<短 報>

自己免疫性肝疾患に合併した骨粗鬆症に対するデノスマブの有効性、安全性の検討

荒瀬 吉孝^{1)*} 加川 建弘²⁾ 鶴谷 康太²⁾ 安斎 和也²⁾
 広瀬 俊治²⁾ 白石 光一¹⁾ 峯 徹哉²⁾

緒言：自己免疫性肝炎(AIH)および原発性胆汁性胆管炎(PBC)は、もともと骨密度の低い集団である中年以降の閉経後の女性に好発する。さらに、AIHではステロイドホルモン剤により、PBCでは胆汁酸の分泌低下による脂溶性ビタミンの吸収障害により、骨粗鬆症の合併率が高く、骨折のリスクとなることが知られている¹⁾²⁾。これまでに、AIHおよびPBC合併骨粗鬆症患者に対して、ビスホスホネート製剤が骨密度を増加させると報告されている。

2013年6月に骨粗鬆症の治療薬として、デノスマブが発売された。デノスマブは、破骨細胞形成に必須の因子である receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) を標的とするヒト型モノクローナル抗体であり、RANKL を特異的に阻害し、破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制する。6カ月に1回の皮下投与により、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させることが報告されている³⁾。一方、重大な副作用として、低カルシウム血症と顎骨壊死が挙げられており、特に低カルシウム血症は腎機能障害患者に生じやすいことが報告されている⁴⁾。

本研究では、AIH、PBCに合併する骨粗鬆症に対するデノスマブの有用性、安全性を明らかにすることを目的に臨床研究をおこなった。

対象と方法：対象は骨密度が若年成人平均値(young adult mean : YAM)の70%未満であった骨粗鬆症合併AIH、PBC患者のうち、2014年11月から2015年3月にデノスマブ(プラリア[®]) 60 mgの皮下投与が開始された連続7症例である。投与前、投与後6カ月および12カ月の骨密度、血清 TRACP-5b、ALP、ALP3

(骨型アイソザイム)、Ca 値の変動を検討した。骨密度は DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) 法を用いて腰椎 L2-L4 を測定し、YAM に対する割合 (%YAM 値) で比較した。投与前に全例う歯がないことを確認したが、他に選択条件は設けなかった。RANKL 阻害剤投与に伴う低 Ca 血症の予防として、沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール (天然型ビタミン D) /炭酸マグネシウム配合錠 (デノタスチュアブル配合錠[®]) を全例に併用投与した。本研究は後ろ向き観察研究であり、東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得ている(第16R-164号)。統計学的検討は Wilcoxon signed-rank test を使って評価した。

結果：7例の内訳は全例女性であり、年齢中央値71(59-79)歳であった。疾患の内訳は AIH3例(PSL投与量3mg2例,5mg1例),PBC4例であった。3例でeGFRが60 mL/分/1.73 m²未満であった(Table 1)。前治療について、全例で骨吸収抑制薬の投与はなく、デノス

Table 1 Baseline characteristics of the subjects

Characteristics	Values
Age (years)	71 (59-79)
Gender (Male/Female)	0/7
autoimmune liver disease (AIH/PBC)	3/4
bone mineral density (% of young adult mean)	66 (56-69)
TRACP-5b (mU/dL) †	504 (304-1480)
AST (IU/L)	26 (19-29)
ALT (IU/L)	20 (10-42)
ALP (IU/L)	209 (189-896)
ALP3 (IU/L)	105.6 (73.7-627.2)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	60 (36-95)
Ca (mg/dL)	9.3 (8.9-9.5)

Data are presented as a median (range) or no.

† Normal range: 120-420 mU/dL

1) 東海大学医学部付属大磯病院消化器内科

2) 東海大学医学部内科学系消化器内科学

*Corresponding author: arase@tokai-u.jp

<受付日2017年1月7日><採択日2017年4月15日>

Fig. 1 Box plot showing the change in bone mineral density (BMD), serum levels of TRACP-5b, ALP, ALP3, and Ca, and eGFR before and 6 and 12 months after denosumab treatment. BMD was presented as a percentage of the young adult mean. * $P<0.05$

マブが新規投与であった。AIH2例にアルファカルシドールカプセルが投与されており、デノタスチュアブル配合錠®へ切り替えた。投与前/6カ月後/12カ月後の%YAM値 (median [range])は、66 (56-69)/68 (60-74)/72 (63-78)であり、12カ月後で有意に増加していた ($p=0.038$) (Fig. 1A)。骨吸収マーカーである TRACP-5b は 504 (304-1480)/180 (85-346)/219 (107-464)であり、6カ月後、12カ月後で有意に低下していた (それぞれ $p=0.036$, $p=0.036$) (Fig. 1B)。血清 ALP 値 (Fig. 1C)および ALP3 値 (Fig. 1D)は6カ月後、12カ月後で有意に低下していた。血清 Ca 値は 9.3(8.9-9.5)/9.3(8.8-10.2)/9.5 (8.8-10.3) (Fig. 1E)であり、変動に差はなかった。腎機能 (eGFR)の増悪も認めなかった (Fig. 1F)。1例で12カ月後に歯槽膿漏による疼痛が出現し、患者の希望でデノスマブの投与を中止した。顎骨壊死や新規椎体骨折の発生は認めていない。

考察：AIH, PBC に合併する骨粗鬆症に対するデノ

スマブ投与により、骨密度は全例で増加し、デノスマブの有効性が認められた。デノスマブ国内第III相試験において、カルシウム (600 mg 以上) およびビタミンD (400 IU 以上) のみを服用させたプラセボ群では骨密度はほとんど増加していない⁵⁾ことから、本研究における骨密度の増加は併用した沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム配合錠ではなく、デノスマブに起因するものと考えられた。TRACP-5b は腎機能の影響を受けにくく日内変動も少ない骨吸収マーカーであり、TRACP-5b および血清 ALP, ALP3 値の低下は骨密度増加の結果と一致すると考えられた。デノスマブ投与6カ月前および12カ月前には変化を認めていなかった血清 ALP 値が投与後に有意に低下していることから、血清 ALP 値の低下はデノスマブ投与により骨代謝回転が低下したことに起因するものと考えられた。デノスマブ投与による低Ca血症の出現や腎機能悪化、その他重篤な有害事象は認めず、安全に治療可能であった。1例で歯槽膿漏による疼痛で患者希望に

よりデノスマブの投与を中止したが、直接の関与は否定的であった。また、腎機能低下例 (eGFR 60 < mL/分/1.73 m²) においても、デノスマブ投与による血清 Ca 値の低下は認めなかった。デノスマブは、6 カ月に 1 回の投与であること、腎機能に応じた用量調整が不要なこと、骨粗鬆症合併閉経後女性に対する投与でビスホスホネート製剤に比して腰椎、股関節、大腿骨頸部、橈骨遠位端においていずれも有意に骨密度を増加させている⁵⁾ことから、ビスホスホネート製剤に対して優位性がある可能性がある。

結語：自己免疫性肝疾患 (AIH, PBC) 患者が高齢化する中で、骨粗鬆症の予防は今後ますます重要な課題になると考えられる。AIH, PBC 患者に合併した骨粗鬆症に対するデノスマブ投与は、安全に骨密度を増加させる可能性が示唆された。ただし、本研究は少数例での投与 12 カ月後までの検討であり、今後、良質な前向き試験による長期間での検証が必要と考える。

索引用語：自己免疫性肝疾患, 骨粗鬆症,
デノスマブ

文献：1) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編集, 「自己免疫性肝炎 (AIH) の診療ガイドライン」第 1 版, 2013 2) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編集, 「原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン」第 1 版, 2012 3) Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. N Engl J Med 2009; 361: 756—765 4) Block GA, Bone HG, Fang L, et al. J Bone Miner Res 2012; 27: 1471—1479 5) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2599—2607

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

英文要旨

Efficacy and safety of denosumab for osteoporosis in patients with autoimmune liver diseases

Yoshitaka Arase^{1)*}, Tatehiro Kagawa²⁾,
Kota Tsuruya²⁾, Kazuya Anzai²⁾, Shunji Hirose²⁾,
Koichi Shiraishi¹⁾, Tetsuya Mine²⁾

In this study, we aimed to clarify the efficacy and safety of denosumab for osteoporosis in patients with autoimmune liver diseases. We administered 60 mg denosumab subcutaneously every 6 month in seven patients with autoimmune hepatitis (AIH) or primary biliary cholangitis (PBC)-related osteoporosis, whose bone mineral density (BMD) was less than 70% of the young adult mean. The BMD significantly increased in 12 months after the beginning of denosumab treatment compared with the baseline. The serum level of TRACP-5b, a bone resorption marker, significantly reduced, besides serum ALP and ALP3 levels significantly reduced in 6 and 12 months. Denosumab-related adverse effects including hypocalcemia and renal dysfunction were not observed.

These results suggest that denosumab could be a good option to treat osteoporosis in patients with autoimmune liver diseases and warrant further prospective study.

Key words: autoimmune liver diseases, osteoporosis, denosumab

Kanzo 2017; 58: 351—353

1) Department of Gastroenterology, Tokai University Oiso Hospital

2) Department of Gastroenterology, Tokai University School of Medicine

*Corresponding author: arase@tokai-u.jp