



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 [全文の要約]
Author(s)	上田, 泰弘
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2750 他
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/2115/89965
Type	doctoral thesis
File Information	UEDA_Yasuhiro_summary.pdf



学位論文（要約）

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 ne-
phrotic syndrome)

2023年3月

北海道大学

上田泰弘

学位論文（要約）

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 ne-
phrotic syndrome)

2023年3月

北海道大学

上田泰弘

【緒言】

ステロイドはさまざまな機序を介して骨に悪影響を与え、ステロイド性骨粗鬆症をきたす。ステロイドは骨形成を抑制し、骨吸収に関してはさまざまな報告があるが少なくとも投与後早期、一過性には骨吸収を亢進させるとされている。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などに応用されている。骨代謝マーカーは、骨芽細胞の活動を反映する骨形成マーカーと破骨細胞の活動を反映する骨吸収マーカーに分けられる。ステロイド投与後の骨代謝マーカーの変化について、骨形成マーカーは低下するという報告がほとんどだが、骨吸収マーカーの変化は議論のあるところで、成人では上昇するという報告が多い一方で、小児では低下するという報告が多く、この違いの原因ははっきりしていない。ステロイド中止後の骨代謝マーカー変化については報告が限られており、その少数の報告によるとステロイド投与期間が数日から数週間の比較的短期間であればステロイド中止後に骨代謝マーカーは比較的すみやかに回復するようである。一方、年単位のステロイド長期投与を受けた場合、ステロイド中止後の骨代謝マーカー変化について詳細に検討した報告はない。ネフローゼ症候群はステロイドの長期投与を要する疾患のひとつである。近年、小児ネフローゼ症候群の寛解維持目的でリツキシマブが投与されるようになり、ステロイドの長期投与を余儀なくされていた患者においてもステロイドを少なくとも一時的には中止できるようになった。本研究の主な目的は、ステロイドの長期投与を受けた小児期発症特発性ネフローゼ症候群患者において、リツキシマブ投与後にステロイドを中止できた場合の骨代謝マーカー変化を検討することである。

【方法】

2015年1月から2021年3月までの間に北海道大学病院小児科に入院してリツキシマブの初回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に、電子カルテから患者情報を抽出して観察研究を行った。この研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会によって承認された（研究番号：自021-0094）。対象者の選択基準は、1) リツキシマブ初回投与時に18歳未満であること、2) 4-6か月おきに2回以上のリツキシマブを投与されていること、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であること、とした。除外基準は、直近の骨折、骨代謝に影響を与えうる基礎疾患、骨代謝に影響を与えうる薬剤の投与、とした。ただし本研究の対象者の多くが活性型ビタミンD₃製剤を内服していたため、同剤の内服は許容した。各患者において18歳未満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。骨代謝マーカーは、

骨形成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)、骨吸収マーカーとして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変化と、ステロイド投与下における 1 日あたりステロイド投与量の関連を評価した。ステロイド投与下骨代謝マーカーと、それに連続するステロイド中止後骨代謝マーカーをセットで「ペア」とし、同一患者で複数ペアの解析を許容した。

【結果】

解析対象となった 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ペア計 38 組で解析を行った。ベースラインでの患者の年齢は中央値 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。ステロイド中止後骨代謝マーカー測定はステロイド中止から平均 3.5 ± 1.0 か月で行われた。ステロイド投与下骨代謝マーカー測定時の年齢中央値は 12.8 (9.7-14.6) 歳、ステロイド中止後骨代謝マーカー測定時の年齢中央値は 13.3 (10.2-15.1) 歳だった。ステロイド投与下骨代謝マーカー測定時の 1 日あたり prednisolone (PSL) 投与量は、中央値 17.5 (4.7-31.3) mg/day、ステロイド投与下体重で換算すると $0.44 (0.11-0.98)$ mg/kg/day だった。すべての骨代謝マーカーは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 PSL 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 PSL 投与量 0.25 mg/kg/day をカットオフ値として層別化し解析すると、ステロイド投与下骨代謝マーカーについては、1 日あたり PSL 投与量が 0.25 mg/kg/day 未満の群と比較して 0.25 mg/kg/day 以上の群でいずれの骨代謝マーカーも低値だった (ln BAP SD スコア: $0.68 (-0.00-1.74)$ vs. $-0.45 (-1.32-0.38)$, $p < 0.01$; log intact P1NP SD スコア: -

0.34 (-1.15-1.07) vs. -3.81 (-4.92--2.75), $p < 0.01$; TRACP-5b: 18.5 (13.6-21.5) U/L vs. 13.6 (11.1-18.1) U/L, $p < 0.05$)。さらに、ステロイド投与下骨代謝マーカー測定時の1日あたりPSL投与量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変化は小さかったが (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PSL投与量0.25 mg/kg/day以上では骨代謝マーカーはステロイド中止後に有意差をもって上昇していた (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, $p < 0.01$)。ステロイド中止から骨代謝回復までの期間をより明確にするため、1日あたりPSL投与量が0.25 mg/kg/day以上のペアについて、PSL中止からステロイド中止後骨代謝マーカー測定までの期間と骨代謝マーカー変化の関連を検討した。PSL中止からステロイド中止後骨代謝マーカー測定までの期間が最短の1.3か月だったペアにおいてすべての骨代謝マーカーはステロイド中止後に上昇していた。その他、PSL中止からステロイド中止後骨代謝マーカー測定までの期間と骨代謝マーカー変化との間には特定の傾向はみられなかった。

【考察】

本研究は、寛解維持目的でリツキシマブを投与され一時的にでも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でステロイド投与下およびステロイド中止後の骨代謝マーカーについて後方視的に検討することで、長期間のステロイド投与が中止された後に骨代謝マーカーがどのように変化するかを調べたものである。本研究の結果から、長期ステロイド投与(ネフローゼ症候群の罹病期間中央値5.9年)により骨形成、骨吸収ともに抑制されるが、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が解除されることが示唆された。また、1日あたりのステロイド投与量が少なければステロイドによる骨代謝への影響が軽微である可能性も示唆された。

ステロイド中止後の骨代謝の可逆性については、内因性ステロイドに曝露される病態であるCushing症候群患者において腫瘍摘出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があり、本研究はこの結果に矛盾しない。PSL中止からステロイド中止後骨代謝マーカー測定までの期間が1.3か月だったペアでもステロイド中止後に骨代謝マーカーの上昇がみられており、実際にはステロイド中止後のより早期に骨代謝が回復する可能性がある。

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が軽微である可

能性について、骨代謝の抑制が軽微であることが将来の骨折リスク軽減につながるというエビデンスがあるわけではないが、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。ただし、成人では少量のステロイド投与でも骨形成マーカーが低下したという報告や骨折リスクが上昇したという報告があり、ステロイドに対する骨代謝の反応が成人と小児で異なる可能性がある。

小児においては成人と異なりこれまで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おり今後治療の選択肢となる可能性があり、また骨代謝をターゲットとする新規骨粗鬆症治療薬の登場もあって、小児においても臨床試験や実地臨床で治療効果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、少数患者の後方視的検討であること、ステロイドについては骨代謝マーカー測定時の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、があげられる。

【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までの間に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。今後の展望として、ステロイドで抑制されていた骨代謝がステロイド中止後に回復することと、将来の骨密度や骨折リスクなどの臨床的アウトカムとがどのように関連するのか、小児期から成人期にかけての長期的な前向きコホート研究の実施が望まれる。