

原著 患者栄養状態が抗 RANKL モノクローナル抗体の 治療成績に及ぼす影響

— CONUT 変法を用いた後ろ向きコホート研究 —

昭和大学医学部整形外科学講座

谷 聡二 石川 紘司* 土谷 弘樹
白旗 敏之 工藤 理史 大下 優介
黒田 拓馬 八木 敏雄 岡村 博輝
永井 隆士 豊根 知明 稲垣 克記

抄録：骨粗鬆症診療において、栄養状態の評価は重要である。抗 RANKL モノクローナル抗体（デノスマブ）は破骨細胞活性を強力に抑制し骨密度上昇作用を有する。しかし、栄養状態が治療成績に及ぼす影響は過去に報告されていない。本研究の目的は、栄養状態の評価である CONUT 変法（Controlling nutritional status）を用い、骨粗鬆症治療開始時の栄養状態がデノスマブの治療成績に及ぼす影響を検討することである。閉経後骨粗鬆症に対してデノスマブを用いて加療した145例のうち、12か月の経過観察が可能であった110例を対象とした。CONUT 変法を用い、デノスマブ投与時の血液検査から正常群（CONUT 0-1点）と栄養不良群（CONUT 2点以上）の2群に分けた。評価項目は患者背景・血液検査・骨代謝マーカー（total-P1NP: total N-terminal propeptide of type 1 procollagen, TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase 5b）・腰椎および大腿骨骨密度（DXA法：Dual-energy X-ray Absorptiometry）とし、治療開始時および12か月で比較検討した。正常群は77人（70%）、栄養不良群は33人（30%）であった。両群間の比較（正常群 vs. 栄養不良群）では、年齢は栄養不良群で有意に高く（ $p < 0.01$ ）、血清Ca（calcium）値・全大腿骨近位部骨密度は正常群で有意に高かった（全て $p < 0.01$ ）。骨代謝マーカーはデノスマブ投与により有意に減少していた（全て $p < 0.01$ ）。骨密度は正常群では腰椎・大腿骨頸部・全大腿骨近位部骨密度はすべて有意に上昇していた（全て $p < 0.01$ ）。栄養不良群では腰椎および全大腿骨近位部骨密度は有意に上昇していたが（全て $p < 0.01$ ）、大腿骨頸部骨密度は上昇していなかった。デノスマブは栄養不良患者においても骨密度上昇効果を示すが、大腿骨頸部においては治療効果が減弱する可能性がある。骨粗鬆症診療においては早期に栄養状態の評価を行い、栄養指導も含めた治療介入が有用と考える。
キーワード：デノスマブ, CONUT スコア, 骨粗鬆症, 栄養, 治療

緒言

骨粗鬆症診療において、栄養状態の悪化は骨粗鬆症を引き起こすことが知られている¹⁾。

CONUT 法（Controlling nutritional status）は栄養状態の把握に用いられる指標で、アルブミン（Alb: albumin）、総コレステロール（T-chol: total cholesterol）、総リンパ球数（TLC: total lymphocyte count）を用いてタンパク質、脂質、免疫能を評価

する方法である²⁾。CONUT 変法は T-chol の代わりにヘモグロビン（Hb: hemoglobin）を用いる方法で、CONUT 法と強い相関がある³⁾。

骨粗鬆症治療薬である抗 RANKL モノクローナル抗体（デノスマブ）は強力に骨代謝回転を抑え、優れた骨密度上昇効果・骨折予防効果を有する⁴⁾。しかし、患者の栄養状態が治療成績に及ぼす影響は過去に検討されていない。

本研究の目的は、栄養状態の評価である CONUT

*責任著者

変法を用い、骨粗鬆症治療開始時の栄養状態がデノスマブの治療成績に及ぼす影響を検討することである。

研究方法

1. 対象

2014年11月から2016年2月に山梨赤十字病院で閉経後骨粗鬆症に対してデノスマブを用いて加療した145例を対象とした。さらに選択基準として、55歳以上で12か月の経過観察が可能であった症例を設定した。また、除外基準として、続発性骨粗鬆症・筋骨格系に影響を及ぼす疾患の既往・コントロール不良の甲状腺疾患・悪性腫瘍の治療中の患者を設定した。上記条件を満たす110例を本研究の対象とし、デノスマブ導入時の栄養状態を正常群 (CONUT 値 0-1 点: 77 人)、栄養不良群 (CONUT 値 2 点以上: 33 人) に分けた (図 1)。本研究は倫理委員会 (山梨赤十字病院倫理委員会) の承認 (承認番号第 29-5 号) を得て行った。

2. CONUT 変法

CONUT 変法は Alb, TLC, Hb から構成される栄

養状態を 4 群 (正常群: CONUT 値 0-1 点, 軽度不良群: CONUT 値 2-4 点, 中等度不良群: CONUT 値 5-8 点, 重度不良群: CONUT 値 9-12 点) に分ける方法である (図 2)³⁾。今回は, 正常群 (CONUT 値 0-1 点) と栄養不良群 (CONUT 値 2 点以上) と定義した。

3. 評価項目

評価項目は, 患者背景 (年齢, BMI: body mass index, 既存骨折, 骨折の家族歴, 前治療歴, 喫煙歴, 飲酒歴), デノスマブ導入時の血液検査 [Alb, Ca: calcium, P: phosphate, ALP: alkaline phosphatase, 25(OH)D: serum 25-hydroxyvitamin D, 腎機能 (eGFR: estimate glomerular filtration rate)], デノスマブ導入時および投与後 12 か月での骨代謝マーカー (total-P1NP: total N-terminal propetide of type 1 procollagen, TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase 5b), DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry; Hologic QDR series: Hologic 社) による腰椎骨密度・大腿骨頸部骨密度および全大腿骨近位部骨密度 (Spine-BMD: Spine bone mineral density, FN-BMD: femoral

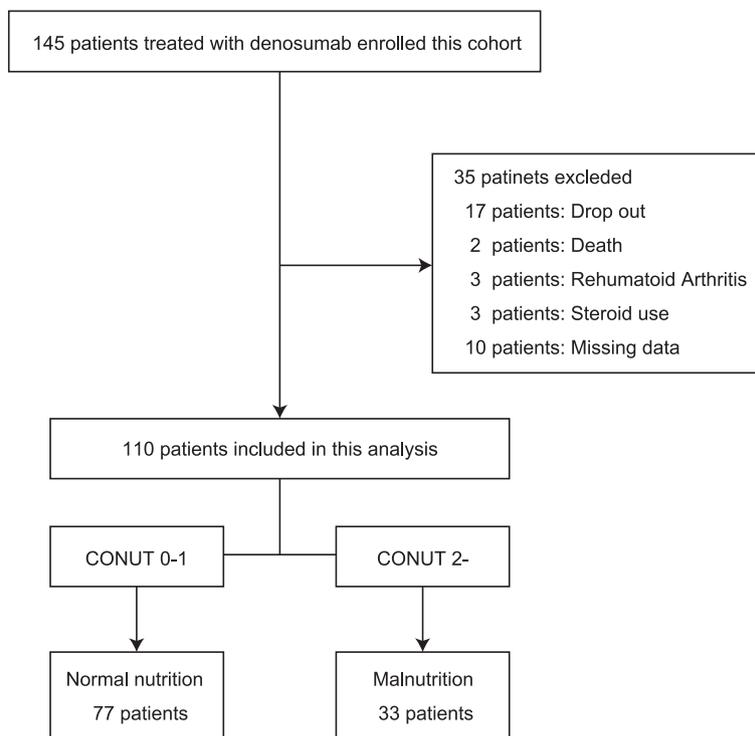


図 1 研究デザイン

デノスマブを投与した 145 人を後ろ向きに検討し, 110 人 (75.9%) を対象とした。77 人が正常群, 33 人が栄養不良群に分けられた。

血清アルブミン値(g/dl)	≥3.50	3.00~3.49	2.50~2.99	<2.50
Alb スコア	(0)	(2)	(4)	(6)
総リンパ球数(/μl)	≥1,600	1,200~1,599	800~1,199	<800
TLC スコア	(0)	(1)	(2)	(3)
ヘモグロビン値(g/dl)	男性 ≥13.0 女性 ≥12.0	男性 10.0~12.9 女性 10.0~12.9	8.0~9.9	<8.0
Hb スコア	(0)	(1)	(2)	(3)
CONUT 変法スコア= Alb スコア+ TLC スコア+ Hb スコア				
栄養不良レベル	正常	軽度不良	中等度不良	重度不良
CONUT 変法スコア	0-1	2-4	5-8	9-12

図 2 CONUT 変法評価表 (文献3より改変)
Alb: albumin, TLC: total lymphocyte count, Hb: hemoglobin

neck BMD, TH-BMD: total hip BMD) とした. Ca は Alb が 4.0 以下の場合において, 補正 Ca = 血清 Ca + 4.0 × Alb を用いて補正した⁵⁾. また, デノスマブ導入時に血中水酸化ビタミン D [25(OH)D] を測定されていない症例は, フォロー中に測定された値を用いた.

4. 統計

結果は平均値 ± 標準偏差 [mean ± S.D. (standard division)] で示した. 正常群と栄養不良群の比較は, 連続変数には Mann-Whitney U 検定を, カテゴリー変数には χ^2 検定を用いた. 各群におけるデノスマブ導入時・12 か月後の経時的比較には Wilcoxon 符号付順位検定を用いて解析した. 有意水準は 5% 未満 (両側検定) とし, 統計処理は JMP (version 13, SAS) を用いて行った.

結 果

1. 患者背景

対象の平均年齢は 76.5 ± 7.9 歳 (範囲 56 ~ 93 歳), BMI は 22.1 ± 3.8 kg/m² であった. 50 例 (45.4%) が既存骨折を有し, 19 例 (17.3%) に前治療歴を認めた. Alb, Ca, ALP, eGFR の値はいずれも正常範囲内であった. 骨代謝マーカーは total-PINP が 70.8 ± 50.2 μg/l (基準値: 26.4-98.2 μg/l), TRACP-5b が 495.8 ± 200.2 mU/dl (基準値: 120-420 mU/dl) であった. 骨密度は Spine-BMD が 0.73 ± 0.16 g/cm², FN-BMD が 0.51 ± 0.10 g/cm², TH-BMD が 0.61 ± 0.11 g/cm² であった.

対象は全て, 活性型ビタミン D3 および Ca 製剤

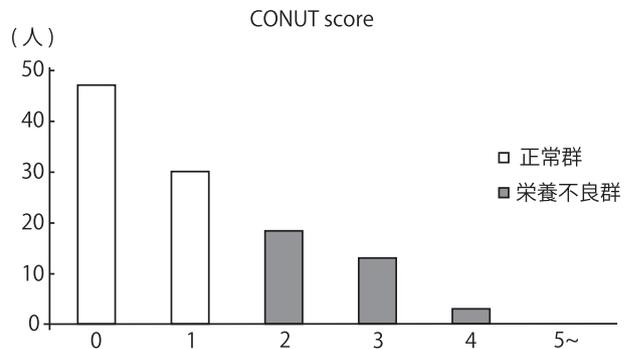


図 3 CONUT 値の分布
0 点 47 人 (42.7%), 1 点 30 人 (27.3%), 2 点 18 人 (16.4%), 3 点 12 人 (10.9%), 4 点 3 人 (2.7%), 5 点以上 0 人 (0%)

のいずれかを併用内服していた.

2. CONUT 値の分布

CONUT 値: 0 点が 47 人 (42.7%), 1 点が 30 人 (27.3%), 2 点が 18 人 (16.4%), 3 点が 12 人 (10.9%), 4 点が 3 人 (2.7%), 5 点以上は 0 人 (0%) であった (図 3). 本研究では栄養状態の中等度不良群以上の患者が少なく, CONUT 値が 0-1 点を正常群, CONUT 値が 2 点以上を栄養不良群として定義した. 正常群は 77 人 (70%) であり, 栄養不良群は 33 人 (30%) であった.

3. 正常群および栄養不良群のデノスマブ導入時における各種パラメーターの比較

正常群は年齢が有意に低く [75.3 ± 8.0 歳 vs. 79.7 ± 6.9 歳 (正常群 vs. 栄養不良群), p < 0.01], Ca 値は正常群で高かった (9.4 ± 0.4 mg/dl vs. 9.0 ±

表 1 正常群および栄養不良群のデノスマブ導入時における各種パラメーターの比較

	正常群 (n=77)	栄養不良群 (n=33)	p-value
年齢 (歳)	75.3 ± 8.0	79.7 ± 6.9	0.006**
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.8	20.9 ± 3.6	0.105
既存骨折, n (%)	32 (41.6)	18 (52.9)	0.296
家族骨折歴, n (%)	6 (7.8)	1 (2.9)	0.228
前治療歴, n (%)	14 (18.2)	5 (15.2)	0.789
喫煙, n (%)	4 (5.2)	1 (2.9)	0.856
飲酒, n (%)	3 (3.9)	0 (0)	0.526
Alb (g/dl)	4.3 ± 0.2	4.0 ± 0.2	< 0.001**
血清 Ca (mg/dl)	9.4 ± 0.4	9.0 ± 0.3	< 0.001**
P (mg/dl)	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.5	0.719
ALP (U/l)	270.7 ± 87.9	314.0 ± 120.5	0.055
e-GFR	69.4 ± 17.6	65.3 ± 20.1	0.075
total-PINP (μg/l)	65.3 ± 44.8	86.8 ± 62.3	0.080
TRACP-5b (mU/dl)	482.4 ± 210.0	515.6 ± 177.6	0.343
25(OH)D (ng/ml)	15.3 ± 5.8	15.2 ± 5.6	0.912
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.74 ± 0.16	0.70 ± 0.14	0.336
大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.52 ± 0.095	0.48 ± 0.098	0.094
全大腿骨近位部骨密度 (g/cm ²)	0.63 ± 0.11	0.57 ± 0.10	0.004**

平均値 ± 標準偏差で表記

2 群間でそれぞれの項目を χ^2 検定および Mann-Whitney U 検定を用いて解析, 有意水準は両側検定で 0.05 未満とした

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

BMI: body mass index, Alb: albumin, Ca: calcium, P: phosphate, ALP: alkaline phosphatase, eGFR: estimate glomerular filtration, total-PINP: total N-terminal propeptide of type 1 procollagen, TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase 5b, 25(OH)D: serum 25-hydroxyvitamin D

0.3 mg/dl, $p < 0.01$). 骨代謝マーカーは両群間で有意差は認めなかった. 骨密度は, Spine-BMD および FN-BMD は有意差を認めなかったが, TH-BMD は正常群が有意に高かった (0.63 ± 0.11 g/cm² vs. 0.57 ± 0.10 g/cm², $p < 0.01$) (表 1).

4. デノスマブ投与による骨代謝マーカーおよび骨密度の変化

骨代謝マーカーは正常群および栄養不良群の両群においてデノスマブ投与時と比較して有意に低下していたが, 両群間に有意差は認めなかった (図 4).

骨密度変化率は, 正常群において, 全ての領域 (Spine-BMD, FN-BMD, TH-BMD) で有意に上昇していた [$3.36 \pm 21.60\%$, $3.94 \pm 6.53\%$, $3.23 \pm 4.79\%$ (vs. baseline), すべて $p < 0.01$]. しかし, 栄養不良群では, Spine-BMD および TH-BMD は上

昇していたが [$4.80 \pm 19.74\%$, $2.50 \pm 6.28\%$ (vs. baseline), すべて $p < 0.01$], FN-BMD では有意な上昇は認めなかった [$2.76 \pm 8.39\%$ (vs. baseline), $p = 0.07$]. 投与 12 か月後における骨密度は, 全ての領域で両群間に有意差を認めなかった (図 5).

考 察

近年, 栄養状態と骨粗鬆症の関係が注目されている. 過去の報告では, 総リンパ球数と大腿骨骨密度は正の相関関係を認め⁶⁾, 貧血は低骨密度の危険因子であることが報告されている⁷⁾. さらに, 肝臓で合成されるプレアルブミン低値は低骨密度と関係していることが近年報告された⁸⁾. それらのパラメーターからなる CONUT 法・CONUT 変法は栄養状態を示す優れた指標であり, 骨密度との連関が報告

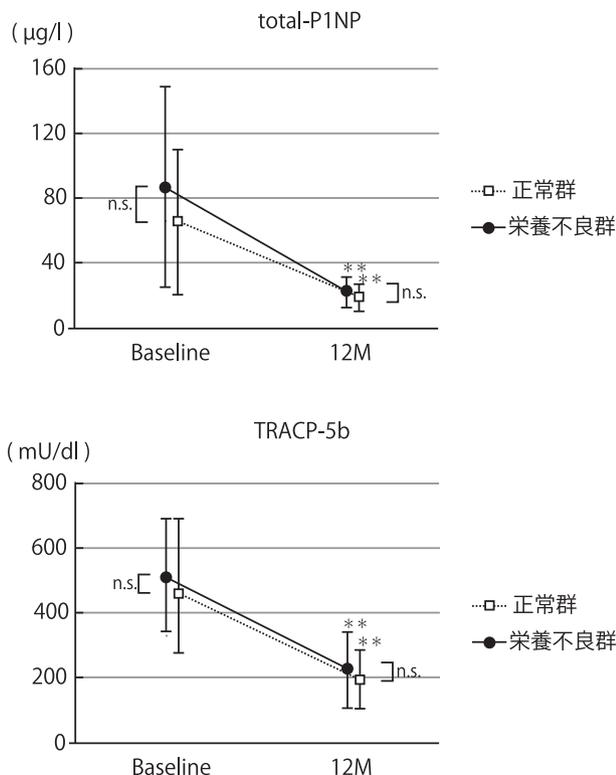


図4 デノスマブ投与による骨代謝マーカーの変化
 平均値±標準偏差で表記し、正常群と栄養不良群の比較はMann-Whitney U検定を用いた。投与開始時と12か月後の比較はWilcoxon符号付順位検定を用いた。
 **: p < 0.01
 total-P1NP: total N-terminal propeptide of type 1 procollagen
 TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase 5b
 M: months
 n.s.: not significant

されている⁹⁾。

骨粗鬆症患者の栄養管理はさまざまな栄養素をバランスよく摂取することが推奨されており¹⁰⁾、十分な栄養状態にあることが骨密度回復に重要である¹¹⁾。しかし、骨粗鬆症治療薬の治療成績について、栄養状態を考慮して検討した報告は、渉猟し得た限り本研究が初めてである。本研究結果より、栄養不良群は一部で治療成績の低下を認め、栄養状態の評価・改善が良好な治療成績の基盤となることが示唆された。さらに、本研究では約30%の患者が栄養不良群に分類され、栄養不良群は、高齢で血清Ca値が比較的低値の傾向があった。従って、栄養不良群に対する骨粗鬆症薬物療法はCa製剤・VitD (vitamin D) 製剤を含めた補充療法が重要であり、より早期の栄養介入を行うことで、デノスマブの治療効果が

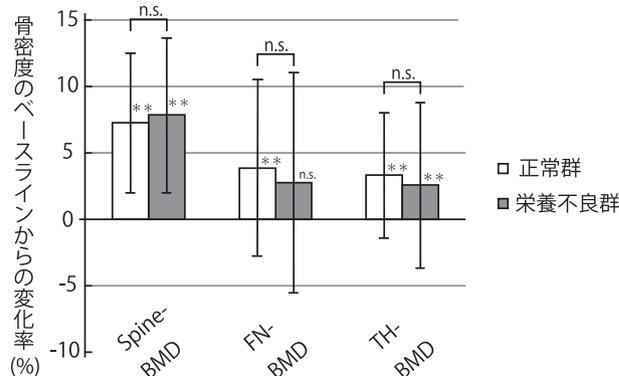


図5 デノスマブ投与による骨密度の変化率

平均値±標準偏差で表記し、正常群と栄養不良群の比較はMann-Whitney U検定を用いた。投与開始時と12か月後の比較はWilcoxon符号付順位検定を用いた。
 **: p < 0.01

Spine-BMD: Spine bone mineral density
 FN-BMD: femoral neck bone mineral density
 TH-BMD: total hip bone mineral density
 n.s.: not significant

改善される可能性がある。

デノスマブは国内第Ⅲ相試験などで多くの有用性が報告されている。しかし、比較的大規模な臨床試験では栄養不良患者は除外されている^{4,12)}。その点で、栄養不良群においても骨代謝マーカーは抑制され、骨密度も上昇した本研究結果は興味深く、栄養不良患者においても一定の効果が期待できる。一方、本研究において栄養不良群の大腿骨頸部への効果は腰椎と比し、減弱していた。腰椎は大部分が海綿骨より構成されるが、大腿骨頸部は皮質骨が大部分を占める。つまり、栄養状態の悪化は海面骨より、皮質骨への効果に影響を与えやすい可能性がある。Zebazeらは、皮質骨多孔性の改善効果は他剤と比し、デノスマブが優れていることを報告している¹³⁾。しかし、これらの皮質骨への効果は栄養状態の悪化に影響されやすいのかもしれない。

本研究では、骨粗鬆症治療における栄養状態の評価としてCONUT変法を用いたが、それ以外の評価項目として25(OH)Dも近年注目されている。Nakamuraらは閉経後女性600人を対象とした調査を行い、25(OH)D濃度が20 ng/ml未満の患者が35.3%を占め、25(OH)D濃度と大腿骨頸部骨密度は正の相関関係を示すことを報告している¹⁴⁾。本研究においても25(OH)Dが20 ng/ml未満の患者が67.3%存在し、今後は25(OH)Dも含めた治療前の

評価が重要と考えられた。

本研究の限界としては、対象が少なく、観察期間が1年であり、後ろ向き研究であることが挙げられる。また、治療中の栄養状態は検討できていない。しかし、本研究は栄養状態と骨粗鬆症の治療成績を検討した初めての報告であり、今後の骨粗鬆症診療に有用であると考えられる。

結 論

デノスマブは栄養不良患者においても骨密度上昇効果を示すが、大腿骨頸部においては治療効果が減弱する可能性がある。薬物治療の際には栄養状態の評価を行い、栄養指導も含めた早期介入が必要と考えられた。

利益相反

本研究に際して、利益相反はない。

文 献

- 1) Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:410-415.
- 2) Ignacio de Ulibarri J, Gonzalez-Madrono A, de Villar NG, *et al*. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20:38-45.
- 3) 高橋俊介, 高橋治美, 井出京子, ほか. 栄養不良入院患者の抽出を目的とする CONUT 変法の検討. *日静脈経腸会誌*. 2016;31:827-834.
- 4) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, *et al*. Clinical trials express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2599-2607.
- 5) Payne RB, Little AJ, Williams RB, *et al*. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*. 1973;4:643-646.
- 6) Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, *et al*. Total lymphocyte count and femoral bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2004;22:58-63.
- 7) Korkmaz U, Korkmaz N, Yazici S, *et al*. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Eur J Intern Med*. 2012;23:154-158.
- 8) Li XS, Zhang JR, Zhao YL, *et al*. Reduced prealbumin is associated with bone mineral density in women with osteoporosis. *Nutrition*. 2017;33:338-342.
- 9) Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Tenias JM. Association between nutritional screening via the Controlling Nutritional Status index and bone mineral density in chronic liver disease of various etiologies. *Hepato Res*. 2015;45:618-628.
- 10) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン. 2015年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2015.
- 11) Nakamura Y, Kamimura M, Koiwai H, *et al*. Adequate nutrition status important for bone mineral density improvement in a patient with anorexia nervosa. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:945-948.
- 12) Sone T, Kon N, Gaither KW, *et al*. Effects of 3-year denosumab treatment on hip structure in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. *Bone Rep*. 2017;7:164-171.
- 13) Zebaze R, Libanati C, McClung MR, *et al*. Denosumab reduces cortical porosity of the proximal femoral shaft in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1827-1834.
- 14) Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, *et al*. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi study. *Bone*. 2008;42:271-277.

INFLUENCE OF NUTRITIONAL STATUS ON THE THERAPEUTIC EFFECT
OF ANTI-RANKL ANTIBODY IN PATIENTS
WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS
—A RETROSPECTIVE COHORT STUDY—

Soji TANI, Koji ISHIKAWA, Koki TSUCHIYA,
Toshiyuki SHIRAHATA, Yoshifumi KUDO, Yusuke OSHITA,
Takuma KURODA, Toshio YAGI, Hiroki OKAMURA,
Takashi NAGAI, Tomoaki TOYONE and Katsunori INAGAKI
Department of Orthopaedic Surgery, Showa University School of Medicine

Abstract — Nutritional status is an important factor for osteoporosis treatment. Anti-RANKL antibody (denosumab) effectively decreases bone resorption and increases bone mineral density (BMD). However, no clinical study has been performed to evaluate the influence of nutritional status following osteoporosis treatment. The aim of this study was to evaluate the effect of nutritional status on denosumab treatment using a modified CONUT (Controlling nutritional status) method. We performed a retrospective analysis of 110 patients with postmenopausal osteoporosis who had undergone denosumab treatment. The patients were divided into two groups: a normal nutrition group and a malnutrition group according to the modified CONUT method. We compared the bone turnover makers, BMD of the lumbar spine (Spine-BMD), femoral neck (FN-BMD) and total hip (TH-BMD) between the two groups from baseline to 12 months. There were 77 (70%) patients in the normal nutrition group and 33 (30%) in the malnutrition group. The normal nutrition group had significantly younger patients, higher levels of serum calcium and higher values of TH-BMD than the malnutrition group. In the normal group, LS-BMD, FN-BMD and TH-BMD were increased significantly compared to the baseline. In contrast, in the malnutrition group, although LS-BMD and TH-BMD were increased significantly compared to the baseline, there was no significant difference in the FN-BMD. No significant difference was observed in percentage changes from baseline in BMD between the two groups. Our study showed that poor nutritional status might diminish the efficacy of denosumab in FN-BMD. Early therapeutic intervention, including assessment of nutritional status, is important for the treatment of osteoporosis.

Key words: denosumab, CONUT score, osteoporosis, nutritional status, therapy

〔特別掲載 (査読修正後受理)〕