症例報告

頻回に大腿骨近位部骨折を発症した維持透析患者の1例

櫻井 薫¹ 沼田 暁彦¹ 朝熊 英也² 亘理 裕昭¹¹大原医療センター腎臓透析内科 ²大原総合病院整形外科

キーワード：大腿骨近位部骨折，CKD-MBD，尿毒症性骨粗鬆症

〈要旨〉

症例は77歳女性。糖尿病性腎症による末期腎不全のため8年前から血液透析を継続中。73歳時に左大腿骨頸部骨折の既往あり。今回、自宅で転倒し、右大腿骨頸部骨折を発症した。血液検査でPがやや低値であったが、CKD-MBDのガイドラインで推奨される管理目標値にほぼ近い値であり、補正Caおよびintact PTHも目標範囲内にコントロールされていた。CKD-MBDは管理されていたが、本症例では過去4年間に大腿骨近位部骨折を2回発症した。尿毒症の状況下では骨の材質特性や生化学的特性が劣化することで弾性（骨のしなやかさ）が障害される。このような骨変化を「尿毒症性骨粗鬆症」と呼び、CKD-MBDの骨病変とは関連しない疾患概念とされる。本症例は高齢女性、低骨密度、既存骨折、糖尿病といった大腿骨近位部骨折の危険因子を数多く有するが、その他の因子として尿毒症性骨粗鬆症の関与も可能性として考えられ、末期腎不全患者における骨折の危険因子として認識する必要がある。

Repeated hip fracture in a maintenance hemodialysis patient

Kaoru Sakurai¹, Akihiko Numata¹, Hideya Asakuma², Hiroaki Watari¹¹Division of Nephrology and Dialysis, Ohara Medical Center²Division of Orthopedics, Ohara General Hospital

Keywords: hip fracture, CKD-MBD, uremic osteoporosis

〈Abstract〉

A 77-year-old woman with diabetic nephropathy received hemodialysis treatment 3 times a week over an 8-year period. She was previously admitted to our hospital due to left hip fracture at 73 years of age. In February 20XX, she was also hospitalized for right hip fracture. These fractures occurred due to falls. Laboratory data revealed that inorganic phosphate (iP), albumin-adjusted calcium (c-Ca) and intact parathyroid hormone (intact PTH) levels were within the optimal ranges in the clinical practical guidelines for chronic kidney disease-related mineral and bone disorder (CKD-MBD). However, hip fracture occurred twice over 4 years. The incidence of hip fracture in dialysis patients is significantly higher than that in the general population. This suggests that some factors other than CKD-MBD are involved in hip fracture among patients receiving dialysis. In the uremic state, deterioration of bone material and biochemical properties disturbs bone elasticity. Such bone abnormalities in CKD patients are referred to as "uremic osteoporosis". This disease concept is not a direct consequence of CKD-MBD. Although our patient had several risk factors, such as an old age, low bone density, previous hip fracture and diabetes mellitus, uremic osteoporosis also may have led to this hip fracture. Physicians should consider it as a hip fracture risk in end stage kidney disease patients.

緒言

本邦における慢性維持透析患者数は、2015年末現在

で約32.5万人であり、年々増加の一途をたどっている¹⁾。また透析患者の導入年齢は69.2歳、平均年齢は67.9歳とともに上昇している¹⁾。透析技術の進歩により、透析期間が20年以上の症例も2009年に2万人を

櫻井 薫 一般財団法人大原記念財団大原医療センター 〒960-0195 福島県福島市鎌田字中江33

Kaoru Sakurai Tel: 024-554-2001 Fax: 024-554-2014

〔受付日：2017年7月25日，受理日：2018年5月10日〕

表 1 Laboratory findings on admission

WBC	4,600/ μ L	BUN	52.3 mg/dL	CK	90 IU/L
RBC	327×10^4 / μ L	Cre	7.22 mg/dL	AMY	97 IU/L
Hb	10.8 g/dL	UA	6.0 mg/dL	CRP	0.25 mg/dL
Hct	33.2%	Na	140 mEq/L	PG	95 mg/dL
Plt	11.8×10^4 / μ L	K	4.1 mEq/L	Intact PTH	191 pg/mL
		Cl	107 mEq/L	β_2 -MG	28.6 mg/dL
T-Bil	0.40 mg/dL	Ca	7.7 mg/dL	Bone density	0.408 g/cm ²
ALP	569 IU/L	P	3.2 mg/dL	Age matched (AM)	92%
AST	17 IU/L	TP	5.0 g/dL	Young adult mean (YAM)	67%
ALT	9 IU/L	Alb	2.0 g/dL		
LDH	244 IU/L				

超え²⁾, その後もさらに増加している。

一方, 高齢化に伴い骨粗鬆症の患者も年々増加しており, 椎体, 前腕骨, 大腿骨近位部などの骨折の対策が医療のみならず社会的にも重要な課題となっている。透析患者においても, 高齢化と透析期間の長期化によって骨折のリスクが上昇することは容易に想定され, さらに透析患者であることが年齢, 性別, 糖尿病, 栄養状態などの要因とは独立した発症リスクであるとされている³⁾。

今回われわれは, 両側的大腿骨近位部骨折を発症した高齢維持透析患者の1例を経験したので, 文献的考察を加え, 背景として推測される病態および現時点で考えられる予防策について報告する。

I. 症 例

症例: 77歳, 女性。

主訴: 右股関節痛。

既往歴: 10歳, 肺結核。50歳, 子宮内膜症のため子宮・卵巣全摘術。73歳, 左大腿骨頸部骨折のため骨接合術。

家族歴: 母, 糖尿病性腎症にて血液透析。

現病歴: 50歳, 子宮内膜症の手術の際に2型糖尿病と診断され, 以後近医にて加療をうけていた。徐々に腎機能が低下し, BUN 58 mg/dL, 血清クレアチニン (Cre) 5.7 mg/dL と上昇したため, 69歳時に当科を紹介され, 2か月後に糖尿病性腎不全のため, 血液透析を導入された。以後当院にて週3回の維持透析を継続中であった。73歳には左大腿骨頸部骨折のため骨接合術をうけた (補正 Ca 9.2 mg/dL, P 4.1 mg/dL, intact PTH 104 pg/mL)。20XX年2月 (77歳), 朝自宅で転倒し, 右股関節の疼痛が高度で起立不能となったため, 当院に救急搬送された。股関節 X 線写真にて右大腿骨転子部に骨折の所見を認め, 同日入院した。

入院時現症: 身長 158.0 cm, 体重 測定不能 (dry

weight 54.0 kg), 体温 36.6°C, 血圧 148/60 mmHg, 脈拍 65 bpm (整), 呼吸数 14/min, SpO₂ 97% (room air)。意識清明。眼瞼結膜に貧血あり, 黄疸なし。胸部: 収縮期雑音あり (Levine II/VI), ラ音なし。腹部: 異常所見なし。右股関節部に圧痛を認めたが, 同部の腫脹・発赤および血腫はなかった。両下腿に浮腫なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査成績 (表 1): 末梢血では赤血球数 327×10^4 / μ L, ヘマトクリット 33.2%の正球性貧血を認めた。白血球数は正常, CRP は陰性で炎症所見はなかった。生化学検査では ALP 569 IU/L, BUN 52.3 mg/dL, Cre 7.22 mg/dL といずれも高値を示した。Ca は 7.7 mg/dL, 補正 Ca は 9.7 mg/dL と正常であった。P は 3.2 mg/dL で透析患者としてはやや低値。TP 5.0 g/dL, Alb 2.0 g/dL とともに低値であった。intact PTH は 191 pg/mL, β_2 -MG は 28.6 mg/dL と透析患者の管理目標範囲でコントロールされていた。後日測定した骨密度は同年代との比較 age matched (AM) では 92%であったが, 若年成人平均骨密度に対する % young adult mean (YAM) は 67%と低値であった。胸部 X 線写真では, 心胸比 54.3%, 肺野に異常所見はなかった。心電図は, 洞調律で虚血性変化はなかった。

骨盤部 X 線写真 (図 1): 右大腿骨転子部に骨折を認めた。

腰椎 X 線写真 (図 2): 骨粗鬆症の所見はあるが, 明らかな圧迫骨折はなし。

入院後経過 (図 3): A 病院整形外科に紹介し, 第2病日に転院した。第3病日に右大腿骨転子部骨接合術を施行され, 血液透析を含めた術後管理のため, 第4病日に当科に再転院した。術後の経過は順調であり, 術創からの出血や浸出液はなかった。週3回の血液透析により BUN 38~73 mg/dL, 血清 Cre 7.2~8.5 mg/dL 程度で推移した。リハビリについては, 第9病日まではベッド上での ROM 訓練と患肢非荷重移乗訓練を施行したが, その後は痛みに応じた全荷重歩行訓練を

図 1 Pelvic X-ray film shows right side hip fracture (arrows). The left side hip fracture was operated at 73 years of age.

A: frontal view, B: lateral view

図 2 Lumbar vertebra X-ray films show osteoporosis. Typical compression fractures are not seen.

A: lateral view, B: frontal view

図 3 Clinical course

図 4 Toughness of bone structure
(文献7より引用, 改変)

開始した。経過は順調で杖歩行も可能となり、第45病日に退院した。

II. 考 察

透析患者に骨折が多いことは臨床の間では実感されており、大腿骨近位部骨折の発症頻度は健常人の5~6倍と報告されている³⁾。CKD-MBD (chronic kidney disease-related mineral and bone disorder) は「骨や心血管異常を呈するに至る慢性腎臓病に伴う全身性ミネラル代謝異常」と定義され⁴⁾、『国際腎臓病ガイドライン (KDIGO)』も CKD-MBD 診療の目標として心血管障害予防、生命予後の改善と並んで骨折予防をあげている⁴⁾。実際の CKD-MBD 診療においては補正 Ca 値を 8.4~10.0 mg/dL、血清 P 値を 3.5~6.0 mg/dL を

目標にコントロールすることが推奨されており、intact PTH についても透析患者においては 60~240 pg/mL が管理目標値とされている⁵⁾。これらの値をコントロールするために、炭酸カルシウム、カルシウム非含有リン吸着薬、活性化ビタミン D、シナカルセトなどの薬剤によって CKD-MBD への治療介入が可能となっている。

本症例においては、血清 P 値がやや低値ではあったが、管理目標値にほぼ近い状態であり、Ca および intact PTH も目標範囲内でコントロールされていた。既往の左大腿骨頸部骨折時においても CKD-MBD は目標範囲内に管理されており、本症例の2回の大腿骨近位部骨折発症には、CKD-MBD 以外の要因の関与が示唆される。大腿骨近位部骨折発症のリスクとして、女性、高齢、低骨密度、既存骨折、低体重、飲酒、喫

煙, 骨折家族歴, ステロイド使用があげられ, 転倒に関連したリスクとしては転倒回数, サルコペニア・フレイル, 脳卒中, 麻痺, 薬剤 (抗不安薬, 抗うつ薬, 催眠/鎮静薬) など多くの因子が報告されている⁶⁾. 本症例は高齢の女性で骨密度が低下していること (YAM 67%), 既往の骨折も今回と同様に転倒により発症したことなど, 該当する複数の危険因子があり, 常に骨折する可能性を有している状態であった.

骨強度 (骨の折れにくさ) は骨量と骨質により規定され, 骨質はさらに構造特性 (皮質骨の厚みや多孔性, 海綿骨連結特性) と材質特性 (ミネラル, コラーゲン, マイクロダメージなど) によって決定される. 骨量および構造特性は, 外力が加わっても骨の形を全く変形させない絶対的な強さに関連する. また, 材質特性は, 力の負荷によって変形しても統合性は破綻せず, 付加された力が除かれると元の形に復元するしなやかな強さに関連する (図4)⁷⁾. Kazama らは, 尿毒症の状況下では骨の材質特性すなわち非生理的 advanced glycation endproducts (AGE) 架橋蛋白量やコラーゲン・アパタイト配向性などに変化をきたし, 骨のしなやかな強さを低下させることが骨の脆弱性に関与することを報告し, CKD-MBD の骨病変とは一線を画す特徴的な骨病変として「尿毒症性骨粗鬆症」と命名した^{8,9)}. 尿毒症性骨粗鬆症の主徴である材質特性は, 形態学的検査によって評価可能なレベルよりもさらに微細な生化学的特性の色彩が強い. 日常臨床の場において尿毒症性骨粗鬆症を客観的に評価することは現在のところ困難であり, 本症例においてもこの病態が存在したのかについては推論の域を出ないのが実情である. 確かに, 本症例は上記のように複数の骨折リスクを有するが, 慢性腎不全で維持透析患者であることが健康人との最も大きな違いである. CKD-MBD のコントロールがほぼ得られていた状態で, 慢性腎不全が危険因子として骨折に関与したのであれば, 尿毒症性骨粗鬆症の病態の存在も可能性として考えられる.

大腿骨近位部骨折は主に骨皮質と垂直方向からの外力が加わることにより生じる. このような横方向に切断される破壊形式においては, 横からの外力を柔らかく受け止めて緩衝するしなやかな強さ, すなわち材質特性が重要である⁸⁾. 一方, 脊椎圧迫骨折の場合は骨表面の皮質と平行な方向からの外力が椎体を縦方向に押しつぶすように働く. この場合は骨量や皮質骨自体の堅牢さ, 海綿骨の微小構造といった構造特性が重要である⁸⁾. 本症例での骨折の主体は両側大腿骨近位部であり, 腰椎 X 線写真では圧迫骨折がなかったことも本症例において尿毒症性骨粗鬆症が疑われるもう一つ

の根拠である.

大腿骨近位部骨折の予後は一般的に不良であることが知られており, 透析患者においては骨折後1年死亡率が健康人の場合と比較して約2.5倍と高い¹⁰⁾. 骨折予防のためには, CKD-MBD のコントロールを良好に保つことに加えて尿毒症性骨粗鬆症を可能な限り改善することが求められる. 透析患者の骨質を改善するためのエビデンスのある薬剤はなく, 尿毒症性骨粗鬆症そのものの介入は現段階では難しいが, Iwasaki らは実験腎不全ラットに経口吸着炭を投与することにより材質特性 (コラーゲンの配向性, 病的架橋, 骨のしなやかさ) が改善したと報告している¹¹⁾. 経口吸着炭に吸着される尿毒物質が骨の材質特性を劣化させるとすれば, 透析患者においては透析効率を良くすることで尿毒物質をできるだけ除去することが骨質の改善につながるものと推察される. また, ヒト型 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) モノクローナル抗体製剤であるデノスマブは RANKL と RANK との結合を阻害することにより破骨細胞の分化と活性化を抑制し, 骨吸収を抑制する. Jamal らの報告では, デノスマブを投与した CKD (chronic kidney disease) 患者においては, G1~4 のすべてのステージで骨折率の低下を認めた¹²⁾. さらに Yamamoto らは, 透析患者の骨折による入院の減少に降圧薬である RAS 阻害薬が関与していること¹³⁾, Shimizu らはウサギの骨髄細胞, ラットの卵巣摘出モデルおよび高血圧ラットにおいて Angiotensin II (Ang II) が RANKL を介して破骨細胞の増加を促し, これらの反応はオルメサルタン (Ang II type 1 receptor blocker) を投与することで抑制されることを報告している¹⁴⁾. したがってデノスマブや RAS 阻害薬の投与も骨質改善に対しての効果が期待される.

骨折を誘発する原因の多くは転倒であり, 本症例においても2度の骨折の契機となったイベントはいずれも転倒であった. 腎機能の低下したグループの中で活性型ビタミンD製剤 (calcitriol) を投与した群では転倒頻度が減少したとの報告もあり¹⁵⁾, 活性型ビタミンD製剤は筋肉に発現するビタミンD受容体を介して筋力強化に関与し, 転倒を減少させる可能性が考えられる. また高齢者では, 生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進するフレイルの過程を経て生活機能障害や要介護状態, 死亡などの転帰をたどるが, CKD 患者でもステージの上昇とともにフレイルの頻度は増加し, 透析導入時には約80%の患者がプレフレイル・フレイルを合併している¹⁶⁾. 加齢に加えて代謝性アシドーシス, 低栄養状態, 炎症, インス

リン抵抗性, Ang II の増加などを要因として筋蛋白の異化が亢進する結果, 筋肉量および筋力が低下することから, CKD 患者では転倒リスクが高いため^{17,18)}, 骨折の予防には筋力低下を改善する理学療法も必要である。

透析患者の骨質を改善するための有効な方法がない現段階においては, 骨折のリスクが高いと思われる高齢女性, 糖尿病, 骨折の既往歴, 低骨密度の症例に特に注意が必要である。可能な限り骨折を予防するため, 尿毒物質の効率的な除去, デノスマブ, RAS 阻害薬, ビタミン D 製剤の適切な使用, 栄養状態の改善および理学療法による筋力強化などを各々の患者の病態に合わせて行うことが重要である。本症例においてはこれまでの2度の骨折時の補正 Ca, P, intact PTH は管理目標範囲内であり, ビタミン D 製剤などは投与されていなかった。また, 血圧についてもニフェジピンのみでコントロールが得られていたため, RAS 阻害薬などの降圧薬も未使用であった。現在は透析中のエルゴメーターによる理学療法を継続し, RAS 阻害薬およびビタミン D 製剤を少量で内服中である。過降圧はなく補正 Ca, P, intact PTH も目標範囲内で経過中である。転倒・骨折などもなく, 今後はデノスマブの投与も検討中である。しかし, 現行の治療のみでは骨折予防効果は十分とは言い難く, 新たな創薬や治療法の確立が期待される。また, よりハイリスクの症例をピックアップするための客観的な骨質の評価方法が確立されることも期待される。今後, CKD 患者の骨折予防にはフレイルの進展抑制とともに尿毒症性骨粗鬆症の関与も念頭におき, 診療することが肝要と考えられる。

本論文の要旨は第94回福島腎不全研究会(2016年6月, 郡山市)において発表した。

COI: 著者および共著者ともに開示すべき事項なし。

文献

- 1) 政金生人, 谷口正智, 中井滋, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2015年12月31日現在). 透析会誌 2017; 50: 1-62.
- 2) Nakai S, Iseki K, Itami N, et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan(as of 31 December 2009). Ther Apher Dial 2012; 16: 11-53.
- 3) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2013; 31: 315-21.
- 4) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69: 1945-53.
- 5) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.; CKD-MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 2013; 17: 247-88.
- 6) 藤原佐枝子. 【大腿骨近位部骨折～疫学から治療, リエゾンサービスまで～】 大腿骨近位部骨折の危険因子. Clin Calcium 2015; 25: 499-504.
- 7) 風間順一郎. 慢性腎臓病 (CKD) と骨質. THE BONE 2016; 29: 379-84.
- 8) Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. Kidney Int Suppl. 2013; 3: 446-450.
- 9) Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. J Bone Miner Metab 2015; 33: 245-52.
- 10) Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Am J Kidney Dis 2000; 36: 1115-21.
- 11) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. Bone 2011; 48: 1260-7.
- 12) Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res 2011; 26: 1829-35.
- 13) Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, et al. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. PLoS One 2015; 10: e0122691.
- 14) Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. FASEB J 2008; 22: 2465-75.
- 15) Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 51-8.
- 16) Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. Arch Intern Med 2012; 172: 1071-7.
- 17) Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M; Université Catholique de Louvain Collaborative Group. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. Am J Kidney Dis 2005; 45: 148-53.
- 18) 吉田卓矢, 熊谷裕通. CKDにおけるサルコペニアの発症機構. 臨牀透析 2015; 31: 1021-8.