

RA 骨粗鬆症の最新の治療

大阪大学大学院 医学系研究科 運動器再生医学共同研究講座

蛭名 耕介

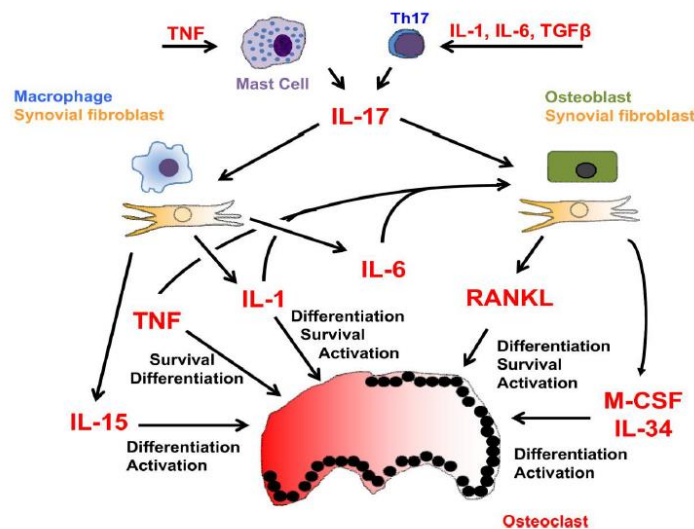
(2023年 第22回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) 患者では健常者と比較して早期より全身性の骨量減少が生じ、メタアナリシスより RA 患者では健常者と比較して椎体骨折のリスクが約 2.9 倍・大腿骨近位部骨折のリスクが約 2.4 倍であることが報告されている[1]。本邦からは近年 RA の寛解率は上昇しているにもかかわらず非椎体骨折の受傷率は低下していないことも報告されており[2]、疾患活動性の制御だけでは RA 患者の骨折を抑制することは困難であると考えられる。

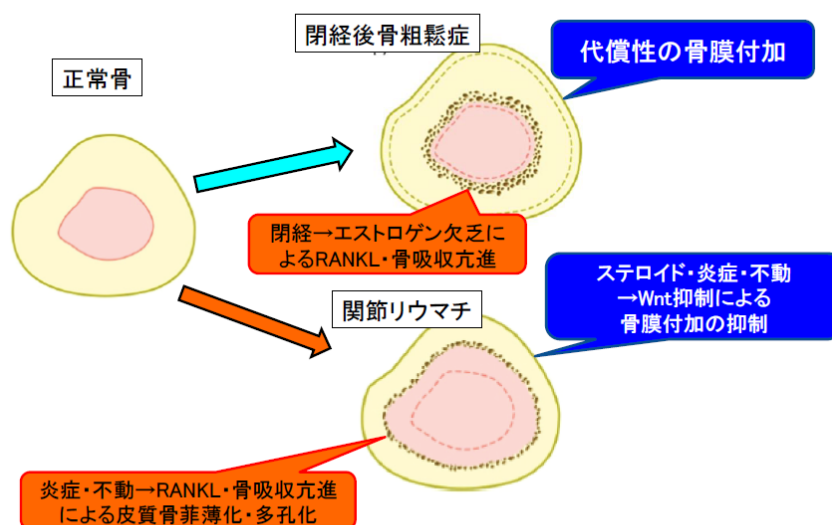
2. RA に伴う局所性・全身性骨粗鬆症の病態

RA 関節病変部では増殖した滑膜繊維芽細胞やマクローファージ・リンパ球など多数の炎症性細胞の浸潤が認められる。これらの細胞により産生される tumor necrosis factor alpha (TNF- α)・IL(interleukin)-1・IL-6・IL-17・macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) などの炎症性サイトカインは骨吸収や骨破壊を促進する破骨細胞の前駆細胞の走化や分化を促進する[3]。Th17 ヘルパーT細胞は IL-17 などを産生し、IL-1 や IL-6 などと共に滑膜繊維芽細胞や骨・骨芽細胞などの間葉系細胞からの receptor activation of nuclear factor κ B ligand (RANKL) 発現を促進する。RANKL は M-CSF と共に破骨細胞の分化や活性化に中心的役割を果たす (図 1)。



その他の骨吸収を促進する因子として、①RAの自己抗体である抗シトルリン化タンパク質抗体 (anti-citrulinated protein antibody: ACPA) の破骨細胞分化誘導作用が明らかとなった。ACPAの標的であるシトルリン化ビメンチンは単球・マクロファージ系細胞に発現しており、ACPAがそれらに結合すると破骨細胞分化が誘導される[4]。実際にRA患者においてACPAの抗体価が低骨密度や骨吸収マーカー (CTX-1) の値と有意に相関することも報告されている[5]。②RA関節破壊に伴う活動性の低下は骨への力学負荷減少により骨細胞などからのRANKL発現を促進する[6]。③加齢に伴うエストロゲン欠乏は骨芽細胞からのRANKLの産生を促進する。④RAに治療に用いられるステロイドはカルシウム (Ca) の再吸収を抑制する[7]。

骨形成に関してはTNF- α やステロイドは骨形成シグナルであるWntシグナルを抑制することで骨形成を抑制する[8]。また、TNF- α はWntシグナルの抑制因子であるdickkopf-1 (Dkk-1)を誘導し、RA患者では血中のDkk-1濃度が健常者と比較して高値であることが報告されている[9]。その結果、RA患者においては炎症や不動によるRANKL誘導と破骨細胞活性化に伴う皮質骨内側からの骨吸収の亢進、ステロイド・炎症・不動による骨形成 (骨膜付加等)の抑制により菲薄化・多孔化した皮質骨構造を呈する[10] (図2)。



Aeberli D et al. Arthritis Res Ther. 2013より引用改変

3. RAにおける骨粗鬆症治療について

【ビタミンDとカルシウム】

通常経口摂取したCaは約30-40%しか体内に吸収されず、Caの再吸収と骨石灰化を促進するビタミンDの充足は骨粗鬆症治療において必須と考えられる。実際にステロイドにより腸管からのCa再吸収が抑制されることや[11]、約68.1%のRA患者の血中ビタミンD[25(OH)D]濃度が基準値 (20ng/ml) 以下であったこと[12]が示されている。2016年に

改訂されたアメリカリウマチ学会のステロイド性骨粗鬆症（glucocorticoid-induced osteoporosis：GIO）ガイドラインでは、1日 1000-1200mg の Ca と 600-800IU のビタミン D の摂取が推奨されている。近年本邦から、活性型ビタミン D であるエルデカルシトール（0.75 μ g）はアルファカルシドール（1.0 μ g）と比較して有意に骨吸収マーカーを抑制し、腰椎骨密度を増加させ、大腿骨近位部骨密度を維持することが報告された[13]。一方ステロイドは尿中への Ca 排泄を促進することより、過剰なビタミン D や Ca の補充は高 Ca 尿症による腎機能障害や尿路結石等を惹起する可能性にも留意する必要がある。

【骨吸収抑制剤】

RA 患者における骨粗鬆症治療効果のエビデンスがあるものにはビスフォスフォネート（Bisphosphonate: BP）製剤がある。閉経後 RA 患者においてビタミン D と Ca へのアレンドロネートの併用は、アレンドロネート非併用より有意に腰椎・大腿骨骨密度を上昇させた[14]。また、アレンドロネート以外の BP 製剤やホルモン補充療法などの骨吸収抑制剤もビタミン D と Ca との併用での有効性が報告されている[15]。ここで注意すべきはこれらの臨床試験は全てビタミン D と Ca の併用下（もしくは充足例）で行われた点である。また RA 患者では上記の理由により骨吸収が亢進しており、BP 製剤投与後も骨吸収抑制が不十分な場合がある。筆者らの検討では RA 患者においてアレンドロネート・リセドロネートからのミノドロネートへの切り替えにより、継続群と比較して有意な骨吸収マーカーの低下と骨密度の増加を示した[16]。

デノスマブは RANKL に対するヒト型 IgG2 モノクローナル抗体製剤であり、破骨細胞の分化や活性化を抑制する。骨組織中のハイドロキシアパタイトとの親和性が高い BP 製剤と異なり、血流の乏しい皮質骨にも広範に作用し、かつ幼弱な破骨細胞にも作用する点が特徴である[17]。筆者らは BP 内服 RA 患者において BP 継続群と比較してデノスマブ変更群において骨吸収マーカーは有意に低下し、腰椎・大腿骨近位部の骨密度が増加したことを報告するなど[18]、BP 治療後においてもその有用性が示されている。またデノスマブは本邦における臨床試験より、“RA に伴う骨びらんの進行抑制”での保険適応が追加された[19]。筆者らも BP 製剤からのデノスマブへの切り替えにより、BP 継続群や TPTD 連日製剤への切り替え群より 12 か月後の関節破壊進行が有意に抑制されることを報告した[20]。

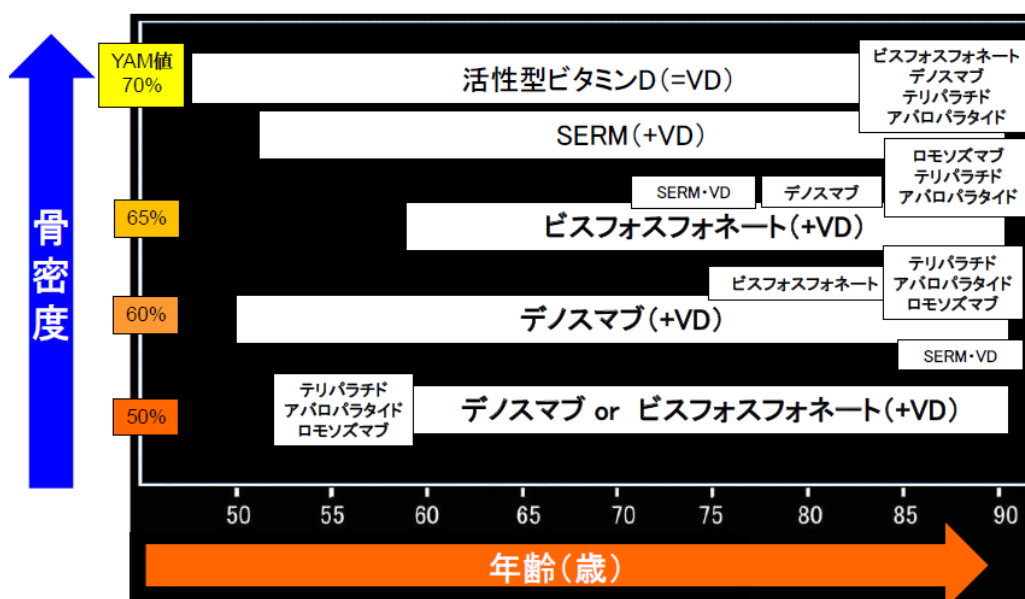
【骨形成促進剤】

テリパラチド（Teriparatide: TPTD）製剤はヒト副甲状腺ホルモン間歇皮下注射製剤である。前駆骨芽細胞膜上の PTH 受容体に結合することで骨芽細胞への分化を促進し、未石灰化 I 型コラーゲンである類骨の産生を促進させ、骨量を増加させる。TPTD 連日製剤は GIO 患者に対してアレンドロネートより有意に腰椎・大腿骨骨密度を上昇させ、椎体骨折率を低下させた[21]。また筆者らは TPTD 連日製剤が RA 患者において閉経後骨粗鬆症患者と比較して同等以上の骨密度増加・骨折抑制効果を示したことや[22]、RA 患者において BP

製剤から TPTD 連日製剤への切り替えが腰椎・大腿骨近位部の骨密度や Trabecular bone score を有意に改善したことを示した[18]。またテリパラチド週 1 回製剤に関しては、GIO 患者に対してアレンドロネートとほぼ同等の腰椎骨密度増加効果や椎体・非椎体骨折抑制効果が示された[23]。一方で副甲状腺ホルモン関連蛋白 (Parathyroid hormone-related Peptide; PTH-rP) 製剤であるアバロパラタイドは RA 患者や GIO 患者に関するエビデンスは未だ明らかとなっていない。抗スクレロシン抗体であるロモソズマブに関しては傾向スコアマッチングによる少数例の解析ではあるが、ステロイド内服中の RA 患者においてデノスマブと同等かそれ以上の腰椎・大腿骨頸部の骨密度増加効果が報告されており[24]、今後の更なるエビデンスの蓄積が期待される。

4. 治療目標と逐次治療について

原則的には骨折既往や大腿骨近位部骨折の家族歴などの骨折リスクを考慮した上で、骨密度の young adult mean (YAM) 値 70%を早期に達成・維持可能な薬剤を選択する。また重症骨粗鬆症においてはまず骨形成促進剤により骨組織の土台を構築した後に、骨吸収抑制剤による逐次治療を行うことが長期的な骨折抑制や骨密度増加に有利であるという “Anabolic first” という概念がある[25]。一方骨粗鬆症治療薬の効果が不十分と判断された場合、以下の 3 つの治療変更が推奨されている[26]。①弱い骨吸収抑制剤からより強い骨吸収抑制剤への変更 ②強い骨吸収抑制剤から骨形成促進剤への変更 ③内服薬から注射薬への変更 である。以上の概念を踏まえ、骨密度・年齢を考慮した骨粗鬆症治療薬の選択と逐次治療の私見を示す (図 3)。



BP 製剤については骨代謝回転を抑制するため、大腿骨非定型骨折や顎骨壊死等に留意しながら骨折リスクに応じて最長 5-10 年程度の投与期間に止めるとする “Drug holiday” という概念がある[27]。BP 製剤での YAM 値 70%が達成困難な場合、デノスマブ等作用機序の異なる骨吸収抑制剤への変更による骨密度の増加が報告されているが[18]、過剰な骨代謝の抑制には注意が必要である。一方 BP 製剤からテリパラチド[18]やロモソズマブ[28]等の骨形成促進剤への変更は、前治療のない場合と比較して骨密度増加効果は劣るものの、一定の治療効果が報告されている。

5. おわりに

RA に伴う骨粗鬆症ではビタミン D や Ca の不足、内服ステロイド、疾患活動性や身体機能低下などが大きな病因となると考えられる。治療としては、①適切にビタミン D や Ca を充足すること ②内服ステロイドを可及的に回避・減量すること ③RA 疾患活動性をタイトコントロールすること ④関節破壊進行を抑制し、運動能力を維持すること などが重要となる。治療導入時は BP 製剤が中心となると考えられるが、長期的視点に立った、骨代謝状態に応じた逐次治療の選択が今後益々重要となると考えられる。

文献

- [1] Xue AL, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*.96(36):e6983,2017.
- [2] 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. *Osteoporos Int*.26(3):961-8,2015.
- [3] Braun T, et al. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*.13(4):235,2011.
- [4] Harre U, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*.122(5):1791-802,2012.
- [5] Kocijan R, et al. ACPA and bone loss in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*.15(10):366,2013.
- [6] Komori T. Functions of the osteocyte network in the regulation of bone mass. *Cell Tissue Res*.352(2):191-8,2013.
- [7] Tanaka Y, et al. Analysis of bone metabolism during early stage and clinical benefits of early intervention with alendronate in patients with systemic rheumatic diseases treated with high-dose glucocorticoid: Early Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Japan (EDITOR-J) study. *J Bone Miner Metab*.34(6):646-54,2016.
- [8] Almeida M, et al. Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *J Biol*

- Chem.286(52):44326-35,2011.
- [9] Terpos E, et al. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*29(6):921-5,2011.
 - [10] Aeberli D, et al. Cortical remodeling during menopause, rheumatoid arthritis, glucocorticoid and bisphosphonate therapy. *Arthritis Res Ther.*15(2):208,2013.
 - [11] Devogelaer JP, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.*17(1):8-19,2006.
 - [12] Gopinath K, et al. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.*14(4):332-9,2011.
 - [13] Matsumoto T, et al. Eldecalcitol is superior to alfacalcidol in maintaining bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis patients (e-GLORIA). *J Bone Miner Metab.*38(4):522-32,2020.
 - [14] Lems WF, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.*17(5):716-23,2006.
 - [15] Haugeberg G, et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.*61(12):1085-9,2002.
 - [16] Ebina K, et al. Effects of switching weekly alendronate or risedronate to monthly minodronate in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month prospective study. *Osteoporos Int.*27(1):351-9,2016.
 - [17] Zebaze RM, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone.*59:173-9,2014.
 - [18] Ebina K, et al. Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab.*36(4):478-87,2018.
 - [19] Takeuchi T, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis.*75(6):983-90,2016.
 - [20] Ebina K, et al. Impact of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily

- teriparatide on the progression of radiographic joint destruction in patients with biologic-naive rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.*29(7):1627-36,2018.
- [21] Saag KG, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.*60(11):3346-55,2009.
- [22] Ebina K, et al. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int.*25(12):2755-65,2014.
- [23] Tanaka I, et al. Efficacy of once-weekly teriparatide in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: the TOWER-GO study. *J Bone Miner Metab.*39(3):446-55,2021.
- [24] Kobayakawa T, et al. Comparable Efficacy of Denosumab and Romosozumab in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Glucocorticoid Administration. *Mod Rheumatol.*2022.
- [25] Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med.*285(4):381-94,2019.
- [26] Diez-Perez A, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.*23(12):2769-74,2012.
- [27] Black DM, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med.*366(22):2051-3,2012.
- [28] Ebina K, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*33(8):1807-13,2022.