

4

医療面接と身体所見で何をみるか？

POINT

- CKD-MBDに関連した自覚症状や身体所見は合併症が高度に進展するまでは現れにくく、早期発見・早期治療が重要である。
- リン摂取制限を含めた栄養指導、骨・ミネラル代謝異常に影響を及ぼす病歴の聴取が必要である。
- 全身の症状は多彩であるが、いずれも患者の生命予後・QOLに大きく影響を及ぼすことを念頭におく。

はじめに

CKD-MBDは、異所性石灰化を伴う心血管疾患や骨脆弱性により生じる骨折など、腎不全患者の生命予後やQOLの低下をもたらす合併症として知られている。これらは、腎機能が高度に低下し透析療法を要する末期腎不全のみならず、軽度に腎機能が低下した保存期腎不全においてもすでに生じていることから、その予防としてリン・カルシウム代謝の是正を中心とした治療介入をより早期から開始することが重要である。しかしながら、自覚症状や身体所見は、CKD-MBDが高度に進展するまでは顕性化しにくいいため、日常診療においてより早期からその徴候を見逃さないことが重要である。本稿においてはCKD-MBDを管理する際の医療面接と身体所見におけるポイントを概説する。

I. 医療面接

1. 病歴聴取 — 原疾患の発症時期および罹患期間・ステロイド使用歴・糖尿病・病的骨折の既往

骨組織の形成はヒトの成長とともに進展し、20歳代後半でピークを迎えた後、加齢に伴い変化していくが、これら骨代謝に腎機能は深く関与している。したがって、小児期より認められる先天性尿路異常や若年から発症する原発性糸球体腎炎などでは、骨組織の形成に影響を受けている可能性が高く、原疾患の発症時期およびその罹患期間についてまず把握する必要がある。また、CKD患者では、加齢や閉経に加えて慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群などの原疾患に対するステロイド薬による治療歴を有することがあり、末期腎不全に進展する以前から骨粗鬆症、ビタミンD欠乏、ステロイド骨症などのさまざまな骨病変を伴っている場合が多い。これらは、腎機能低下のみに関連した骨・ミネラル代謝異常とは異なった側面を有し、多様な骨・ミネラル代謝異常を呈することから、一般的な生化学検査や骨代謝マーカーの測定、

あるいは骨密度測定では予測困難なことが少なくない。腎不全患者の診療に際しては、原疾患や併存疾患への投薬歴に加え、病的骨折の既往・脊椎圧迫骨折による腰背部痛の有無や姿勢変化にも配慮することが重要である。

CKD 患者の骨折は、一般の骨粗鬆症患者と好発部位が異なること¹⁾や骨病変が多様であることから、骨密度測定のみでは骨折リスクの評価として必ずしも有効ではない。Gal-Moscovici ら²⁾は、従来から唱えられている骨密度低下や加齢、女性ホルモン低下、糖尿病などの骨折の危険因子は、各々が骨形成因子の欠乏により骨恒常性維持に不均衡を生じていることを指摘し、可能なかぎり骨組織所見を評価することで、これらの病態を背景とした個々の骨代謝状態を把握する必要性を唱えている。そして、保存期 CKD 患者においても骨生検を実施し、適切な治療をより早期から開始することが将来的な骨・ミネラル代謝異常の改善につながると述べている。しかしながら、現実的には骨生検は侵襲を伴い、繰り返し実施することは困難である。このため、本邦のガイドライン³⁾においても骨痛や病的骨折を繰り返す症例、その原因を解明することが困難な場合にのみ適用は考慮されるべきであると明言されている。

近年、骨折のリスクファクターとして骨密度だけでなく骨質が骨脆弱性に影響を及ぼすことが明らかとなり、CKD-MBD の管理においても骨質への配慮が必要であるといえる。骨組織中のコラーゲンを束ねる架橋に生じた異常は、加齢や慢性炎症性疾患、糖尿病などの酸化ストレスが亢進した病態や、腎機能障害もしくは葉酸・ビタミン B 欠乏を介した高ホモシステイン血症において惹起され、これらのいずれもが腎不全患者の背景に存在するということを十分に認識し、病歴を把握しておくことが望ましい。

2. 食事制限の重要性 — 食事指導

保存期 CKD 患者の多くは、骨・ミネラル代謝異常に伴う自覚症状を訴えることは少ないが、実際にはリン・カルシウム代謝異常は潜在的に生じており、原疾患自体の管理だけでなく、CKD-MBD の進展予防への配慮が必要である。腎尿細管間質の細胞障害に加え、糸球体濾過率 (GFR) の低下に伴う尿中へのリン排泄障害による高リン血症、さらにはリン利尿因子である FGF23 (fibroblast growth factor 23) の増加を介して 1α -水酸化酵素が抑制されるため、ビタミン D の活性化障害による低カルシウム血症が惹起される。これらに反応するように副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌は亢進し、リン・カルシウム代謝異常は一時的に是正されるが、この一連の悪循環は GFR が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以下になる前から認められ、腎機能障害の進展とともに顕著になっていく⁴⁾ことを認識しておく必要がある (図 2-4-1)。

腎不全の治療においては食事療法が基盤であり、その主体はたんぱく質の過剰摂取を控えること、浮腫や血圧上昇に対する塩分制限を行うこと、そして生野菜や果物からのカリウム摂取制限することである。また、透析療法への新規導入の原因疾患として糖尿病が約半数を占めることから、必然的に日常診療においても血糖コントロールを目指したエネルギー制限を指導する機会が多くなっている。

これらは一貫して原疾患の末期腎不全への進展抑制と、心血管疾患の合併予防および死亡リスクの低減を目的としているが、腎不全の進展とともに体液量過剰や血清カリウム値の異常に加えて、血清リン値の上昇と血清カルシウム値の低下という電解質異常も徐々に進行していく。血清リン・カルシウム値の異常は、生命へ危険が急激に進むことが少ないがゆえに厳格な管理がなされず、透析療法へ

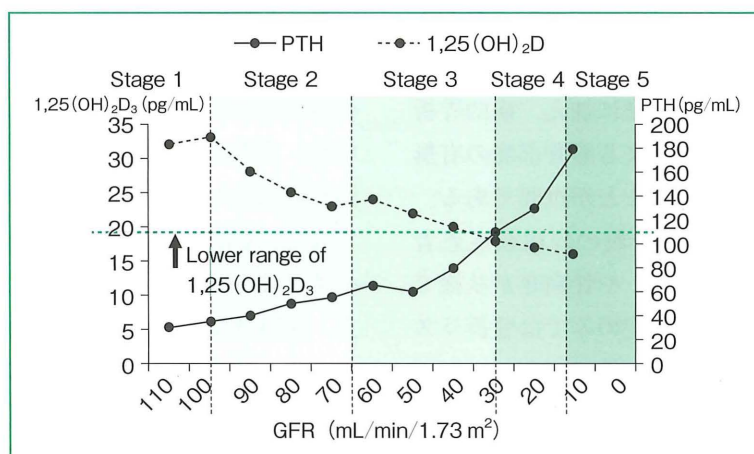


図2-4-1 各腎機能における活性型ビタミンDとPTH

[Martinez I, et al : Nephrol Dial Trasplant 1996 ; 11 (Suppl 3) : 22-28⁴⁾のデータより作図]

導入される時点ですでに副甲状腺腫大を伴うPTHの分泌過剰状態となり、心臓弁膜症を含む全身の高度な石灰化や動脈硬化性病変を伴っている症例もしばしば経験される。高度に進展した合併症は、透析療法導入後に治療を開始しても難渋する可能性が高く、より早期からの介入が望ましいといえる。

2012年に日本透析医学会によって改訂された「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」³⁾においても、保存期CKD-MBD管理の重要性が提唱されており、腎不全患者に食事療法や栄養指導を実施する際には、リン摂取に関する食事内容の聴取に加えて、骨・ミネラル代謝異常に起因する合併症に関する情報提供もなされるべきである。血清リン値が管理目標値を上回った場合には、1日リン摂取量を700~1,000 mg未満に制限する必要があるが、リン摂取量はたんぱく摂取量と相関することから、腎機能に併せたたんぱく制限との調整が必要である。

II. 身体所見

1. 骨組織の異常

—骨折の有無：低身長・胸郭変形

腎機能の低下に伴う骨・ミネラル代謝異常は、CKD患者においては骨脆弱性を惹起し、病的骨折の原因となる。続発性副甲状腺機能亢進症に起因する高代謝回転骨においては、骨密度の低下とともに、X線上手指や椎体において皮質骨の虫食い像、ラゲージージといった特徴的な骨吸収像が確認される。一方、低代謝回転骨においては、たとえ骨密度の低下が認められない場合でも、マイクロフラクチャーや骨コラーゲン架橋異常などの骨質の低下が原因となって病的骨折を生じうることに留意する。椎体の圧迫骨折は脊椎の変形による前屈姿勢や疼痛による仰臥位保持困難の原因となりうる。

小児CKD患者においては、これらの成人CKD患者に認められる骨病変とともに、特徴的な事項として成長障害（低身長）があげられる。成長障害による低身長は小児CKD-

MBD の主要な徴候であるが、その病態には骨・ミネラル代謝異常に加えて原疾患、腎不全発症年齢、エネルギー摂取不良、蛋白質・アミノ酸代謝異常、代謝性アシドーシス、貧血、内分泌系異常（とくに成長ホルモン-成長因子系）などの多くの要因が関与している。このため、小児 CKD 患者においては、成長障害に対する適正な診断と原因となる各要因に対する繊細な治療が必要となる⁵⁾。

2. 心血管石灰化～末梢動脈疾患

透析患者の死因の 40% 以上を心血管合併症が占め、石灰化病変を有する患者の頻度も非透析患者に比して明らかに高いことから、石灰化病変の評価は重要である。心血管系石灰化の存在は、心血管死亡の有意な予後予測因子であるとの報告がなされており⁶⁾、非侵襲的な血管石灰化の評価法として、胸腹部の X 線や CT 検査が汎用されている。また、慢性的な高血圧や体液過剰に加えてリン・カルシウム代謝異常を認める場合、大動脈弁狭窄症 (AS) や大動脈弁閉鎖不全症 (AR)、僧帽弁狭窄症 (MS) などの心臓弁膜症の発症リスクを高め、その進行も非 CKD 患者の 2～5 倍早いとされる⁷⁾。症状としては、狭心症発作や欠伸発作、うっ血性心不全を容易に呈するほか、動悸や不整脈を認める。心雑音は早期より聴取されるが、これらの多くは長期間無症状で経過するため、心臓超音波検査を含めた定期的なフォローアップが有用である。

一方、末梢血管障害 (peripheral arterial disease ; PAD) の独立した危険因子として CKD が位置づけられており、CKD 患者では閉塞性動脈硬化症や糖尿病の有無にかかわらず GFR 30 mL/min/1.73 m² 未満ではとくに注意を要する⁸⁾。病変は膝関節以下の末梢で、高度の石灰化病変を伴う症例が多く、症

候が乏しく進行も速いことから重症虚血肢 (critical limb ischemia ; CLI) で発見され、治療に難渋する症例もまれではない。安静時疼痛や足趾潰瘍形成へ進展する前に、足の観察 (視診・触診) とともに冷感や間歇性跛行の有無を確認する必要がある。スクリーニング検査としては、下肢挙上ストレス試験⁹⁾ や足関節-上腕収縮期血圧比 (ankle-brachial systolic pressure index ; ABI) が有用である。ただし、透析患者では血管石灰化が高度であり、末梢病変も多く、CT 所見との比較結果から ABI の正常範囲が 1.02～1.42 と非透析患者に比して高めである可能性が指摘されており¹⁰⁾、その特徴を十分に理解しておくことが重要である。

3. 皮膚・軟部組織への異所性石灰化

CKD 患者における骨・ミネラル代謝異常に起因する石灰化障害は、心血管系にとどまらず皮膚や軟部組織にも認められる。リン酸カルシウムを主成分とする石灰化病変は、有痛性の腫瘤状石灰化 (tumorous calcinosis) として認められ、長期透析患者の殿部や大腿部の皮下や筋肉内に巨大な腫瘤を形成する場合¹¹⁾ や、時に多房性でペースト状の内容物を有する場合もある。関節内または近傍に発生する場合には関節機能障害や神経・血管系への圧迫障害の原因となりうることより、外科的処置を要することも少なくない。一方、皮膚病変は病理組織学的に皮下の小動脈の中膜石灰化～閉塞による血流障害が要因となり、体幹部・大腿～下腿・上腕～前腕、時に陰茎の皮膚に有痛性紫斑を伴う難治性潰瘍 (calciophylaxis)¹²⁾ を形成する。これらはいずれも、腎機能低下に伴うリン・カルシウム代謝異常を端緒とし、高度に進展した続発性副甲状腺機能亢進症とカルシウム×リン積の増加が長期間持続した結果であることを念頭に

おく必要がある。たとえリン・カルシウム代謝の是正や副甲状腺摘出手術を実施したとしても、症状の改善には長期間を要することを認識しておくことが肝要である。診察の際には、四肢の浮腫だけでなく、皮膚の色調変化や質感の変化にも注意を払うことで、より早期発見と早期治療につながるものと思われる。

おわりに

CKD 患者の病歴や日常生活における情報を十分に把握し、身体所見の特徴をよく理解しておくことが、CKD-MBD の診断と評価において有用である。骨・ミネラル代謝異常によって惹起された合併症は多彩であり、それらのいずれもが患者予後や QOL を損なう可能性が高いことを念頭におく必要がある。

文献

- 1) 谷澤龍彦：透析患者の骨折の好発部位と特徴。臨牀透析 1999；15：1097-1101
- 2) Gal-Moscovici A, Sprague SM：Role of bone biopsy in stage 3 to 4 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008；3：S170-S174
- 3) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012；45：301-356
- 4) Martinez I, Saracho R, Montenegro J, et al：A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1996；11(Suppl 3)：22-28 観察研究
- 5) Haffner D, Nisell R：Growth and puberty in chronic kidney disease. eds Geary DF, Schaefer F (eds)：Comprehensive Pediatric Nephrology. 2008, 709-732, Mosby, Philadelphia
- 6) Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al：Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2007；49：417-425 観察研究
- 7) O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, et al：Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease：Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). J Am Soc Nephrol 2004；15：1046-1051 観察研究
- 8) Bernstein EF, Fronek A：Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. Surg Clin North Am 1982；62：473-487 観察研究
- 9) Okamoto K, Oka M, Maesato K, et al：Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis：Comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. Am J Kidney Dis 2006；48：269-276 観察研究
- 10) Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, et al：Evolution aortic stenosis in HD patients：analysis of risk factors. Nephrologie 1999；20：217-225 観察研究
- 11) 石川康暢, 西尾妙織, 千葉尚市, 他：長時間透析により巨大異所性石灰化が改善し生体腎移植が可能となった1例。透析会誌 2011；44：173-179
- 12) Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, et al：Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciophylaxis") in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2000；35：588-597

(三留 淳, 山本裕康)