

3 原疾患や患者背景（加齢，閉経など）による差をどのように考えるか？

POINT

- 骨粗鬆症の概念と CKD-MBD の概念の基本的な捉え方の違いについて理解しておく必要がある。
- CKD-MBD と骨粗鬆症の合併症例が存在する。
- 糖尿病患者では，PTH 低下，Ca 値低下，骨密度低下，低回転骨の傾向がみられる。
- 高齢透析患者では，検査データ上，Ca，Pi，PTH のすべてがガイドラインの目標範囲内であっても，骨代謝マーカーの上昇や骨密度の低下が認められる場合，骨粗鬆症の存在を考慮する。
- 閉経後女性透析患者においては，閉経後骨粗鬆症の存在を念頭におき，骨粗鬆症に対する治療を積極的に検討すべきである。

はじめに

1998 年以降，透析導入患者の原疾患が慢性糸球体腎炎を超えて糖尿病性腎症がトップとなったことは周知の事実である。また，近年，わが国における透析患者の高齢化が加速しており，2011 年末の日本透析医学会統計調査の結果¹⁾では，透析導入患者の平均年齢は 67.8 歳，導入時年齢 65 歳以上が全体の 65.0%，75 歳以上が 35.9%と超高齢化が認められる状況となっている。すなわち，高齢に伴う骨粗鬆症のファクターを無視することはできない状況である。実際に，2007 年の日本透析医学会の統計調査の結果，大腿骨頸部骨折の既往に関与する因子として，女性のリスクは 2.1 倍，糖尿病で 1.4 倍であり，年齢，透析歴も有意なリスク増加因子であった²⁾。

このような背景のなか，2012 年 CKD-MBD 新ガイドラインが発表されたが，本ガイドラ

インはすべての CKD 患者を対象としたものであり，原疾患や患者背景による差は考慮されていない。臨床の現場においては，新ガイドラインが発表されると，ただ単にガイドラインの目標値に入れることを目標に治療を進めがちであるが，それは医療者の自己満足にすぎない。同じようなデータであっても，患者背景によって異なる面を最初から認識して診るという，臨床医の基本姿勢をもって診療に当たることが重要である。

本稿では，原疾患や患者背景（加齢，閉経など）による差をどのように考えるかについて概説したい。

I. CKD-MBD と骨粗鬆症の基本的な捉え方の違い

原疾患や患者背景（加齢，閉経など）による差を考慮するに当たり，骨粗鬆症の概念と CKD-MBD の概念の基本的な捉え方の違い

について理解しておく必要がある。

骨粗鬆症とは骨の力学的強度が低下して骨折の危険性が高まった病態であり、すなわち「生体の剛性維持」機能が障害された病態であるが、その原因は問わない。一方、CKD-MBDはその原因が腎機能の障害に伴う全身性の骨・ミネラル代謝異常であると明確に定義されているうえに、障害される骨の機能は「生体の剛性維持」と「ミネラル代謝の維持」のどちらでも構わない。

このような病態の定義づけから、当然のことながら、CKD-MBDと骨粗鬆症の合併症例が存在することはいうまでもない。

II. 原疾患による差を どのように考えるか？

1. 糖尿病を原疾患とする症例

糖尿病では副甲状腺ホルモン（PTH）に対する骨芽細胞の反応性の低下や副甲状腺細胞からのPTH分泌の低下（相対的な副甲状腺機能低下症）が知られている。初代ウシ副甲状腺培養細胞を15 mMの高血糖条件化で培養すると、PTH分泌が有意に抑制されることが報告されている³⁾。また、骨芽細胞様細胞を高血糖条件下で培養すると、ビタミンDによるオステオカルシン分泌の低下やPTHに対する反応性の低下、カルシウムの取り込みや石灰化の抑制が認められる^{4), 5)}。さらに、IRS (insulin receptor substrate)-1ノックアウトマウスの成績から、インスリンの作用不足が骨芽細胞機能を低下させることも示されている⁶⁾。

以上のことから、糖尿病患者では骨形成低下を主体とした低回転骨を示す。また、糖尿病患者では、高血糖による浸透圧利尿のため、尿中カルシウムが増加し、ビタミンD作用不足によるカルシウム吸収が低下するた

め、カルシウムバランスが負に傾くことも糖尿病による骨粗鬆症発症の要因と考えられている。

すなわち、糖尿病患者では、PTH低下、カルシウム値低下、骨密度低下、低回転骨の傾向がみられる。

2. SLE, RA など膠原病を原疾患とする 症例

全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）など膠原病を原疾患とする症例においては、原疾患の治療として長期間のステロイド投与を受けている可能性が考えられ、若年であってもステロイド投与による続発性骨粗鬆症の存在を考慮しておくべきである。ステロイド性骨粗鬆症の存在が疑われる症例に対しては、ステロイド性骨粗鬆症の治療ガイドラインにそって、ビタミンD製剤やビスフォスフォネート、ビタミンKなどの投与を考慮すべきであるが、透析患者に対するビスフォスフォネートの投与方法については、現在のところ確立されておらず、今後の検討を待ちたい。

III. 患者背景（加齢、閉経など）による差をどのように考えるか？

加齢に伴い骨量が減少し、骨折の危険性が高くなることは周知の事柄であるため、高齢の透析患者においては、骨粗鬆症は必発と考えて治療すべきである。すなわち、検査データ上、Ca、Pi、PTHのすべてがCKD-MBDガイドラインの目標範囲内であっても、骨代謝マーカーの上昇や骨密度の低下が認められる場合、骨粗鬆症の存在が強く示唆される。しかし、男性透析患者の骨粗鬆症に対する治療薬としては、ビタミンD・ビタミンK製剤やカルシトニン製剤以外には確立されたも

のではない。

また、閉経によってエストロゲン分泌が低下すると骨吸収が亢進して骨量が減少する。卵巣摘出動物の骨吸収亢進時において、骨局所では炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-6 (IL-6)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) の産生が亢進し⁷⁾、2型シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 依存性のプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 産生が亢進する⁸⁾。このように、エストロゲン分泌が低下すると、IL-1、IL-6、TNF- α 、PGE₂などの骨吸収を促進する因子の産生が増加し、これらは骨芽細胞や未熟Bリンパ球でのRANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) の発現を増加させ、破骨細胞の分化・活性化を促進し、骨吸収が増加する。

さらに、エストロゲンはビタミンD受容体ではなく、小腸におけるエストロゲン受容体を介してカルシウム吸収を調節している可能性がある⁹⁾。このため、エストロゲンが欠乏すると、腸管からのカルシウム吸収が低下し、その結果として血清カルシウム低下、PTH分泌促進、高骨代謝回転を促進し、骨量が減少する。

しかしながら、実際の臨床における閉経後透析患者の検査データはどのような所見をとるのだろうか？ 透析施行中の女性患者においては、CKD-MBDガイドラインにそって経口あるいは静注ビタミンD製剤やカルシウム含有リン吸着薬の投与が行われているため、閉経後骨粗鬆症が存在していても、検査データ上はCa、Pi、PTHのすべてにおいてガイドラインの目標範囲内にコントロールされている症例も少なくない。閉経後骨粗鬆症を合併したCKD-MBD患者を予測する指標としては、高代謝回転骨の存在によるALP上昇および骨密度低下が有用である。

このような観点から、閉経後女性においては、透析患者であっても閉経後骨粗鬆症の存在を念頭におき、骨粗鬆症に対する治療を積極的に検討すべきであろう。閉経後透析患者に対する骨粗鬆症治療薬としては、ビスフォスフォネートの安全性が確立していない現在では選択的エストロゲン受容体作動薬 (SERM) が第一選択薬となる可能性が示唆される¹⁰⁾。

おわりに

2012年CKD-MBD新ガイドラインが発表され、日常の臨床現場においてはガイドラインの目標値を達成すべく治療を推進しているが、ガイドラインの意義は目標値を達成することではなく患者の生命予後改善を目標としたものであることを再認識し、原疾患や患者背景を考慮したテーラーメイド医療をめざしたい。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2011年12月31日現在)。2012
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2007年12月31日現在)。2008
- 3) Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, et al : Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990 ; 37 : 1522-1527
- 4) Inaba M, Terada M, Koyama H, et al : Influence of high glucose on 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced effect on human osteoblast-like MG-63 cells. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 1050-1056
- 5) Balint E, Szabo P, Marshall CF, et al : Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. *Bone* 2001 ; 28 : 21-28
- 6) Ogata N, Chikazu D, Kubota N, et al : Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 935-943
- 7) Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, et al :

Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 3054-3061

- 8) Kawaguchi H, Pilbeam CC, Gronowicz G, et al : Transcriptional induction of prostaglandin G/H synthase-2 by basic fibroblast growth factor. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 923-930
- 9) Colin EM, Van Den Bemd GJ, Van Aken M, et al : Evidence for involvement of 17beta-

estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the Rat. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 57-64

- 10) Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, et al : Effects of raloxifene on bone mineral metabolism in postmenopausal Japanese women on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 (Suppl 1) : 62-66
- RCT 以外の介入研究

(田中元子)