慢性腎臓病と脆弱性骨折

要 旨

腎臓はミネラル代謝ネットワークの要であり、その機能が失われると全身の障害であるchronic kidney disease-related mineral and bone disease (CKD-MBD)が発症する。透析医療の黎明期において頻発した骨折の主因はCKD-MBDであった。治療が進歩した今日では、このようなタイプの骨病変は稀になった。しかし、透析患者の脆弱性骨折発症リスクはなお著しく高い。そこには加齢性骨変化に類似した尿毒症性骨粗鬆症が関与している。対策として骨粗鬆症治療という新たな発想が求められている。

風間 順一郎

[日内会誌 104: 948~952, 2015]

Key words 脆弱性骨折, chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), 尿毒症性骨粗鬆症

はじめに

脆弱性骨折は軽微な外力によって発生する骨折一般を指し、一般的に致死的ではないが、それだけに罹患者のADL (activities of daily living) を損ね、人生の質を低下させ、国家には莫大な医療費の負担を強いる。高齢化社会を迎えた本邦における新たな脅威である。本稿では慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) と脆弱性骨折について概説する。

1. CKD-MBDと骨粗鬆症

ミネラル代謝は1つの臓器ではなく、いくつかの臓器がフィードバックによる制御を受け合うネットワークを形成し、そのネットワーク単

位で営まれている。

このミネラル代謝ネットワークの重要な交差点に位置しているのが腎臓である。腎機能が障害されるとこのミネラル代謝ネットワークは崩壊し、CaやPのバランスが乱れるばかりでなく、腎臓以外のミネラル代謝ネットワーク構成員がフィードバックの頸木を外されて暴走し始める。血清Ca/P濃度の異常、続発性副甲状腺機能亢進症、線維性骨炎、骨軟化症、血管石灰化などはいずれもCKD患者にしばしば認められる病態であるが、いずれも腎臓の脱落によって崩壊した全身性ミネラル代謝ネットワークの影響をその背景に共有しており、したがって、これらは不可分な1つの疾患のそれぞれの症状である。とみなして「chronic kidney disease-mineral and bone disorder=CKD-MBD」と総称されるように

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

Kidney Diseases and Metabolic Disorders—Basics and Applications Required for General Physicians. Topics: VI. Chronic kidney disease and fragility fracture.

Junichiro James Kazama: Division of Blood Purification Therapy, Niigata University Medical and Dental Hospital, Japan.

表1 骨粗鬆症とCKD-MBDの骨病変の違い

骨粗鬆症		CKD-MBDの骨病変
原因	問わず	全身のミネラル代謝異常
障害される骨の機能	生体の剛性の担保	主に細胞外液のミネラル緩衝?
今日の治療	骨吸収抑制/骨形成促進	Ca/P/副甲状腺代謝の調節

なった。CKD-MBDは「骨や心血管の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」と定義される¹⁾。

その定義からも明らかなように、骨はCKD-MBDの主要標的臓器の1つである。このCKD-MBDの骨病変と一見紛らわしい疾患概念に「骨粗鬆症」がある。骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大する骨格疾患」と定義される概念である²⁾。低骨量や海綿骨構築の劣化などはその必要条件ではない。要するに、脆弱性骨折を起こしてしまう危険の高い状態であれば全て骨粗鬆症である。

陸棲脊椎動物の内骨格には2つの大きな生理機能がある。1つは生体の剛性担保であり、もう1つは細胞外液のミネラル緩衝である。この事実とそれぞれの疾患の定義をしっかりと頭に入れておけば、骨粗鬆症とCKD-MBDの骨病変の違いを理解することはさほど難しくない(表1)。

骨粗鬆症は骨の「生体の剛性担保」機能が低下した状態である。その原因は問わない。一方、CKD-MBDの骨病変はCKD-MBDの部分症状であるので、その原因は慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常である。しかし、骨の二大生理機能のうちのどちらが侵されるかは定義されていない。

もし、CKD患者一般に脆弱性骨折が多発するのなら、それだけで骨粗鬆症の頻度が高いと考えることはできる。その原因はわからない。CKD-MBDも骨粗鬆症の原因となる1つの候補である。しかし、病態生理を考えるならば、CKD-MBDで障害される骨の機能はむしろ細胞外液のミネラル緩衝機能であろうと推測する方が自

然である。実際に、臨床現場ではCKD-MBD治療、すなわち全身のミネラル代謝に介入する治療を行うことで血清のCa/P濃度を正常化したたり血管石灰化を予防したりすることに躍起になっているが、その結果として脆弱性骨折が減少することを誰もまともに期待しはしない。

2. CKDと脆弱性骨折

それではCKD患者の脆弱性骨折発症リスクはどのようなのだろうか？透析患者の大腿骨近位部骨折に関しては比較的エビデンスが豊富であり、本邦も含めて一般人口の数倍のリスクがあることは間違いないようである^{3~5)}。保存期CKD患者では必ずしも透析患者ほどのコンセンサスを得られておらず⁶⁾、特に本邦からは未だ信頼できるデータが示されていないものの、それでも骨折リスクは増加するという報告が主流ではある^{8~9)}。一方、脊椎圧迫骨折は大腿骨近位部骨折ほど明確な傾向が見えてこない。これが臨床研究デザインの難しさによるものか、それとも実際に大腿骨近位部と脊椎に差があるのかは、はっきりと結論付けることはできない。

いずれにせよ、少なくとも透析患者においては大腿骨近位部骨折の発症リスクが著しく高い。その多くは脆弱性骨折であろう。CKD患者に骨粗鬆症が多いと考えて間違いはあるまい。

3. CKD-MBDは骨粗鬆症の原疾患か？

それではCKD-MBDはCKD患者における骨粗鬆症の主な原因なのだろうか？

図 慢性腎臓病患者に見られる様々な骨病変とその寄与因子

慢性腎臓病患者の骨には強度への影響が予想される様々な異常が観察される。それらの異常を引き起こす寄与因子として、大きく分けて①全身性/局所性のミネラル代謝異常、②酸化ストレスの2つの因子が挙げられる。前者が狭義のCKD-MBDの骨病変を形づくる異常である。後者は加齢に伴う骨粗鬆症に類似の病態であり、弾性骨力学特性＝しなやかさを劣化させる主因となっている。

教科書を読むと、透析患者の骨病変として「ソルト&ペッパー徴候」「ラガージャージ徴候」「手指の骨膜下吸収所見」「嚢胞性線維性骨炎」「褐色腫瘍」「骨性獅子面症」などという重篤な所見がずらりと並んでいる。これらは全て確かに重篤な副甲状腺機能亢進症によってもたらされる病変である。さらに、黎明期の透析医療を知るベテランの先生たちに訊ねると、「昔の透析患者はよく背が縮んだ」という話を聞く。これは脊椎圧迫性骨折のことだろう。

昨今、上記のような重篤な骨レントゲン所見を示す患者に遭遇することは稀になった。それは診療の進歩によって重篤な副甲状腺機能亢進症が放置されなくなったからであろう。同時に「身長が縮む透析患者」が減ったことは、副甲状腺機能亢進症が脊椎圧迫骨折の大きな誘因であったことを示唆している。

以上を勘案すると、透析医療の黎明期には確かにCKD-MBDが骨折や骨変形の誘因、すなわち骨粗鬆症の主因であったのではないかと思う。あったのではないかと思う、という歯切れの悪い書き方しかできないのは証拠がないからである。1980年代に至るまでベッドサイドで副甲状腺機能をモニターすることはできなかった。今言えることは、「全身のミネラル代謝に介入する診療が進歩した今日では、明らかに副甲状腺機能亢進症に由来すると考えられる骨病変が稀になった」という事実だけである。

前述のように、全身のミネラル代謝に介入する診療が進歩した今日においても、透析患者の大腿骨近位部骨折リスクはなお異常に高い。近年の臨床研究では、この大腿骨近位部骨折リスクと副甲状腺機能との間にあまり緊密な関係が見出されていない^{10~12)}。気を使って記述するならば関係が全くないともいえないのかもしれないが、それでも些細な問題としか言いようがない。CaやPとの関連性も否定的である。一方、アルカリフォスファターゼと大腿骨近位部骨折との関係は明瞭である¹³⁾。これらの所見をまとめると、確かに骨の代謝状態は脆弱性骨折と関連しているらしいが、そのドライビングフォースは全身のミネラル代謝状況とは関連が薄い。これはすなわち、今日の透析患者の骨粗鬆症の主因がもはやCKD-MBDではなくなったことを雄弁に物語っている。

4. 尿毒症性骨粗鬆症

今日の透析患者に大腿骨近位部骨折リスクが高い原因は不明である。しかし、動物実験では尿毒物質自体が骨質を劣化させている可能性が指摘されている。すなわち、1) 実験腎障害動物では腎機能が低下するだけで長管骨の弾性力学特性が低下した、2) この弾性力学特性の低下は腎機能が低下したままでも経口吸着薬で尿毒物質の血中濃度上昇を抑制しただけで一部レ

表2 慢性腎臓病患者への骨粗鬆症治療薬の使い方

ビスホスホネート	CKD stage 4以降では安全性が確認できないため使用は推奨できない
デノスマブ	CKD病態でも破骨細胞性骨吸収抑制作用は十分に期待できる しばしば著しい低Ca血症とそれに引き続く副甲状腺機能亢進症の増悪を引き起こす 血清Ca濃度を保つための補助療法の併用が必須
テリパラチド	どの程度の副甲状腺機能亢進状態の患者にまで使用可能なかコンセンサスがない 特に透析患者においては血管拡張作用のため血圧が低下して継続困難になることがある
エルデカルシトール	副甲状腺への直接作用は弱い、血清Ca濃度の上昇作用を介してPTHは下げる 保存期では高Ca血症を引き起こして腎機能障害を増悪させるリスクがあり、慎重な経過の観察が必要である
選択的エストロゲン受容体作動薬	基本的に閉経後骨粗鬆症患者に対する薬物である
メナテトレノン	血管石灰化の治療に有効であるという意見がある

スキューされた、3) このモデルで弾性力学特性と平行に動く骨の材質特性の変化はアパタイト配向性の乱れと非生理的架橋蛋白の増加だった^{14, 15)}。これらの変化は尿毒症によって、しかもある程度可逆的に誘発されるが、しかし、そのできあがった病像は加齢に伴う骨粗鬆症の姿に酷似している。筆者らはこのCKD-MBDの骨病変とは一線を画す特徴的な骨粗鬆症を「尿毒症性骨粗鬆症」と命名した^{16, 17)}(図)。

尿毒症性骨粗鬆症が実験動物だけでなく実際のCKD患者にも見られるのかどうかは未だに確認されていない。しかしこの病態が実際のCKD患者の骨臨床像を矛盾なく忠実に再現しているのは事実である。

5. CKD患者の脆弱性骨折予防対策

CKD-MBDの治療、すなわち全身のミネラル代謝への介入だけではCKD患者の脆弱性骨折予防が図れないことは国際的にもコンセンサスが得られてきた。そして、潮流はCKD患者にも積極的に骨粗鬆症診療を試みるべきとする方向に向かっている。ただし、ここで念頭に置いた骨粗鬆症とは、あくまでも骨量の減少を主徴候とする古典的な原発性骨粗鬆症のことで、尿毒症性骨粗鬆症のような特殊な病態はまだ想定されて

いない。しかし、今日、臨床で利用できる骨粗鬆症治療薬とはすなわち骨量増加薬なので、この想定した制限は実臨床のうえではおそらく問題にならないであろう。

むしろ、問題は多くの骨粗鬆症治療薬が腎機能低下時に使用できなくなることである。ビスホスホネート製剤は腎機能障害下では骨に蓄積しやすく、CKDステージ4以降においては基本的に使用禁忌である。デノスマブはCKD患者でも劣らない臨床効果を示すと期待されるが、副作用である低Ca血症が時に激烈で、症例をよく選んだうえで十分な副作用対策を行いながら使用することが好ましい。テリパラチドもまたCKD患者への使用が推奨されているが、少なくとも透析患者においてはその血管拡張作用から継続が困難になる例が多い(表2)。転倒を予防するためのリハビリ¹⁸⁾や生活パターンの見直しも脆弱性骨折発生予防には有効な手段である。

おわりに

CKDと脆弱性骨折の関係は深い。確かに腎機能が低下した状態では骨粗鬆症治療に制限があることも確かだが、それでもその限られた手段の中で工夫をして何らかの骨折予防対策を講じ

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：風間順一郎；講演料（協和発酵キリン，鳥居薬品）

文献