リウマチ患者の骨粗鬆症治療 — その特徴 —

瀬戸 哲也* 谷 泰宏* Barbs Rayel* 村松 慶一*

【はじめに】関節リウマチ（以下 RA）は骨折リスクが高いとされる。本研究の目的は、RA 患者における新規骨折発生率および骨粗鬆症治療の特徴について検討することである。【対象】2006～2015 年の期間に骨密度検査後、5 年以上経過観察可能であった骨折既往のない閉経後女性 172 例（RA 72 例、非 RA 100 例）。平均年齢 70.2 歳、平均観察期間 7.74 年。【結果】初診時骨密度は RA 66.0%、非 RA 62.5% と RA で有意に高かったが、新規骨折発生率は RA 13.9%、非 RA 20.0% と有意差を認めなかった。5 年間の治療継続率は RA 95.9%、非 RA 62.5% であり RA で有意に高かった。RA 群内での新規骨折発生率は PSL 使用群で 35.0%、PSL 非使用群では 5.7% と PSL 使用群で有意に高かった。【結論】RA 患者の骨粗鬆症治療においては、骨折発生リスクが高い患者群であることを患者に十分説明し、寛解後も骨粗鬆症治療を継続して行うことが重要である。経口ステロイドの使用については新規骨折発生の大きなリスク因子となるため、極力減量するように留意する必要がある。

Key words: osteoporosis (骨粗鬆症), rheumatoid arthritis (関節リウマチ), oral steroids (経口ステロイド)

はじめに

関節リウマチ（以下 RA）は、滑膜から産生される炎症性サイトカインにより、傍関節性のみならず全身性骨粗鬆症をきたすため骨折リスクが高いとされる。本研究の目的は、RA 患者における新規骨折発生率および骨粗鬆症治療の特徴について検討することである。

対象および方法

対象は 2006～2015 年に骨密度検査を実施した後、5 年以上の経過観察が可能であった、骨折の既往を持たない閉経後女性 172 例とし、これらを RA 群 72 例と非 RA 群 100 例の 2 群に分けた。RA 群の平均年齢は 69.9 歳（SD 9.93）、平均観察期間 7.74 年（SD 2.60）であり、非 RA 群の平均年齢は 70.7 歳（SD 9.60）、平均観察期間は 6.85 年（SD 1.95）であった。検討項目は RA 群と非 RA 群における年齢と初診時骨密度の関係、および骨粗鬆症の治療継続率、RA 群内での初診時 Disease activity score（以下 DAS）28-ESR と初診時骨密度、初診時 DAS28-ESR と新規骨折発生リスク、MTX 治療群と生物学的製剤治療群での新規骨折発生リスク、経口ステロイド使用と新規骨折発生リスクとした。なお骨折既往のない患者の骨粗

鬆症治療介入基準は YAM 値 70 未満とした。また、経口ステロイド使用については、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014 に則り、投与量に関わらず経口ステロイドを 3 か月以上使用したものとした。

結 果

初診時骨密度は RA 群 66.0%（SD 12.6）、非 RA 群 62.5%（SD 14.0）と RA 群で有意に高かったが（ $P<0.05$ ）、新規骨折発生率については RA 群 10 例（13.9%）、非 RA 群 20 例（20.0%）と有意差は認めなかった。なお両群とも年齢と初診時骨密度の間には、弱い負の相関を認めた（図 1）。骨粗鬆症治療介入率は RA 群 50 例（69.4%）、非 RA 群 88 例（88.0%）と非 RA 群で有意に高かったが、5 年間の治療継続率については RA 群 95.9%、非 RA 群 62.5% であり、RA 群で有意に高かった（ $P<0.05$ ）。治療中断の理由として、RA 群は死亡 1 例、施設入所 1 例であったのに対し、非 RA 群は自己中断が 16 例、死亡 5 例、腎機能増悪 2 例、認知症 1 例、施設入所 1 例と、大半が自己中断によるものであった（図 2）。

RA 群における初診時 DAS28-ESR と骨密度の間には弱い負の相関を認めたが、DAS28-ESR と新規骨折発生率との間には有意な相関を認めなかった（図 3）。

* 長門総合病院整形外科

図1 年齢と初診時骨密度

図2 骨粗鬆症の治療継続率

図3 初診時 DAS 28-ESR と新規骨折リスク

なお MTX 治療群と生物学的製剤治療群では、新規骨折発生率に有意差を認めなかった（表 1）。また RA 群において 20 例（35.0%）で経口ステロイドが使用されていたが、その新規骨折発生率は 7 例（35.0%）と、非使用群 3 例（5.7%）に比べ有意に高かった（表 2）。

考 察

RA 患者は対照群に比べ、骨粗鬆症性骨折で 1.5 倍、椎体骨折で 2.4 倍、大腿骨近位部骨折で 2.0 倍の骨折リスクがあり、ステロイド使用者を除いても骨粗鬆症性骨折で 1.3 倍、大腿骨近位部骨折で 1.7 倍の骨折リスクがあるとされる⁷⁾。本検討では RA 患者と非 RA 患者の新規骨折発生率に有意差を認めなかったが、その一因として、RA 群での骨粗鬆症治療継続率が高かったことが挙げられると考える。越智らは 9987 人の日本人 RA 患者を対象としたコホート研究で、近年

の RA 治療の進歩により寛解率が上昇しているにも関わらず非椎体骨折の発生頻度が変化していないことを報告しており⁴⁾、RA 患者の骨粗鬆症治療においては、骨折発生リスクが高い患者群であることを患者に十分説明し、寛解後も骨粗鬆症治療を継続して行うことが重要であると考ええる。なお RA の疾患活動性と骨密度の関係については未だ不明であるが、本検討では疾患活動性が高いほど骨密度が低くなる傾向にあった。ACPA が PAD、IL-6 の autocrine 経路を介して直接的に破骨細胞を誘導するという報告⁵⁾や、ACPA・RF がともに陽性である症例ではより関節破壊が進行するという報告⁸⁾もあるため、疾患活動性の高い RA 患者については、特に注意して骨密度のフォローを行うべきである。生物学的製剤による骨折予防効果についての報告も散見されるが、欧米の大規模検討では生物学的製剤による有意な骨折予防効果は認められてい

表 1 RA 患者における MTX 治療群と bDMARD 治療群の比較

	MTX (47 例)	生物学的製剤 (25 例)	P-value
年齢	71.7 歳 (± 9.67)	69.2 歳 (± 10.2)	n. s
観察期間	6.77 ヶ月 (± 1.93)	6.83 ヶ月 (± 2.19)	n. s
初診時骨密度	70.4% (± 11.7)	72.9% (SD15.2)	n. s
骨粗鬆症 治療介入率	31 例 (65.9%)	19 例 (76.0%)	n. s
PSL 使用歴	8 例 (17.0%)	12 例 (48.0%)	P<0.05
Stage (I / II / III / IV)	19/14/7/7	6/10/3/6	
新規骨折	6 例 (12.8%)	4 例 (16.0%)	n. s

表 2 RA 患者における経口ステロイド使用群と非使用群の比較

	PSL 使用 (20 例)	非使用 (52 例)	P-value
年齢	72.1 歳 (± 7.94)	70.5 歳 (± 10.3)	n. s
観察期間	6.9 年 (± 1.92)	6.86 年 (± 2.12)	n. s
初診時骨密度	70.6% (± 10.1)	70.5% (± 14.9)	n. s
骨粗鬆症 治療介入率	19 例 (95.0%)	32 例 (61.5%)	<0.05
Stage (I / II / III / IV)	3/5/3/9	22/18/7/4	
新規骨折	7 例 (35.0%)	3 例 (5.7%)	<0.05

ない¹⁻³⁾。本検討でも生物学的製剤使用群と MTX 使用群の骨折リスクに有意差は認めておらず、生物学的製剤のみで新規骨折発生を抑制することは難しいようである。また近年は 60 歳以上で発症する高齢 RA も増加しているため、腎障害や認知機能の低下により MTX を使用できなかつたり、経済的理由から生物学的製剤が使用できず、経口ステロイドを使用する例が増えているとされる⁶⁾。治療抵抗性を持つ症例では経口ステロイドを使用せざるを得ない症例も多いが、ステロイドは骨形成の阻害、骨微細構造の損傷、破骨細胞の成熟・活性化作用、骨吸収の助長作用などを持つため、骨折リスク低減のためには経口ステロイドの使用を極力減量するように留意する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Coulson, K. A., et al.: Factors influencing fracture risk, T score. And management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J. Clin. Rheumatol.*, 15: 155-160, 2009.
- 2) Kawai, V. K., et al.: Initiation of tumor necrosis factor a antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res.*, 65: 1085-1094, 2013.
- 3) Kim, S. Y., et al.: Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J. Bone Miner. Res.*, 27: 789-796, 2012.
- 4) Ochi, K., et al.: Ten year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis : discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture. *Osteoporosis Int.*, 26: 961-968, 2015.
- 5) Sokolove, J., Pisetsky, D.: Bone loss, pain and inflammation: three faces of ACPA in RA pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(4): 637-639, 2016.
- 6) Tutuncu, Z., et al.: Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment ?. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1226-1229, 2006.
- 7) Van Staa, T. P., et al.: Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 3104-3112, 2006.
- 8) van Steenberghe, H. W., et al.: The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 74: e3, 2015.