



Title	慢性腎臓病による骨質異常と骨粗鬆症治療薬による治療効果および安全性に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	太田, 昌博
Description	配架番号 : 2365
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12986号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70261
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiro_Ohta_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 太田 昌博

学 位 論 文 題 名

慢性腎臓病による骨質異常と骨粗鬆症治療薬による治療効果および安全性に関する研究
(Studies on the bone quality abnormality and the safety and efficacy of osteoporosis
medications in chronic kidney disease)

【背景と目的】腎臓は、生体のミネラルバランスの維持に重要な臓器である。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、早期から骨代謝異常を合併する (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD)。CKD 罹患患者は、本邦では約 1,330 万人 (20 歳以上の成人の 8 人に 1 人) と非常に多く、早期から骨折リスクが上昇することを考えると CKD-MBD を原因とする続発性骨粗鬆症患者は相当数いると推定されている。CKD 患者では骨密度の低下から予測される以上に骨折リスクが高い。そのため、CKD 患者の骨脆弱性発症には骨質劣化が関与していると考えられている。しかしながら、CKD-MBD によって、骨の材質、すなわち骨の分子、構造体、組織の各々の階層レベルにどのような変化が生じ、骨の強度特性にどのような影響が生じるのかはまだ十分に解明されていない。また、実臨床における問題点のひとつに、骨脆弱性が顕著となる進行期 CKD 患者については、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が行われておらず、慎重投与あるいは禁忌となっていることがある。そこで本研究では、CKD モデルラットを用いて CKD による骨質異常の詳細を明らかにするとともに、進行期 CKD に対する骨粗鬆症治療薬の有効性および安全性の検証を行った。

【材料と方法】

実験 1. 8 週齢の雄性 SD ラットを用いた。8 週齢で左 2/3 腎摘し、10 週齢で右腎全摘して 5/6 腎摘とした後、14 週間通常の動物用飼料にて飼育した。24 週齢時点で採血を行い、CKD の重症度を検証した (CKD 群)。偽手術のみ行った健常ラット群 (Sham 群) を設けた。

実験 2. 実験 1 で作製した CKD モデルラットを無作為に 3 群に分け、溶媒のみ (Vehicle 群)、alendronate 50 μ g/kg/day sc (ALN 群)、teriparatide 40 μ g/kg/day sc (TPD 群) を 4 週間連日投与した。偽手術のみ行ったラット群 (Sham 群) は引き続き健常コントロール群として用いた。血清学的検査、マイクロ CT、力学試験、組織学的評価、フーリエ変換赤外分光 (FTIR) イメージングを行い、CKD による骨質異常の詳細と、骨粗鬆症治療薬による治療効果と安全性を検討した。

【結果】実験 1. 24 週齢時点の採血で、Sham 群と比較し CKD 群は BUN と CRE の上昇と高リン血症を認め、血清 Ca 値に変化はなかった。また、リン利尿ホルモンである FGF-23 と i-PTH は上昇した。以上よりモデル動物は、二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) をともなった高骨代謝回転型の CKD ステージ 4 に相当すると考えられた。

実験 2.4 週間の投薬により、ALN 群では血清 Ca 値が低下するとともに、血清 IP 値は Sham 群と同程度まで低下し、高 IP 血症が是正した。また、FGF-23 と i-PTH は増加傾向を示した。TPD 群では血清 Ca, IP 値ともに有意な変化は生じず、高 IP 血症は横ばいで経過した。高 IP 血症にもかかわらずリン利尿ホルモンである FGF-23 と i-PTH は減少傾向を示した。マイクロ CT では Vehicle 群の骨密度に変化はなく、Sham 群と比較してむしろ骨体積量が増加したが、これは SHPT による石灰化度の低い新生骨の形成を反映していると考えられた。ALN 群では骨量のみ有意に増加し、他の骨微細構造は改善傾向を示すにとどまった。TPD 群では骨量・骨微細構造ともに有意な改善効果が得られた。力学試験では Vehicle 群で材質力学特性の劣化を生じており、TPD 群で骨強度改善効果を認めた。ALN 群は改善傾向を示したが統計学的に有意な変化はえられなかった。組織学的には Vehicle 群は SHPT を反映した高骨代謝回転を呈していた。ALN 群は骨代謝回転を有意に抑制し、TPD 群では SHPT 条件下でもさらに骨形成パラメータを上昇させて有意な骨量の増加を示した。FTIR では Vehicle 群で炭酸塩含有率が低下し、代謝性アシドーシスを反映した結果と考えられた。ALN 群で炭酸塩含有率が回復し、アシドーシスの改善が示唆された。また、TPD 群は海綿骨の石灰化度を上昇させた。

【考察】CKD による骨質劣化は主に代謝性アシドーシスや高骨代謝回転の結果もたらされると推測された。ALN は高骨代謝回転を抑えるだけでなく高リン血症や代謝性アシドーシスも改善したことから、BP 製剤は CKD ステージ 4 に対しても安全かつ効果的に使用できる可能性が示唆された。TPD は SHPT の存在下でもアナボリックに作用し、著明な骨量増加や石灰化度、微細構造の改善をもたらした。TPD 投与による高リン血症の悪化はなかったが、リン利尿ホルモンを低下させたことから、進行期 CKD に対する使用はより慎重かつ注意深くなるべきと考えられた。

限界点として、本研究で得られた知見は、SHPT による高骨代謝回転亢進を伴う CKD-MBD を病態とする患者に適用できるが、無形成骨症や骨軟化症を呈する患者には適応できないことに注意する必要がある。また、CKD-MBD では血管石灰化の予防や治療も重要であり、BP 製剤や TPD 製剤などの骨粗鬆症治療薬がどのような影響をおよぼすかは非常に興味深いところであり、今後の課題の一つである。

【結論】本研究では、CKD による骨脆弱性発症のメカニズムのひとつとして炭酸塩含有率低下や高骨代謝回転などの骨質異常が関与することを明らかにした。代表的な骨吸収抑制剤である BP 製剤は、SHPT による高骨代謝回転状態にある進行期 CKD 患者に対しても、安全かつ有効に使用できる可能性が示唆された。骨形成促進剤である TPD の間欠的投与は、SHPT による高骨代謝回転状態にある進行期 CKD 患者においても、さらに骨形成優位に骨代謝回転を亢進させ、著明な骨量増加と骨微細構造の改善、石灰化度の増加をもたらすことを明らかにした。しかしながら、TPD の投与で高リン血症を助長する懸念が払拭されていないことから進行期 CKD 患者に対する投与は慎重になるべきと考えられた。