



Title	小児期発症特発性ネフローゼ症候群における長期ステロイド投与中止後の骨代謝マーカー変化に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	上田, 泰弘
Description	配架番号 : 2750
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15432号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89879
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	UEDA_Yasuhiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 上田 泰弘

学位論文題名

小児期発症特発性ネフローゼ症候群における長期ステロイド投与中止後の骨代謝マーカー変化に関する研究

(Studies on the effect of discontinuation of long-term glucocorticoid administration on changes in bone turnover markers in childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome)

【背景と目的】

骨代謝マーカーは骨回転の動的指標であり、成人骨粗鬆症診療では治療反応性のモニタリングや骨折予測に応用されている。骨代謝マーカーは大きく骨形成マーカーと骨吸収マーカーに分けられる。骨形成マーカーは骨芽細胞の酵素やコラーゲン形成の際にできる物質であり骨芽細胞の活動を反映し、骨吸収マーカーは破骨細胞の酵素や主に I 型コラーゲンの変性物質であり破骨細胞の活動を反映する。ステロイドは骨代謝に影響を与え、小児においてはステロイドの長期投与により骨形成、骨吸収ともに抑制されることが報告されている。ステロイド投与が比較的短期間であれば、抑制された骨代謝マーカーはステロイド中止後すみやかに回復すると報告されている。一方で、長期投与後にステロイドを中止した場合に骨代謝マーカーがどのように変化するかは報告がない。本研究の主な目的は、ステロイドの長期投与を受け、リツキシマブ投与後にステロイドを中止できた小児期発症特発性ネフローゼ症候群患者においてステロイド中止後の骨代謝マーカー変化を検討することである。

【対象と方法】

18 歳未満でリツキシマブの投与を受けた小児期発症特発性ネフローゼ症候群の患者を対象とし、ステロイド投与と骨代謝マーカーの関連について診療録を用いて後方視的に検討した。組み入れ基準は以下の通りである。1) リツキシマブ初回投与時に 18 歳未満、2) 4-6 か月おきに 2 回以上のリツキシマブを投与された、3) リツキシマブ投与のたびに骨代謝マーカーを測定され、かつステロイド投与下とステロイド中止後の骨代謝マーカーを連続して評価可能。各患者において 18 歳未満でのデータを対象とし、18 歳以降のデータは解析から除外した。骨代謝マーカーとして血清骨型アルカリホスファターゼ (bone alkaline phosphatase: BAP)、血清インタクト I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (intact procollagen type 1 N-terminal propeptide: P1NP)、血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b (tartrate-resistant acid phosphatase-5b: TRACP-5b) を評価した。BAP と intact P1NP は年齢ごとに正規分布せず、また日本人小児における標準データがないため、それぞれ自然対数、対数に変換した後にヨーロッパの小児における年齢、性別ごとの標準データを用いて SD (standard deviation) スコアを算出した。TRACP-5b は思春期での変動が少ないことが報告されており実測値を用いた。リツキシマブ投与後にステロイドを中止できた症例について、ステロイド投与下とステロイド中止後の骨代謝マーカーの変化と、ステロイド投与下の 1 日あたりプレドニゾン投与量の関連を評価した。

【結果】

対象となった 29 人の患者において、ステロイド投与下とステロイド中止後の骨代謝マーカーのペア計 38 組で解析を行った (同一患者での複数の骨代謝マーカーペアの解析を許容した)。ベース

ライン時の患者年齢は中央値 12.4 (四分位範囲 9.0-14.5) 歳、ネフローゼ症候群の罹病期間は中央値 5.9 (3.3-9.7) 年だった。ステロイド中止後の骨代謝マーカーはステロイド中止から平均 3.5 ± 1.0 か月後に測定された。ステロイド投与下の 1 日あたりプレドニゾン投与量は、中央値 17.5 (4.7-31.3) mg/day、0.44 (0.11-0.98) mg/kg/day だった。いずれの骨代謝マーカーもステロイド投与下と比較してステロイド中止後で有意に高値だった (ln BAP SD スコア: 0.06 (-0.71-0.93) vs 1.43 (0.89-1.79), $p < 0.01$; log intact P1NP SD スコア: -2.78 (-4.36-2.74) vs 0.11 (-0.58-1.22), $p < 0.01$; TRACP-5b: 16.1 ± 5.6 U/L vs 20.8 ± 8.2 U/L, $p < 0.01$)。また、1 日あたりプレドニゾン投与量 (mg/kg/day) は、すべての骨代謝マーカー変化と正の相関を示した (ln BAP SD スコア変化: $r = 0.38$, $p < 0.05$; log intact P1NP SD スコア変化: $r = 0.56$, $p < 0.01$; TRACP-5b 変化: $r = 0.33$, $p < 0.05$)。ステロイド投与下の 1 日あたりプレドニゾン投与量が 0.25 mg/kg/day 未満ではステロイド中止後に骨代謝マーカーの有意な変化はなく (ln BAP SD スコア: 0.68 (-0.00-1.74) vs 1.32 (0.38-1.86), $p = 0.19$; log intact P1NP SD スコア: -0.34 (-1.15-1.07) vs 0.03 (-0.78-0.50), $p = 0.70$; TRACP-5b: 18.5 (13.6-21.5) U/L vs 16.9 (13.4-25.1) U/L, $p = 0.95$)、1 日あたりプレドニゾン投与量が 0.25 mg/kg/day 以上では、ステロイド中止後に骨代謝マーカーは有意に上昇していた (ln BAP SD スコア: -0.45 (-1.32-0.38) vs 1.42 (1.30-1.75), $p < 0.01$; log intact P1NP SD スコア: -3.81 (-4.92--2.75) vs 0.56 (-0.47-1.41), $p < 0.01$; TRACP-5b: 13.6 (11.1-18.1) U/L vs 21.6 (14.0-27.7) U/L, $p < 0.01$)。

【考察】

本研究の結果から、数年間の長期ステロイド投与下では骨形成、骨抑制ともに抑制された状態だが、ステロイド中止により少なくとも数か月以内に骨代謝の抑制は解除されることが示唆された。このステロイド中止後にみられた骨代謝の可逆性は、内因性ステロイドに曝露される病態である Cushing 症候群の患者において術後数日から数週間以内に骨形成マーカーが上昇したという報告に矛盾しない。また、1 日あたりのステロイド投与量が少なければ骨代謝への影響は軽微な可能性があることが示された。骨代謝の抑制が軽微であることが将来の骨折のリスク軽減に必ずしもつながるわけではないが、少なくとも可能な限り少量のステロイド投与量を目指すことで骨代謝への悪影響を軽減できる可能性が示唆された。小児においては成人と異なりこれまでステロイド性骨粗鬆症に対して積極的な治療が行われることは少なく、また成長、思春期などが骨代謝に与える影響から骨代謝マーカーの評価が難しいという側面もあり骨代謝マーカーの臨床応用は進んでいなかった。近年、小児ステロイド性骨粗鬆症に対する治療としてビスホスホネート製剤についての有用性、安全性についての報告が増えてきており今後治療の選択肢となる可能性があり、また抗 receptor activator of nuclear factor- κ B ligand 抗体、組み換えヒト PTH 製剤、抗スクレロチン抗体などの新規骨粗鬆症治療薬の登場もあり、小児においても臨床試験や実地臨床で治療効果のモニタリングとして骨代謝マーカーが活用される可能性があり、本研究のようなステロイドと骨代謝マーカーに関する基礎的データの集積が望まれる。本研究の限界として、少数の患者における後方視的検討であること、ステロイドについて累積投与量や一定期間の平均投与量などのデータ取得が困難だったため 1 日あたりステロイド投与量のみで検討したこと、骨代謝マーカー標準化の際に日本人小児の標準データがなかったためヨーロッパ人小児のデータを用いたこと、などがあげられる。今後、ステロイドと骨代謝マーカーの関連について大規模で前向きな研究が行われることが望まれる。

【結論】

長期間のステロイド投与中止後、骨代謝の抑制は数か月程度の間で解除されることが示唆された。1 日あたりステロイド投与量が少なければ骨代謝に与える影響は軽微である可能性がある。