

新規骨微細構造評価法による腎移植後骨量変化の検討

浅田陽平・中山将吾・吉野寧維・平塚いづみ
四馬田恵・伊藤泰平¹・佐々木ひと美³・長谷川みどり²
日下 守³・白木良一³・剣持 敬¹・外山 宏⁴
鈴木敦詞

(藤田医科大学医学部・内分泌・代謝内科学教室)

(¹藤田医科大学医学部・移植・再生医学教室)

(²藤田医科大学医学部・腎臓内科学教室)

(³藤田医科大学医学部・腎泌尿器外科学教室)

(⁴藤田医科大学医学部・放射線医学教室)

1. 緒 言

腎移植患者では慢性腎不全に伴う骨ミネラル異常 (CKD-MBD), さらに移植後の糖質コルチコイド (GC) を含む免疫抑制療法の影響により急速な骨密度の低下をきたし, 特に移植後1年間の骨折リスクが高いことが知られている¹。ビスホスホネート (BP) 薬はグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 (GIOP) 治療の第一選択薬であるが, 急性尿細管壊死など腎障害への懸念があり, 特に糸球体濾過量 (GFR) が低下した症例では禁忌または慎重投与とされる。ヒト型抗 Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) 抗体であるデノスマブは骨吸収を強力に抑制し原発性骨粗鬆症患者において骨密度 (BMD) を増加させることが知られており, 近年では腎障害を有する患者でも有意に BMD を増加させ, 安全に使用できると報告されている³。骨粗鬆症の臨床診断では二重エネルギー X 線吸収測定法 (dual-energy X-ray absorptiometry; DXA) による骨密度 (bone mineral density; BMD) の測定が診断基準の根幹をなしている。しかし, BMD のみでは骨強度の評価は十分とは言えず, BMD が骨粗鬆症のカットオフ値より高い値を示す症例の中にも無視できない比率で脆弱性骨折が発生する⁴。海綿骨スコア (trabecular bone score; TBS) は, 腰椎 DXA 画像を解析し海綿骨微細構造と関連する指標を求めた新しい解析法である。TBS は DXA 画像における各画素の濃度変動を表すテクスチャー指標であり, 摘出骨のマイクロ CT などを用いた検討において海綿骨骨梁構造の指標と有意な相関を示す⁵。TBS は BMD とは独

立して骨折リスクを予測すると報告されており⁶, 骨粗鬆症による骨折リスクの評価において BMD を補足する役割が期待される。しかしながら現在までの検討は白人女性と対象としたものが主体であり日本人での検討は十分に行われていない。本研究では, 日本人腎移植患者におけるデノスマブ投与後1年間の BMD および TBS を評価し, これらの患者における TBS の臨床的有用性を検討した。

2. 対象と方法

2014年から2016年に藤田医科大学病院にて腎単独移植もしくは腎同時移植を施行された患者38例を対象とした。30例に対し腎移植時の BMD に関わらず腎移植後より1年間, 6か月毎にデノスマブ投与を行った (Dmab 群)。GIOP ガイドラインの介入基準を満たさず, デノスマブによる治療開始に同意を得られなかった8例については骨粗鬆症治療を行わなかった (control 群)。BMD 測定および採血検査を腎移植直後, 移植後6か月および12か月で施行した。DXA 装置は Hologic 社の Discovery A (Bedford, MA, USA) を使用し, 第1~第4腰椎の BMD (LBMD) と大腿骨近位部の BMD (FBMD) を評価した。TBS は DXA スキャンデータを専用の解析ソフト (TBS iNsight[®] software ver.3.0, Medimaps, Geneva, Switzerland) を用い第1~第4腰椎について算出した。一般生化学検査に加えて, 副甲状腺ホルモン (iPTH), 線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23), 血清 25-ヒドロキシビタミン D (25-OHD), 骨代謝マーカーとして骨型アルカリフォ

スファターゼ (BAP), オステオカルシン (OC), 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP 5b) を測定した。2 群間の比較には one-way repeated measures ANOVA による分析後 Tukey-Kramer 法を用い, 2 群間の相関関係の検討にはピアソンの相関係数を用い, $p < 0.05$ を統計学的有意とした。尚, 本研究は藤田医科大学倫理委員会の承認を得ており, 患者から文書によるインフォームドコンセントを取得し施行した。

3. 結 果

本研究に参加した 38 例の患者の臨床的特徴を表 1 に示す。平均年齢は 51 歳で男性 23 例, 女性 15 例であった。原疾患は糖尿病性腎症が最も多く 19 例であった。すべての患者は観察期間を通じて免疫抑制療法として糖質コルチコイドが投与されていた。TBS, BMD, 骨代謝マーカーおよび生化学パラメーターの各測定時点における結果を表 2 に示す。LBMD および FBMD は両者ともにデノスマブ投与により腎移植後 12 か月時点で腎移植直後と比較し有意な増加を認め ($p < 0.05$)。Control 群では LBMD において有意な減少

表 1 臨床的特徴

症例数	38
年齢(歳)	51±21
性別(男/女)	23/15
原疾患	
糖尿病性腎症	19
IgA腎症	8
多発性嚢胞腎	3
慢性糸球体腎炎	1
Alport症候群	1
不明	6
糖尿病(1型/2型)	12/10
腎臓移植	
腎単独移植	27
腎同時移植	11
免疫抑制薬(投与症例数/全体症例数)	(mg/day)
グルココルチコイド(38/38)	
メチルプレドニゾロン(27/38)	8.3±3.6
プレドニゾロン(11/38)	7.3±2.5
タクロリムス水和物(37/38)	7.0±3.0
シクロスポリン(1/38)	140
ミコフェノール酸モフェチル(37/38)	1378±244
エベロリムス(1/38)	3

年齢ならびに免疫抑制薬の投与量は平均値±標準偏差で示す。

表 2 各群における TBS, BMD, 生化学検査および骨代謝マーカーの推移

		Baseline	6 months	12 months
TBS	Dmab群	1.33±0.07	1.33±0.08	1.33±0.07
	Control群	1.35±0.12	1.34±0.12	1.35±0.13
LBMD(g/cm ²)	Dmab群	0.95±0.15	0.96±0.15	0.98±0.16*#
	Control群	0.92±0.21	0.90±0.25	0.86±0.21*
FBMD(g/cm ²)	Dmab群	0.64±0.11	0.65±0.12	0.66±0.12*
	Control群	0.63±0.13	0.63±0.16	0.61±0.14
BAP(μg/L)	Dmab群	16.3±11.1	9.52±3.04*	8.72±3.08*
	Control群	12.0±3.75	13.9±5.14	13.8±3.38
TRACP 5b(mU/dL)	Dmab群	445±256	139±192*	115±151*
	Control群	444±217	311±162	351±188
iPTH(pg/mL)	Dmab群	114±57.5	118±55.2	96.2±39.2 [‡]
	Control群	95±36	71.7±28.2	73.8±23.6
OC(ng/mL)	Dmab群	23.8±20.3	10.2±6.15*	9.32±8.45*
	Control群	14.6±5.01	20.7±11.0	22.2±14.7
FGF23(pg/mL)	Dmab群	256±382	89.8±39.3*	99.1±57.5*
	Control群	113±66.7	79.4±42.8	81.8±34.8
25-OHD(ng/mL)	Dmab群	14.4±5.82	17.8±6.71*	18.2±6.20*
	Control群	14.9±5.61	22.6±5.50	20.5±7.23
Creatinine(mg/dL)	Dmab群	1.35±0.48	1.32±0.56	1.43±0.84
	Control群	1.15±0.39	1.19±0.44	1.22±0.31
Corrected Ca(mg/dL)	Dmab群	10.3±0.88	9.84±0.52*	9.74±0.65*#
	Control群	10.1±0.96	9.89±0.32	9.73±0.47
Serum Pi(mg/dL)	Dmab群	2.51±0.74	2.78±0.52	2.88±0.57*
	Control群	2.68±1.11	3.27±0.53	3.43±0.35

値は平均値±標準偏差を示す。

* $P < 0.05$: compared with the value of baseline. [‡] $P < 0.05$: compared with the value of 6 months. Dmab: denosumab, TBS: trabecular bone score, LBMD: lumbar bone mineral density, FBMD: femoral bone mineral density, BAP: bone specific alkaline phosphatase, TRACP 5b: tartrate-resistant acid phosphatase-5b, iPTH: intact parathyroid hormone, OC: osteocalcin, FGF23: fibroblast growth factor 23, 25-OHD: 25-dihydroxyvitamin D.

を認めた ($p < 0.05$) が, FBMD では有意な変化は認めなかった。一方で TBS は Dmab 群および control 群ともに有意な変化を認めなかった。BAP, TRACP 5b, OC および FGF23 は治療開始 6 か月後より有意な減少を認めた ($p < 0.05$)。血清 Cr 値に関しては観察期間中に有意な変動は認められなかった。本研究で対象とした全症例における TBS と LBMD および FBMD の相関係数 (R) はそれぞれ 0.34 ($p < 0.001$), 0.38 ($p < 0.001$) であった (図 1)。

次にデノスマブ投与後の各測定パラメーターの変化量について各 2 群間の相関を評価した (表 3)。LBMD の変化量は BAP ($R = -0.65, p < 0.001$), TRACP 5b ($R = -0.5, p < 0.01$), OC ($R = -0.52, p < 0.001$) および 25-OHD ($R = -0.34, p = 0.03$) の変化量と有意に相関しており, FBMD の変化量は BAP ($R = -0.51, p < 0.01$), OC ($R = -0.7, p < 0.001$) の変化量との有意な相関を認めた。一方で TBS の変化量は LBMD, FBMD およびその他の骨代謝マーカーの変化量のすべてに対して有意な相関を認めなかった。

4. 考 察

本研究では骨微細構造を定量的に評価する新規画像解析法 TBS の有用性について, 腎移植直後の患者のデータを用いて検討した。本研究の結果より, 腎移植後患者において BMD が骨代謝回転の変化に依存して変動する一方, TBS は少なくとも短期的には骨代謝回転の変化に依存しないことが示唆された。

腎移植後患者では移植前に比し, 急激な骨代謝の変化を認める。1 つ目は CKD-MBD による骨代謝への悪影響が移植腎により緩和されることで, 骨代謝にとっては正に作用する。しかしながら, CKD-MBD の中でも古典的な二次性副甲状腺機能亢進症を伴う高回転

型骨代謝のもの, 無形性骨 (低代謝回転型骨代謝) 状態のもの, 混合型のものと移植前の骨代謝は様々であり, 骨吸収抑制薬の効果も一定ではないことが想像される。また維持透析中で透析骨症であったものと保存期腎不全で empiric に移植を行ったものとは条件がおのずと異なる。2 つ目の変化は, ステロイド薬を始めとした免疫抑制薬の投与による負の影響である。特に移植後 1 年間は, 移植直後からの大量のグルココルチコイド投与の影響と免疫抑制薬治療の開始により, 著明な骨吸収の亢進を認める。実際に腎移植後の骨折率は維持透析中より高くなることも報告されている。骨吸収の亢進に対しては骨吸収抑制薬が有効であり, その代表的なものがビスホスホネート薬である。ビスホスホネート薬は原発性骨粗鬆症の第一選択薬の一つであるとともに, GIOP に対しては, 骨吸収抑制作用

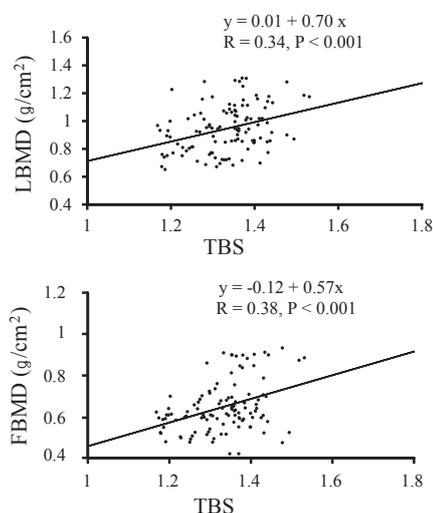


図 1 TBS と BMD の関係を示す散佈図
直線は TBS と LBMD, FBMD の回帰直線を示す。
TBS : trabecular bone score, LBMD : lumber bone mineral density, FBMD : femoral bone mineral density, R : 相関係数

表 3 TBS および BMD の変化量と各測定パラメーターの変化量の相関

	Δ TBS		Δ LBMD		Δ FBMD	
	相関係数	p 値	相関係数	p 値	相関係数	p 値
Δ LBMD	0.002	NS				
Δ FBMD	-0.07	NS	0.37	0.02		
Δ BAP	0.04	NS	-0.65	<0.001	-0.51	<0.01
Δ TRACP 5b	0.02	NS	-0.5	<0.01	-0.25	NS
Δ iPTH	-0.01	NS	-0.12	NS	0.08	NS
Δ OC	-0.04	NS	-0.52	<0.001	-0.7	<0.001
Δ FGF23	-0.01	NS	0.09	NS	0.1	NS
Δ 25-OHD	-0.16	NS	-0.34	0.03	-0.17	NS
Δ Creatinine	-0.04	NS	-0.09	NS	0.2	NS
Δ Corrected Ca	-0.01	NS	-0.03	NS	-0.21	NS
Δ Serum Pi	-0.13	NS	-0.12	NS	-0.12	NS

TBS : trabecular bone score, LBMD : lumber bone mineral density, FBMD : femoral bone mineral density, BAP : bone specific alkaline phosphatase, TRACP 5b : tartrate-resistant acid phosphatase-5b, iPTH : intact parathyroid hormone, OC : osteocalcin, FGF23 : fibroblast growth factor 23, 25-OHD : 25-dihydroxyvitamin D, NS : not significant

以外の作用による骨折予防効果を示すことが知られている¹⁰。その一方、ビスホスホネート薬は、大量投与により急性尿細管壊死を始めとした腎障害を生じることが報告されており、腎機能が低下した患者に対しては禁忌もしくは慎重投与とされている¹¹。

本研究では移植腎への負担が少なく、移植直後にしばしば認められる骨吸収の病的亢進に対して強力な拮抗作用を有する抗RANKL抗体デノスマブを治療薬として用いた¹²。デノスマブは原発性骨粗鬆症患者において10年間にわたり直線的に骨密度を増加させ、その増加率に応じて骨折抑制効果を示すことが知られている¹³が、本研究でもデノスマブは移植直後から12か月の投与によりLBMD, FBMD共に有意に上昇させた。このBMD増加は骨代謝マーカーの変化と相関しており、骨移植後患者におけるデノスマブの骨量増加効果が骨代謝回転の調節に依存することを示唆している。デノスマブ非投与のcontrol群ではLBMDの減少を認めており、移植後に認められる骨吸収亢進をデノスマブが抑制しうることを示された。その一方で、TBSはDmab群、control群共に有意な変化を認めず、また、骨代謝マーカーの変化との相関を示さなかった。TBSは骨微細構造の連続性を間接的に評価すると考えられている⁵ため、腎移植後の骨代謝回転調節への介入が短期的には骨微細構造の連続性として評価することが困難である可能性が考えられた。その一方、BMDとTBSの絶対値は治療の有無にかかわらず全体として有意な相関を示し、長期的には骨量維持と骨微細構造の維持とが協調的に骨強度に寄与することが示唆された。

腎移植患者と健常者を比べた臨床研究でNaylorらは腎移植患者においてTBSが有意に低下しており(1.365±0.129 versus 1.406±0.125, P<0.001)、TBS低値(<1.37)はBMDとは独立した骨折リスクとなることを報告している¹⁴。また、非腎移植患者でのデノスマブ治療におけるTBSの改善効果の検討がこれまで多数報告されており、McClungらの閉経後女性における検討ではデノスマブ投与は1年後のTBSを治療開始前から1.9%増加させ、Di Gregorioらは原発性骨粗鬆症患者においてデノスマブは2年間でTBSを2.8%増加させた¹⁶。さらに最近Bonaniらによってデノスマブは腎移植患者でも、1年後のTBSが1年間で3.6%増加したと報告された¹⁷。しかしながら、本研究ではTBSは腎移植患者においてデノスマブ投与の有無にかかわらず1年間変化を認めなかった。TBSは腰椎正面方向の骨密度画像二次元解析するが、慢性腎不全患者では大動脈の異所性石灰化や椎体の変形を含め腰椎DXA法でのアーチファクトが生じやすく短期間での変化がマスクされる危険がある。また、本研究では慢性腎不全を伴う1型糖尿病に対する腎同時移植患者

を数多く含むことも既報とは異なる。腎同時移植によるインスリン分泌の改善による骨へのanabolicな効果も期待される一方で、長期の罹病期間を有する糖尿病患者では血管病変、血管石灰化の増加、さらには高血糖による低骨代謝回転の助長などが想定され、移植前からの糖尿病の骨代謝への影響が本研究の結果を修飾している可能性もある。TBSはLBMD, FBMD共に高い相関を示すため、実際の骨量・骨構造を一定量評価していると考えられるが、腎移植患者でのTBS法の有用性についての最終的な評価には、さらに長い期間の観察や症例数の増加が必要と考える。

腎移植患者におけるステロイド糖尿病, GIOPなど慢性疾患に対する評価・対策は未だ十分ではなく、腎移植患者の長期予後の改善に伴い本研究を含む腎移植患者の周辺疾患へのアプローチは臨床的な意義が高くなってきている。デノスマブによるGIOP患者での骨量増加効果が報告されてきている¹⁸が、続発性骨粗鬆症での長期使用の有用性・安全性については十分に明らかではない。今後さらに長期間の影響を検討すると共に、治療の有効性を最大化する上での、治療対象ならびに投与期間についても検討を続ける必要がある。

5. 結 語

新規骨微細構造評価法TBSは腎移植直後の患者において骨代謝回転の変化には依存せず、骨吸収抑制剤による治療反応性評価法としてDXAとは異なる指標であることが示唆された。

謝 辞

本研究を進めるにあたり多大なご協力を頂いた藤田医科大学病院放射線部の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, and Quarles LD : Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 325 : 544 – 550.
- 2) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, and Nakayama H : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research : 2014 update. *J. Bone Miner. Metab.* 2014 ; 32 : 337 – 350.
- 3) Festuccia F, Jafari MT, Moioli A, Fofi C, Barberi S, Amendola S, Sciacchitano S, Punzo G, and Mené P : Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J. Nephrol.*

- 2017 ; 30 : 271 – 279.
- 4) Siris ES, Brennum SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, and Abbott TA : Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50–64 and 65 and older : Results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J. Bone Miner. Res.* 2004 ; 19 : 1215 – 1220.
 - 5) Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, and Bilezikian JP : Trabecular bone score : A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J. Bone Miner. Res.* 2014 ; 29 : 518 – 530.
 - 6) Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, and Leslie WD : Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density : The manitoba study. *J. Bone Miner. Res.* 2011 ; 26 : 2762 – 2769.
 - 7) Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, and Khwaja A : Bone disease after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016 ; 11 : 1282 – 1296.
 - 8) Canalis E and Delany AM : Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002 ; 966 : 73 – 81.
 - 9) Sidibé A, Auguste D, Desbiens LC, Fortier C, Wang YP, Jean S, Moore L, and Mac-Way F : Fracture Risk in Dialysis and Kidney Transplanted Patients : A Systematic Review. *JBMR Plus.* 2019 ; 3 : 45 – 55.
 - 10) Lems WF, and Saag K : Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis : cons. *Endocrine.* 2015 ; 49 : 628 – 634.
 - 11) West SL, Patel P, and Jamal SA : How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease. *J. Intern. Med.* 2015 ; 278 : 19 – 28.
 - 12) Dore RK : The RANKL pathway and denosumab. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2011 ; 37 : 433 – 452.
 - 13) Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannaciuoli N, Dempster DW, and Papapoulos S : 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis : results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 ; 5 : 513 – 523.
 - 14) Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsman AB, and Leslie WD : Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos. Int.* 2016 ; 27 : 1115 – 1121.
 - 15) McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, Hans D, Wang A, Zapalowski C, and Libanati C : Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2017 ; 28 : 2967 – 2973.
 - 16) Di Gregorio S, Del Rio L, Rodriguez-Tolra J, Bonel E, García M, and Winzenrieth R : Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone.* 2015 ; 75 : 138 – 143.
 - 17) Bonani M, Frey D, Graf N, and Wüthrich RP : Effect of denosumab on trabecular bone score in *de novo* kidney transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019 : [Epub ahead of print].
 - 18) Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, Tachibana S, and Shibata T : The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease : A randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2018 ; 13 : e0193846.

(2019年7月24日受理)