

デノスマブによる血管および腎保護効果とその機序の解明

大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学

宮岡 大知

1.緒言

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease : CKD）の発症・進展には加齢に伴う腎機能低下や、生活習慣病が深く関わっており、CKD の進展を抑制するエビデンスから、血圧・尿酸・脂質・血糖などの集学的治療が推奨されている。代表的な薬剤介入による eGFR の経時的推移を検討した研究としては、降圧薬である ARB、尿酸降下薬、脂質降下薬であるスタチン、経口血糖降下薬である SGLT2 阻害薬において、プラセボ群と比較して eGFR を有意に保持または改善したことが示されている。

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder : CKD-MBD）も CKD 早期から出現し、CKD 集学的治療の主要なターゲットのひとつとして認識されている。エビデンスに基づく *CKD 診療ガイドライン 2018* においては、死亡を減らすエビデンスから高リン（Pi）血症に対する介入が、また骨折リスクを減らすエビデンスから骨粗鬆症に対する介入が推奨されているが、MBD に関する介入が CKD の発症・進展を抑制する明確なエビデンスは示されていない。

今回着目したデノスマブ（Dmb）は、RANKL に対するヒト型モノクローナル抗体製剤であり、*生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド（2019 年版）* において、低 Ca 血症に注意は必要だが CKD 合併骨粗鬆症患者でも慎重投与ながら使用可能とされている。また、オステオプロテジェリン（OPG）／RANK／RANKL 系は骨代謝と血管石灰化の両者に影響し、*In vivo* の検討において、RANKL 阻害により骨量低下だけでなく動脈石灰化も有意に抑制されたことが多数報告されている。本研究では、骨粗鬆症患者における、Dmb 60 mg/6 ヶ月投与による腎保護効果と、その機序における骨代謝の関与を明らかにすることを目的とした。

2.方法

研究デザインは過去起点コホートで、2013 年 11 月から 2016 年 9 月までの間に当院で炭酸カルシウム 1,525 mg/天然型ビタミン D₃ 内服下で Dmb 60 mg/6 ヶ月投与を開始した骨粗鬆症患者 73 例を対象とした。重篤な腎機能障害を有する症例（eGFR_{cys} < 30 mL/min/1.73m²）、尿蛋白定性検査が陽性であった症例、代謝性骨疾患症例、内分泌疾患を有する症例、関節リ

ウマチ症例は除外した。主要評価項目に、糸球体濾過量の指標として血清シスタチン C から算出した eGFR (eGFRcys) を用い、24 ヶ月間追跡した。また、副次評価項目に、骨代謝関連血清パラメータ (Ca、Pi、Ca-Pi 積、wPTH、1,25(OH)₂D、BAP、TRACP-5b) を用い、Dmb 初回投与後 6 ヶ月間の経時的変化を観察した。CKD は、eGFRcys < 60 mL/min/1.73m² と定義し、non-CKD 患者に限定した統計解析では、eGFRcys < 60 mL/min/1.73m² の症例は除外した。Dmb 初回投与後の臨床パラメータ値の経時的低下または上昇面積は、area above or under the curve with respect to decrease or increase (AAC_d or AUC_i) と定義し、台形公式を用いて近似計算した。

3.結果

患者背景は、女性 64 名、平均年齢 67.5 歳、eGFRcys 76.1 ± 20.3 mL/min/1.73m²、補正 Ca (cCa) 濃度 9.41 ± 0.3 mg/dL、血清 Pi 濃度 3.7 ± 0.4 mg/dL、cCa-Pi 積 34.7 ± 4.1 (mg/dL)²、血清 wPTH 濃度中央値 22.4 pg/mL、血清 1,25(OH)₂D 濃度中央値 65.0 pg/mL、血清 BAP 濃度中央値 11.4 μg/L、血清 TRACP-5b 濃度中央値 360 mU/dL であった。平均の骨密度は腰椎では骨粗鬆症レベル (T-score -2.93)、大腿骨頸部では骨量低下レベル (T-score -2.41) であった。

73 例中、転居 : 3 例、長期入院手術 : 5 例、死亡 : 2 例と 10 例が脱落し、63 例が 24 ヶ月の治療を完遂した。フォロー期間中、血圧・尿酸・脂質・血糖は良好にコントロールされていた。

Dmb 初回投与後、血清 Pi および TRACP5b 濃度は Dmb 初回投与 3 日後より有意に低下し、6 ヶ月後もベースラインより有意に低下していた。補正 Ca 濃度は、投与 1 日後より有意に 7 日後に最も低下し、その後上昇に転じた。血清 wPTH は、Ca の低下に伴って 3 日後より有意に 7 日後に最も上昇し、その後低下に転じた。Ca-Pi 積は、投与 1 日後より有意に低下、3 日後に最も低下し、6 ヶ月後もベースラインより有意に低下した。

Dmb 初回投与後 6 ヶ月間での血清 Pi の低下面積 (AAC_d Pi 0-6m) を従属変数とした重回帰分析において、Dmb 初回投与後 6 ヶ月間での血清 TRACP-5b の低下面積 (AAC_d TRACP-5b 0-6m) が独立した正の関連因子 (β=0.241、P=0.049) であった。また、従属変数を Dmb 初回投与後 6 ヶ月間での Ca-Pi 積の低下面積 (AAC_d cCa-Pi product 0-6m) に代えても同様の結果であった。

Dmb 投与後 24 ヶ月間で eGFRcys は +2.75 ± 1.2 mL/min/1.73m² と有意に増加し、その増加量 (ΔeGFRcys 0-24month) を従属変数とした重回帰分析において、AAC_d Pi 0-6m と AAC_d cCa-Pi product 0-6m が、年齢、性別、BMI、降圧薬の使用、血清アルブミン値、eGFRcys で調整後もそれぞれ独立した正の関連因子 (β=0.321、P=0.014 および β=0.300、P=0.022) であった。AAC_d Pi 0-6m と AAC_d cCa-Pi product 0-6m の両者をモデルに加えると、ともに有意差が消失し、また Dmb 初回投与後 6 ヶ月間での cCa の低下面積 (AAC_d cCa 0-6m) は ΔeGFRcys

0-24month とは相関を認めなかったことから、血清 Pi 濃度の低下と eGFRcys の改善との関連が示唆された。さらに、eGFRcys の有意な増加および、その増加量と AAC_d Pi 0-6m との独立した正の関連は、non-CKD 患者に限っても保たれていた。

4.考察

これまでに当教室では、骨粗鬆症患者に対するビスホスホネート (BIS) 投与が、動脈壁肥厚度および硬化度の進展を抑制すること¹⁾、閉経後女性において、血清 BAP 濃度高値が尿中アルブミン排泄量の有意な独立した説明因子であること²⁾を報告し、骨粗鬆症を含む MBD が動脈硬化や血管の集積した臓器である腎の機能障害に関与することを明らかにしてきた。また、骨吸収抑制薬による腎保護作用の既報として、閉経後骨粗鬆症患者に対する選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 投与により、eGFRcr の年率低下が有意に減少したこと³⁾が報告されているが、その機序は依然不明であった。一方、CKD-MBD の中で、血清 Pi 濃度は特に主要な血管障害因子であり、血清 Pi 濃度高値は CKD 進展に関連することはよく知られている⁴⁾。また、血清 Pi 濃度は、小腸からのリン吸収、腎からの尿中リン排泄、そして骨吸収に伴う骨からのリン放出によって規定され、BIS⁵⁾や Dmb⁶⁾などの骨吸収抑制薬投与により血清 Pi 濃度は低下する。これらの知見も併せて、本研究結果から、リンの供給源である骨からのリン放出を抑えること、つまり骨吸収抑制薬投与により血清リン濃度を低下させ、腎及び血管保護効果をもたらす機序が想定された。

non-CKD 患者に限った本研究と同様に、心血管疾患 (Cardiovascular Disease : CVD) 既往や CKD のない一般健常者においても正常範囲内の軽度の血清リン濃度上昇が CVD のリスクと関連していたこと⁷⁾や、収縮期心不全既往のある外来患者で、血清リン濃度の上昇が心不全による入院を予測したこと⁸⁾が報告されている。これら正常範囲内の軽度の血清リン濃度上昇と CVD との関連に対する機序は、リンが血管平滑筋を骨芽細胞や軟骨細胞に形質転換させて中膜の石灰化を招く古典的な実験結果⁹⁾では説明できない。リンが血管平滑筋細胞ではなく内皮細胞において酸化ストレスの増大と NO 産生の低下を招き、血管拡張反応が低下するという報告¹⁰⁾があり、中膜の石灰化が観察されない集団におけるリンによる動脈硬化の機序のひとつとして想定されている。血管の集積した臓器である腎においても同様の機序が想定され、本研究で示された可逆的な糸球体濾過量の改善を説明し得るかもしれない。

Dmb が腎機能に及ぼす影響について、臨床研究ではまだ一定の見解は得られていないが、骨からのリン放出による腎臓への負荷が大きいことが想定される CKD 合併骨粗鬆症患者においても、本研究と同様に腎機能低下を抑制する結果が得られることが期待され、今後の更なる研究課題と考えられた。

5.結語

腎機能正常骨粗鬆症患者に対する Dmb 投与は、骨吸収抑制に伴う骨からのリン放出軽減により糸球体濾過量を改善することを報告した¹¹⁾。我々の検討から、骨吸収の亢進した骨粗鬆症患者に対する骨吸収抑制薬による早期介入は、腎保護の面からも臨床的意義があることが示された。また、腎機能改善の機序として血清 Pi 濃度低下の関与を明らかにし、骨代謝の観点から CKD 診療に対する新たなエビデンスを示した。

6.文献

- 1) Okamoto K, Inaba M, Furumitsu Y, et al. Beneficial effect of risedronate on arterial thickening and stiffening with a reciprocal relationship to its effect on bone mass in female osteoporosis patients: a longitudinal study. *Life Sci.* 2010;87(23-26):686-91.
- 2) Ozaki E, Yamada S, Kuriyama N, et al. Association of BAP with urinary albumin excretion in postmenopausal, but not premenopausal, non-CKD Japanese women. *Sci Rep.* 2018;8(1):82.
- 3) Melamed ML, Blackwell T, Neugarten J, et al. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney Int.* 2011;79(2):241-9.
- 4) Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of Disorders in Mineral Metabolism with Progression of Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:825-31.
- 5) Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone.* 2012;50(5):1130-4.
- 6) Chen CL, Chen NC, Liang HL, et al. Effects of Denosumab and Calcitriol on Severe Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients With Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2784-92.
- 7) Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):879-885.
- 8) Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C, et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2012;42(6):649-656.
- 9) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):E10-17.
- 10) Takeda E, Taketani Y, Nashiki K, et al. A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. *Adv Enzyme Regul* 2006;46:154-161.
- 11) Miyaoka D, Inaba M, Imanishi Y, et al. Denosumab improves glomerular filtration rate in osteoporotic patients with normal kidney function by lowering serum phosphorus. *J Bone Miner Res.* 2019; 34(11):2028-35.