

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | あおやぎ じゅん<br>青柳 順  |
| 学 位 の 種 類   | 博士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 乙第 804 号  |
| 学位授与年月日     | 令和 3 年 6 月 16 日   |
| 学位授与の要件     | 自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当  |
| 学 位 論 文 名   | 小児腎疾患におけるステロイド治療の骨強度への影響の解析－骨密度と骨代謝マーカーによる検討－                 |
| 論 文 審 査 委 員 | (委員長) 教 授 市 橋 光<br>(委 員) 教 授 秋 山 達 准教授 渡 邊 英 明<br>准教授 三 浦 健一郎 |

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

小児腎疾患の管理において、ステロイド治療は重要な位置を占める。一方、ステロイドの使用が長期化すると、骨形成と骨吸収が共に低下し、低回転型のステロイド性骨粗鬆症を発症する。

2004 年に、成人領域において、日本骨代謝学会からステロイド性骨粗鬆症の予防・管理とその治療のためのガイドラインが発表された。しかし、小児におけるステロイド性骨粗鬆症の予防・管理とその治療のためのガイドラインは、今日まで存在しない。このため、ステロイド治療下の子どもは、明確な基準がないままに、運動制限の指示をうけている。これは、運動を通した小児の健やかな発育を考えたとき、大きな問題である。

2001 年の NIH コンセンサスでは、骨強度という概念を取り入れ、骨強度は、骨密度 (70%) と骨質 (30%) によって規定される、とした。今回、腎疾患罹患児におけるステロイド治療の骨強度への影響を解析し、運動を通した小児の健やかな発育に寄与する知見を得ることを目的に、骨密度と、骨質評価のための 3 種類の骨代謝マーカーを同時に測定し、解析した。

### 2 研究方法

次の 2 グループを対象とした。

A) 小児特発性ステロイド感受性ネフローゼ症候群 (ISSNS) の患児 11 名、うち男児 6 名、女児 5 名、平均年齢は  $8.8 \pm 3.5$  歳であった。

B) IgA 腎症 (IgAN) の患児 13 名、うち男児 7 名、女児 6 名、平均年齢は  $12.4 \pm 3.7$  歳であった。

ISSNS 患児は全例ネフローゼ初発例とし、IgAN 患児は先行するステロイド治療歴のない児を対象とした。両群は、それぞれのステロイド治療プロトコルに則り治療した。

骨強度は、骨密度の評価指標として、単位面積あたりのミネラル量 Bone Mineral Density (BMD) を、また、骨質の評価指標として、血清中の 3 つの骨代謝マーカー 1…アルカリフォスファターゼ (ALP; 骨形成マーカー)、2…骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b; 骨吸収マーカー)、3…低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC; 骨基質関連マーカー)、を用

いて評価した。

ISSNS 群の上記指標の測定時点は、ステロイド治療開始前 (0M)、開始 1 か月後(1M)、ステロイド治療開始 3 か月後(3M) の、3 時点とした。IgAN 群では、ステロイド治療開始前(0M)、開始 1 か月(1M)、3 か月(3M)、6 か月(6M)、12 か月(12M)、18 か月(18M)、24 か月後(24M)の、7 時点とした。

### 3 研究成果

#### A) ISSNS 群

血清 ALP 値は、1M で有意に低下したが、3M には 0M と比較し有意差はなかった。血清 ucOC 値は、1M で有意に低下したが、3M では、0M と比較し有意に上昇した。観察期間内で、BMD 値と血清 TRACP-5b 値に有意な変化はなかった。1M 時点で、血清 ALP 値と ucOC 値に正相関があった。

#### B) IgAN 群

血清 ALP 値は、1M、3M で有意に低下したが、6M 以降は 0M と比較して有意差はなかった。血清 TRACP-5b 値は 3M で有意に低下し、以降は 24M まで 0M より低い値で推移した。BMD 値は 3M に低下したが、6M 以降に骨代謝マーカのバランスが骨形成優位の状態となると、12M に治療前値に回復し、24M には治療前値より有意に上昇した。血清 ucOC 値は、1M～6M で 0M と比較して有意差はなかった。3M で、血清 ALP と BMD 値に正相関があった。また、3M と 6M において、血清 ALP 値と ucOC 値にともに正相関があった。

### 4 考察

本研究では、以下の 3 点を明らかにした。

- ① 血清 ALP (骨形成) は血清 TRACP-5b (骨吸収) より鋭敏な骨質マーカーである。
- ② 血清 ALP 値かつ血清 TRACP-5b 値が低下することで、BMD 値が低下する。
- ③ 血清 ucOC は、骨強度を直接は反映しない。

以下に、ISSNS 群と IgAN 群、それぞれの群で、上記の点に関する考察を示す。

#### A) ISSNS 群

ISSNS 群では、国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) の治療プロトコルに準じてステロイドを 1 か月間使用すると、ステロイドによる骨形成抑制を反映して、血清 ALP 値は低下した。同時に血清 ucOC 値も低下したが、これは骨形成抑制に伴い、骨形成マーカーである血清オステオカルシン(OC)値が低下したことで、血清 ucOC 値も低下した可能性があった。本来であれば、血清 ucOC 値の上昇が骨質の劣化を示唆するが、ステロイド使用下では、血清 ucOC 値の低下が骨質の劣化を示唆する可能性があった。

血清 TRACP-5b 値に有意な変化はなかった。これは、ステロイドは骨吸収と比較し、骨形成をより強力に抑制することに起因すると考えられた。

ISKDC の治療プロトコルによる 8 週間の総ステロイド量 (平均  $1.2 \pm 0.2$  mg/kg/日) は、BMD 値に影響しなかったが、骨質を反映する血清 ALP 値は低下しており、骨強度は低下した。ステロイド治療中は、骨密度のみの経過観察では不十分であり、骨代謝マーカーの測定による骨質評価も同時に行う必要があると考えられる。

## B) IgAN 群

IgAN 群では、1M～3M にかけて血清 ALP 値が低下し、3M で血清 TRACP-5b 値が低下し、BMD 値も 3M から低下した。3M においては、BMD 値と血清 ALP 値に正相関があり、血清 ALP 値と血清 TRACP-5b 値が上昇し始めると、ステロイド漸減開始 10 か月後である 12M には、BMD 値は治療前値に戻っていた。

これらの結果から、血清 ALP 値と血清 TRACP-5b 値の推移を同時に評価することで、BMD 値の変化を予測できる可能性が示唆された。

6M～24M の期間における骨形成と骨吸収のバランスは、骨形成に傾いていた可能性がある。なぜなら、その期間に骨形成マーカーである血清 ALP 値は治療前値に回復していたが、骨吸収マーカーである血清 TRACP-5b 値は治療前値と比較し、低いまま推移していたからである。実際に、骨形成が優位な状態が持続すると、BMD 値が上昇することが報告されており、6M～24M の期間における骨形成優位の状態が、12M の BMD 値の回復と、24M の BMD 値の上昇につながった可能性があった。

1M～3M において血清 ALP 値は低下したが、血清 ucOC 値に有意な変化はなかった。当科治療プロトコルでは、IgAN 群はビタミン K 拮抗薬であるワーファリンを 2 年間に服用していた。ワーファリン使用群は非使用群と比較して、血清 ucOC 値が 3 倍であったと報告されている。本来であれば、ISSNS 群で観察されたように、ステロイドの骨形成抑制に伴い血清 ucOC 値も低下するはずであったが、実際にはワーファリンのビタミン K に対する拮抗作用による血清 ucOC 値の上昇によって、この低下が相殺された可能性があった。ワーファリン療法中は、血清 ucOC 値は骨代謝の適切な指標にはならないと、考えられる。

## 5 結論

小児腎疾患におけるステロイド治療は、骨密度と骨質で構成される骨強度を低下させる。その骨強度の評価には、骨密度だけでなく、骨質も評価することも重要である。そして、本研究は以下の 3 点を明らかにした。

- ① 血清 ALP（骨形成）は血清 TRACP-5b（骨吸収）より鋭敏な骨質マーカーである。
- ② 血清 ALP 値かつ血清 TRACP-5b 値が低下することで、BMD 値が低下する。
- ③ 血清 ucOC は、骨強度を直接は反映しない。

本研究の知見は、小児におけるステロイド性骨粗鬆症の管理の改善につながると同時に、ステロイド治療下での適切な運動を通じた小児の健やかな発育に役立つものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文では、小児におけるステロイド治療が骨強度に与える影響を、骨密度と 3 つの骨代謝マーカーを測定することにより明らかにしようとした。

対象は特発性ステロイド感受性ネフローゼ症候群 11 例（ISSNS 群）と IgA 腎症 13 例（IgAN 群）である。それぞれのプロトコルでの治療中に ISSNS 群では治療前、治療後 1 か月、3 か月に、

IgAN 群では治療前、治療後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月、18 か月、24 か月に骨密度として Bone mineral density (BMD)、骨形成マーカーとして血清アルカリフォスファターゼ (ALP)、骨吸収マーカーとして血清骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)、骨基質関連マーカーとして血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) を計測した。

ISSNS 群では 1 か月時に ALP 値と ucOC 値が低下し、治療中止 1 か月 (3 か月時) には回復した。BMD 値と TRACP-5b 値は変化しなかった。IgAN 群では 1 か月時に ALP 値は低下し、3 か月時には TRACP-5b 値も低下した。3 か月時に ALP 値と TRACP-5b 値が低下すると、BMD 値も低下した。6 か月から 24 か月の期間で ALP 値が TRACP-5b を相対的に上回ると、BMD 値が上昇した。

以上から、①ALP は TRACP-5b より鋭敏な骨質マーカーである、②ALP 値かつ TRACP-5b 値が低下することで BMD 値が低下する、③ucOC は骨強度を直接は反映しない、という結論を得ている。

本研究は、小児のステロイド治療による骨強度への影響を、今までの骨密度だけでなく、骨代謝の面で評価しようとする新しい試みであり、新規性、独創性がある。また、骨代謝を評価することにより、今まで明らかでなかった骨強度への影響が解明され、臨床的な対応に結びつく可能性があり、学問的意義もあると考えられる。

一方、ステロイド性骨粗鬆症により発生する脆弱性骨折の予防や治療に結びつけることが目的の研究であるにもかかわらず、骨折や骨粗鬆症の対象患者がいないことは、本研究の臨床的有用性について多少の疑問を残すこととなる。また、骨基質関連マーカーとして ucOC を用いているが、ucOC の上昇は骨質の劣化を意味する場合もあれば、本研究の解釈のように骨形成が活発になっている状態やビタミン K の影響も考えられるので、その評価は慎重にするべきである。今後は、より大量かつ長期的なステロイド治療を行う対象に関しても研究を継続し、これらの問題点を解決していく必要がある。

改訂の指導内容では、上記の問題を研究の限界点として論文に追加することと、数カ所の文章や図の説明の改訂が指示された。

本論文はいくつかの問題点はあるが、新規性、独創性を備え、学問的意義も有していると考えられる。また、その内容はすでに英文雑誌に掲載され高い評価を受けており、審査委員全員一致で学位論文に相応しいと判定した。

## 試問の結果の要旨

最終試験では、まず申請者から研究概要の説明があった。研究の背景から始まり、その目的、方法、結果、考察、結論が述べられた。本研究は、従来の骨密度だけではなく骨代謝の面からも、ステロイド治療が小児の骨強度に及ぼす影響を評価しようとする試みである。方法は、特発性ステロイド感受性ネフローゼ症候群 (ISSNS 群) と IgA 腎症 (IgAN 群) の治療経過中に骨密度として Bone mineral density (BMD)、骨形成マーカーとして血清アルカリフォスファターゼ (ALP)、骨吸収マーカーとして血清骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)、骨基質関連マーカーとして血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) を経時的に計測した。結果から、①ALP は TRACP-5b より鋭敏な骨質マーカーである、②ALP 値かつ TRACP-5b 値が低下するこ

とで BMD 値が低下する、③ucOC は骨強度を直接は反映しない、という結論が得られた。説明は分かりやすく、特に問題はなかった。

続いて、審査委員との質疑応答が行われた。ステロイド性骨粗鬆症による脆弱性骨折の予防や治療に結びつけることが目的の研究であるにもかかわらず骨折や骨粗鬆症の対象患者がいないことが指摘されたが、小児で骨折まで至る症例は少なく、今後の症例の蓄積や長期的な観察が必要であるとの返答を得た。また、ucOC だけで骨基質を評価できるのかという質問に対しては、ucOC は様々な病態によりその値が影響されるので、その解釈は慎重にするべきだとの返答であった。

研究の発表およびその後の質疑応答を通じて、申請者からは真摯、誠実な人柄が伺われた。研究には新規性、独創性があり、今後の進展も期待され、申請者は学位を授与するに値すると全員一致で判断した。