腎移植例と血液透析例における腎性骨症

添田 耕司 小高 通夫* 落合 武徳 嶋田 俊恒**

浅野 武秀 磯野 可一

千葉大学第2外科 同人工腎臓部* 千葉社会保険病院透析部**

(平成1年11月24日受付, 同2年1月8日受理)

key words : renal osteodystrophy, renal transplantation, hemodialysis, dialysis related bone disease, β_2 -microglobulin

〈要旨〉

腎移植患者 30 例 (年齢 35.6 ± 7.5 歳, 透析期間 2.8 ± 1.6 年, 腎移植期間 5.9 ± 4.2 年) と血液透析患者 79 例 (年齢 46.7 ± 10.5 歳, 透析期間 8.8 ± 4.7 年) とを, 症状や骨代謝指標について比較検討した. 骨関節症状は, 透析患者で 62% であったが, 移植患者では 6.6% と低率であった. 移植患者の血清クレアチニン値は 1.6 ± 0.6 mg/dl で, 骨代謝は透析群に比し移植群で血清 Ca が高く, 無機リン, β_2 -microglobulin (β_2 -MG), アルミニウム, C-PTH, N-PTH, アルカリフォスファターゼは低かった. 移植群のオステオカルシン値は 15.3 ± 20.1 ng/ml で, 透析群の約 1/4 であったが, 正常値上限の約 3 倍であった. MD 法の MCI スコア, Σ GS/D スコア, 総スコアでは, 透析群と移植群に差はなかった. 手根骨の cystic radiolucency は移植群の 24% に認められた.

移植腎機能の改善とともに骨代謝も改善するが, オステオカルシンが高値であり骨代謝回転は正常化しておらず, MD 法各スコアも高く骨病変の改善は認められなかった. 腎移植による骨代謝改善は数年を要するものと思われた.

Renal osteodystrophy in renal transplant recipients and hemodialysis patients

Kouji Soeda, M. D., Michio Odaka, M. D.*, Takenori Ochiai, M. D., Toshitsune Shimada, M. D.**, Takehide Asano, M. D., Kaichi Isono, M. D.

Second Department of Surgery, Dialysis Center*, Chiba University School of Medicine ; Dialysis Center, Chiba Shakai Hoken Hospital**

This study was undertaken to investigate the symptoms and parameters of skeletal lesions in patients given renal transplantation (Tx : 35.6 ± 7.5 years old, dialysis for 2.8 ± 1.6 years, transplantation for 5.9 ± 4.2 years) and hemodialysis (HD : 46.7 ± 10.5 years old, dialysis for 8.8 ± 4.7 years).

The incidence of symptoms such as bone or joint pain was 62% in the HD group and 6.6% in the Tx group. Levels of serum creatinine were 1.6 ± 0.6 mg/dl in the Tx group. In the Tx group, levels of serum calcium were higher and levels of inorganic phosphate, β_2 -microglobulin, aluminium, C-PTH, N-PTH and alkaline phosphatase were lower than in the HD group. Serum osteocalcin level suggested that bone turnover was lower in the Tx group than the HD group ; the level was 3 times higher than normal. Scores by MD methods showed no differences between the Tx and HD groups. The incidence of cystic radiolucency of the carpal bones was 24% in the Tx group.

Bone metabolism recovered according to improvement in transplanted kidney function, but bone turnover remained high and bone mineral content did not increase sufficiently. These results indicate that it could take several years to normalize bone turnover in Tx patients.

はじめに

長期透析例の増加とともに, 腎性上皮小体機能亢進

添田 耕司 千葉大学第2外科

〒280 千葉市亥鼻1-8-1 (0472-22-7171)

症^{1,2)}やアルミニウム骨症^{3,4)}による透析性骨症および β_2 -microglobulin (β_2 -MG) の蓄積によるアミロイド関節症^{5,6)}が問題となっている. これらに対してビタミン D₃ 製剤の投与, 新たな phosphate binder の開発, 透析膜

表 1 対象症例

	腎移植例	血液透析例
症例数	30 例	79 例
男：女	22：8	53：26
年 齢	35.6±7.5 歳 (22~48)	46.7±10.5 歳 (25~70)
内 訳	死体腎 16 例 生体腎 6 例 死体腎再移植例 8 例	慢性糸球体腎炎 60 例 糖尿病性腎症 7 例 その他 12 例
透 析 期 間	2.8±1.6 年 (0.2~5.8)	8.8±4.7 年 (0.3~17)
腎移植期間	5.9±4.2 年 (0.7~18.4)	—
治療総期間	8.6±3.8 年 (2.1~18.7)	8.8±4.7 年 (0.3~17)

(mean±SD)

図 1 移植 (Tx) 群と透析 (HD) 群間の血清 Ca, 無機リン (Pi), Ca×Pi, β₂-MG および血清 Al 値の比較

や透析方法の工夫がなされている。今回我々は、透析医の立場から、腎移植例の骨病変を血液透析例と対比して検討した。

方法

対象症例は、腎移植例では 30 例 (男性 22 例, 女性 8 例) で年齢 35.6±7.5 歳 (mean±SD) であり、透析期間は 2.8±1.6 年、腎移植期間は 5.9±4.2 年であった。腎移植 (Tx) は、死体腎 16 例, 生体腎 6 例, 死体腎再移植

表 2 腎移植による臨床症状の変化

1) 骨関節症状			
	HD 時	Tx 後現在	HD 患者 (透析歴 8.8 年) 79 例
運動痛	6.6%	→	3.3%
自発痛	3.4%	→	3.3%
計	10%	→	6.6%
2) その他の症状			
	HD 時	Tx 後現在	HD 患者 (10 年以上透析) 48 例
骨折	0%	→	16.6%
筋力低下	0	→	40%
痒痒感	66.6%	→	6.6%
3) 自律神経症状			
	HD 時	Tx 後現在	
起立性めまい	50%	→	10%
便秘	36.6%	→	13.3%

例 8 例であった。血液透析 (HD) 例は、79 例 (男性 53 例, 女性 26 例) で年齢は 46.7±10.5 歳であり、透析期間は 8.8±4.7 年であった。原疾患は慢性糸球体腎炎 60 例, 糖尿病性腎症 7 例, 他 12 例であった (表 1)。これらの症例に対し、骨関節症状をはじめ、血清 Ca, 無機リン (Pi), β₂-MG, 血中アルミニウム (Al), C-PTH, N-PTH, アルカリフォスファターゼ (ALP), オステオカルシン (OC), MD 法総スコア, MCI スコア, ΣGS/D スコアを測定し比較検討した。Tx 例では、ビタミン D₃ を測定し、手根骨、手指骨および前腕骨の骨病変について検討した。なお GFR は、β₂-MG 血中濃度より算出した⁷⁾。HD 群のビタミン D₃ 値は、杉崎ら²⁾の報告を用い、レ線学的骨病変は、笠井、川口⁸⁾の文献をもとに判定し、手根骨の cystic radiolucency (CRL) は、本間論文⁹⁾をもとに判定した。

結果

1. 腎移植による臨床症状の変化 (表 2)

骨関節症状は、HD 患者で 62% であったが、Tx 患者では 6.6% と低率であった。その他の症状でも、骨折の既往と筋力低下については、両群に差はないが、痒痒感は、HD 患者 37.5% に対し Tx 患者では 6.6% と低率であった。また起立性のめまいや便秘も HD をうけていたときより改善されていた。

2. 血清 Ca, Pi, Ca×Pi, β₂-MG, Al 値の比較

血清 Ca は、HD 群 8.7±0.6 mg/dl, Tx 群 9.2±0.5 mg/dl で Tx 群で高値であった。Pi は、HD 群 6.3±1.3 mg/dl, Tx 群 2.8±0.5 mg/dl で Tx 群で低値であつ

図2 移植(Tx)群と透析(HD)群の間のC-PTH, N-PTH, 血清アルカリフォスファターゼ(ALP)およびオステオカルシン(OC)値の比較

た。Ca×Pi も HD 群で 53.8 ± 11.5 , Tx 群で 25.3 ± 4.7 と Tx 群で低値で HD 群の約半分であった。β₂-MG は, HD 群で 32.2 ± 5.5 mg/l, Tx 群で 4.3 ± 2.7 mg/l と Tx 群で低値で HD 群の約 1/8 であった。血中 Al 値は, HD 群 53.3 ± 17.0 μg/l, Tx 群 35.2 ± 18.1 μg/l で Tx 群で約 1/2 であった (図1)。

3. C-PTH, N-PTH, ALP, OC の比較

C-PTH は, HD 群 5.2 ± 7.5 ng/ml, Tx 群 1.5 ± 2.7 ng/ml と Tx 群で低値で約 1/3 であった。N-PTH は, HD 群 63.3 ± 19.3 pg/ml, Tx 群 36.2 ± 44.0 pg/ml と Tx 群で低値で約 1/2 であった。ALP は, HD 群 122.1 ± 48.7 mU/ml, Tx 群 87.3 ± 35.5 mU/ml で Tx 群で低値であった。OC は, HD 群 61.9 ± 33.1 ng/ml, Tx 群 15.3 ± 20.1 ng/ml で Tx 群で低値で HD 群の約 1/4 であった (図2)。

4. MD 法の比較

MD 法 MCI スコアは, HD 群 1.1 ± 0.9 , Tx 群 1.3 ± 1.0 , ΣGS/D スコアは HD 群 1.1 ± 1.0 , Tx 群 0.8 ± 0.9 , 総スコアは HD 群 6.8 ± 5.5 , Tx 群 6.1 ± 5.1 で両群間にいずれにおいても差は認められなかった (図3)。

5. ビタミン D₃ 3 分画の比較と移植腎機能によるビタミン D₃ 3 分画の比較

腎移植 5 年未満例では 1, 25 D₃ 28.0 ± 14.5 pg/ml, 25 D₃ 19.2 ± 6.5 ng/ml, 24, 25 D₃ 1.1 ± 0.5 ng/ml で, 5 年

図3 移植(Tx)群と透析(HD)群間のMD法の比較

図4 腎移植(Tx)例と透析例(HD)の5年未満および5~10年未満におけるビタミンD₃3分画の比較

以上 10 年未満例では, 1, 25 D₃ 36.8 ± 8.2 pg/ml, 25 D₃ 17.5 ± 4.7 ng/ml, 24, 25 D₃ 0.9 ± 0.5 ng/ml であり, 5 年未満と 5 年以上 10 年未満で差は認められなかった。杉崎らの HD 患者のビタミン D₃ 3 分画²⁾は, HD 5 年未満では, 1, 25 D₃ 6.5 ± 5.4 pg/ml, 25 D₃ 26.3 ± 8.8 ng/ml, 24, 25 D₃ 1.1 ± 1.0 ng/ml で, HD 5~10 年未満では, 1, 25 D₃ 7.6 ± 5.4 pg/ml, 25 D₃ 29.3 ± 9.2 pg/ml, 24, 25 D₃ 1.4 ± 1.9 ng/ml であった。1, 25 D₃ は Tx 群で高値 ($p < 0.01$) で正常下限を越え上昇していた。25 D₃ は Tx 群で高値傾向を示し, 24, 25 D₃ は Tx 群と HD 群の間に差はなかった (図4)。

移植腎機能の GFR 25 ml/min 以上と未満に分けて検討すると, GFR 25 ml/min 以上では, 1, 25 D₃ 31.9 ± 12.5

図5 腎移植例の腎機能別ビタミンD₃3分画

pg/ml, 25 D₃ 20.0±4.4 ng/ml, 24, 25 D₃ 1.1±0.5 ng/ml, GFR 25 ml/min 未満では, 1, 25 D₃ 22.3±7.1 pg/ml, 25 D₃ 13.1±6.4 ng/ml, 24, 25 D₃ 0.7±0.4 ng/ml であり, いずれも GFR 25 ml/min 以上例では, それ未満例に対し高値であった (図5)。

6. 手指骨, 手根骨, 前腕骨のレ線学的骨病変

手指骨の骨膜下吸収は40%, レース様変化および末節骨吸収は12%に認められ, 手根骨のCRLは24%に認められた。前腕骨の骨膜下吸収は48%に認め, 異所性石灰化は8%に認められた (表3)。

考案

血液透析患者と腎移植患者の骨代謝に対する比較検討した報告は少ない。我々の今回の検討では, 年齢は, 腎移植例で10歳若い, 透析期間と腎移植期間の合計では, 平均8.7年で差がなかった。したがって年齢差はあっても, 末期腎不全全体の治療期間が同程度のHD群とTx群の骨代謝の検討に意味があると考えている。

症状については, HD群では62%に骨関節症状, 37.5%に掻痒感を認めたが, Tx群では, それぞれ6.6%, 6.6%であり, Tx患者のquality of lifeはHD患者のそれより優れていることを示している。

骨代謝状態は, Tx群で血清Caが高値を示し, Pi, β₂-MG, Al, C-PTH, N-PTH, ALP, OCが低値を示した。腎移植による腎機能改善は正常腎機能の1/3~1/2でBUN 30.7±11.6 mg/dl, 血清クレアチニン 1.6±0.6 mg/dl, β₂-MG 4.3±2.7 mg/l でGFR換算値は41.8±23.3 ml/minであった。これらの骨代謝指標の改善は, 腎機能の改善によるものと考えている。しかし, OCについては, 正常値が1.5~6.5 ng/mlで, 値が15.3 ng/mlと約3倍高値であり, OCは骨代謝回転の優れた指標であるから¹⁰⁾, 腎移植患者の骨代謝は亢進状態が持続しており

表3 レ線学的骨病変

1) 手指骨および手根骨	
骨膜下吸収	40%
レース様変化	12%
末節骨吸収	12%
骨膜下新生	8%
手根骨の cystic radiolucency	24%
2) 前腕骨	
骨膜下吸収	48%
偽骨折様吸収	12%
異所性石灰化	8%
軟部組織	4%
血管	4%
Distal radius の osteoporosis	24%

正常化していないものと考えられる。MD法をみると, MCIスコア, ΣGS/Dスコア, 総スコアのいずれもTx群とHD群に差がなく, 骨病変においては, 腎移植による腎機能の改善と骨代謝の改善によっても短期的に改善されないことを示したものと考えられる。つまり, 今回のTx群のTx期間が平均5.9年であったが, 十分な骨病変の改善がないことは, 骨代謝回転の正常化と骨病変の改善には, 腎移植後数年を要することを示唆している。したがって, 腎移植が腎性骨症の治療に有効であるかについての検討は, 同一症例で経年的に検討することが必要であると思われる。

次にβ₂-MGとアミロイドーシスに関して, 腎移植による治療の可能性はどうかという問題がある¹¹⁾。手根骨のCRLは24%であったが, 本間ら⁹⁾の報告によれば, 平均47.8歳で透析歴平均6.7年の376例中86例22.9%にCRLを認めており, 今回のTx例と同等の頻度であった。しかし, 平均透析歴が2.8年でCRLが出現するのか, Tx例でもステロイドによりCRLができるかという疑問が残る。したがってこのCRLについても同一症例での経時的検討が必要である。

血液透析による慢性腎不全治療は, 20年以上の生存例を得た現在, 長期生存からquality of lifeの充実へと変化していく必要がある。現実には, 腎性骨症や透析性アミロイドーシスにより大きな壁につきあたってしまった。もともと末期腎不全治療は, 血液透析と腎移植は車の両輪といわれており, この腎性骨症と透析性アミロイドーシスの治療が腎移植により改善するか否か検討することは, 非常に重要であると考えている。

結語

1. 腎移植患者30例と血液透析患者79例の症状, 骨代謝, 骨病変について比較検討した。腎移植患者の平均年齢は35.6±7.5歳で, 透析期間2.8±1.6年, 腎移植期間は5.9±4.2年で腎不全総治療期間は8.6±3.8年で

あった。血液透析患者の平均年齢は 46.7 ± 10.5 歳で、透析期間は 8.8 ± 4.7 年であった。

2. 骨関節症状は、透析患者で 62% であったが、移植患者では 6.6% と低率であった。掻痒感も透析患者で 37.5% であったが、移植患者では 6.6% と低率で、移植患者では起立性のめまいや便秘も改善されていた。

3. 骨代謝は、移植群で透析群に比し血清 Ca が高く、 Pb , $\beta_2\text{-MG}$, Al, C-PTH, N-PTH, ALP は低かった。移植腎機能は血清クレアチニン $1.6 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ で、GFR 換算値は $41.8 \pm 23.3 \text{ ml/min}$ であった。移植群の OC は $15.3 \pm 20.1 \text{ ng/ml}$ で透析群の約 1/4 であったが、正常値上限の約 3 倍であった。MD 法の MCI スコア、 $\Sigma\text{GS/D}$ スコア、総スコアでは、透析群と移植群に差はなかった。手根骨の CRL は移植群の 24% に認められた。

4. 移植腎機能の改善とともに骨代謝も改善するが、CC の高値から骨代謝回転は正常化しておらず、MD 法高スコアより骨病変の改善は認められなかった。また手根骨の CRL も高頻度であった。腎移植による骨代謝改善は数年を要するものと思われた。さらに腎移植患者の骨代謝および骨病変に対し、同一症例での経年的検討が必要と考えている。

本論文の概要は、第 32 回日本透析療法学会シンポジウム 2 腎移植—内科よりみた腎移植 (1987 年 7 月 7 日) において発表した。

文献

- 1) 添田耕司, 小高通夫, 藤井京子, 田畑陽一郎, 林 春幸, 伊藤 靖, 今関英男, 磯野可一, 嶋田俊恒, 桜井信也, 入江康文: 血液透析患者の骨関節症状についての検討—その出現頻度と骨パラメーターとの関係—. 透析会誌 21: 159-166, 1988
- 2) 杉崎弘章, 中島正良, 国友哲之輔, 丸山京子: 10 年以上血液透析例の骨萎縮と骨代謝関連因子との関係. 透析会誌 20: 147-152, 1987
- 3) 中澤了一, 鈴木 誠, 渡辺幹夫, 館野純生, 磯田和男, 穴戸英雄, 酒巻建夫, 浜口欣一, 安藤 研, 服部義博, 吉田豊彦, 高橋栄明: Dialysis osteomalacia について—Aluminium, Iron, PTH and Osteomalacia—. 第 3 回腎と骨代謝研究会記録, p103-110, 協和企画通信, 東京, 1985
- 4) 小野利彦: 活性型ビタミン D 治療に抵抗する骨病変—アルミ中毒性骨病変—. 臨牀透析 1: 815-826, 1985
- 5) 下条文武, 本間則行, 丸山雄一郎, 大原一彦, 荒川正昭, 斎藤英彦, 牧野正晴, 小林宏人, 村岡幹夫: 手根管症候群. 腎と透析 21: 29-35, 1986
- 6) 中澤了一, 川村哲也, 渡辺幹夫, 館野純生, 尾田芳隆, 穴戸英雄, 長嶺一男, 真壁朝秀, 宮原行雄, 浜口欣一, 蔭 益隆, 保坂瑛一, 安藤 研, 服部義博, 吉田豊彦, 高橋栄明: 長期透析例における関節症状—アミロイド関節症を中心にして—. 第 4 回腎と骨代謝研究会記録, p171-178, 協和企画通信, 東京, 1986
- 7) Wibell LB: Studies on β_2 microglobulin in patients and normal subjects. Acta Clin Belgica 31: 14-26, 1976
- 8) 笠井健司, 川口良人: 臨床症状と診断. 透析患者の骨病変, その見方と考え方. 前田貞亮, 平沢由平, 黒川 清, 鈴木正司編, p69-85, 日本メディカルセンター, 東京, 1986
- 9) 本間則行: 透析アミロイドーシスに関する研究, 血液透析患者の手関節囊胞状 X 線骨透亮像とアミロイド骨関節症について. 透析会誌 21: 389-397, 1988
- 10) 添田耕司, 小高通夫, 磯野可一, 嶋田俊恒: 血液透析患者における骨パラメーターと透析期間およびオステオカルシンとの関係. 腎と骨代謝 3: 103-114, 1990
- 11) 添田耕司, 小高通夫, 田畑陽一郎, 林 春幸, 伊藤靖, 今関英男, 磯野可一, 嶋田俊恒, 桜井信也, 入江康文, 鹿島 孝, 横関一雄: 血液透析患者 457 例の β_2 -microglobulin の動態と手根管症候群症例の検討. 臨牀透析 5: 441-446, 1989