

透析患者における骨粗鬆症治療薬の比較研究

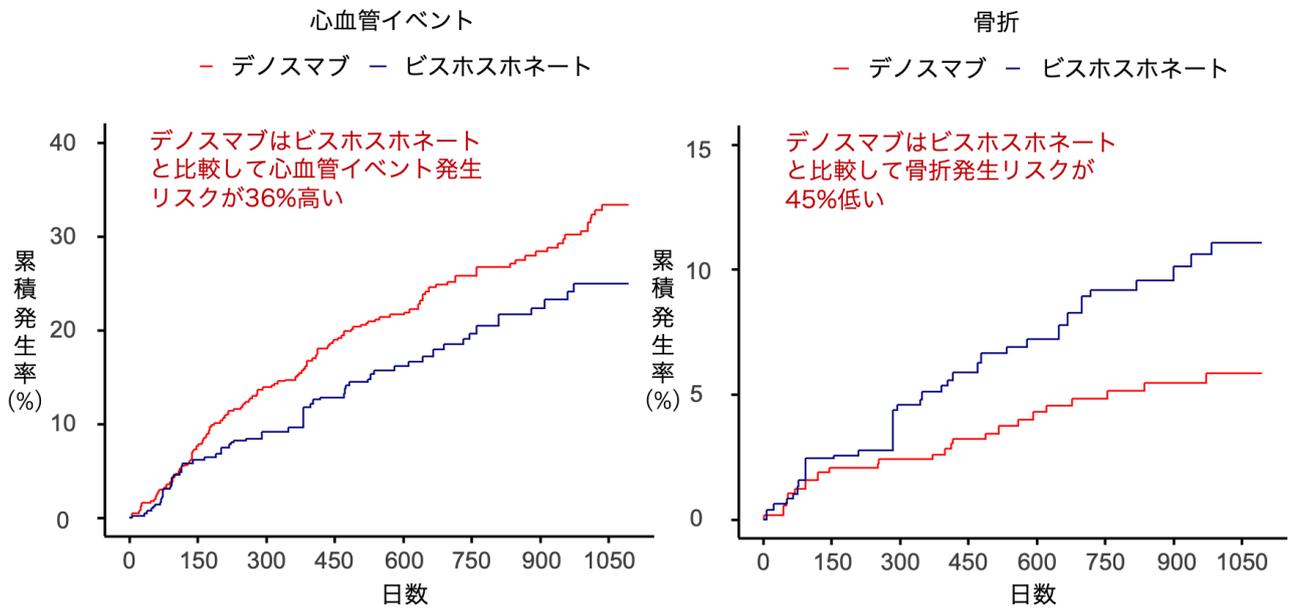
—デノスマブは骨折リスク低減も、心血管リスク増加の懸念—

概要

京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野の榎田崇一郎 客員研究員、深澤俊貴 特定講師、川上浩司 教授と整形外科学の松田秀一 教授の研究グループは、透析患者の骨粗鬆症に対するデノスマブはビスホスホネートと比較して、骨折リスクを低減させる一方で、心血管イベントのリスクを増加させる可能性があることを、電子レセプトデータを用いたコホート研究により明らかにしました。

透析が必要な末期腎不全患者では、骨粗鬆症治療のエビデンスが不足しています。デノスマブは腎排泄に頼らないため、末期腎不全患者にも使用されていますが、有効性並びに安全性を他の骨粗鬆症薬と比較した大規模研究はこれまでありませんでした。本研究では、電子レセプトデータを使用し、透析患者を対象にデノスマブの有効性並びに安全性をビスホスホネートと比較しました。その結果、デノスマブはビスホスホネートに比べ、骨折リスクを45%低減させる一方、心血管リスクを36%増加させる可能性が示されました。本研究は、透析が必要な末期腎不全患者に対して、デノスマブが骨折予防に有効である一方、心血管リスク増加の懸念があることを明らかにしました。

本研究成果は、2025年1月7日に国際学術誌「*Annals of Internal Medicine*」にオンライン掲載されました。



心血管イベントと骨折の累積発生率

1. 背景

骨粗鬆症は、高齢化の進行とともに患者数の増加が予想され、重要な健康問題となっています。特に進行した慢性腎臓病（CKD）を有する患者では、そのリスクが顕著に高まります。一般的な骨粗鬆症治療では、経口ビスホスホネート^{*1}が第一選択薬ですが、腎臓から排泄されるため、CKD患者、特に透析^{*2}が必要なほど重症のCKD患者においてはその安全性に懸念があります。一方、デノスマブ^{*3}は肝代謝のため、透析患者における骨粗鬆症治療の選択肢として広く使用されています。しかし、デノスマブ使用後の低カルシウム血症などの副作用や、心血管イベント^{*4}への影響については十分なエビデンスが確立されていません。これまで、透析患者におけるデノスマブとビスホスホネートの安全性と骨折予防効果を直接比較した臨床試験や大規模な観察研究は行われておらず、そのため臨床現場での適切な治療選択が困難となっています。

2. 研究手法・成果

本研究では、DeSCヘルスケア株式会社が保有する電子レセプトデータ^{*5}を利用し、可能な限り臨床試験を模倣する「標的試験エミュレーション^{*6}」という最新の観察研究の枠組みのもと、透析患者の骨粗鬆症に対するデノスマブと経口ビスホスホネートの有効性と安全性を比較するコホート研究^{*7}を実施しました。対象は50歳以上の透析患者で、骨粗鬆症の診断を受け、2015年4月から2021年10月までの間にデノスマブもしくは経口ビスホスホネートを新規に開始した1,032人（デノスマブ群658人、経口ビスホスホネート群374人）です。薬剤使用開始から3年間の骨折と心血管イベントの発生リスクを評価しました。結果として、デノスマブは経口ビスホスホネートと比較して、骨折リスクを45%低下させましたが、心血管イベントのリスクを36%増加させました。これらの結果は、透析患者の骨粗鬆症治療薬としてデノスマブが骨折予防において有効である一方で、心血管イベントのリスク増加と関連している可能性を示唆しています。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、透析依存患者における骨粗鬆症治療の選択に重要な示唆を与えます。デノスマブは骨折予防に有効であるものの、心血管イベントリスクの増加の懸念が示唆されました。臨床現場では患者ごとのリスクとベネフィットを慎重に評価する必要があります。今後の研究では、これらの結果をさらに検証するための大規模な臨床試験や、心血管イベントリスク増加のメカニズムを解明する研究が必要です。また、他の骨粗鬆症治療薬との比較や、長期的な安全性と有効性を評価する追跡調査も重要となります。透析患者の生活の質向上と生命予後の改善を目指し、より安全で効果的な治療戦略の確立に向けた研究が期待されます。

<用語解説>

※1 **ビスホスホネート**：骨を壊す細胞の働きを抑え、骨量を改善する骨粗鬆症薬。

※2 **透析**：自身の腎臓では体のバランスを維持できなくなった場合に行う、腎臓の代わりをする治療。血液透析、腹膜透析が含まれるが、日本では血液透析が圧倒的に多い。

※3 **デノスマブ**：RANKLという物質の働きを阻害することで、骨を壊す過程を阻害し骨量を改善する骨粗鬆症薬。

※4 **心血管イベント**：心臓や血管に関連して起こる重大な健康上の出来事を指し、本研究では「心血管イベントによる死亡、あるいは心筋梗塞、脳梗塞、入院を伴う心不全」を指す。

※5 **電子レセプトデータ**：医療機関が保険者に医療費を請求するための診療報酬明細書のデータ。傷病名、医薬品、診療行為などに関する詳細な情報が含まれている。

※6 標的試験エミュレーション：仮定の臨床試験をデータベース上で可能な限り忠実に模倣しようとする観察研究の手法。既存のデータベースを用いた観察研究から信頼性の高い結果を得るために近年国際的に整備の進んでいる研究手法の枠組み。

※7 コホート研究：特定の曝露（本研究では、デノスマブまたは経口ビスホスホネート）を受けた集団を経時的に追跡し、曝露とアウトカム（本研究では、骨折と心血管イベント）の関連を調査する研究デザイン。

<研究者のコメント>

「本研究は、榊田（筆頭著者）が病院で整形外科医として透析患者さんの骨粗鬆症加療に携わる中で、確立したエビデンスが乏しく治療方針の決定に難渋した経験から始まりました。結果はデノスマブの骨折予防効果を示唆する一方で、心血管イベントのリスクが増加する可能性が示唆されました。今後も研究を深め、高齢化に伴い増加が予想される骨粗鬆症に対する治療方法の確立に貢献できればと思います。」

<論文タイトルと著者>

タイトル：Cardiovascular Safety and Fracture Prevention Effectiveness of Denosumab Versus Oral Bisphosphonates in Patients Receiving Dialysis: A Target Trial Emulation（透析患者に対するデノスマブと経口ビスホスホネートの心血管リスク並びに骨折予防効果の比較）

著者：Soichiro Masuda, MD, PhD^{1,2}; Toshiki Fukasawa, PhD^{2,3}; Shuichi Matsuda, MD, PhD⁴; Koji Kawakami, MD, PhD²

¹Department of Orthopedic Surgery, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan

²Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan

³Department of Digital Health and Epidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁴Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

掲載誌：*Annals of Internal Medicine* DOI：10.7326/ANNALS-24-03237