食せずに臥位になることができないなど、内服時の規制があるため、服薬コンプライアンスが不良であることが問題であった。そこで、本研究では、長期的なステロイド薬の使用が必要な全身性リウマチ性疾患患者を対象に、既存の週1回内服のビスホスホネート製剤から4週に1回内服のビスホスホネートであるミノドロネート内服への変更による、患者の満足度、骨密度、骨代謝マーカーに及ぼす影響を、無作為化比較試験にて調査した。

【方法】

本研究の被験者の選択基準は、20歳以上、長期間のステロイド薬の治療の対象となる膠原病患者、ステロイド薬服用中（プレドニゾロン換算5mg/日以上、3か月以上）、週1回のビスホスホネート製剤（アレンドロネートまたはリセドロネート）が投与されている、とした。名古屋市立大学病院 リウマチ・膠原病内科、名古屋市立西部医療センター リウマチ・膠原病内科、JA愛知厚生連海南病院 膠原病内科の3施設に通院中で、この選択基準を満たし、インフォームドコンセントが得られた145名を対象とした。同意取得後、もともと内服していた週1回内服するビスホスホネートであるアレンドロネートまたはリセドロネートの内服を継続した。24週後、週1回内服のビスホスホネート内服継続群（Continue群：n=71）と4週に1回内服のミノドロネートへの変更群（Switch群：n=74）に無作為に割り付けた。試験開始から24週時、48週時、76週時に、服薬に関する満足度を調査するアンケート、消化管症状評価のために出雲スケールを用いたアンケートを行った。また0週時、24週時、48週時、76週時に、腰椎の骨密度、骨代謝マーカー、椎体・非椎体骨折の有無、服薬順守率を調査した。

【結果】

76週時において、患者の満足度、腰椎の骨密度の増加、および骨吸収マーカーである骨型酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5bの抑制に関して、4週に1回内服のミノドロネートへの変更群では、週1回内服のアレンドロネートまたはリセドロネート内服の継続群よりも、有意に優れていた。また両群では、ステロイド投与量において有意差は認めず、副作用としての消化器症状や骨折においても有意差を認めなかった。

【結論】

4週に1回内服のミノドロネートは、長期的にステロイド治療を受けている全身性リウマチ性疾患患者の骨量減少の予防および治療において、週1回内服のアレンドロネートまたはリセドロネートよりも、有用である可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症（GIOP）やそれに伴う脆弱性骨折は、ステロイド薬の長期使用を要する患者における重大な薬剤関連有害事象の一つである。GIOPの予防や治療においてビスホスホネート（BP）は第一選択薬である。しかし、BPには服薬に関わる種々の規制があり、服薬アドヒアランス低下がしばしば問題となっている。ミノドロロン酸（MIN）は国産のBP製剤で4週間に1回の投与法で使用できる薬剤で、他のBP製剤と比較し、強力なファルネシルピロリン酸合成酵素阻害作用を有し、骨親和性が低いことから骨質の悪化につながる骨代謝回転の過剰な抑制をかけにくい薬剤特性を有しており、これまでの週1回のBP製剤と比較し有用性が期待されているもののその検証はなされていない。我々はGIOPにおける週1回のアレンドロン酸（ALN）またはリセドロロン酸（RIS）と比較しMINの有用性を検証するための多施設共同無作為化比較試験を企画実施した。対象は名古屋市立大学病院 リウマチ・膠原病内科、名古屋市立西部医療センター リウマチ膠原病内科、JA愛知厚生連海南病院 膠原病内科に通院中のステロイド薬治療中の全身性リウマチ性疾患患者のうち、GIOPの予防または治療のため週1回内服のBP製剤（ALNまたはRIS）を内服中の患者を対象とし、MINへの変更（介入群）または週1回BP製剤の継続（比較群）に、施設、性別、閉経の有無を層別因子としたブロック置換法によって無作為に割付け、割付け後24週、52週時の患者の服薬に関する満足度を主要評価項目として、腰椎骨密度、骨代謝マーカー、椎体・非椎体骨折の有無、消化管症状の定量的評価、服薬順守率、ステロイド薬の累積投与量などを副次評価項目として有用性を比較検討した。145名の患者（MIN変更群74例、週1回BP継続群71例）が参加し、135例が試験を完遂した。週1回BP製剤の服薬歴は約3年で両群に有意差はなかった。MIN変更群は週1回BP継続群と比較し、割付け後24週、52週時の患者の満足度は有意に良好で、腰椎骨密度はMIN変更群のみにおいて24週、52週時ともにベースラインより有意に上昇し、52週時には週1回BP群と比較し有意に腰椎骨密度が増加した。また破骨細胞活性化因子である骨型酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ5bの変化率は、MIN変更群のみにおいて24週時にベースラインより有意に低下し、その後上昇に転じたものの、24週、52週時ともに週1回BP群と比較し有意に低下していた。試験期間を通じてBP製剤の服薬順守率、ステロイド投与量、消化器症状、骨折において両群間に有意差を認めなかった。以上より週1回BP製剤から4週に1回のMINへの変更は、週1回BP製剤の継続よりも有用であると結論した。

【審議の内容】 主査の村上教授より、①本研究のCOI、②GIOPのガイドラインで推奨されるBPの投与法、③ビタミンDの必要性、④PTH製剤の適応、⑤歯科治療時の対応、⑥1%程度の骨密度増加の意義、⑦骨密度の測定部位・誤差、等9項目の質問が行われた。副査の和田教授からは、①BPの使用と非定型性骨折、②試験参加時の患者への説明方法、③高齢者におけるBPの効果、④調査された骨代謝マーカーの選択理由、⑤試験期間内・前後でのステロイドパルス使用、等6項目の質問が行われた。また第二副査の新実教授より、①膠原病における肺病変・胸膜病変、②関節リウマチにおける最新の治療戦略、の2項目の質問が行われた。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を深く習得しているものと判断された。本研究は、GIOPにおいて週1回内服のBP製剤から4週に1回内服のMINへの変更は治療選択肢の一つとなりうることを示した価値ある研究と考えられた。よって、本論文の著者には博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 村上英樹 副査 和田郁雄 新実彰男