



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_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 藤田 諒

審査担当者 主査 教授 久住 一郎
副査 准教授 平田 匠
副査 准教授 工藤 正尊

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)

慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: CKD) 罹患患者は、本邦では非常に多くなっており、その早期から骨折リスクが上昇することが明らかになっている。CKD 患者の骨脆弱性発症には骨質劣化が関与しているが、詳細についてはまた十分に解明されていない。また、進行期 CKD 患者に対して、腎排泄である既存の骨粗鬆症治療薬の有効性と安全性の検証は行われておらず、同じ骨粗鬆症治療薬でも一回投与量は少ないが投与頻度が多い Low-dose/High-frequency (LDHF) 投与と一回投与量が多いが投与頻度は少ない High-dose/Low-frequency (HDLF) 投与が同等の効果、安全性を示すかは明らかになっていない。本研究では、CKD モデルラットを用いて骨吸収抑制剤の一種であるビスホスホネート製剤の適切な投与方法の検証を血清生化学検査、尿検査、マイクロ CT、力学試験、組織評価、フーリエ変換赤外分光 (FTIR) イメージングにて行った。まず、雄性 SD ラットに対して 10 週齢までに段階的に 5/6 腎摘を行い、20 週齢の時点で、CKDstage4 (進行期) 相当となることを採血で確認した。20 週から 10 週間 LDHF 群には BP を毎日投与 (0.05mg/kg)、HDLF 群には BP 製剤を 2 週間に 1 度投与 (0.05mg/kg) した。その結果、進行期 CKD ラットに対する BP 投与は LDHF 投与、HDLF 投与ともに骨量、骨強度を増加させ、CKD による高骨代謝回転を有意に抑制した。また、HDLF 投与で LDHF 投与よりもさらに有意に骨代謝回転が抑制されていた。FTIR イメージングで、CKD ラットの骨に材質特性の劣化を認め、BP の LDHF 投与、HDLF 投与は共に石灰化度を改善させた。また、HDLF 投与は LDHF 投与よりもさらに有意に改善させていた。採血、尿、腎病理のいずれの検査でも進行期 CKD ラットに対する BP 投与による更なる腎機能増悪を LDHF、HDLF いずれの投与方法でも認めなかった。以上の結果から進行期 CKD に対する BP 投与は総投与量が同じでも LDHF 投与よりも HDLF 投与の方が骨代謝回転を有意に抑制することから、高骨代謝回転型の骨粗鬆症には適している可能性が示唆された。

審査に当たり副査の平田准教授より本研究結果は高骨代謝回転型の骨粗鬆症のみの適応と捉えているかとの質問があった。申請者は、実臨床では進行期 CKD 患者の骨生検によると高骨代謝回転型のみならず、低骨代謝回転型である無形成骨症を示すものや混合型のも

のも存在するが、本研究で用いたラットは高骨代謝回転型を示すモデルとして確立しているものなので、進行期 CKD の中でも高骨代謝回転型の骨粗鬆症にのみ適応されると回答した。また、本研究で腎機能増悪が生じなかったのは皮下投与による可能性はあるかとの質問があった。申請者は本研究では投与方法が経静脈投与ではないので、皮下投与の方が緩徐に吸収されることから、進行期 CKD に対する BP 製剤の経静脈投与で腎機能が増悪するかは今後の検討課題であると述べた。次いで副査の工藤准教授より本研究では骨代謝マーカーの測定を行わなかったのかと質問があった。申請者は、本研究では骨組織の形態計測を行って直接的に骨の動的パラメータを計測しているため、間接的に血清生化学検査を行うよりも、より骨代謝回転を正確に評価し得るため行っていないこと。そもそも実臨床でも CKDstage3 以上では採血における骨代謝マーカーと骨生検による骨代謝回転が一致しないと回答した。さらに、なぜ雄のラットを選択したのかとの質問もあった。申請者は本研究ではなるべく進行期 CKD に伴う骨粗鬆症の要素のみで骨の観察をしたかった為、閉経後骨粗鬆症の要素も含む雌ではなく雄を選択して評価したと回答した。主査の久住教授からは本研究は今後臨床試験などを検討しているのかと質問があった。申請者は実際に本研究のみでは人では倫理的に難しい、まずはヒトと同じく骨がリモデリングをする大動物で評価を行う必要があると回答した。

この論文は、骨代謝に携わる研究者のみならず、骨粗鬆症診療を行う整形外科医などの臨床医においても高く評価され、今後の CKD を合併する骨粗鬆症患者に対する適したビスホスホネート製剤投与の一助となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。