

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Clinical Importance of Body Composition in Improving Bone Mineral Density of Femoral Neck After Denosumab Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis or Collagen Diseases

（関節リウマチおよび膠原病患者におけるデノスマブ投与後の大腿骨頸部骨密度改善における体組成の臨床的重要性）

糖尿病内分泌・免疫内科学

（指導教授又は研究科紹介教授 松井 聖）

氏 名

中野 真依

【研究背景と目的】

デノスマブは Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体で、破骨細胞形成と活性化を阻害し骨量減少を抑制するが、腰椎と大腿骨頸部で改善率に大きな差があることが知られる。骨粗鬆症は、サルコペニアと関連することから、我々は、デノスマブ治療を受けた関節リウマチ・膠原病患者を対象に、生体電気インピーダンス分析で筋肉量などの体組成データを取得し、大腿骨頸部骨密度増加率との関連を検討することを目的とした。

【研究方法】2013年7月から2018年9月の間に大阪大学医学部附属病院を受診した関節リウマチまたは膠原病患者90名の患者を対象とした。大腿骨頸部の骨密度12ヵ月後の変化 (Δ femur) は、それぞれ12ヵ月後の Bone Mineral Density(BMD)からベースライン時の BMD を引いたものと定義した。従来から報告されている骨粗鬆症関連因子、治療背景、体組成データ(四肢筋肉量(Skeletal Muscle mass Index:SMI)、細胞外水分量(Extracellular Water:ECW)/体水分量(Total Body Water:TBW)、位相角(Phase Angle:PhA))を後ろ向きに検討した。腰椎や左大腿骨頸部骨密度は大阪大学医学部附属病院でDEXAにより測定し、体組成データはInBody770により測定した。

【研究結果】患者90人(男性12人、女性78人、 54.53 ± 13.9 才)、基礎疾患は関節リウマチ(26人)、全身性エリテマトーデス(25人)、その他(39人)。デノスマブ治療後、腰椎で12人(13.3%)、大腿骨頸部で20人(22.2%)が12ヵ月後に骨密度増加を示さなかった。大腿骨頸部の骨量増加群(70人)と非増加群(20人)の治療背景、従来型の骨粗鬆症の関連因子については両群間に統計学的に優位な差はなかった。体組成データの比較では、左下肢の $PhA 4.52 \pm 0.87$ vs. 4.07 ± 0.89 ($p=0.040$, unpaired t-test) と非増加群が有意に低下を認め、年齢、性別、BMI、副腎皮質ステロイド維持量、SMIを調整因子として追加し、 Δ femur を目的変数、左下肢の ECW/TBW、PhA を説明変数として重回帰分析したところ PhA が独立した説明変数であることが示された ($p=0.0398$)。

【考察】

PhA は脂質成分などの細胞内外の抵抗と細胞膜固有の抵抗の比を角度で表したもので、細胞膜の健康状態や細胞構造の安定性を反映し、浮腫状態と栄養状態が、大腿骨頸部骨密度の減少に関係することを示唆している。この研究に関連するいくつかの限界は第一に単一施設でのレトロスペクティブな観察研究であること。第二に、すべての解析対象は、日本人の RA または膠原病患者から募集されたものであること。第三に、様々な膠原病が含まれているが、それぞれの基礎疾患における罹病期間は解析に含まれていないことと、最後にサルコペニアの評価のために握力によって評価される筋力は本研究では使用しなかったことである。これらのことは今後の研究において検証されるべきと考える。以上の限界点を踏まえても、本研究はデノスマブ治療12ヵ月後の大腿骨頸部骨密度の改善に体組成データである PhA の影響を示した初めての報告である。