—臨床医のために—

慢性血液透析患者にみられる代謝性骨疾患

腎性骨異栄養症

栗原 怜, 河辺満彦

春日部秀和病院腎内科

Metabolic bone disease in chronic hemodialysis patient

Renal osteodystrophy

Satoshi Kurihara and Mitsuhiro Kawabe

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kasukabe Shuwa Hospital

はじめに

現在, わが国では約6万人の慢性腎不全患者が血液透析の恩恵を受け, さらに毎年約6千人ずつ増加し, 10年以上の透析患者数は約7千人, 最長透析者は19年にも達している¹⁾.

このような状況下で, 以前には考えられなかったような新たな透析合併症ともいべき病態が注目を集めている. すなわち手根管症候群に代表される透析アミロイド症²⁾, 多嚢胞化萎縮腎からの腎癌の発生³⁾, 全身動脈硬化症の加速化⁴⁾および腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy, ROD) である. とりわけ ROD は, 画期的といわれた活性型ビタミンDの登場にもかかわらず, 程度の差はあれ透析患者のほとんどに認められるとされ, 透析年数とともにその程度を増して社会復帰の点から極めて重大な問題となっている.

本稿では慢性腎不全, 特に血液透析患者に発生する ROD につき, 病因, 診断, 治療につき解説を試みたい.

1. 病因

慢性血液透析患者にみられる ROD の基本病態は, 二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism, II^o HPT) による線維性骨炎 (osteitis fibrosa) とビタミンD代謝障害による骨軟化症 (osteomalacia) の二つであるが, 実際にはこの混合型を示す場合が多く, さらにアルミニウム (Al), 鉄 (Fe) などの重金属によると考えられるビタミンD抵抗性骨軟化症も存在する. これに高齢化による骨粗鬆症 (osteoporosis) も加わる複雑な病態である.

(1) II^o HPT

副甲状腺ホルモン (PTH) が常に過剰に分泌されている状態で, これは血中リン (Pi) 上昇, カルシウム (Ca) 低下に反応して分泌され, 破骨細胞 (osteoclast) を活性化し, 骨吸収促進から血中 Ca を上昇させる. この結果, 骨の Ca 含量は減少し, これに引き続く骨芽細胞 (osteoblast) による骨形成 (修復機転) が促進され, 骨の吸収と形成が亢進状態となる. しかし腎不全では正常な層状骨 (lamellar bone) とはならず, 未熟な無機質の沈着する線維状骨が形成され, いわゆる線維性骨炎の状態となる.

この PTH が過剰に分泌される機序は高 Pi 血症が引き金と考えられているが (trade-off 仮説⁵⁾), 骨の PTH に対する反応性の低下⁶⁾, 高 Pi 血症が活性型ビタミンDの合成能低下をもたらし⁷⁾, それによる血中 Ca 低下も一因と考えられている.

(2) ビタミンD代謝障害

主に皮膚で紫外線によりコレステロールから合成されたビタミンD (cholecalciferole) は, 肝で水酸化され 25 ヒドロオキシビタミンD (25-OH-D₃) となり, 次に腎の近位尿細管でさらに水酸化を受け, はじめて活性型のビタミンDである 1,25-(OH)₂-D₃ となる. これは腸管からの Ca 吸収を促進させ, 骨の形成に重要な役割をなしている. また代謝物の 24,25-(OH)₂-D₃, 1-24-25-(OH)₃-D₃ も重要と考えられている. これらのホルモンの欠乏状態である慢性腎不全では骨の石灰化不全を生じ, 組織学的には類骨の蓄積する骨軟化症が発生する.

(3) ビタミン D 抵抗性骨軟化症

骨の代謝回転が遅く (low turnover bone), 活性型ビタミン D 治療に抵抗を示す一群の骨軟化症は, その多くが Al の蓄積によるものと考えられている。組織所見は類骨の増加と石灰化障害であり, 石灰化前線に Al の沈着が証明される⁸⁾。この Al は透析液に由来する場合もあるが^{9,10)}, 多くはリン吸着剤として服用している水酸化アルミニウム (アルミゲル) に由来している。また, 鉄剤の静脈内投与や多量の輸血により生じた鉄の蓄積が骨の石灰化障害をもたらしている可能性も示唆されている¹¹⁾。

(4) その他

その他, コラーゲン線維の合成代謝異常, 慢性に続くアチドーシス, 透析に使用するヘパリンの影響, 低栄養状態, さらにアミロイド物質の骨への沈着¹²⁾など, 慢性腎不全患者の骨代謝に及ぼす因子は多彩である。

2. 診断

(1) 症状

最も多くみられるのが背腰部, 股関節, 下肢などの骨痛であり, 特に階段の昇降時, 起立動作時, 寝返り動作時に感ずることが多く, 進行すると筋力低下が加わり歩行障害も生じてくる。骨折はしばしば認められ, 好発部位は肋骨, 股関節部, 椎体に多いが, 軽度の外力でも簡単に長管骨の骨折も起こる。肋骨骨折, 椎体の圧迫骨折が多発すると胸郭の変形, 側弯症を来し, 数年で数センチの身長短縮をみることもあり, Shrinking Mann Syndrome (身長退縮症候群)¹³⁾といわれている。

その他, II^o HPT が著明な場合, がんこな皮膚癢痒症, 異所性石灰化による腫瘤形成, 血管石灰化による末梢循環不全などもみられる。

(2) 血液検査所見

尿細管での Pi 再吸収抑制による血清 Pi 値のコントロールができなくなり, 持続的な高 Pi 血症, 低 Ca 血症がみられる。このため骨からの Ca 動員を起こすべく PTH の分泌状態が持続し, 骨芽細胞 (osteoblast) 活性を反映する血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値は高値を示す。これは特に, II^o HPT 患者に著明である。PTH 値と ALP 値の間には相関性がみられ, 活性型ビタミン D 治療あるいは副甲状腺摘除術に反応した場合には急速な改善が認められる。

血清 Al 濃度は一般に上昇しており, 特にアルミゲル服用患者では高値例が多い。Fe のキレート剤であ

り, Al のキレート剤でもある desferrioxamine (DFO) を静脈内投与し, その前後の Al 濃度の差 Δ Al から体内蓄積 Al 量を推定する方法がある。図 1 にわれわれの症例を示すが, ほとんどの患者で後の Al 値の上昇を認める。Al が $150 \mu\text{g/l}$ 以上で, II^o HPT の所見がなく, 活性型ビタミン D に抵抗を示す骨軟化症は Al 骨症が疑われ, 骨生検による Al 染色標本^{14,15)}での確

図 1 Desferrioxamine (DFO)投与前, 5 時間, 1.5 日後の血清 Aluminum 値
破線は Δ Al が $150 \mu\text{g/l}$ 以上の症例

表 1 腎性骨栄養症の主な X 線学的所見

1. 脱灰, 化骨障害に由来する所見
 - 1) 骨吸収像
 - i) 骨膜下吸収像
(第 2 指中節骨桡側に出現しやすい)
 - ii) 骨皮質吸収像
 - iii) 歯牙の lamina dura の消失
 - iv) 海綿骨のレース様変化
 - v) 骨融解 (指末節骨先端),
腫瘍形成 (brown tumor)
 - 2) 偽性骨折 (looser zone), 骨折
 - 3) 骨粗鬆症所見 (osteopenia)
2. 脱灰と骨硬化との混在
 - 1) 頭蓋骨ゴマンオ状変化
(salt & pepper like lesion)
 - 2) 椎体 rugger jersey 変化
3. 異所性石灰化
 - 1) 大, 中血管壁
 - 2) 関節部
4. その他
 - 1) 骨膜下骨新生像

写真1 透析歴10年、39歳女性にみられた骨吸収像
小矢印は指末節骨先端部の骨融解像、大矢印は
指中節骨桡側の骨膜下吸収像、本例はII°HPT
のため total parathyroidectomy と一部自家移
植術を行った。

写真2 写真1と同一症例の椎体側面像で典型的な
Rugger jersey 像を示す。

写真3 透析歴5年6ヵ月、52歳男性。著明な脱灰所見
とともに胸郭の著しい変形を認める
本例は輸血による鉄過剰状態（血清フェリチン
4,900 ng/ml）があり、Feによる骨軟化症が疑
がわれた。

写真4 CT scan による骨塩量測定
第III腰椎海綿骨、Phantom内の各濃度（ CaCO_3
含有）のCT値を求める、上段が scout view。

定診断が必要である。

(3) 画像診断

i) 全身骨 X 線検査：診断的ポイントは、①骨量 (bone mass) の変化、②骨の石灰化の程度 (bone mineral density) あるいは脱灰 (dimineralization) の程度、③骨構築の変化、④異所性石灰化の有無を観察することである。特に診断的価値の高い X 線学的所見を表 1 および写真 1～3 に示す。手指骨撮影時に aluminum stepwedge scale を入れると骨塩量の推定が可能である。

ii) 骨シンチグラム： ^{99m}Tc -ピロリン酸が骨代謝の亢進している部位に集積する性質を利用したもので、 II° HPT では頭蓋骨、顎骨、椎体へ、骨軟化症では肋骨接部や肋軟骨結合部への集積が著明となる。

iii) X 線 CT：骨ファントムを置き、第 III あるいは第 IV 腰椎の scout view を得 (写真 4, 上段)、椎体の中央部を scann し (写真 4, 下段)、ファントム内既知骨塩量と撮影 CT 値より検量線を作成し、撮影腰椎 CT 値測定より逆に骨塩量を推定する方法である。われわれは CaCO_3 含有ファントムを使用して検討中である。

(4) Single photon absorptiometry

Bone mineral analyzer による single photon absorptiometry は、 γ 線が物質を通過する時の吸収量の多過で、骨の長さ 1 cm 当たりの骨塩スタンダードの該当量として骨塩量を推定する方法である。

(5) 骨生検による骨形態計測

骨生検による組織診断は、治療上いずれの検査にもまさる最良の検査法である。通常テトラサイクリンの二重標識を行い、腸骨より生検針 (直径 8 mm) を用いて、皮質、髄質、皮質と三層を貫ぬく標本を得 (われわれは Demethylchlor tetracycline 600 mg/day を 3 日、その 2 週後にさらに 3 日、一週後に生検)、非脱灰標本を作成し骨形態計測を行う¹⁶⁾。基本的には①線維性骨炎、②骨軟化症、③骨粗鬆症 (osteoporosis)、④骨硬化症 (osteosclerosis) に分けられるが、実際には混在型を示すことが多い。その他 Al 染色、Fe 染色にて陽性を示すものもある。以上の組織型に標識テトラサイクリンの動態からの high turnover, low turnover bone のパラメーターを加え検討されている。

3. 治療

骨生検による検討から、慢性腎不全では糸球体ろ過量 (GFR) が 30～40 ml/min の頃より骨病変が発症す

るとされており、活性型ビタミン D 欠乏、PTH 過剰分泌の開始時期に一致する。これは透析導入前より低 Ca 血症、高 Pi 血症に対する対策が必要であることを示唆している。

透析療法下での治療方針として、①高 Pi 血症に対する十分な透析、食事中的 Pi 制限、リン吸着剤の使用、②低 Ca 血症に対する Ca 塩 (乳酸 Ca、炭酸 Ca) の使用、活性型ビタミン D の投与、③低 Pi 血症に対しては十分な蛋白摂取、中性リンの補給、④ II° HPT に対しては活性型ビタミン D の投与、無反応ならば副甲状腺全摘と一部自家移植術により血中 PTH レベルを調整、⑤活性型ビタミン D 投与に抵抗性を示す骨軟化症に対しては Al 骨症も考慮し、アルミゲル投与から他のリン吸着剤 (炭酸 Ca、クエン酸 Ca) への変更、明らかな Al, Fe 過剰症に対しては DFO の投与とともに適当な高分子除去膜を使用する。また、透析用原水中の Ca, Mg, Al, フッ素 (F)、殺菌に使用される Cl は完全に除去される必要がある。

おわりに

ROD、つまり腎機能がなくなり血液透析で長期生存している患者に生じる骨代謝異常には、Ca, Pi, PTH、活性型ビタミン D のみならず、その他の多くの因子が複雑にからんでおり、“骨といえば整形外科”の観念を脱し、まさに内科的・内分泌代謝障害としての考え方が必要と考える。

文 献

- 1) 小高通夫：わが国の透析療法の現況 (1986)。人工透析研会誌, 20, 11～46, 1987.
- 2) Shirahama, T.: Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as β_2 -microglobulin. Lab. Invest., 53, 705～709, 1985.
- 3) Ishikawa, I. et al.: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. Clin. Nephrol., 14, 1～6, 1980.
- 4) 石川勲他：血液透析患者における大動脈石灰沈着の定量的検討。人工透析研会誌, 17, 159～163, 1984.
- 5) Slatopolsky, E. et al.: The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. Kidney Int., 4, 141～145, 1973.
- 6) Massry, S.G. et al.: The pathogenesis of secondary hyperparathyroidism of renal failure; Is there a controversy? Arch. Intern. Med., 138, 853～856, 1978.
- 7) Portale, A.A. et al.: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J. Clin. Invest., 73,

- 1580~1589, 1984.
- 8) Boyce, B.F. et al.: Quantitation and localization of aluminum in human cancellous bone in renal osteodystrophy. *Scan. Electron Microsc.*, 3, 329~337, 1981.
 - 9) Ward, M.K. et al.: Osteomalacic dialysis osteodystrophy; Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminum. *Lancet*, I(8069), 841~845, 1978.
 - 10) Ott, S.M. et al.: The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.*, 307, 709~713, 1982.
 - 11) Pierides, A.M. et al.: Iron and aluminum osteomalacia in hemodialysis patients. *N. Engl. J. Med.*, 310, 323, 1984.
 - 12) Zingraff, J. et al.: Degenerative osteo articular lesions and amyloid infiltration in long-term hemodialysis patients. *Proc. EDTA-ERA*, 22, 131~135, 1985.
 - 13) Horensten, M.L. et al.: The shrinking man, a manifestation of severe renal osteodystrophy. *JAMA*, 244, 267~268, 1980.
 - 14) Colin, R. et al.: Aluminum and renal bone disease in Australia. *Kidney Int.*, 29(Suppl. 18), s-65~s-69, 1986.
 - 15) Benno, U. et al.: Clinical and biochemical features of aluminum-related bone disease. *Kidney Int.*, 29(Suppl. 18), s-80~s-86, 1986.
 - 16) Bonucci, E. et al.: Morphological aspect of bone tissue in chronic renal disease; A histological and electron microscopic study. "Vitamin D and Problems Related to Uremic Bone Disease" (Normann, A.W., et al. eds.), p. 523~580, Walter de Gruyter, Berlin, 1975.

(受付: 1987年 7 月 2 日)