

氏 名	わた なべ ひろ よし 渡 邊 浩 祥
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第817号
学位授与の日付	令和3年10月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Effect of inhaled corticosteroids on bone mineral density in patients with asthma (吸入コルチコステロイドが喘息患者の骨密度に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 松 原 知 代 (副査) 教授 仁 保 誠 治 教授 神 野 哲 也

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

吸入ステロイド（ICS）の普及により、喘息死は年々低下し、喘息患者のQOLも大きく改善した。経口ステロイドとは異なり、ICSによる重篤な副作用は稀であり、妊娠合併喘息にも安全に使用できる製剤もある。一方、高用量のICSでは、副腎皮質機能を抑制することも報告されているが、副作用が発現する使用方法や患者背景について、十分に解明されていない。

#### 【目 的】

骨粗鬆症は、経口ステロイドの重要な副作用の一つであり、無症状にゆっくりと進行するが、骨折に至った場合はQOLを大きく急激に低下させ、治療にも時間を要する。これまで、ICSの長期使用による骨代謝に対する影響を解析した研究はない。今回、平均6年以上の治療期間における生涯累積ICS用量と骨密度との関係を分析することにより、ICSによる骨粗鬆症への影響を検討した。

#### 【対象と方法】

対象は、2015年から2018年までの間、獨協医科大学埼玉医療センター呼吸器・アレルギー内科に入院中で、症状が安定し、ICSを連用かつ経口ステロイドを連用していない喘息患者40人（男性14人、女性26人、平均年齢61.2歳、平均罹病期間6.19年）。骨粗鬆症の治療歴のある患者は除外した。また、関節リウマチ、糖尿病、慢性腎不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）など、骨粗鬆症のリスクのある合併症も除外した。なお、喘息発作のために一時的な経口および静注ステロイドの使用は可とした。初診時から骨密度測定時まで使用したICSの総服用量（生涯累積ICS用量）を、過去の処方箋から計

算した。なお、複数のICS製剤が含まれるため、ICSの力価を比較した文献に基づき、フルチカゾンプロピオン酸（FP）の力価を1として他ICSの用量を計算した。

骨密度は、超音波骨密度測定装置LD-100（応用電機、京都）を用いて、橈骨の全骨密度、皮質骨厚、海綿骨密度を測定した。測定値の評価は、若年成人平均値（YAM）および年齢一致平均値（AM）を100%に設定し、それぞれ計算した。

また、骨代謝マーカーとして、骨特異性アルカリフォスファターゼ（BAP）、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRACP-5b）等の測定も行った。

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会で承認済みである。（研究番号1553）

## 【結 果】

YAMに対する平均全骨密度は $90.8 \pm 11.2\%$ 、皮質骨厚の平均実測値は $3.43 \pm 0.90\text{mm}$ 、海綿骨密度の平均実測値は $1674 \pm 50\text{mg}/\text{cm}^3$ であった。生涯累積ICS用量との相関では、全骨密度（ $r^2=0.069$ ）、皮質骨厚（ $r^2=0.093$ ）、および海綿骨密度（ $r^2=0.053$ ）の全てにおいて有意な相関を認めなかった。AMを基準にした検討では、平均全骨密度は $101 \pm 14\%$ 、平均皮質骨厚 $100 \pm 21\%$ 、平均海綿骨密度 $99 \pm 31\%$ であった。生涯累積ICS用量との相関では、全骨密度（ $r^2=0.011$ ）、皮質骨厚（ $r^2=0.022$ ）、および海綿骨密度（ $r^2=0.004$ ）の全てにおいて有意な相関を認めなかった。生涯累積ICS用量を300mg未満、300mg以上600mg未満、600mg以上の3群に分類した検討でも、全骨密度、皮質骨厚、海綿骨密度のいずれにおいても有意な差を認めなかった。骨代謝マーカーと生涯累積ICS用量との関連において、全骨密度、皮質骨厚、海綿骨密度のいずれにおいても有意な相関を認めなかった。

追加の解析として、喘息の背景による骨代謝への影響を検討した。重症度をStep 2-3、Step 4-5の2群に分類した検討では、全骨密度、皮質骨厚、海綿骨密度のいずれにおいても有意な差を認めなかった。罹患年数を4年未満、4年以上8年未満、8年以上の3群に分けた検討でも、同様に有意な差を認めなかった。ICSの製剤別の骨代謝に対する検討では、FPおよびブデソニドの間に全骨密度、皮質骨厚、海綿骨密度のいずれにおいても有意な差を認めなかった。

## 【考 察】

本研究では、平均6年以上治療を行っている喘息患者において、生涯累積ICS用量と骨密度の間に有意な関係を認めなかった。また、喘息においても、骨密度に影響を与える因子はなかった。過去の研究では、2年間の観察期間が最長であり、ICS使用は骨密度に変化を与えず、高齢喘息患者におけるICSの使用も骨密度に影響を与えなかったと報告されている。本研究結果により、更なる長期使用でも安全であることが示唆された。

一方、小児期のICS使用は、有意に身長が低下するとの報告があり、ICSの骨代謝に対する影響が示唆されている。しかし、小児期のICS使用は、骨折は増加させないとも報告されているため、ICSは成長に伴う骨代謝に対して影響を与える可能性はあるが、骨密度低下には影響せず、両者の機序は異なると推察される。

また、喘息およびCOPD合併（ACO）患者において、高用量ICSの使用は骨密度に影響を与えたとの報告がある。COPD自体に骨粗鬆症のリスクが知られ、特に女性ではICS用量依存的に骨粗鬆症が

進行すると報告されている。喘息とCOPDの鑑別は、しばしば困難であり、COPD素因を有している場合は、COPD自体の骨粗鬆症に加え、ICSの使用により更に骨粗鬆症が低下させる可能性がある。喘息が確定し、COPDが否定できない場合、特に喫煙者に対しては骨密度のスクリーニングは必要であると考えられた。

#### 【結 論】

全骨密度、皮質骨厚、海綿骨密度のいずれにおいても、ICSの生涯累積用量、重症度、罹患年数との関連は認めなかった。また、ICS製剤別の解析においても、骨代謝に与える影響は認めなかった。ICSの保険適応内での使用は、経口および静注ステロイドとは異なり、骨代謝に影響を与えないことが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

吸入ステロイド（ICS）の普及により、喘息死は年々低下し、喘息患者のQOLも大きく改善した。経口ステロイドとは異なり、ICSによる重篤な副作用は稀であると考えられている。一方、高用量のICSでは、副腎皮質機能を抑制することも報告され、副作用が発現する使用方法や患者背景について、十分に解明されていない。ステロイドの副作用である骨粗鬆症は、無症状にゆっくりと進行するが、骨折に至った場合はQOLを大きく急激に低下させ、治療にも時間を要する。申請論文では、治療開始からこれまでに服用した累積ICS用量と骨密度との関係を分析することにより、ICSの長期服用による骨代謝への影響を検討した。対象患者は、ICSを連用かつ経口ステロイドを連用していない喘息患者40人（男性14人、女性26人、平均年齢61.2歳、平均罹病期間6.19年）である。累積ICS量と骨密度との関係では、全骨密度、皮質骨厚および海綿骨密度の全てにおいて有意な相関を認めず、ICSの用量別に3群に分けた検討でも有意な群間差を認めなかった。骨代謝マーカーと累積ICS量との関連では、いずれの骨代謝マーカーも正常範囲であり、有意な相関を認めなかった。喘息の背景による骨代謝への影響では、重症度、罹患年数、呼吸機能のいずれにおいても、有意な差または相関を認めなかった。また、ICS製剤別の解析においても、骨代謝に与える影響および差を認めなかった。ICSの保険適応用量での使用は、経口および静注ステロイドとは異なり、骨代謝に影響を与えないことが示唆された。

#### 【研究方法の妥当性】

獨協医科大学埼玉医療センター呼吸器・アレルギー内科に通院中で、症状が安定している喘息患者40人で、初発時から処方情報が判明している患者のみを対象に解析された。服薬アドヒアランスは研究に大きな影響を与えるため、医師の指示用法ではなく、処方情報から実際に処方されたICSの個数から累積用量を計算している。また、骨粗鬆症治療中の患者および骨粗鬆症のリスクのある疾患の合併患者は除外している。骨密度は、年齢と人種が大きな影響を与える。申請論文では、日本人の平均値により換算した。統計解析を行うにあたり、群間比較に加え、相関など多角的に解析している。統計解析は確立された統計手法を用いて有意差検定を行い、結論を導き出している。また、使用した医

療情報についても、生命倫理委員会で承認を得て、ガイドラインに即して取り扱っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

ICSの副作用に関する研究報告は、数ヶ月程度の連用による検討が大半であり、短期間では変化のない骨代謝に関する研究は極めて少ない。骨密度を評価する場合、ICSの使用期間中に骨密度を定期測定し、その変化を見るのが基本的な方法である。2年間のICS使用では影響がなかった報告があり、5年間以上の観察は必要と考えられる。しかし、観察期間に通院が中止された場合や、骨代謝に影響のある合併症併発などで、相当数が脱落する可能性がある。短期の研究で、長期の骨代謝への影響を見るため、過去の処方情報から累積ICS用量を算出した方法は新奇性がある。また、ICSの長期使用による骨代謝への影響を解析した研究報告は少なく、本研究は独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、すべての測定値は有意な正規分布を示し、統計解析に必要十分な症例数である。適切な統計解析手法を用いて喘息患者を検討し、その特性を明らかにした。そこから導き出された結論は、論理的、経験的に矛盾するものではなく、また、呼吸器学、アレルギー病学および整形外科学などの関連領域の知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

ICSの長期使用による骨代謝への影響を検討した報告は海外でも少なく、日本では申請論文が初めてとなる。海外では人種や生活様式の違いに加え、日本の承認用量より高用量で使用されることが多く、直接比較することはできない。今回、日本人において、平均6年以上の治療期間におけるICSの骨代謝への影響を分析し、日本の承認用量内でのICSの使用は骨粗鬆症への影響がないことを明らかにした。本研究の結果は、今後、喘息患者にICSを投与するにあたり、大いに役立つ意義深い研究であると位置付けられる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、呼吸器、アレルギー病学、整形外科学の理論を学び実践した上で、研究計画を立て、適切に本研究を遂行した。得られた膨大なデータを適確な統計手法を用いて解析し、貴重な知見を得ている。得られた研究成果は、喘息治療の基礎情報として優れた内容であり、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

#### **（主論文公表誌）**

Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology

Epub ahead of print 巻・頁数未定

DOI : 10.12932/AP-191019-0663, 2020