腎移植後の骨塩量

長崎大学医学部泌尿器科教室 (主任: 齊藤 泰教授)

今 村 厚 志

BONE MINERAL CONTENT AFTER SUCCESSFUL RENAL TRANSPLANTATION

Atsushi Imamura

Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

(Director: Prof. Y. Saito)

In the present investigation, serial measurements of bone mineral content before and after successful renal transplantation were evaluated by single photon absorptiometry, using a Bone Mineral Analyser (Norland Corp., USA).

Twenty-four renal transplant recipients, whose grafts were well functioning for more than 6 months, were the subjects of this study; they were divided into two groups: one was AZP group which includes 12 patients receiving azathioprine and high dose of steroid and another was CYA group which includes 12 patients receiving cyclosporin A and low dose steroid as immunosuppressants. In both groups patients were similar in regard to age, source of donor, duration on dialysis prior to transplant. Variation rate of bone mineral content was calculated as follows: $b-a/a \times 100$ (a; value before transplantation, b; value after transplantation). Nonpaired t-test was used when comparing the values of both groups.

The results were as follows:

- 1) AZP group showed no improvement of BMC after 24 months, but only one patient showed improvement of BMC after 36 months.
- 2) In CYA group, improvement of BMC was found in 5 out of 11 patients after 12 months, in 7 out of 10 patients after 24 months and in 4 out of 4 patients after 36 months.
- 3) The cumulative dose of methyl-prednisolone was significantly lower in CYA group than in AZP group both one and three months after transplantation ($p<0.001$).

It is concluded that the cumulative dose of methyl-prednisolone may have an important factor in the recovery of bone.

Key words: renal transplantation, bone mineral content, methyl-prednisolone

要旨: 1982年5月から1989年4月までに長崎大学医学部泌尿器科で行った腎移植症例のうち, 6ヵ月以上安定した腎機能を有する生体腎移植症例24例について腎移植後の骨塩量(BMC)を経時的に測定した。

男性17例, 女性7例で, 免疫抑制剤別によって2群(CYA群: 12例, AZP群: 12例)に分け比較検討した。移植時の年齢はCYA群 29.6 ± 8.1 歳, AZP群 27.2 ± 13.8 歳で, 移植までの透析期間はCYA群 33.6 ± 26.5 ヵ月, AZP群 27.2 ± 14.0 ヵ月であった。骨塩定量はnorland製 bone mineral analyzerの single photon absorptiometry 法により測定した。

AZP群のBMCは24ヵ月では増加症例はなく36ヵ月では1例のみ増加し, 残りの症例は不変ないし減少で改善傾向の遅延がみられた。CYA群のBMCは12ヵ月では11例中5例(45%), 24ヵ月では10例中7例(70%)の増加をみ, 早期より改善傾向がみられた。2群間でのBMCの相違の原因としてステロイド総投与量に有意の差($p<0.001$)がみられ, ステロイドの関与が強く示唆された。

キーワード: 腎移植, 骨塩量, ステロイド

緒 言

慢性腎不全の腎性骨異常症 (renal osteodystrophy) により osteomalacia や osteitis fibrosa の所見は腎移植により次第に改善すると言う報告¹⁾²⁾がみられる。一方腎移植後の骨壊死や自然骨折もみられ移植後の重大な合併症の一つとなっている^{3)~5)}。当施設では腎移植後の骨病変に注目し1982年より bone mineral analyser を利用した single photon absorptiometry 法による骨塩量を経時的に測定してきた。今回、著者は安定した腎機能を有する24例の長期腎移植後の骨塩量を経時的に測定し、興味ある結果を得たので文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象：1982年5月から1989年4月までの7年間に長崎大学医学部泌尿器科で行った腎移植症例73例のうち、1989年4月現在安定した腎機能を有する生体腎移植症例24例について検討した。男女別では男性17名、女性7名である。免疫抑制剤別によって2群に分けた。すなわちシクロスポリン (以下 CYA と略す) 群12例、アザチオプリン (以下 AZP と略す) 群12例で、移植時の年齢及び移植までの透析期間は Table 1 のごとくで年齢は両群ともほぼ同じであるが、透析期間は CYA 群が平均期間で約6ヵ月長い。

方法：1) 骨塩量 (以下 MBC と略す) の評価

Table 1 Characteristics of renal transplant recipients

	CYA group	AZP group
number	12	12
age (years)	29.6 ± 8.1	27.2 ± 13.8
duration of hemodialysis (months)	33.6 ± 26.5	27.2 ± 14.0

骨塩定量は norland 社製 bone mineral analyzer, type 287 の single photon absorptiometry により測定した⁶⁾。Fig. 1 の左図は本機のシェーマで¹²⁵I を radiation source とし前腕部橈骨1/3遠位部の上に位置した collimated detector が感知し、Fig. 1 の右図の点線に scanning された実測値が得られる仕組みとなっている。BMC の増減の割合は $b-a/a \times 100(\%)$ で計測、a は移植前値、b は経時的な実測値でその増減を percentage で示し ± 5 % は測定誤差範囲とした。

2) 生化学的検査

血清 Cr, ALP, PTH-C (栄研), Ca 及び P を移植前、移植後6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月、36ヵ月まで経時的に測定し、2群間で有意差検定を行った。

3) 免疫抑制剤の投与法

1985年までは AZP を中心としたメチルプレドニゾン (以下 MP と略す)、ミゾルビン (以下 MZ と略す) の3剤併用を、1986年から CYA を中心とした MP との2剤併用を原則とした。尚両群とも原則として術前後13日間 ALG を併用した。AZP 群では AZP 投与量は術前日より100mg/day で開始し第14病日より75mg/day に減量し維持量とした。MP 投与量は術前3日間40mg/day より開始し術当日1,000mg/day、第1病日より500mg/day と減量し約1ヵ月目から16mg/day を維持量とした。MZ の投与量は術当日より100mg/day で開始し維持量とした。CYA 群では CYA 投与量は術前3日間12mg/kg/day を経口、術当日4~6mg/kg/day を経静脈、第1病日より12mg/kg/day を経口投与し、血中トラフ・レベル、副作用に注意しながら維持量を6mg/kg/day とした。MP 投与量は術前3日間12mg/kg/day で開始し、術当日500mg/day、第1病日より80mg/day へ減量し約1ヵ月目から12mg/day を維持量とした。急性拒絶反応時には原則として MP

Fig. 1 Schematic presentation of bone mineral analyser

を250~1,000mg/dayを3日間投与した。

4) 統計学的処理

測定値より平均値±SDを算定し、t検定による有意差検定を行った。

結 果

(1) 生化学的項目について

Table 2は2群間での各項目の移植前後の結果で、各項目の上段はAZP群、下段はCYA群の平均値である。血清Cr値はCYA群がAZP群に比べ0.2~0.5 mg/100ml高値を示し、6ヵ月、24ヵ月及び36ヵ月では

有意差を認めた($p<0.05$, Fig. 2の斜線は正常範囲)。血清ALP値は2群間に有意差は認めなかった。しかし移植後6ヵ月目までは移植前に比べ上昇傾向にあるが12ヵ月目からは下降傾向を認めた (Fig. 3)。血清PTH-C値は移植後6ヵ月目ではCYA群 1.13 ± 1.11 ng/ml, AZP群 0.69 ± 0.02 ng/mlでCYA群が有意に高値を示し ($p<0.01$)、12ヵ月目以降でも正常化しない症例もみられた (Fig. 4)。血清CaおよびP値については両群に有意差を認めなかったが血清P値の6ヵ月目の比較ではAZP群において 2.3 ± 0.8 mg/100

Fig. 2 The values of serum Cr with variation of time

Fig. 3 The values of serum ALP with variation of time

Table 2 Biochemical parameters of bone metabolism and kidney function before and after renal transplantation (mean±SD)

	Before renal tx.	After renal tx.				
		6 M.	12M.	18M.	24M.	36M.
Creatinine (mg/100 ml)	15.1±4.2	1.3±0.2]*	1.3±0.4	1.3±0.4	1.2±0.3]*	1.2±0.4]*
	11.1±1.6	1.6±0.7	1.5±0.6	1.5±0.4	1.7±0.5	1.5±0.2
Alk. Phos. (IU/L)	121±1.6	193±63	191±85	156±30	147±34	166±41
	237±322	266±239	212±109	209±91	217±107	159±43
PTH-C (ng/ml)	4.02±2.21	0.69±0.02]**	0.74±0.64		0.58±0.32	0.56±0.26
	5.52±6.77	1.13±1.11	0.99±0.43	1.08±0.18	0.96±0.64	0.95±0.31
Calcium (mg/100 ml)	9.4±0.6	9.8±0.6	9.7±0.5	9.5±0.4	9.5±0.5	9.4±0.5
	9.4±0.5	9.2±0.4	9.3±0.4	9.3±0.6	9.2±0.3	9.1±0.3
Phosphorus (mg/100 ml)	6.5±2.3	2.3±0.8	2.6±0.7	2.7±0.8	2.6±0.4	2.7±0.5
	5.7±1.2	2.7±0.8	2.7±0.6	3.2±0.5	2.8±0.5	2.9±0.2

* $p<0.05$ AZP group

** $p<0.01$ CYA group

Fig. 4 The values of serum PTH-C with variation of time

Fig. 5 The values of serum Ca, P with variation of time

Fig. 6 Change in bone mineral content after renal transplantation by single photon absorp-

mg で正常下限ないし低値をとる傾向にあった (Fig. 5).

(2) BMC の経時的変化 (Fig. 6)

AZP 群では移植後12カ月目に 5%以上の増加例は 1 例のみで残り11例は不変ないし減少を認め、この傾向は24カ月目も同様であった。36カ月目でも増加例は 1 例のみで 2 例はその後の減少はみられず依然として低値を示し、残り 7 例 (70%) は移植前値のレベルまで回復してきた。一方 CYA 群では - 5%以下の減少例は 1 例もなく、6 カ月目では11例中 3 例 (27%), 12 カ月目では11例中 5 例 (45%), 24 カ月目では10例中 7

例 (70%), 最長36カ月目の測定可能な 4 例では 4 例 (100%) とともに 5%以上の増加を認め、AZP 群に比べ早期から骨塩量の回復が示唆された。尚 AZP 群の 1 例は約18カ月目に慢性拒絶反応により血清 Cr の上昇を認め18カ月以降のデータを除外した。また CYA 群では 2 例において12カ月目と24カ月目にカリニー肺炎および慢性拒絶反応にて死亡のため以後のデータは除外した。

考 察

腎移植後の骨病変に関与する risk factor としては、移植までの透析期間、移植時の年齢、移植腎機能、ス

Fig. 7 Dose of methyl-prednisolone between CYA group and AZP group

テロイド量, 続発性副甲状腺機能亢進症, 低 P 血症及び高 ALP 血症などの関与が報告されている^{2)7)~12)}。一方, 原疾患, 原疾患に対する以前投与されたステロイド量, ドナーの種類(生体腎, 死体腎別), 組織適合度の各因子は関与しないと言うのが一般的である⁴⁾¹³⁾。また性別に関しては透析期間の長い男性に移植後の骨折が多い¹⁴⁾とか20歳代と50歳代の女性に骨量の低下がみられた²⁾との報告がみられるが, さほど重要な因子ではないと思われる。著者は以上のような因子を考慮し免疫抑制剤別を主とした腎移植後の骨塩量を経時的に測定し, さらに6ヵ月以上にわたり安定した移植腎機能を有し, 年齢も2群間にほぼ match した条件を加味して検討を加えた。

1978年 Calne ら¹⁵⁾によって初めて CYA の臨床応用が報告され, さらに low-dose prednisolone の併用療法¹⁶⁾で移植腎の生着率が画期的に向上した。当施設でも1986年4月より CYA+steroid の2剤併用を原則として開始しその有用性を経験している。BMC の経時的結果として5%以上の増加をみた症例は AZP 群では12ヵ月で12例中1例(8.3%), 24ヵ月で11例中0例(0%), 36ヵ月で11例中1例(9%)であった。CYA 群では12ヵ月で11例中5例(45%), 24ヵ月で10例中7例(70%), 36ヵ月で4例中4例(100%)の結果を得, CYA 群の方が AZP 群に比べ有意に骨塩量の回復が

早期よりみられることが示唆された。2群間の患者背景としては, 透析期間に関し CYA 群が AZP 群に比べ約6ヵ月長い, CYA 群の24ヵ月目での増加症例(n=7)の平均透析期間は44.1±28.9ヵ月, 不変症例(n=3)は15.3±6.5ヵ月と短く, 腎移植までの透析期間は有意な risk factor として考えにくいと思われた。

移植前の血液透析がよくコントロールされているか否かによって移植後の骨変化に影響を及ぼすと言う報告があり⁴⁾, とくに BUN の高値症例にみられると言う。血液透析時での renal osteodystrophy 発生予防として高 P 血症および低 Ca 血症の是正が最も重要であることは言うまでもない。この生体のカタボリズムが崩れると続発性上皮小体機能亢進症へ発展する危険性が含まれる。腎移植時に存在する続発性上皮小体機能亢進症の移植後に及ぼす影響の有無に賛否両論が存在するのはこの血液透析時の状態を検討していないためではないかと思われる。今回の検討では移植前の BUN は AZP 群86.2±31.8mg/100ml, CYA 群83.4±9.0mg/100ml で有意差は認めなかった。その原因として移植時の年齢が比較的若く, また血液透析期間が比較的短かったためではないかと考えられた。

次に免疫抑制剤としてのステロイド量について検討を加えた。Fig. 7 はその結果で, 2群間における1ヵ月及び3ヵ月間までの総ステロイド量の平均値である。移植後1ヵ月の総ステロイド量平均値は CYA 群2,362±1,205mg, AZP 群5,477±1,692mg, 3ヵ月間では CYA 群3,283±1,579mg, AZP 群6,258±1,684mg で CYA 群の方が AZP 群に比べ約50%総投与量で少なく, 有意差を認めた(p<0.001)。また他の生化学的検討では血清 Cr と血清 PTH-C において6ヵ月目の CYA 群でやや高値を示す以外には有意差を認めないことより2群間での BMC の差はステロイドの関与が強く示唆された。ステロイド過剰状態の骨組織に及ぼす影響として骨形成の低下はステロイドの直接抑制作用による¹⁷⁾と考えられ, in vitro では直接的に骨吸収を促進させず, むしろ骨吸収率を低下させたり¹⁸⁾, 長期ステロイド剤服用者は血清 PTH が高値を示す¹⁹⁾ことから続発性上皮小体機能亢進症が重要な背景になっていると思われる。Slatopolsky ら⁷⁾は腎移植後の骨壊死に関する報告のなかで血液透析時での続発性上皮小体機能亢進症の発生をいかに予防し治療するか, そして腎移植後のステロイドをいかに少なくするかが重要なポイントであるとし, またステロイドによって二次的に bone loss が加味されてくるという¹⁰⁾。いず

れにせよ、腎移植後の骨塩量減少の原因を一元的な機序で解釈するのは困難であるが、著者は次のように考えたい。すなわち、(1) 移植前の血液維持透析時に存在する骨病変の有無、(2) マイナス因子として作用するステロイド剤の2点が主な原因であると思われる。最後に治療および予防する点として最も重要なことは“いかにして血液維持透析時での生体のカタボリズムを良くコントロールするか”ということではないかと思われた。

結 語

安定した移植腎機能を有する生体腎移植患者24症例に対して、AZP 群12例、CYA 群12例の2群に分けて骨塩量を経時的に測定し比較検討した。

1) AZP 群の BMC は24カ月では増加症例はなく36カ月では1例のみ増加し、残りの症例は不変ないし減少で改善傾向の遅延がみられた。

2) CYA 群の BMC は12カ月では11例中5例(45%)、24カ月では10例中7例(70%)の増加をみ、早期より改善傾向がみられた。

3) 2群間での BMC の相違の原因としてステロイド総投与量に有意の差がみられ($p < 0.001$)、ステロイドの関与が強く示唆された。

稿を終るに臨み、御校閱を賜った恩師斉藤 泰教授に深謝致します。また直接御指導頂きました国立長崎中央病院泌尿器科部長進藤和彦博士および当教室松屋福蔵講師に謝意を表します。なお本論文の要旨は第24回日本移植学会総会(1988年9月、福岡)、第1回アジア移植学会(1989年11月、バリ島)において発表した。

文 献

- 1) Huffer, W.E., Kuzela, D., Popovtzer, M.M. and Starzl, T.E.: Metabolic bone disease in chronic renal failure. II. Renal transplant patients. *Am. J. Path.*, 78, 385—400, 1975.
- 2) Nielsen, H.E.: Bone mineral content in renal transplant patients. *Clin. Nephrol.*, 10, 196—200, 1987.
- 3) Andresen, J. and Nielsen, H.E.: Osteonecrosis and spontaneous fractures following renal transplantation. *Acta Orthop. Scand.*, 52, 397—404, 1981.
- 4) Parfrey, P.S., Farge, D., Pargrey, N.A., Hanley, J.A. and Guttman, R.D.: The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients—A case control study. *Transplantation*, 41, 182—187, 1986.
- 5) Davidson, J.K., Tsakiris, D., Briggs, J.D. and Brian, J.R.J.: Osteonecrosis and fractures following renal transplantation. *Clin. Radiol.*, 36, 27—35, 1985.
- 6) Cameron, J.R., Mazaess, R.B. and Sorenson, J. A.: Precision and accuracy of bone mineral determination by direct photon absorptiometry. *Invest. Radiol.*, 3, 141—150, 1968.
- 7) Slatopolsky, E. and Martin, K.: Glucocorticoids and renal transplant osteonecrosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 171, 353—359, 1984.
- 8) Nehme, D., Rondeau, E., Paillard, F., Moreau, J. F., Nussaume, O., Kanfer, A. and Sraer, J.D.: A septic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 4, 123—128, 1989.
- 9) Kenzora, J.E. and Glimcher, M.J.: Accumulative cell stress: The multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis. *Orthop. Clin. North Am.*, 16, 669—679, 1985.
- 10) Nielsen, H.E., Melsen, F. and Christensen, M.S.: Spontaneous fractures following renal transplantation. Clinical and biochemical aspects, bone mineral content and bone morphometry. *Miner. Electrolyte Metab.*, 2, 323—330, 1979.
- 11) Pabico, R.C., McKenna, B.A. and The Renal Transplant Team: Metabolic problems in renal transplant patients. Persistent hyperparathyroidism and hypophosphatemia: Effects of intravenous calcium infusion. *Transplant. Proc.*, 10, 438—442, 1988.
- 12) Loertscher, R., Thiel, G., Harder, F. and Brunner, F.P.: Persistent elevation of alkaline phosphatase in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 36, 115—116, 1983.
- 13) Elmstedt, E.: Skeletal complications in the renal transplant recipient. *Act. Orthop. Scan. (Suppl.)*, 52, 1—44, 1981.
- 14) Aird, E.G.A. and Pierides, A.M.: Photon absorptiometry of bone after successful renal transplantation. *Brit. J. Radiol.*, 50: 350—356, 1977.
- 15) Calne, R.Y., White, D.J.G., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., Dunn, D.C., Craddock, G.N. and Pentlow, B.D.: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 2, 1323—1327, 1978.
- 16) Starzl, T.E., Klintmalm, G.B.G., Weil, R., Porter, K.A., Iwatsuki, S., Schroter, G.P.J., Bueno, C.F. and MacHugh, N.: Cyclosporin-A and steroid therapy in sixty-six cadaver kidney recipients. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153,

486—494, 1981.

- 17) Choe, J., Stern, P. and Feldman, K.: Receptor mediated glucocorticoid inhibition of protein synthesis in isolated bone cells. *J. Steroid Bioch.*, 9, 265—271, 1978.
- 18) Raisz, L.G., Trummel, C.L., Wener, J.A. and Simmons, H.: Effects of glucocorticoids of bone resorption in tissue culture. *Endo-*

crinology, 90, 961—967, 1972.

- 19) Hahn, T.J., Halsted, L.R., Teitebaum, S.L. and Hahn, B.H.: Altered mineral metabolism in glucocorticoid induced osteopenia: Effects of 25-hydroxyvitamin D administration. *J. Clin. Invest.*, 64, 655—665, 1979.

(1990年8月9日受理, 特別掲載)