

フレイル予防に資する骨粗鬆症患者レジストリの構築に関する研究（29-36）

主任研究者 渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部 関節科（医長）

研究要旨

骨粗鬆症は高齢者の要介護となる原因疾患の1つである。当センターでは、認知症、サルコペニア、フレイルを重点疾患においているが、骨粗鬆症はそれらの疾患と密接な関連がある。近年、原発性骨粗鬆症のみならず、ステロイド性骨粗鬆症や糖尿病関連骨粗鬆症といった、続発性骨粗鬆症の重要性も注目されている。

現在の問題は、骨粗鬆症の有病率に比して、著しく低い診断率と薬物治療率である。また、骨質を反映する臨床面で有用なバイオマーカーがなく、骨密度が高いまま骨折する患者の早期診断が難しい。

認知症と骨粗鬆症の関連も指摘されており、高齢者認知症に対する骨粗鬆症治療のあり方を検討していくことも重要な課題である。

本研究にて、治療すべき骨粗鬆症患者をどのように発見しデータ収集するかの方策の検討を行う。作成されたレジストリを用いて、当ナショナルセンターバイオバンクを活用し、骨密度では判定しえない骨質、骨強度を反映するバイオマーカーを検索する。骨粗鬆症患者における栄養、運動、薬物治療など多方面からの治療介入が骨折予防効果に反映するバイオマーカーも検索したい。

ロコモフレイルレジストリと連携を行い、相互補完的にデータ収集を行うこととしたい。

今後は骨粗鬆症という疾患全体に関するレジストリは意義あるものであるが、関節リウマチ、糖尿病、COPD、脆弱性骨折後、薬剤別など個別に管理していく方向性に再構築予定である。

主任研究者

渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部 関節科（医長）

分担研究者 なし

A. 研究目的

骨粗鬆症は高齢者の要介護となる原因疾患の1つである。当センターでは、認知症、サルコペニア、フレイルを重点疾患においているが、骨粗鬆症はそれらの疾患と密接な関連がある。近年、原発性骨粗鬆症のみならず、ステロイド性骨粗鬆症や糖尿病関連骨粗鬆症

といった、続発性骨粗鬆症の重要性も注目されている。

現在の問題は、骨粗鬆症の有病率に比して、著しく低い診断率と薬物治療率である。また、骨質を反映する臨床面で有用なバイオマーカーがなく、骨密度が高いまま骨折する患者の早期診断が難しい。

認知症と骨粗鬆症の関連も指摘されており、高齢者認知症に対する骨粗鬆症治療のあり方を検討していくことも重要な課題である。

本研究にて、治療すべき骨粗鬆症患者をどのように発見しデータ収集するかの方策の検討を行う。作成されたレジストリを用いて、当ナショナルセンターバイオバンクを活用し、骨密度では判定しえない骨質、骨強度を反映するバイオマーカーを検索する。骨粗鬆症患者における栄養、運動、薬物治療など多方面からの治療介入が骨折予防効果に反映するバイオマーカーも検索したい。

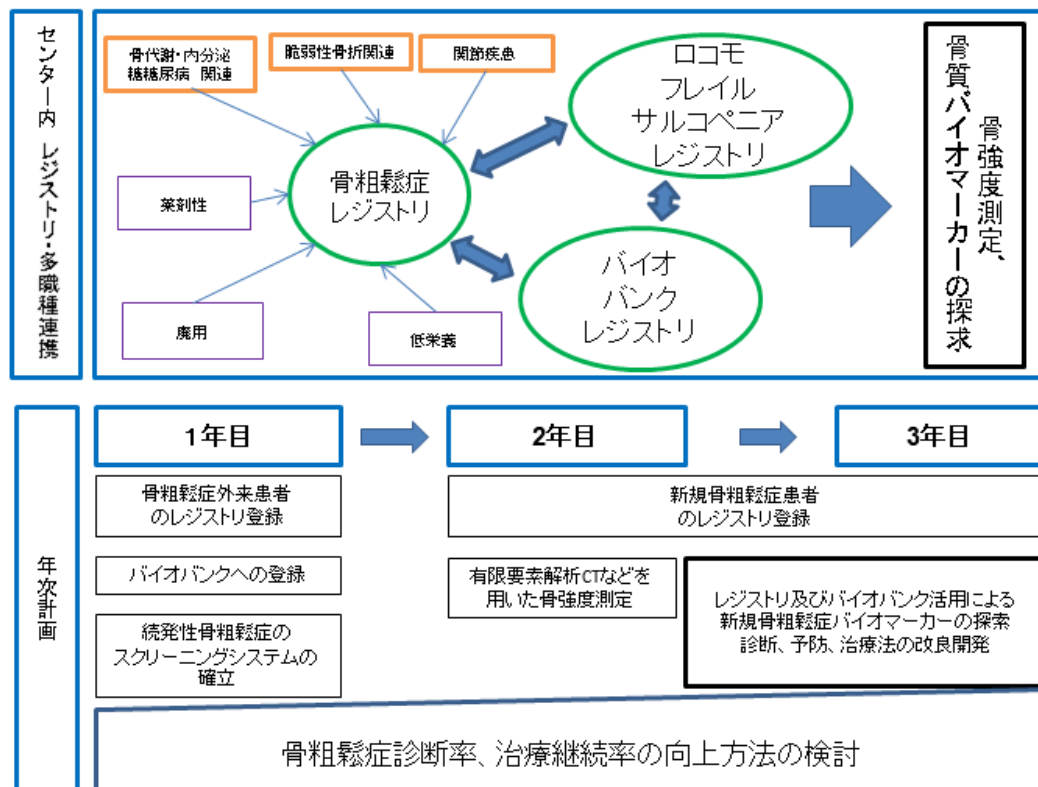
B. 研究方法

骨粗鬆症外来患者のデータ入力、データ管理システムの電子化などによる診療システムならびにレジストリの作成。ステロイド性骨粗鬆症患者の登録も行い、治療導入、継続率の向上を目指した。

1. 薬剤性骨粗鬆症特にステロイド性骨粗鬆症の登録、治療、2. 関節リウマチに対する続発性骨粗鬆症予防、3. 脆弱性骨折に対する骨折予防について取り掛かった。

各種骨粗鬆症治療薬の治療推移についても、DstarD 臨床研究データベースシステムを活用してデータ収集を行う。

前向きに経過観察を行い、骨折などの有害事象、薬剤治療継続率を検討した。



(倫理面への配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、同指針に則り計画され、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得たうえで行われた。研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等倫理的観点から十分に配慮しながら研究を遂行すること、また研究参加者が試験参加中止を希望した場合は速やかに中止し、その結果対象者が不利益を被ることはないことを十分説明した。

C. 研究結果

年次計画に沿い、すぐに取り掛かるべき事案として、1.薬剤性骨粗鬆症特にステロイド性骨粗鬆症、2.関節リウマチに対する続発性骨粗鬆症予防、3.脆弱性骨折に対する骨折予防について取り掛かった。

骨粗鬆症患者のレジストリへの登録システムについては、現時点では表計算ソフトによる管理としている。(n=1594)

ロコモフレイル外来にてTKA 予定患者に対して施行した骨密度検査にてレジストリ登録患者の 63% 21 名が骨粗鬆症と判明し、骨粗鬆症レジストリに登録した。

使用薬剤の変遷(NCGG)

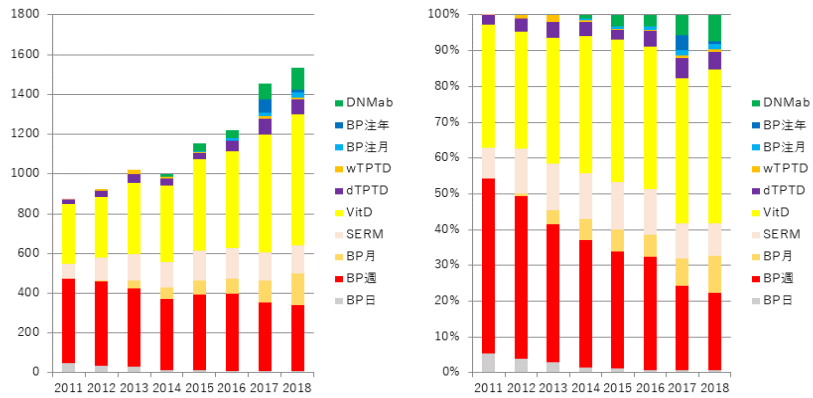


図 当院における使用薬剤の変遷

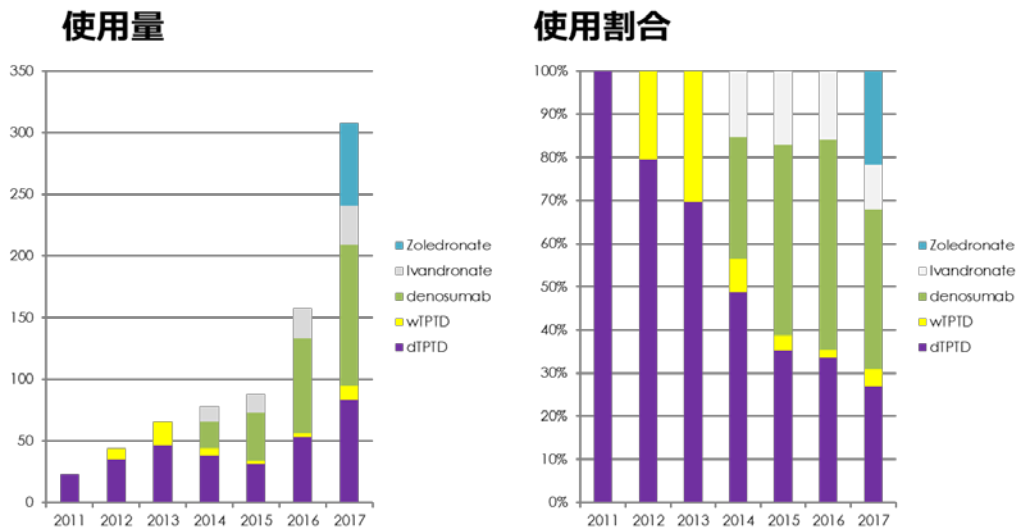
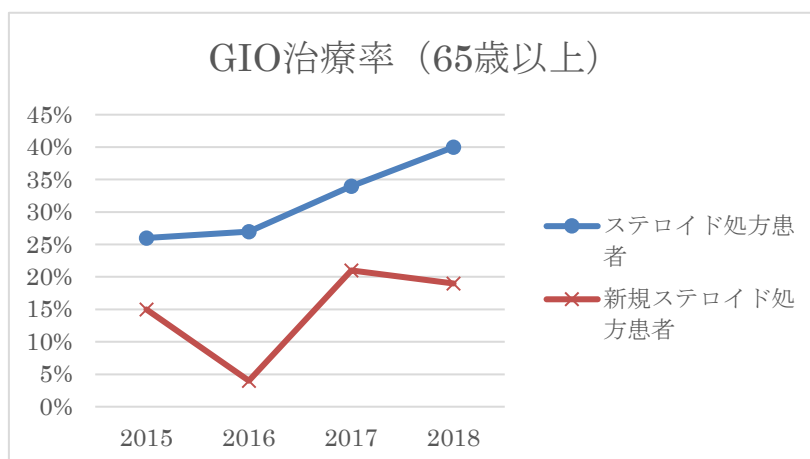


図 骨粗鬆症薬物治療における注射薬剤の使用量、割合の変遷

同様の手法でステロイド使用患者のリストを作成した。外来患者 403 名、入院患者 99 名を対象にステロイド性骨粗鬆症(GIO)ガイドライン 2014 年版に従って、薬物治療開始基準を満たした患者の内、薬物治療を行っていた患者は外来 15%、入院 32%に過ぎなかった。本研究開始後、ステロイド性骨粗鬆症治療率は向上し、現在の治療率は 40%に到達した。新規ステロイド処方患者においては 20%にとどまっている。



関節リウマチ患者のリストを同一期間にて同様の手法にて、抗リウマチ薬とステロイド使用症例から別途作成した(n=105)。65歳以上の関節リウマチ患者は全例、骨代謝マーカと全身骨塩定量検査を施行し、筋骨格指数（SMI）、骨密度をもとに骨粗鬆症とサルコペニアの合併率を検討した。全例前向きに経過を観察し、続発性骨折を起こした患者を有害事象として記録した。続発骨折を起こした患者は2例。続発性骨粗鬆症の原因疾患である関節リウマチ患者の骨粗鬆症合併率は、65歳以上の患者92例の内、40%であった。

関節リウマチ患者の骨密度と筋肉量について検討を行った。関節リウマチ患者において、骨粗鬆症治療薬を使用した患者は1年後の骨密度のみならず、筋肉量をしめすSMIも上昇していた。

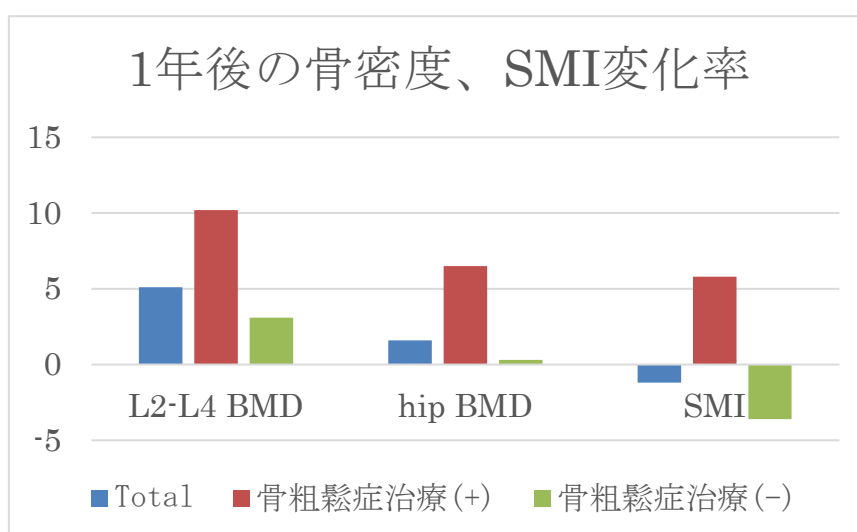


図 関節リウマチ患者における骨粗鬆症治療薬の有無による骨密度、SMI 変化率

骨粗鬆症薬物治療は、近年、骨粗鬆症(OP)の薬物治療のバリエーションは多彩になった。以前は、ビタミン D 製剤とビスホスホネート(BP)製剤しか選択肢がなかったが、SERM、抗 RANKL 抗体や骨形成促進作用のある、テリパラチド製剤などが出た。

外来受診時に骨粗鬆症加療を受けている患者を順次バイオバンク登録を行い、研究に必要な資材を収集した。

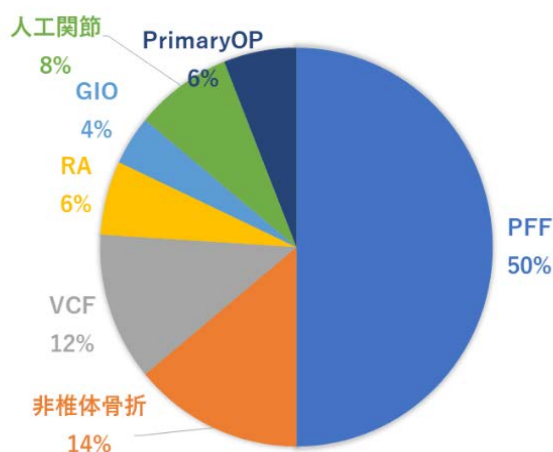
脆弱骨折自体が次なる脆弱骨折を起こすリスク因子である。脆弱骨折にて当センターに 28 年度に入院した患者リストを作成した。(n=320)。そのうち骨粗鬆治療を受けていた患者は 19.6%であった。結果、当センターの脆弱骨折の入院時の骨粗鬆症治療率は 19.6%、退院時の治療率は 約 30%と低いことがわかった。現状、68.8%の患者が骨粗鬆症治療のチャンスを逸していることが分かった。

大腿骨近位部骨折手術患者のリストを作成した。平成 23 年度に 44 件であった手術患者は平成 29 年度には 79 例に増加しており、当センターにおいても全国の傾向と同じく、大腿骨近位部骨折患者が増加していることが分かった。当センター入院患者における骨粗鬆症治療率を算出したところ、28 年度の治療率は 23%であった。

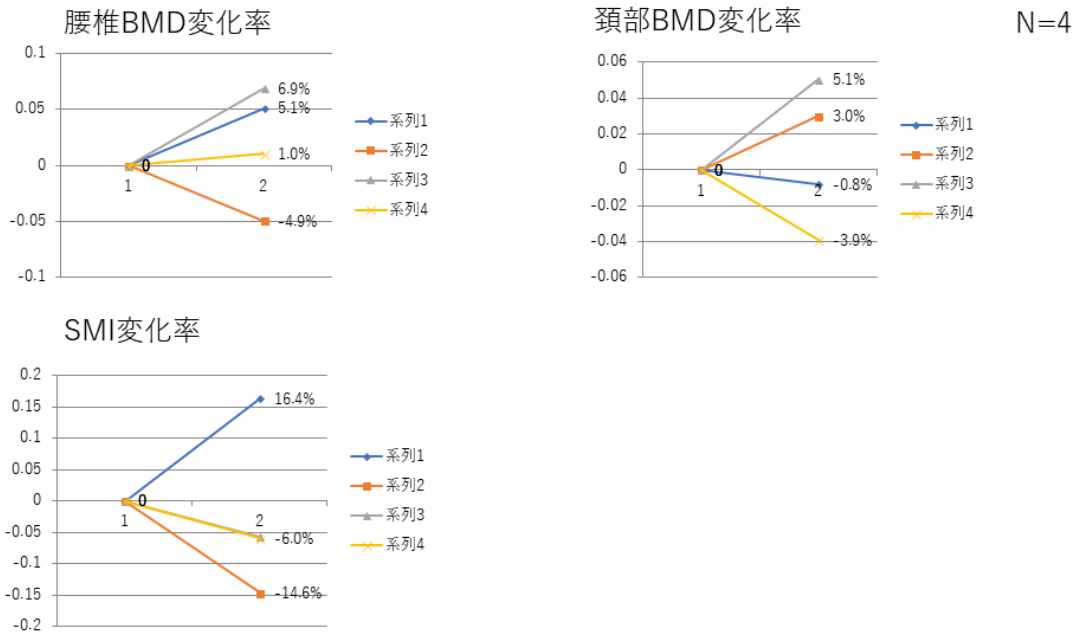
平成 28 年度より新規に国内で使用できるようになった年 1 注射製剤であるリクラストに関しては 50 症例の蓄積をあらたに症例登録が行われており、今後の骨折抑制効果に期待できる。

令和元年より抗スクレロシン抗体であるロモソズマブが使用可能となる。骨形成促進作用と骨吸収抑制作用を持つ新しい機序の薬剤であり、本レジストリの意義はますます高くなるものとする。

導入契機内訳



有効性(骨密度)



当センターの整形外科の主病棟である中2病棟に多科多職種連携による骨折予防チームを発足した。レジストリ作成に加え、栄養指導、転倒予防、骨粗鬆症治療の種々の面から取り組む体制を確立した。

現在、隔週月曜日に継続的にミーティング、ケースカンファレンスを行い、本年度は大腿骨近位部骨折受傷患者を対象に治療介入を行っている。カンファレンスを行うことにより、骨粗鬆症治療が十分にされていないケースを拾うことができた。

6月28日より第2, 4木曜日午後二次骨折予防のための骨折予防教室を多職種連携にて開始した。128名の骨折治療入院患者及びその家族に参加いただき、アンケート結果より参加者満足度平均 4.5点/5点を得た。この取り組みにより、脆弱性骨折治療患者の骨粗鬆症治療率は平成28年度の23%から60%に向上した。

病棟骨折予防チームメンバー（順不同）

代謝内科医師 徳田治彦、高齢総合科医師 川嶋修治、整形外科医師 竹村真里枝、整形外科医師 渡邊剛、高嶋理徳 薬剤師、安部匡生 薬剤師、志水正明 栄養士、飯塚祐美子 栄養士、田口明菜 理学療法士、野村記子 看護師、山内美穂 看護師、堀川良太 放射線技師長



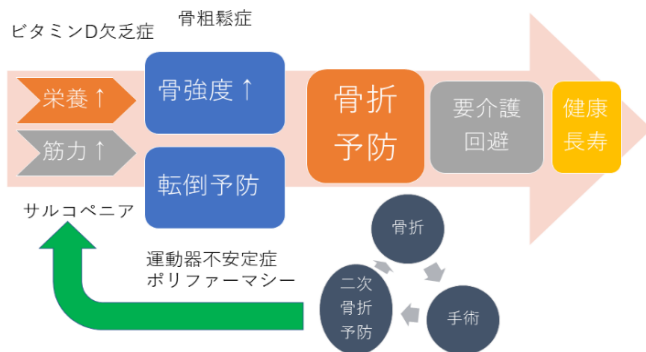
骨折予防教室ポスター

バイオマーカーの検索については、現時点では検体収集に努めている段階であり、まだ行っていない。

D. 考察と結論

骨粗鬆症研究は、その結果が出るのに 1000 例以上の症例蓄積と、2～5 年間の長期経過観察を行わなくてはならないものであるため、直近の成果が期待できないものである。そのため、成果を早急に出すためには他レジストリとの連携を検討する必要がある。

骨粗鬆症薬物治療のゴール



本研究の主任研究者は、レジストリ活用によるロコモ・フレイル・サルコペニアの評価、診断、予防、治療法の改良開発に資する多科・多職種連携研究(29-12)の分担研究者でもある。本研究と研究課題(29-12)は密接に関連している。骨粗鬆症とフレイル、ロコモティブシンドロームの関連は種々の報告があるが、骨粗鬆症の治療介入がフレイルにどう影響を与えるか、運動介入が骨粗鬆症治療のみならずロコモティブシンドロームに影響するかどうかは明らかにされていない。今後、骨粗鬆症レジストリが充実していくことにより、ロコモフレイルレジストリとの関連にて更なる知見が得られることが期待できる。

引き続き、変形性関節症、関節リウマチ、脆弱性骨折患者など運動器疾患からの骨粗鬆症患者の症例収集、登録を行うことにより、ロコモフレイルレジストリの登録候補を選出することが可能である。

骨粗鬆症薬物治療は今後も、アバロパラタイド、抗スクレロシン抗体などの新規薬剤が出現してくる予定がある。これらの薬剤が骨粗鬆症に果たす役割はいうまでもなく、ロコモ・フレイル・サルコペニアに対する介入治療としての可能性も秘めた薬剤であり、当センターにて骨粗鬆治療レジストリを確立していく意義は大きい。

骨粗鬆症患者はサルコペニア・身体的フレイルを合併していることも多く、本レジストリの充実は、様々なフレイルに関連する治験で求められる対象患者の確保につながるものを考える。

骨粗鬆症は疾患自体の認知度は上がってきているが、その診断率、治療率が高血圧症や糖尿病などの他疾患と比較し、非常に低いことが特徴である。

当センターにおいても脆弱骨折後の骨粗鬆治療率が30%、ステロイド性骨粗鬆症治療率25%と低値であることが分かったが、骨折予防チームの結成などの介入によりその治療率はそれぞれ、60%、40%に向上した。

超高齢社会において、骨折予防は要介護対象を減らすために当センターとして取り組むべき課題である。しかしながら、骨粗鬆症の治療効果の判定には最低でも半年かかり、その骨折予防効果の判定には長期の経過観察が必要であるため、継続的な治療が困難な現状がある。

骨粗鬆症レジストリの構築を通して、骨粗鬆症治療率向上の方策を模索し、治療効果を上げていく事は非常に意義のあることである。骨粗鬆症レジストリの登録増加を目指すためには、現在の当センターの骨粗鬆症外来の枠では十分な症例数を経過観察することができず、継続的な成果を得るためには、病診連携、地域行政との関わりを強めていき、当センターを中心とした地域行政下における循環型の患者診療体制の確立を行っていく必要がある。

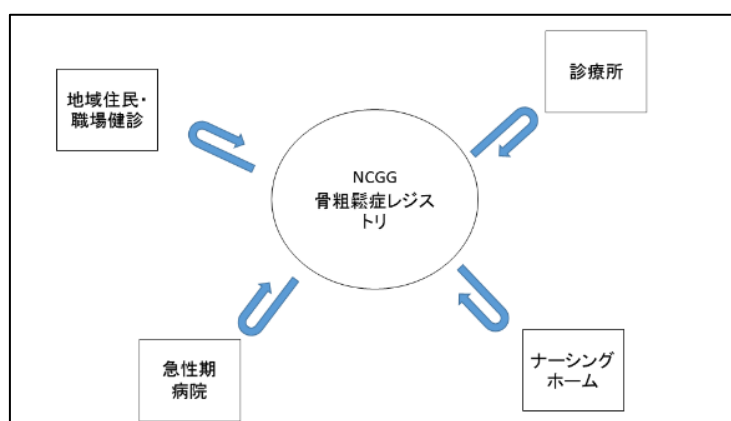


図 病診連携による骨粗鬆症診療ネットワーク

現在、骨粗鬆症患者を対象にビタミン D の血中濃度を測定している。日本人のビタミン D 摂取が不足していることは既に報告されているが、栄養指導などの介入によりビタミン D 濃度が上がるかどうかはいまだ検討を十分にされていない。ビタミン D が転倒予防、筋力維持、骨密度改善に有用であることは過去の報告からも明らかであり、今後も継続的な測定を行っていく価値がある。

新規バイオマーカーの候補選定については、オステオカルシンなど種々のマーカーが候補に挙がってはいるが、現時点で早期診断、早期評価に有用と考えられるマーカーは見つかっておらず、引き続き文献検索、学会参加など情報収集を継続して行うこととする。

本年度起ち上げた骨折予防チームおよび骨折予防教室は、骨粗鬆症治療だけではなく、高齢者全身管理、転倒予防、栄養指導など多方面多職種連携を目指した新しい形のチームである。本チームの運用を通して、レジストリの充実を目指しつつ、骨折予防における包括的介入を行っていく。骨折予防に関わる包括的介入システムの確立を行うことができれば、他施設での導入も可能となり、その意義は大きい。

ステロイド性骨粗鬆症は医原性の疾患であり、予防策をしっかりと講じなければならないものである。ガイドラインが策定されながらもまだ遵守率の低いステロイド性骨粗鬆症患者の登録も行い、治療導入、継続率の向上を目指す。

現在、脆弱骨折で入院してきた患者に対してビタミン D 濃度測定を行っており、栄養指導介入により 1 年後のビタミン D 濃度が VitD 製剤なしでどの程度改善するかを検討していく予定である。

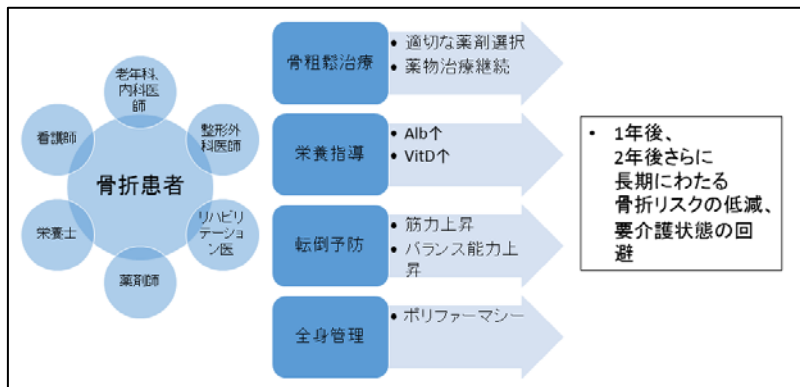


図 骨折予防チーム概念図

今後も引き続き、レジストリにより得られたデータの解析および新規登録を続ける。初年度との治療率、継続率の差を前向きに検討していき、一部の患者には先進医療である有限要素解析 CT を行っていき、骨密度では測定しえない骨強度が上昇した患者群を同定する。本研究を継続し、また、sub 解析などの詳細な解析や縦断的なデータ解析を行う。骨質不良な患者群に対して、バイオバンクに収集した検体を用い、骨質に関する新規バイオマーカーの発見を目指すことも可能と考える。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 渡邊 剛、竹村真里枝、松井康素 TKA 施行患者に対する多科多職種連携包括的評価結果の検討～ロコモ・フレイル外来より～ 第 10 回 JOSKAS、2018/6/14 福岡市
2. 渡邊 剛、松井康素、荒井秀典、佐竹昭介、千田一嘉、竹村真里枝、飯田浩貴、原田敦、木下かほり ロコモ 25 からみた栄養状態と筋力、転倒リスクの関係、第 60 回日本老年医学会、2018/6/16 京都市
3. 渡邊 剛、飯田浩貴、富田桂介、松井寛樹、竹村真里枝、松井康素、原田敦、安部匡生 年 1 回ゾレドロン酸静注製剤 50 例の使用経験 第 20 回日本骨粗鬆症学会 2018/10/26 長崎市
4. 安部匡生、高嶋理穂、小林智晴、飯田浩貴、渡邊 剛 臨床研究データベース

システム DstarD を用いた処方歴からみた骨粗鬆症治療の現状解析 第 20 回日本骨粗鬆症学会 2018/10/28 長崎市

5. 渡邊 剛、飯田浩貴、竹村真里枝、松井康素、原田敦、荒井秀典 下肢人工関節手術は骨密度、筋量を改善するか 第 20 回日本骨粗鬆症学会 2018/10/28 長崎市
6. 渡邊 剛、飯田浩貴 関節リウマチ患者の骨量および筋肉量の経時的変化 第 33 回臨床リウマチ学会 2019/11/24 東京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし