



| | |
|------------------------|---|
| Title | 進行期慢性腎臓病を伴う骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート製剤の低用量高頻度投与と高用量低頻度投与の治療効果および安全性の比較検討 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 藤田, 諒 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第14503号 |
| Issue Date | 2021-03-25 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/81522 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Note | 配架番号 : 2624 |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Ryo_Fujita_abstract.pdf (論文内容の要旨) |



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 藤田 諒

学位論文題名

進行期慢性腎臓病を伴う骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート製剤の低用量高頻度投与と高用量低頻度投与の治療効果および安全性の比較検討

(Comparison of the efficacy and renal safety of bisphosphonate between low-dose/high-frequency and high-dose/low-frequency regimens in a late-stage chronic kidney disease)

【背景と目的】慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD) は慢性に経過するすべての腎臓病を指し、本邦でも患者数は 1330 万人にもものぼる。また、原発性骨粗鬆症も本邦では現在 1280 万人が罹患していると推定されている。共に高齢者のコモンディージーズであり、CKD と骨粗鬆症を合併した患者は相当数存在するものと考えられている。CKD 自体も続発性骨粗鬆症のリスク因子とされており、病期 (stage) が進行すると骨質劣化により骨密度から想定されるよりも骨質劣化により骨折率が増加することから、CKD stage 1-3 までは骨粗鬆症治療方針が確立している。しかし易骨折性をもっとも問題となる late-stage CKD (stage 4 and 5) については、骨粗鬆症治療法が確立していない。その理由の一つは、late-stage CKD 患者に対する骨粗鬆症治療薬の臨床試験が倫理面、安全面から行われていないためである。これはほとんどの骨粗鬆症治療薬が腎排泄・代謝であり、進行期 CKD 患者では薬剤の蓄積による効果の増強や腎毒性などの懸念があるためである。原発性骨粗鬆症の第一選択薬である Bisphosphonate (BP) 製剤も腎排泄により代謝される薬剤であり、臨床試験が行われておらず安全性と効果の検証が確立していないという理由から late-stage CKD 患者に対しては慎重投与あるいは禁忌となっている。BP 製剤には、総投与量は同じだが一回投与量が少なく投与頻度が多い daily, weekly 製剤 (Low dose/High frequency: LDHF 製剤) と、一回投与量が多いが投与頻度が少ない monthly, yearly 製剤 (High dose/Low frequency: HDLF 製剤) がある。これらは腎機能が正常な患者では同等の骨密度改善効果と安全性を有するとされているが、腎機能障害を伴う late-stage CKD 患者でも同等の治療効果と安全性を示すかは明らかになっていない。そこで本研究では LDHF 製剤と HDLF 製剤の 2 種類の BP 投与方法が骨に与える効果と腎機能障害に及ぼす影響の違いを CKD stage 4 ラットモデルを用いて調査した。

【材料と方法】雄性 SD (Sprague Dawley) ラットを用い、8 週齢で片側 2/3 腎臓摘出を行い、10 週齢で対側の腎臓全摘を施行した段階的 5/6 腎摘出モデルを作成した。Sham 群は CKD 群と同じ週齢で Sham 手術を 2 度行った。20 週齢時の採血で腎機能の重症度を検証し、CKD 群が人における CKD stage4 相当になっていることを確認した。Sham-vehicle, Sham-LDHF, Sham-HDLF, CKD-vehicle, CKD-LDHF, CKD-HDLF の 6 群を作成し、20 週齢時より BP 製剤の一種であるアレンドロネート (ALN: alendronate) を LDHF 群は 0.05mg/kg/day, HDLF 群は 0.7mg/Kg/2 week で 10 週間投与した。30 週齢で安楽死させ血液、尿、第 5 腰椎、両大腿骨、腎臓を採取した。安楽死 10 日前と 3 日前にカルセインを用いて骨ラベリングを行った。マイクロ CT、骨密度測定、力学試験、骨形態計測、フーリエ変換赤外分光法 (FTIR) を用いて ALN の骨粗鬆症治療の有効性を検討した。また血液検査、尿検査、腎病理を用いて ALN が

腎機能障害に及ぼす影響を検討した。

【結果】CKD ラットは 20 週齢時点で血清 BUN と CRE の上昇および高 P 血症を認めたが、血清 Ca 値に変化はなかったことより CKD ステージ 4 に相当する腎機能障害を発症した。CKD ラットに 10 週間 ALN を投与すると、LDHF、HDLF のいずれの投与方法でも大腿骨遠位骨幹端、第 5 腰椎の骨密度や骨梁構造が有意に改善したが、投与方法による差は認めなかった。また、力学試験においても ALN は LDHF、HDLF のいずれの投与方法でも大腿骨遠位骨幹端の骨強度を改善したが、投与方法による差は認めなかった。骨組織形態計測では CKD ラットは Sham と比較して高骨代謝回転状態となっており、FTIR による骨質評価では骨基質の石灰化度が低下することがわかった。これに対し ALN 投与は骨代謝回転を有意に抑制し、骨基質石灰化度を回復させた。ALN による骨代謝回転抑制効果は CKD-LDHF 群よりも CKD-HDLF 群でより顕著であり、石灰化度の増加も CKD-HDLF 群でより高いという骨形態計測と矛盾しない結果となった。以上のことから CKD stage 4 ラットに対する 10 週間の ALN 投与では総投与量は同じでも HDLF 投与の方が LDHF 投与よりも有意に高骨代謝回転を抑制し、石灰化度を高める可能性が示唆された。腎機能は 30 週齢時点の採血検査で CKD-vehicle、CKD-LDHF、CKD-HDLF 群の間で BUN、CRE、P、Ca に統計学的有意差は認めなかった。また、腎病理検査で glomerulus number per area で腎機能評価を、elastica-masson 染色で薬剤性間質障害の程度を評価したが、CKD-vehicle は Sham-vehicle と比べて有意に glomerulus number per area の低下 elastica-masson 染色領域（間質障害領域）の増加を認めたが、ALN の投与による更なる腎障害の増悪はなかった。

【考察】本研究結果は、二次性副甲状腺機能亢進症（Secondary hyperparathyroidism: SHPT）により高骨代謝回転状態にある進行期 CKD 患者に対し、BP 製剤は腎機能障害を悪化させることなく有効に使用できる可能性が示唆された。また、HDLF の方が LDHF よりも有意に高骨代謝回転状態を抑制し、骨の石灰化度を回復させたことから、進行期 CKD 患者に対する ALN 投与は LDHF 投与よりも HDLF 投与の方がより効果的である可能性が示唆された。しかし、HDLF 投与による高い骨代謝回転抑制効果は“過剰な”骨代謝回転抑制（SSBT: Severe suppression of bone turnover）を惹起する可能性もあり、マイクロダメージの蓄積などによる非定型骨折リスクの増加を来す可能性があり、長期的投与には注意を有する。また、実際の CKD 患者の骨病変は高骨代謝回転ばかりでなく、無形成骨を呈する部分や、それらが混在する複雑な病態をとることが多く、本研究結果はその病態一部に対する BP 剤の治療効果を検証したにすぎないことに注意して結果を解釈する必要がある。

【結論】CKD stage 4 モデルラットに対する ALN 製剤の投与は LDHF、HDLF のいずれの投与方法でも CKD に伴う骨脆弱性を改善して、腎機能障害を認めなかった。ALN 製剤は、SHPT による高骨代謝回転状態にある進行期 CKD 患者に対して LDHF、HDLF のいずれの投与方法でも腎機能障害を来さず、骨密度増加効果、骨質改善効果を有する可能性が示唆されたが、HDLF の方が有意に骨代謝回転を抑制したことから、進行期 CKD 患者に対する ALN 製剤の投与は HDLF 製剤の方が LDHF 製剤より適している可能性がある。また CKD stage 4 を伴う骨粗鬆症患者に対する ALN 投与は LDHF、HDLF のいずれの投与方法でも薬剤性腎機能障害をきたさない可能性が示唆された。