Microdensitometry 法による慢性血液透析患者の骨量に関する検討

小田 弘明 武政 敦夫 小川 貴彦 金原 幸司
 頼岡 徳在 重本 憲一郎* 有田 美智子* 原田 知*
 浜口 直樹** 高杉 敬久**

広島大学第2内科 一陽会原田病院* 博愛病院**

(平成1年12月8日受付, 同2年1月5日受理)

key words : hemodialysis, renal osteodystrophy, microdensitometry, metacarpal index, Σ GS/D

〈要旨〉

慢性血液透析患者 (HD 患者) の腎性骨異常栄養症 (ROD) の詳細を知る目的にて慢性血液透析患者 88 例 (男性 59 例, 女性 29 例), 健常者 60 例 (男性 30 例, 女性 30 例) において microdensitometry 法を用いて骨量を測定した。更には得られた骨量と臨床的諸因子, 治療との関連性について多変量解析により検討した。その結果, 1. 40 歳代の HD 患者では同年代の健常者に比し MCI の有意な低下が認められた。2. MCI の低下に寄与すると考えられる項目は, 年齢 60 歳以上, 透析期間 61 か月以上, オステオカルシン 10.1 ng/ml 以上, 血清カルシウム 5.0 mEq/l 以下, 抗リン剤としてアルミゲル, 炭酸カルシウム単独投与等であった。3. 30~50 歳代の HD 患者では同年代の健常者に比し Σ GS/D の有意な低下が認められた。4. Σ GS/D の低下に寄与すると考えられる項目は, 透析期間 61 か月以上, 年齢 40 歳以上, 性別女性, フェリチン 251 ng/ml 以上, オステオカルシン 10.1 ng/ml 以上, C-PTH 3.1 ng/ml 以上等であった。以上より, ROD の進展防止には MD 法による骨量指標と共に各種臨床的諸因子を総合的に判断し, 少なくとも適切な抗リン剤, ビタミン D₃ の投与が重要であると考えられた。

Measurement of bone mass by microdensitometry in patients undergoing hemodialysis

Hiroaki Oda, M. D., Atsuo Takemasa, M. D., Takahiko Ogawa, M. D., Koji Kanahara, M. D., Noriaki Yorioka, M. D., Kenichiro Shigemoto, M. D.*, Michiko Arita, M. D.*, Satoru Harada, M. D.*, Naoki Hamaguchi, M. D.***, Norihisa Takasugi, M. D.**

The 2nd Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine; Ichiyokai Harada Hospital*; Hakuai Hospital**

Bone mass was measured by the microdensitometry method in 88 patients undergoing chronic hemodialysis (59 males, 29 females) and 60 healthy normal subjects (30 males, 30 females). A decrease in bone mass was detected for chronic hemodialysis patients in their forties by MCI and in their thirties to fifties by Σ GS/D compared with healthy normal subjects. The results of an analysis by quantitation theory I using the measured MCI and Σ GS/D as dependent variables revealed the following items related to the decrease in bone mass : concerning MCI, age (not less than 60 years), duration (not less than 61 months), osteocalcin (not less than 10.1 ng/ml), calcium and phosphate binders, concerning Σ GS/D, duration (not less than 61 months), age (not less than 40 years), female, serum ferritin (not less than 251 ng/ml), osteocalcin (not less than 10.1 ng/ml) and C-PTH. These results suggest the possibility of adequate therapy for prevention of deterioration of renal osteodystrophy.

緒言

透析療法の進歩による慢性血液透析患者 (HD 患者) の長期生存に伴い, 社会生活上腎性骨異常栄養症 (ROD)

が重要な合併症として注目されている^{1,2)}。そして, その診断には骨単純 X 線写真に加え microdensitometry 法 (MD 法) が一般的に用いられているが³⁾, MD 法により測定された骨量指標に関連する因子についての検討は未だ十分とはいえない。そこで今回我々は MD 法を HD 患

小田 弘明 広島大学第2内科
 〒734 広島市南区霞 1-2-3 (082-251-1111)

者の ROD の診断に応用し、測定した骨量指標と各種臨床的因子ならびに治療との関連について検討したので報告する。

対象および方法

対象は慢性糸球体腎炎を基礎疾患とする HD 患者 88 例（男性 59 例，女性 29 例）で，年齢は 24 歳から 79 歳，平均 52.4 ± 14.0 歳である，透析期間は 1 か月から 203 か月，平均 53.9 ± 43.6 か月であり，透析方法は重曹透析 30 例，アセテート透析 58 例で，透析液カルシウム濃度はそれぞれ 3.6 mEq/l ， 2.6 mEq/l である．なお透析前血清カルシウム値，リン値，C-PTH 値を指標に多くの症例においてビタミン D_3 ，抗リン剤が投与されている．

対照は年齢 20 歳代から 70 歳代までを 10 歳区分した各々男性 5 例，女性 5 例の健常者 60 例である．平均年齢は 49.1 ± 17.4 歳であり，対象との間に有意差は認められていない．

MD 法については，井上³⁾の方法に準じた．まず手背掌 X 線を aluminium step wedge（1 段差 1 mm）を入れて撮影する．その X 線像を microdensitometer を用いて第 II 中手骨の中間点で測定し，その陰影濃度のパターンから骨幅 D，骨髄幅 d，橈側骨皮質幅 d_1 ，尺側骨皮質幅 d_2 を計測し，骨幅に対する骨皮質の割合である $MCI = d_1 + d_2 / D$ ならびに aluminium step wedge から換算した面積 ΣGS により平均骨塩濃度 $\Sigma GS / D$ を求めた（図 1）．そして上記方法により求められた MCI および $\Sigma GS / D$ を外的基準とし以下の各項目を説明変数として数量化理論第 I 類による分析を行った．すなわち，年齢，性別，透析期間，血清カルシウム，リン，アルミニウム，アルカリフォスファターゼ，酸性フォスファターゼ，C-PTH，オステオカルシン，BUN，クレアチニン， β_2 -ミクログロブリン，ヘモグロビン，鉄，フェリチン，ビタミン D_3 投与の有無，抗リン剤投与の有無の 18 項目である．連続量のデータは各項目毎の分類基準に従ってカテゴリカルデータとした．

結果

1. HD 患者および健常者における MCI

40 歳代の HD 患者では同年代の健常者に比し 1% 以下の危険率にて MCI の有意な低下が認められた．また，20 歳代，30 歳代，50 歳代の HD 患者では同年代の健常者に比し低下傾向がみられた．なお，60 歳代，70 歳代では HD 患者と健常者との間に有意差は認められなかった（図 2）．

2. HD 患者の MCI に関連する項目

MCI を外的基準として行った数量化理論第 I 類による分析の結果，重相関係数は 0.6988 であった．MCI に寄与すると考えられる項目は各項目のレンジと偏相関係

図 1 Microdensitometry (MD) 法

図 2 健常者および透析患者における MCI

数の順位から総合的に判断した結果，年齢，透析期間，オステオカルシン，血清カルシウム，抗リン剤投与，血清鉄，フェリチン，ビタミン D_3 投与， β_2 -ミクログロブリン，BUN であった（表 1）．従って MCI の低下に関連する項目としては年齢 60 歳以上，透析期間 61 か月以上，オステオカルシン 10.1 ng/ml 以上，血清カルシウム 5.0 mEq/l 以下，抗リン剤としてアルミゲル，炭酸カルシウム単独投与群，血清鉄 $70.0 \sim 150.0 \text{ } \mu\text{g/dl}$ ，フェリチン 251 ng/ml 以上，ビタミン D_3 投与総量 $181 \text{ } \mu\text{g}$ 以上群， β_2 -ミクログロブリン 40.1 mg/l 以上，BUN 60.0 mg/dl 以下であった（図 3）．

3. HD 患者および健常者における $\Sigma GS / D$

30 歳代，40 歳代の HD 患者では 1% 以下の危険率にて，また 50 歳代の HD 患者では 5% 以下の危険率にて

表 1 MCI に寄与する項目の順位

説明変数	Range of normalized score	Rank	Partial correlation coefficient	Rank	Final rank
年 齢	0.0971	1	0.389	1	1
性 別	0.0131	15	0.078	15	15
透析期間	0.0706	2	0.326	2	2
血清 Ca	0.0513	6	0.254	4	4
血清 P	0.0083	16	0.052	16	16
アルミニウム	0.0220	13	0.120	11	11
アルカリフォスファターゼ	0.0023	18	0.009	18	18
酸性フォスファターゼ	0.0225	12	0.118	12	11
C-PTH	0.0155	14	0.091	13	14
オステオカルシン	0.0579	4	0.291	3	3
BUN	0.0403	9	0.162	9	8
クレアチニン	0.0279	11	0.089	14	13
β_2 -MG	0.0347	10	0.177	8	8
ヘモグロビン	0.0025	17	0.013	17	17
血清鉄	0.0571	5	0.223	6	6
フェリチン	0.0489	7	0.240	5	7
ビタミン D ₃ 投与	0.0435	8	0.152	10	8
抗リン剤投与	0.0640	3	0.216	7	4

重相関係数：0.6988 Ca：カルシウム，P：リン， β_2 -MG： β_2 -ミクログロブリン

図 3 MCI に関する数量化理論第 I 類の結果

同年代の健常者に比し Σ GS/D の有意な低下が認められた。一方，20 歳代，60 歳代，70 歳代では HD 患者と健常者との間に有意差は認められなかった（図 4）。

4. HD 患者の Σ GS/D に関連する項目

Σ GS/D を外的基準として行った同様の分析の結果，重相関係数は 0.7726 であった。 Σ GS/D に寄与すると考えられる項目は透析期間，年齢，性別，フェリチン，オステオカルシン，C-PTH，ビタミン D₃ 投与，クレアチニン，抗リン剤投与，アルミニウムであった（表 2）。従っ

て Σ GS/D の低下に関連する項目は透析期間 61 か月以上，年齢 40 歳以上，性別女性，フェリチン 251 ng/ml 以上，オステオカルシン 10.1 ng/ml 以上，C-PTH 3.1 ng/ml 以上，ビタミン D₃ 投与総量 181 μ g 以上群，クレアチニン 14.9 mg/dl 以下，抗リン剤としてアルミゲル，炭酸カルシウム単独投与群，アルミニウム 10.1 μ g/l 以上であった（図 5）。

考察

HD 患者の長期生存例が増加すると共に ROD の合併

表 2 Σ GS/D に寄与する項目の順位

説明変数	Range of normalized score	Rank	Partial correlation coefficient	Rank	Final rank
年 齢	0.3393	2	0.384	3	2
性 別	0.2557	3	0.393	2	2
透析期間	0.4920	1	0.451	1	1
血清 Ca	0.1348	11	0.173	11	11
血清 P	0.0478	16	0.072	13	14
アルミニウム	0.1572	10	0.227	8	10
アルカリフォスファターゼ	0.0589	13	0.062	16	14
酸性フォスファターゼ	0.0559	14	0.082	12	12
C-PTH	0.1588	9	0.249	5	5
オステオカルシン	0.1680	8	0.245	6	5
BUN	0.0651	12	0.070	14	12
クレアチニン	0.1883	7	0.235	7	5
β_2 -MG	0.0484	15	0.070	14	14
ヘモグロビン	0.0406	18	0.060	17	17
血清鉄	0.0465	17	0.054	18	17
フェリチン	0.2459	4	0.334	4	4
ビタミン D ₃ 投与	0.2125	5	0.207	9	5
抗リン剤投与	0.1957	6	0.181	10	9

重相関係数：0.7726 Ca：カルシウム，P：リン， β_2 -MG： β_2 -ミクログロブリン

が重要な問題となっている。HD 患者における ROD の診断には従来より血液化学検査，単純 X 線写真，骨 cintigram，骨塩量測定等が行われている。そして，骨塩量測定については MD 法の有用性が広く知られているが，MD 法による骨量指標に関連する項目についての検討は未だ十分とはいえない。そこで今回我々は本法による MCI， Σ GS/D を ROD の診断に使い，かつそれらに関連する項目について多変量解析を用い検討した。その結果，HD 患者では健常者に比し 40 歳代で MCI の有意な低下，すなわち骨皮質の菲薄化を認めた。さらに，30～50 歳代の HD 患者では健常者に比し， Σ GS/D すなわち平均骨塩濃度の有意な低下が認められた。これは，HD 患者の骨量は健常者に比し全体的に低下しているという従来の報告⁴⁻⁷⁾と一致した。

次に MCI， Σ GS/D の低下に関しては年齢，透析期間が大きく寄与していた。これは健常者においても高齢になるに従って骨量が低下することより当然の結果であった。従来より骨代謝において骨量の減少をきたす因子として低カルシウム血症，高リン血症，高 PTH 血症が考えられている⁸⁾。今回の我々の成績では低カルシウム血症は MCI 低下に寄与していたが，血清リン値については抗リン剤等の治療により比較的良好なコントロールがされていたためか，統計上骨量減少因子の上位にランクされなかった。また，C-PTH は Σ GS/D には大きく寄与していたが，MCI にはあまり寄与していなかった。これは C-PTH が osteoclast による骨吸収を促し吸収窩

図 4 健常者および透析患者における Σ GS/D

は線維組織で置換され⁹⁾，平均骨塩濃度すなわち Σ GS/D の低下はきたすが，骨皮質の割合すなわち MCI に対してはあまり影響を及ぼさないためと推察される。オステオカルシンについては HD 患者においてその著増が知られており¹⁰⁻¹³⁾，添田ら¹⁴⁾はカルシウム投与例において透析歴とオステオカルシン値との正の相関を報告している。今回の成績からもオステオカルシンは ROD の新しい指標として重要と考えられた。アルカリフォスファ

図 5 ΣGS/D に関する数量化理論第 I 類の結果

ターゼは osteoblast による osteoneogenesis に伴って上昇するため、骨量減少に寄与する項目のうちではアルカリフォスファターゼ値は下位にランクされた。

近年血清カルシウム、リン、C-PTH が正常にもかかわらず ROD を呈する症例にアルミニウム骨症が起こることが報告¹⁵⁾されている。アルミニウムの骨形成障害機序は未だ明確ではないが、アルミニウムが石灰化前線に沈着して直接骨基質の石灰化を障害し、また PTH の分泌を抑制すると考えられている¹⁶⁾。今回の我々のデータでも血清アルミニウム値は MCI, ΣGS/D の低下に対して同程度に寄与しており、ROD 発症の一因子と考えられる。また HD 患者では貧血のため大量の輸血や鉄剤の投与が行われており ROD の 1 病型である鉄骨症を引き起こすことがある。そこで体内の貯蔵鉄量を反映するといわれる血清フェリチンとの関連を検討したところ、フェリチン高値群は ROD 発症因子の上位にランクされた。しかし血清鉄値と ROD 発症に関しては一定の傾向が得られなかった。すなわち、MCI 低下に対しては上位にランクされたが ΣGS/D 低下に対しては最下位に留まった。これは HD 患者では鉄担体蛋白であるトランスフェリンの低下に伴い血清鉄は低値を示すが、血清フェリチン値は高値を示す症例があり、血清鉄値のみでは ROD の指標となり得ないことを示唆する。また、HD 患者ではほとんど全例において貧血をきたしており、今回の我々の対象においてもヘモグロビン値は 7.6 ± 1.5 g/dl と低値であり、かつ個体差による分散が少なく ROD 発症の重要な因子とならなかった。すなわち鉄骨症に対しては血清フェリチン値の推移に注意することが重要であると考えられる。

治療との関連については抗リン剤としてアルミゲル、炭酸カルシウム単独投与群、ビタミン D₃ 投与 181 μg 以上群において骨量低下が認められた。このことは骨量低下例に対して抗リン剤、大量のビタミン D₃ の投与がなされていることを示すと共に抗リン剤として炭酸カルシウム単独投与では、ROD の進行防止が十分ではないことを示唆している。

以上、MCI, ΣGS/D に関連する項目について考察した。今後、長期的な観察を続けたいと考える。

結論

MD 法により HD 患者の骨量を測定し、骨量の低下に関連する項目について検討した。その結果、1. 40 歳代の HD 患者では同年代の健常者に比し MCI, ΣGS/D の有意な低下が、また 30 歳、50 歳代の HD 患者では ΣGS/D の有意な低下が認められた。2. MCI, ΣGS/D の低下には年齢、透析期間、性別、オステオカルシン、フェリチン、血清カルシウム、C-PTH、抗リン剤投与等が寄与していた。従って骨量低下防止には適切な抗リン剤、ビタミン D₃ の投与が少なくとも必要であり、特に高齢、透析期間の長い症例には十分な治療をすべきと考えられた。

なお、本稿の要旨は第 60 回日本内科学会中国地方会において発表した。

稿を終るにあたり、統計学的処理について御指導賜りました広島大学衛生学教室、田中純子先生に深謝いたします。

文献

- 1) 大野丞二, 吉田政彦, 大原憲一: Renal osteodystro-

- phy の本邦集計. 骨代謝 11: 7-11, 1978
- 2) 黒川 清：骨病変の成り立ち. 臨床透析 1: 747-754, 1985
 - 3) 井上哲郎, 山下源太郎：X線像による骨萎縮度判定の試み. 骨代謝 13: 187-195, 1980
 - 4) 古藤しのぶ, 長 秀男, 横山哲夫, 土屋 裕：Photon absorptiometry による骨塩定量—腎性骨異栄養症の診断への有用性—. 腎と骨代謝 1: 325-330, 1988
 - 5) 田中 浩, 鶴田良哉, 吉田文直, 臼田正恒, 大林祥悟, 成田真康, 前田憲志, 新里高弘：長期透析患者における骨塩量の経時的変化とこれに影響を与える因子の検討. 腎と骨代謝 1: 487-493, 1988
 - 6) Rickers H, Nielsen AH, Pedersen RS, Rødbro P: Bone mineral loss during maintenance hemodialysis. Acta Med Scand 204: 263-267, 1978
 - 7) 原田 知, 重本憲一郎, 頼岡徳在, 平林 晃, 落合真理子, 小川貴彦, 金原幸司, 小田弘明, 武政敦夫, 山木戸道郎, 田中純子：骨量ファントム CT 法による慢性血液透析患者の骨塩量に関する検討. 腎と骨代謝 2: 417-422, 1989
 - 8) 相澤純雄, 川口良人, 宮原 正：成人透析患者の骨障害. 臨床透析 1: 755-766, 1985
 - 9) 小椋陽介, 長谷川元：腎性骨異栄養症. Medicina 25: 1524-1528, 1988
 - 10) 佐々木環, 佐藤哲也, 石松隆子, 山田昌彦, 野村信介, 北野裕一, 唐井万智子, 橋本 淳, 松谷拓郎, 進藤 享, 平野 宏, 大澤源吾, 福永仁夫, 大塚信昭, 森田陸司：腎性骨異栄養症の骨代謝の検討. 腎と骨代謝 2: 83-91, 1989
 - 11) Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA: Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. Kidney Int 26: 869-874, 1984
 - 12) 青木 正, 馬淵非砂夫, 中橋彌光：慢性透析患者における血中 bone Gla protein および hydroxyproline の検討. 透析会誌 22: 49-54, 1989
 - 13) 大塚和子, 小出 輝, 森内幸子, 堤ちはる：血液透析患者における血清骨 γ -カルボキシグルタミン酸含有蛋白質 (BGP) の臨床的研究. 透析会誌 22: 56-60, 1989
 - 14) 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：10 年以上透析例における 1α (OH) D_3 および経口 Aluminium 剤投与による骨パラメーターの影響. 腎と透析 24: 453-458, 1988
 - 15) Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, Weinberger J, Stern M, Gilmore GR, Levine R: Hyperaluminemia from aluminium resins in renal failure. Lancet ii: 494-496, 1970
 - 16) 小椋陽介：腎疾患と骨異常. 日医事新報 3346: 3-11, 1988