

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08030

研究課題名(和文) デノスマブによる心血管イベント抑制効果評価のための多施設共同研究

研究課題名(英文) Effect of osteoporosis therapy with receptor activator for NFkappa B ligand inhibitor on coronary calcifications

研究代表者

小澤 拓也(OZAWA, TAKUYA)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：70467075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：デノスマブ投与による冠動脈石灰化抑制効果の検証を行ったが、本研究は必要症例数確保困難なため研究中止となった。登録した一例は84歳男性、原発性骨粗鬆症の診断あり。ベースラインのCACスコア 477.4、Volumeスコア4.777cm²であった。アレンドロン酸投与群に割り振られ、投与期間終了後CACスコアは606.8、Volumeスコアは6.073cm²であり、投与前と比べてそれぞれ% CAC/48週は+27%、% volumeスコア/48週は+27%であった。過去の報告から冠動脈石灰化進行の自然歴は+30%前後と報告されており本結果はそれに合致していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈石灰化を認める原発性骨粗鬆症患者におけるデノスマブ投与による冠動脈石灰化抑制効果が証明されれば、冠動脈狭窄病変へ対するカテーテル治療やバイパス術の成功率の上昇が期待できるだけでなく、心血管イベントや予後を改善する可能性も示唆され、大幅な医療費節減に繋がると考えられ、その社会的意義は極めて大きいものと考えられたが、残念ながら継続困難のため試験中止となった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the effect of denosumab, a receptor activator for NF- κ B ligand (RANKL), on vascular calcifications in patients with primary osteoporosis and coronary calcification. However, this study was suspended due to difficulty in securing the required number of patients. 84-year-old male with primary osteoporosis was registered. At base line, the coronary artery calcification (CAC) score was 477.4, the volume score was 4.777cm² and the bone density of femoral bone was 0.57g/cm². This patient was assigned to receive alendronate. The bone density improved slightly to 0.582g/cm². The CAC score was 606.8 and the volume score was 6.073cm². The % CAC/48 weeks and the % volume score/48 weeks were +27% and +27%, respectively. According to past reports, the natural history of coronary artery calcification progression is reported to be around +30%, and these results were consistent with that.

研究分野：循環器内科学

キーワード：冠動脈石灰化 RANKL 骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

冠動脈石灰化は粥状硬化病変の形成過程における表現型の一つと考えられており、冠動脈石灰化が多いものは心血管イベントや心血管死の発生率が高いことが知られている。しかしながら、冠動脈石灰化進行を抑制するような治療方法は確立されていない。近年破骨細胞の形成・機能を司る RANK/RANKL システムが血管にも発現しており、骨代謝と冠動脈石灰化の関連が提唱されている。2013 年に骨粗鬆症治療薬として開発された抗 RANKL 抗体であるデノスマブが上市され、デノスマブ投与により、骨粗鬆症の改善だけでなく、冠動脈石灰化を抑制することが期待される。実際我々は 2014 年～2016 年度に施行した科学研究費助成事業「新規骨粗鬆症治療薬デノスマブによる冠動脈石灰化抑制効果の検討 (pilot study)」においてデノスマブにより冠動脈石灰化進展を抑制する可能性を示した。

2. 研究の目的

本研究は冠動脈石灰化を認める原発性骨粗鬆症患者に対し 48 週間デノスマブもしくは冠動脈石灰化進展に寄与しないと考えられているアレンドロン酸を投与することにより、治療前と治療後の冠動脈石灰化スコアを比較する非盲検化試験により、デノスマブの冠動脈石灰化抑制効果を検証する。

3. 研究の方法

対象患者を無作為にアレンドロン酸投与、もしくはデノスマブ投与に分け 48 週 ± 4 週間治療を行う。介入前後に冠動脈 CT で石灰化スコアを算出し、その変化率を検討する。

主要評価項目

0 48 週における CAC のベースラインからの変化率 (% CAC/48 週)

副次評価項目

0 48 週における DXA による骨密度 (g/cm²) の変化

0 48 週における volume スコアのベースラインからの変化率 (% volume スコア/48 週)

4. 研究成果

本研究は通常の臨床診療内で行えるよう、前提として「原発性骨粗鬆症」の診断がついているものに対し、薬の投与前後で CT を撮影することにより冠動脈石灰化スコアの変化を確認するようにデザインを行った。当科だけでも入院人数年間 1000 人程度、冠動脈 CT は年間 150 例以上撮像されており適格者はある程度見込めると考えられた。しかし計画の段階で薬投与前の冠動脈 CT は研究薬投与開始 12 週以内との条件で行っていたため、研究開始前の患者のストックが困難であった。実際登録期間が始まると以下の問題が生じた。まず一点目として骨粗鬆症と冠動脈石灰化がある症例の患者層が異なることが挙げられる。骨粗鬆症患者は基本的に女性に有病率が高いが、冠動脈疾患の有病率が高いのは男性である。そのため当科を窓口とした場合おのずと入院患者は男性が多くなり、骨密度を検査しても骨粗鬆症の定義を満たさないものが続出した。当院整形外科とも連携し症例の洗い出しを図ったが、大学病院の骨粗鬆症外来に通う患者は何か特殊な疾患がベースにある

二次性骨粗鬆症の患者が多く、いわゆる原発性骨粗鬆症患者は他院へ紹介となっているため適格性を満たすものが少ない結果となった。これは連携施設でも同様の傾向があった。また二点目として薬の処方のため何度か外来に来院する必要があったが、特に純粋な骨粗鬆症患者で冠動脈石灰化はあるも、冠動脈疾患がない場合多忙な外来でフォローすることはできない、する理由がないと連携施設からの協力を得ることが困難であった。2019年12月に初回症例を当院で登録できたが、以後 COVID19 の混乱もあり予定症例数である108例の積み上げは困難であると考えられ、本症例の観察期間終了の2020年度末をもって中止と判断した。

登録した症例の結果を示す。

症例は84歳男性です。すでに他科で原発性骨粗鬆症の診断がついている症例であった。狭心症精査目的に冠動脈CTを撮像したところCACスコア計477.4、Volumeスコア計4.777cm²であった。また大腿骨のYAM 66%、骨密度0.57g/cm²であった。その他適格性基準を満たしていた。本症例を無作為に振り分けたところアレンドロン酸群に分類され、週に1回35mgアレンドロン酸投与を行った。観察期間中に有害事象は発生しなかった。投与期間終了後再検したところ大腿骨のYAMは67%、骨密度0.582g/cm²とやや改善を認めた。CACスコアは計606.8、Volumeスコアは6.073cm²であり、投与前と比べてそれぞれCAC/48週は+27%、% volumeスコア/48週は+27%であった。過去の報告から冠動脈石灰化進行の自然歴は+30%前後と報告されており本結果はそれに合致していた。その他探索的評価項目として各種血液検査データも収集したが特に有意な変化や有害事象は認めなかった。本症例は研究期間終了となったがまだ骨密度のYAMは低値でありアレンドロン酸投与継続が必要と判断し主科に継続投与を申し送り観察を終了した。デノスマブ群は登録症例がなかったため今回検討ができないという結果であった。

近年報告されたデノスマブの血管系石灰化抑制検証試験はいずれもデノスマブの石灰化抑制効果を認めないという結果であった。これは血管石灰化の原因がRANK/RANKL系だけでなく、血管炎症や腎機能に伴うカルシウム・リン代謝といったほかの因子が大きく関係している可能性があると考えられる。また骨粗鬆症に対するデノスマブの量が血管石灰化抑制に十分な量なのかということも判明していない。デノスマブは副作用として低Ca血症を引き起こすことが知られており骨粗鬆症のない患者に投与することの是非は要検討と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小澤拓也、池上龍太郎、須田将吉、柳川貴央、樋口浩太郎、中村裕一、畑田勝治、松原 琢、佐久間真由美、遠藤直人、尾崎和幸、南野徹
2. 発表標題 冠動脈石灰化の分子病理と次世代治療の探求
3. 学会等名 第32回日本冠疾患学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳川 貴央 (YANAGAWA Takao) (10625586)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	高山 亜美 (TAKAYAMA Tsugumi) (80812916)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	池上 龍太郎 (IKEGAMI Ryutaro) (20815360)	新潟大学・医歯学総合病院・医員 (13101)	
研究分担者	須田 将吉 (SUDA Masayoshi) (70714509)	新潟大学・医歯学総合病院・医員 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	久保田 直樹 (KUBOTA Naoki) (20840226)	新潟大学・医歯学総合病院・医員 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関