

7 骨の評価

a 骨の評価・総論

I. 脊椎動物における骨の進化と機能

原初的魚類には、海水から汽水・淡水・そして陸上へと進出するにあたって、放置すれば細胞外液が細胞の生存できる組成から逸脱してしまうという問題に突き当たった。この壁を乗り越える、すなわち体内の母なる海を維持する目的で、脊椎動物は多くの臓器を約1億年かけて同時並行的に急進化させた。皮膚、肺、腎臓、骨、副腎、副甲状腺などが、このとき進化した母なる海を守る臓器群である。海を守るためのさまざまなミッションは、単独の臓器ではなく、しばしばこれらの臓器群の共同作業によって遂行される。

ミネラル代謝の維持というミッションはその典型である。ここに参加する臓器群は皮膚、腎臓、骨、副甲状腺、小腸などであり、これらは液性因子によるフィードバックで緊密に連携しあう一つのネットワークを形成している。

このミネラル代謝の維持という過程で生まれたネットワークの構成員として骨の最大の役割は「細胞外液のミネラルの緩衝」である。陸棲生活ではカルシウム (Ca) もリン (P) も必ずしも常に潤沢に補給できるわけではない。しかし、この両者はいずれも不足すれば生命維持が困難になる。このような状況において、骨というミネラルの巨大なストックスペースはきわめて有効に機能した。なお、骨はほかにミネラル代謝ネットワークの

表 2-7-1 骨の二大機能

- 身体の剛性の維持
- 細胞外液のミネラル緩衝

構成員として fibroblast growth factor 23 (FGF23) の分泌などの内分泌臓器としての機能も果たす。また、ミネラル代謝とは別に、「身体の剛性の維持」という重要な機能も果たしている。骨の機能障害といえばこの「身体の剛性維持の障害＝易骨折性」と考えがちであるが、それは骨の機能のごく一面だけに注目した視野の狭い見解である (表 2-7-1)。

II. 骨代謝とその意義

1. リモデリングー細胞外液のミネラル緩衝

骨はリモデリングと呼ばれる自己改築を絶えず行っている動的な臓器である。

骨表面の多くは、活動性の乏しい骨芽細胞によって覆われている。骨芽細胞は間葉系幹細胞に由来し、系譜としては脂肪芽細胞や筋芽細胞に近縁である。

この休止期の骨芽細胞群に何らかの液性因子による刺激が加わると、これらの細胞は退去してそこに骨髄スペースから破骨細胞の一群がやってくる。破骨細胞は血液幹細胞に由来するマクロファージにきわめて近縁な細胞である。破骨細胞の一群は一斉に骨吸収を開始して、ある程度まで掘り進んで窩状構造を形成すると、急にその活動を停止してアポト

ーシスに至る。

こうして破骨細胞のいなくなった骨吸収窩に再び骨芽細胞が遊走すると、こんどは活発に骨基質蛋白を産生し、自らその中に埋もれて骨細胞へと分化する。一面の骨芽細胞が基質蛋白中に埋もれて骨表面に細胞が不在になると、また一斉に新たな骨芽細胞が遊走し、基質蛋白を作り始める。このような工程が何回か繰り返されていくうちに、基質蛋白にはCaやPが蓄積し、そして骨吸収窩がほぼ穴埋めし終わった頃にこの工程は終了して表面の骨芽細胞は活動性を失う。これがリモデリングのあらましである。

リモデリングは一つひとつの細胞ではなくbone multicellular unit (BMU) と呼ばれる不均質な細胞群による規律正しい団体行動である。BMUに属する個々の細胞の働きはおおよそ理解できるようになってきたものの、誰が、どのような手段を用いてこの団体行動を統率しているのかは未だにまったくわかっていない。

リモデリングはミネラルの巨大なストックスペースである骨が細胞外液のミネラル緩衝を効率よく行うために編み出されたものである。破骨細胞性骨吸収に伴う骨から細胞外液へのミネラルの放出は比較的速やか、かつ爆発的に進行する。これに対して骨形成に伴う細胞外液から骨へのミネラルの流入は、ゆっくりと、しかし持続的に進行する。したがって液性因子によって破骨細胞性骨吸収にアクセルやブレーキをかけることで細胞外液ミネラルの緩衝が自在に行われるのである。一方、適度なりモデリング頻度は骨強度を維持するうえでも有用であるとする意見もある。しかし、細胞外液のミネラル緩衝を必要としない海棲魚類が剛性維持のニーズはほとんど不変であるにもかかわらず速やかにリモデリングを捨て去ったという事実は、これが剛性

維持機能にとって決して不可欠なものではないことを強く暗示している。なお、リモデリングの頻度は、不正確な使用法であるが、一般的に骨代謝回転という言葉で代用されることが多い。

2. 石灰化組織の形成

骨は意外にも活発な細胞活動を行っている臓器であるが、しかし同時に細胞外スペースに膨大な量の石灰化組織が存在していることもまた事実である。ここにはI型コラーゲンとこれらを結びつける架橋蛋白による骨組み構造があって、その枠組みにCaやPが絡みついて結晶構造を成長させていく。こうしてでき上がったいわば鉄筋コンクリートのような石灰化組織は、巨大なミネラルのストックスペースであるとともに、身体の剛性維持機能をほぼ一手に引き受けている。この鉄筋コンクリート型の強固な石灰化組織を破壊する細胞は強力な酸と蛋白分解酵素を同時に放出するスペシャリストである破骨細胞しかない。ほかの細胞は歯が立たないのである。

本来、骨のような石灰化形式をもつ組織は骨、あるいは歯にしか形成されない。しかし、CKDでは時に血管壁にあたかも骨であるかのような組織が形成されることがある。これは血管壁の平滑筋細胞がもともと骨芽細胞と発生学的にきわめて近い関係にあることも関係しているだろう。骨芽細胞のような形質をもつ細胞さえ出現すれば、破骨細胞は血液幹細胞由来であるので身体のどこであつても現れうるため、そこに異所性の骨様組織が形成されうる。

Ⅲ. CKD-MBDと骨粗鬆症 (表2-7-2)

CKD-MBDは「骨や心血管の異常を呈す

表2-7-2 骨粗鬆症とCKD-MBDの疾患概念の違い

疾患	原因	障害される骨の機能
骨粗鬆症	問わず	身体の剛性維持
CKD-MBD	CKDに伴う全身性ミネラル代謝異常	問わず（おもに細胞外液ミネラル緩衝）

るに至りうる慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常」と定義される¹⁾。ここで「骨の異常を呈するに至りうる」とあるからといって「骨折が起こりやすい」と考えることは短絡的である。表2-7-1で見たように、骨には「身体の剛性維持」のほかに「細胞外液のミネラル緩衝」という重要な機能があり、こちらが障害されている可能性も十分にある。いや、むしろその原因が「全身性のミネラル代謝異常」と特定されているCKD-MBDにおいては、おもに侵される骨の機能は「細胞外液のミネラル緩衝」であろうと推測するほうが自然であろう。しかし、身体の剛性維持機能も侵されている、すなわち骨強度が低下している可能性を否定するものでもない。

一方、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されるのが骨粗鬆症である。この定義には骨量も、その原因も、まったく言及されていない。純粹に骨の物理学的強度のみに着目した疾患概念である。

したがって、CKD患者の骨強度が低下していれば、それは疑うことなく骨粗鬆症である。その原因は何でも構わない。CKDであるということ自体が骨脆弱性の原因であっても、それは間違いなく骨粗鬆症である。しかし、CKDに伴う全身性のミネラル代謝異常が骨脆弱性の原因であるなら、それは骨粗鬆症であると同時にCKD-MBDの部分症状であるともいえるだろう。このようにCKD-MBDと骨粗鬆症はその疾患定義のベクトル

が捻れているため、厳密に鑑別を要する関係にはなっていない。

IV. 骨を評価する

骨には陸上における生命活動の維持に不可欠な機能がある。骨を評価することとは、そのような機能を遂行できる能力を評価することである。

1. 剛性維持機能の評価

身体の剛性を維持する機能の主座は皮質骨にある。したがって、おもに皮質骨の絶対量を評価する骨量測定は理論上好ましい検査手段であるといえよう。

ところが、骨量測定値による骨折危険推定の精度は、原発性骨粗鬆症患者に比べてCKD患者の場合は劣っていることがしばしば報告されてきた。CKD患者では皮質骨の質が悪くなっているため、「量」だけで物を言える範囲が狭くなってしまったのではないかと推測されている。そこで骨の「質」を推定するためにいわゆる骨代謝マーカーが測定されるのだが、しかし骨代謝マーカーで窺い知ることができるのは「骨代謝回転」という骨質のうちのほんの一部にすぎないため、やはり骨強度との直接的な相関は希薄である。骨生検の結果からも骨質を網羅的に把握することは困難であり、とくに剛性維持機能を一手に引き受けている石灰化組織の生化学的「質」の判定には今のところほとんど無力である。

2. 細胞外液のミネラル緩衝機能の評価

一方、細胞外液のミネラル緩衝機能はリモデリングの主座である海綿骨から得られる情報が役立つ。骨生検による形態計測はこの目的でもっとも詳細かつ正確な情報を提供する。このために、骨生検はCKD-MBDを含む代謝性骨疾患診断のゴールドスタンダードと見なされてきた²⁾。ただし、骨生検は処理に時間がかかるためその情報がリアルタイムではなく、ベッドサイドでの実用性に欠ける。また、骨形態計測から得られる診断は「病名」ではなく「病態名」であるため、たとえゴールドスタンダードであっても決して最終診断ではない。したがって、コンセプトとしては何回も繰り返して施行することを前提とした検査なのであるが、実際のところそれも現実的ではない。その点において骨代謝マーカーは優れた検査であるが、得られる情報は限定的であり、とくに骨石灰化能を特異的に評価するマーカーが存在しないことは決定的な弱点である。そもそも細胞外液のミネラル緩衝機能を評価したいなら、骨を検査するより細胞外液のミネラル濃度をこまめに測定するほうがよほど正確な情報が得られる。

V. 骨を管理する

病的状態においては、骨が陸上における生命活動の維持に不可欠な機能を全うできないことがある。そのような場合に、骨の機能を保護ないしは補佐することが骨の管理である。

身体の剛性維持機能の保護はすなわち骨折予防である。診療ガイドラインに基づくCKD-MBD管理は、あくまでも検査値の異常を補正することに主眼がおかれているが、そのようなアプローチで骨折が予防できるかどうかは甚だ心もとない。原発性骨粗鬆症患者に対してならば骨粗鬆症治療薬の使用は有用な手段となるが、CKD患者には薬物の使用制限がある。一方、リハビリテーション/トレーニング、栄養指導、生活指導などの転倒予防アプローチは、原発性骨粗鬆症患者に示したものと同様な脆弱性骨折予防効果がCKD患者にももたらされるかもしれない。今後の取り組みが期待される。

一方の細胞外液ミネラル緩衝機能の保護/補佐もまた難しい問題である。とくに血液透析のような間欠的血液浄化に頼る患者の場合、これを完遂することは難しい。CKD-MBDの臓器症状の多くは、この機能障害に由来している可能性がある。

文献

- 1) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953
- 2) Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC : The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int Suppl* 1999 ; 73 : S20-S25

(風間順一郎)

b 骨代謝マーカー

POINT

- CKD患者における骨代謝マーカーの測定は、骨折のリスク評価、治療薬の選択、治療効果の確認、外科適応の判断などに対して有用である。骨折は心血管障害や生命予後にも影響し、骨代謝状態の把握は患者の生命予後という観点からも重要である。
- 骨代謝マーカーは、骨芽細胞の活性化を表す骨形成マーカーと、破骨細胞の活性化を表す骨吸収マーカーに分類され、それぞれコラーゲン系と非コラーゲン系に大別される。近年、骨質と相関するペントシジンやホモシステインなども注目されている。
- 原発性骨粗鬆症における検査値の評価には、最小有意変化（MSC）が用いられているが、透析患者においては骨代謝マーカーの絶対値により評価される。透析患者では、骨型ALP値20 µg/L以上で骨代謝が亢進しているものと判断される。
- 以前はPTH値が骨代謝マーカーの代替として採用されてきた。PTH値の測定法の変化やビタミンDなど骨に直接影響する治療の併用が一般的となり、骨に特異性の高い骨代謝マーカーの測定が必要となってきた。肝機能障害を認めない場合には、血清総ALP値を経時的に測定することが必要である。

はじめに

CKD-MBDにおいて、ミネラルの代謝異常を是正することが優先されることは多くのエビデンスより認知されている。しかし腎不全における骨は、ミネラル代謝における緩衝の場となる重要な臓器であり、その状態を是正することはミネラル代謝のコントロールを容易にする。骨の状態を判断するには骨密度や骨組織検査（骨生検）などがある。それらの検査はそのときの横断的な状態を判断することに有用であるが、比較的短期間の経時的骨変化を判断することには適していない部分もある。透析患者のように、副甲状腺ホルモン（PTH）値が比較的短期間に変化し、それに伴い骨代謝がダイナミックに動揺する骨の状態を判断するためには骨代謝マーカーに

よる血清学的評価が有用である。2006年日本透析医学会（JSDT）二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン¹⁾では、骨代謝マーカーとしての血清総アルカリフォスファターゼ（ALP）値の測定を奨励した。2012年には日本骨粗鬆症学会より「骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン」²⁾が発表された。

本項においては、骨代謝マーカーの意義を再考し、原発性骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定との相違などを考察し、腎不全患者の特徴などについて概説する。

I. 骨代謝マーカー測定の意義

骨の評価は、骨生検による組織学的評価がもっとも信頼される評価法であるが、患者への侵襲が大きく経時的に評価を行うことは困

難である。骨代謝マーカーは、患者に対する侵襲は少なく、リアルタイムに全身骨の平均的な代謝状態を評価することが可能である。透析患者では、骨代謝がPTHの絶対値に依存することが周知され、PTH値を一つの骨代謝代替（サロゲート）マーカーとして利用してきた。クリニックにおいて短期間に繰り返し測定可能な骨代謝マーカーによる評価は、検査のための特殊装置を必要としないという観点からも透析患者において有用と考えられる。

骨代謝マーカーを測定する意義は、以前は骨密度（bone mineral density；BMD）変化率のサロゲートマーカーとして認識されてきたが、近年日本骨粗鬆症学会より発表されたガイドライン²⁾では、測定することの意義を骨折のリスク評価、治療薬の選択、治療効果の確認であると再認識した。透析患者では、副甲状腺摘出術（parathyroidectomy；PTx）の適応³⁾など外科適応の判断にも利用され、基本的には高回転骨症の存在を見極める一つとして利用されている。また、種々の骨代謝マーカーをPTH値と相対評価することで、他の代謝性骨疾患との鑑別やPTH抵抗性骨代謝の状態を把握することもできる。さらに内科的な副甲状腺機能亢進症治療が進歩した現在では、ビタミンDやシナカルセト塩酸塩を使用しPTH値をある程度コントロールした状態において骨の状態を監視することは重要である。

透析患者の骨折頻度は健常者よりも高く⁴⁾、その原因は不明であり、有効な対策も乏しい。一般集団と同様に骨折というイベント自体が生命予後に関連しうことは透析患者集団においても確認されている⁵⁾。透析患者において骨折のリスクを早期に察知し予防することは、生命予後の観点からも重要な課題である⁶⁾。

さらに骨代謝マーカーとして認識されている一部の因子は、心血管障害や生命予後との関連が指摘されている^{7)~9)}。とくにALP値は、以前より生命予後との関連が示唆されており¹⁰⁾、骨代謝マーカーの測定は全身状態の把握・予後予測に関しても有用かもしれない。

Ⅱ. 多様化する骨代謝マーカー

骨代謝マーカーは、骨芽細胞の活性化を表す骨形成マーカーと、破骨細胞の活性化を表す骨吸収マーカーに大別される。最近ではビタミンK不足を反映すると考えられる低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）やコラーゲン架橋の脆弱性と相関するとされているペントシジンやホモシステインなどが骨質を表すマーカーとして認識されるようになってきた。

骨形成をつかさどる骨芽細胞は、I型コラーゲンを産生・分泌する。骨芽細胞内で産生されたプロコラーゲンは、細胞外に分泌されN末端とC末端のプロペプチドが切断され、トロポコラーゲンとなりコラーゲンが成熟する。切断されたプロペプチドのN末端、C末端をそれぞれI型プロコラーゲンNプロペプチド（PINP）、I型プロコラーゲンCプロペプチド（PICP）と称し、血中の濃度で骨形成を判断する（図2-7-1）。破骨細胞は、 H^+ や分解酵素を分泌し骨を溶解し、骨吸収を行う。骨吸収の際には、骨組織よりカルシウム（Ca）やリン（P）などのミネラルを放出するとともに骨のコラーゲン線維を分解・溶出する。この際、I型コラーゲンを架橋するピリジニウム架橋やテロペプチドが血中に放出され、それを測定することで骨吸収の程度を予測する（図2-7-2）。この際放出されるピリジニウム架橋やテロペプチドには、

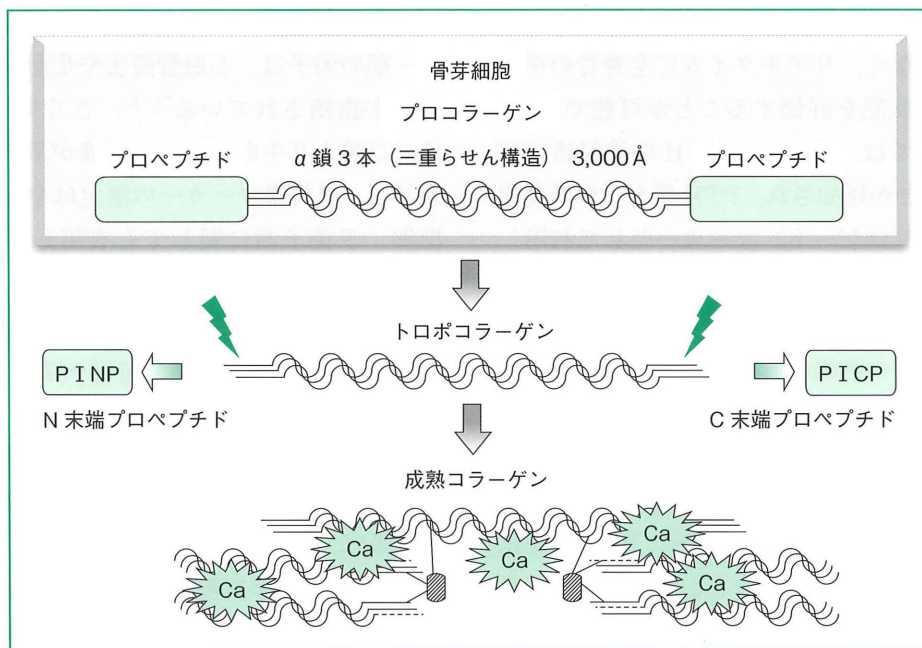


図2-7-1 骨形成マーカー（コラーゲン系）

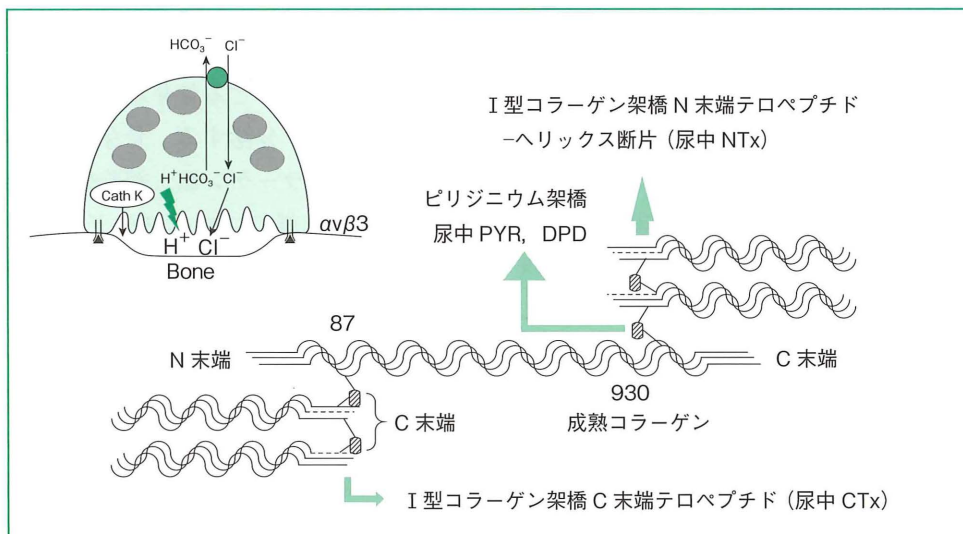


図2-7-2 骨吸収マーカー（コラーゲン系）

ピリジノリン (PYR), デオキシピリジノリン (DPD), I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチドーヘリックス断片 (NTx), I 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド (CTx) などがあり, 臨床的には血中および尿中で測定される。

これらの骨代謝マーカーは, いずれもコラーゲン代謝に関連した因子であり, 骨代謝マーカーと骨吸収マーカーはコラーゲン系と非コラーゲン系のマーカーに大別される (表2-7-3)。非コラーゲンマーカーには, 骨芽細胞より分泌される総 ALP, 骨型 ALP

表 2-7-3 各種骨代謝マーカー

骨代謝マーカー	コラーゲン系
骨形成マーカー：骨芽細胞の活動性	
血清 BALP (骨型アルカリフォスファターゼ)*	
PINP (I型プロコラーゲン N-プロペプチド)	○
PICP (I型プロコラーゲン C-プロペプチド)	○
OC (オステオカルシン)	
骨吸収マーカー：破骨細胞の活動性	
血清 NTx (I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)*	○
CTX (I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)*	○
TRACP-5b (酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ)	
尿 NTx (I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド)*	○
CTX (I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド)*	○
DPD (デオキシピリジノリン)	
遊離型 DPD*	○
総 DPD	○

*：骨粗鬆症に保険適応

尿で測定するときは、クレアチニンで補正

表 2-7-4 骨代謝マーカーの腎機能に対する影響

骨代謝マーカー	腎機能低下による影響
骨形成マーカー	
オステオカルシン (OC)	あり
骨型 ALP (BALP)	(-)
PINP	(-)
骨吸収マーカー	
ピリジノリン (PYD)	あり
デオキシピリジノリン (DPD)	あり
NTx	あり
CTX	あり
TRACP-5b	(-)
骨マトリックス関連マーカー	
ucOC	あり

(-)：影響を受けにくい，腎機能低下：CKD stage 3 以上
(eGFR<60 mL/min/1.72 m²)

(BALP) と破骨細胞より分泌される酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b (TRACP-5b)，およびその他のものがある。

測定される検体には血液と尿があるが，腎不全患者では尿中マーカーの値にばらつきが生じるために血中のマーカーにより判断され

る。骨代謝により産生された物質は腎機能により蓄積を認める場合があり，透析患者で測定する場合には腎機能に影響の少ないマーカーを採用し，測定値を判断すべきである (表 2-7-4)。検体材料と腎機能に対する影響を勘案した場合，透析患者においてその測定値

を腎機能正常者の基準値と互換可能なものとして、現時点では骨形成マーカーとして血中BALP、血中PINP、骨吸収マーカーとしてTRACP-5bの有用性が高いと考えられている。

Ⅲ. 検査値の評価

原発性骨粗鬆症における骨代謝マーカーは、最小有意変化 (minimum significant change; MSC) により評価され、骨代謝が生物学的変動や日差変動などの変動があることや骨代謝の個体差が大きいことなどより、治療効果は治療前後のマーカー値の変化率を用いて判断される。つまり、測定値の絶対値ではなく変化率による評価が用いられている。MSCは、閉経後骨粗鬆症における日差変動の2倍の変化率を採用し、信頼性は危険率8%以下に相当するとされている。透析患者では、骨代謝がPTHに依存し、PTH値が急激に変化することやビタミンDなどの投与により骨代謝が高回転から低回転までダイナミックに変化することより、透析患者における骨代謝マーカーは、絶対値によって判断されることが一般的である。

手術 (PTx) の適応などを検討する際には、低回転骨症の併存を否定する必要がある。骨代謝マーカーにおいて、基準値からの逸脱上昇を検出することが重要かもしれない。腎機能の影響がない骨代謝マーカーとしては、現在までのBALP使用報告の多さより、BALPを用いることが良いものと考えられる。おおよそBALP値が20 $\mu\text{g/L}$ 以上で骨代謝が亢進しているものと判断してよいだろう。

Ⅳ. 透析患者における骨代謝マーカー

透析患者のPTH測定値は骨代謝回転をよく反映し、この目的で用いられる他の生化学マーカーと同等以上の良好な相関を示す^{11), 12)} ことより、透析患者における骨代謝のサロゲートマーカーとしてPTH値が採用されていた。透析患者では、PTHは骨代謝に影響する最強の因子であるが、PTHの測定法は変化してきた。

以前、測定法として採用されていた高感度PTHやC-PTHは、腎不全で多く蓄積するPTHの代謝物も同時に測定してきたために、比較的長期間のPTHに対する体内の曝露状況を反映し、骨代謝の状態に比較的相関していた。しかし、近年測定に用いられるintactPTHやwholePTHは、測定時における副甲状腺からのPTH分泌量を反映している。静注ビタミンD製剤やシナカルセト塩酸塩など比較的短期間でPTH分泌量を調節しうる治療が臨床応用されるようになり、PTH値と骨代謝でしばしば解離を認める。それらより、透析患者における骨代謝は、PTH値で予測するばかりでなく骨代謝に特異性の高いマーカーなどでモニターすることが必要である。さらに高齢化する透析患者の骨代謝異常は、早期に発見し予防することが重要であり、そのためにも骨代謝マーカーの測定に留意する必要があるだろう。

2012年日本透析医学会より発表されたCKD-MBD診療ガイドライン¹³⁾では、ルーチン検査において血清P・Ca濃度とともに、骨代謝マーカーとして血清総ALP値の測定が奨励されている。肝機能障害が存在しない場合、BALP値と血清総ALP値は比較的良好な関連を示す。そのことより、2006年日本

透析医学会より発表されたガイドライン¹⁾では、骨代謝をモニターするために比較的安価な血清総 ALP 値の測定を勧めている。透析患者の骨代謝が比較的短期間に大きく変動することや包括医療制度において、透析患者の骨代謝のモニタリングは3~6カ月ごとに血清総 ALP 値を用いて判断することが理にかなっているものと考えられる。そのなかで、PTH 値、総 ALP 値、骨密度の変化量などから骨の代謝異常が疑われた際には、BALP、PINP、TRACP-5b などの骨代謝に特異性の高い測定法による精査が有用かもしれない。

骨代謝マーカーの測定には、その測定間隔に保険上の制限が存在することも知らなければならぬ。現行の健康保険制度において、骨形成マーカーは測定頻度に対して比較的制限が緩やかであるが、骨吸収マーカーはおおむね1年で2回の測定しか認められていない。透析患者のように PTH 値の高低により比較的短期間でダイナミックな骨代謝の変化を認める場合には、骨代謝をより厳重に監視する必要がある。

透析患者の骨代謝マーカーとしては、ALP のほかに、より骨代謝に対して特異性のある BALP¹⁴⁾、NTx¹⁵⁾、TRACP-5b¹⁶⁾ などが有用であると報告されている¹⁷⁾。特異度からは BALP などの測定が優れているが、本邦における保健医療など社会的観点や血清総 ALP 値との相関性などより、まず血清総 ALP 値を測定することが妥当と考えられる。さらに、透析患者の骨代謝は、PTH 依存的に変化することや PTH 分泌調節薬が多様化されている現状を考えると、原発性骨粗鬆症における骨代謝の監視と差別化し、月1回安価な血清総 ALP 値による骨代謝の変化を評価することは必要と思われる。

おわりに

CKD 患者における骨代謝の正常化は、ミネラル代謝をスムーズに是正するうえで必要である。透析患者では、以前 PTH 値が骨代謝のサロゲートマーカーとして採用されてきたが、PTH 分泌を調節する薬物の登場や直接骨代謝に影響するビタミン D 製剤などの汎用化により、PTH 値と骨代謝に差異を認めることも多く、骨代謝を PTH 値以外のマーカーで評価する必要があるだろう。高齢化する透析患者は骨折のリスクも高く、骨折は生命予後にも影響する。CKD 患者においては、ミネラル代謝と同時に骨の評価を代謝マーカーにて評価することは重要であり、本項がその一助となることを期待する。

文 献

- 1) Fukagawa M, Akizawa T, Hirakata H, et al : Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy : Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 514-525
- 2) 西澤良記, 太田博明, 三浦雅一, 他 ; 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会 : 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2012 年版). *Osteoporos Jpn* 2012 ; 20 : 31-55
- 3) Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T : Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 44-47 観察研究 (後向き)
- 4) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al : Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 396-399 観察研究 (後向き)
- 5) Maeno Y, Inaba M, Okuno S, et al : Significant association of fracture of the lumbar spine with mortality in female hemodialysis patients : a prospective observational study. *Calcif Tissue*

- Int 2009 ; 85 : 310-316 観察研究 (前向き)
- 6) Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO : Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 672-679 観察研究 (後向き)
 - 7) Morena M, Terrier N, Jaussent I, et al : Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 262-270 観察研究 (後向き)
 - 8) Port FK : High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. Kidney Int 2008 ; 74 : 655-663 観察研究 (後向き)
 - 9) Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2008 ; 359 : 584-592 観察研究 (後向き)
 - 10) Abramowitz M, Muntner P, Coco M, et al : Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1064-1071 観察研究 (後向き)
 - 11) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al : Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011 ; 305 : 1119-1127
 - 12) Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al : Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. Kidney Int 1993 ; 44 : 1071-1077
 - 13) 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
 - 14) Urena P, Hruby M, Ferreira A, et al : Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 506-512 観察研究 (後向き)
 - 15) Maeno Y, Inaba M, Okuno S, et al : Serum concentrations of crosslinked N-telopeptides of type I collagen : new marker for bone resorption in hemodialysis patients. Clin Chem 2005 ; 51 : 2312-2317 観察研究 (後向き)
 - 16) Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al : Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. Calcif Tissue Int 2008 ; 82 : 278-287 観察研究 (後向き)
 - 17) Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, et al : Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3-5. Clin Nephrol 2008 ; 70 : 296-305 観察研究 (後向き)

(加藤 仁, 小暮裕太, 佐野達郎)

C 骨 密 度

POINT

- 透析患者の骨密度測定は、日本を含め現行のガイドラインにおいて必須項目ではない。
- その根拠は骨密度が生命予後や骨折に影響しないからではなく、ハードアウトカムをエンドポイントにした前向きの大規模研究が不足しているためである。
- しかし最近の研究では、大腿骨近位部などの骨密度測定が生命予後や新規骨折発生の予知因子となりうることが示されつつある。
- 経年的な測定によりミネラルバランスや治療効果などがある程度知ることができる。
- 骨密度測定は、現在のところ透析患者にとって有用性が確立されていないが、CKD-MBD 診療の補助的な役割を担っている。

はじめに

骨強度は骨密度と骨質の総和として考えられるようになった。原発性骨粗鬆症では骨密度が骨強度の約 70% を反映している¹⁾。一方、透析患者では骨密度が骨強度を十分に反映しないと考えられ、骨密度はガイドラインでも必須項目ではない^{2), 3)}。推奨される骨密度検査である DXA (dual energy X-ray absorptiometry) 法は弱いながら X 線被曝があり、しかもどの施設でも実施可能な検査ではないことも理由に挙げられる。

では、透析患者で骨密度を測定することは無意味なことであろうか？ 本項では最近の報告を取り上げ、透析患者に対する骨密度検査の有用性について解説する。

I. 骨密度と生命予後

健康人による検討から、低骨密度や速い骨密度減少速度は生命予後不良の要因であると

報告されている^{4), 5)}。一方、透析患者において骨密度と生命予後との関連を検討した報告は少ない^{6), 7)}。

Taal らは維持透析患者 77 人の観察研究により、total hip の骨密度と生命予後に有意な関連があったと報告した⁶⁾。観察期間 3.5 年間に 40 人が亡くなり、その内訳は心血管疾患が 17 人、敗血症が 10 人、中止・自殺が 5 人、がん 4 人と続いた。大腿骨近位部 total の骨密度を DXA 法で測定し、T スコアで -2.5 未満を骨粗鬆症 (osteoporosis)、-1.0 ~ -2.5 までを骨量減少 (osteopenia) と定義したところ、骨粗鬆症、骨量減少は、生存群でそれぞれ 2 人 (5.4%)、15 人 (40.5%)、一方、死亡群では 9 人 (22.5%)、19 人 (47.5%) といずれも有意に死亡群での割合が高かった。骨密度正常群に比し骨粗鬆症群、骨量減少群では死亡リスクが有意に上昇していた。年齢別では 40 歳未満群に比し 65~75 歳群、75 歳以上群で有意に死亡リスクが高く、カルシウム (Ca) × リン (P) 積では $3.65 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ 未満群に比し $5.0 \sim 5.5 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ および

5.5 mmol²/L²以上群で死亡リスクの有意な上昇を認めた。そのためこれらの因子を含めて解析したところ、年齢65歳以上、Ca×P積 ≥ 5.0 mmol²/L²と並んで、骨粗鬆症および骨量減少はいずれも総死亡に対する独立した危険因子であることが明らかとなった〔hazard ratio (HR): 4.27, 95% CI: 1.71~10.64 および HR: 3.33, 95% CI: 1.54~7.19〕。一方、腰椎骨密度で同様の検討を行ったところ、有意な危険因子とはならなかった。

また、Kohnoらは269人の維持透析男性患者における縦断検討を行った⁷⁾。観察開始時と1年後に前腕の橈骨1/3部と超遠位端部の骨密度を測定し、骨密度が減少した患者と減少しなかった患者の2群に分割した。その後平均61カ月の観察期間に104人の患者が亡くなった。橈骨1/3部と超遠位端部のそれぞれ182人(67.7%)、195人(72.4%)で骨密度の減少が認められ、全死亡に対する Kaplan-Meier 解析の結果、超遠位端部の骨密度減少群では有意に死亡率が高く、一方、橈骨1/3部では有意差を認めなかった。さらに、著者らはCox比例ハザード解析により、橈骨超遠位端部の骨密度変化率が、年齢、糖尿病、血中アルブミン値と独立して、その後の生命予後に影響することを示した(HR: 0.970, 95% CI: 0.945~0.996)。すなわち、橈骨超遠位端部の骨密度が年間0.1 g/cm²減少すると全死亡リスクが3%増加することになる。

Ⅱ. 骨密度と骨折

健常人(原発性骨粗鬆症)では、腰椎、大腿骨近位部の骨密度はいずれも骨折発生の予知因子である。しかし、透析患者において骨密度は骨折発生も腎性骨症のタイプも予知しえないとして、KDIGOガイドラインではル

ーチンに測定するべきでないとしており、また日本のガイドラインでも取り上げられることすらなかった^{2), 3)}。

透析患者の骨折リスクは健常人のおよそ3~4倍に達するとされるが、骨密度、副甲状腺ホルモン(PTH)やビタミンDなど、骨・ミネラル代謝異常のみで説明することは困難である。すなわち、透析患者の骨折に影響する因子には健常人でのそれに加えて、骨・ミネラル代謝、エネルギー代謝、低栄養、炎症、酸塩基、レドックス状態などを含めた腎不全に特有のさまざまな異常による骨質劣化があり、さらに筋萎縮、関節可動域の低下や神経障害による転倒頻度の増加などさまざまな要因が存在すると考えられる。したがって、透析患者では、健常人と異なり、骨密度のみから骨折リスクを評価することは難しいというのが共通認識であり、そもそも骨密度検査を推奨するだけのエビデンスが絶対的に不足しているのが現状である。

最近、Iimoriらは維持血液透析患者485人における観察研究の結果を報告している⁸⁾。それによると、5年間に46人の新規臨床骨折を観察し、骨折しなかった患者に比し有骨折者では椎体を除くすべての部位(橈骨遠位1/3部、大腿骨頸部、trochanter、大腿骨近位部total、全身)の骨密度が有意に低値であった。骨密度変化率に有意差はなく、年齢、性別などにも有意差はなかったが、有骨折者では既存椎体骨折の存在、長い透析年数などが有意に認められた。また、骨折リスクはPTHとU字曲線関係となり、PTHが高値でも低値でも骨折リスクが増加していた。さらに、全身と椎体を除く部位の骨密度が性別やPTHにかかわらず椎体骨折の存在を高い確率で予知できること、またとくにPTHが低め(204 pg/mL未満)の女性では大腿骨近位部の骨密度が全臨床骨折の発症予測に

有用であることが示された。

おわりに

透析患者の骨密度は概して腰椎では保たれており、一方、大腿骨や橈骨では低下している⁹⁾。この原因として皮質骨と海綿骨の割合の違いや荷重骨、非荷重骨の違い、さらに血管石灰化の測り込みなど測定誤差の問題もあるが、上述のように、大腿骨近位部 total や頸部に比較すると、椎体や橈骨 1/3 部は、薬剤などの治療効果判定を除いてその有用性は高いと考えられる。

しかし、経年的な測定で骨量減少が進行することは、ミネラルのネガティブバランスが続いていることを意味する。骨密度の減少は血管石灰化の進展と表裏一体で鏡像関係を呈するという観察もある。血管の石灰化は独立した心血管イベントリスクになるとして現在一躍脚光を浴びているが、骨密度の減少も心血管イベントリスク上昇と関連している可能性は十分にある。また、各患者の治療を振り返るうえでも、骨密度検査は決して無意味ではないだろう。今後さらなる研究の発展を期待したい。

文 献

- 1) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000 ; 17 : 1-45 (http://www.consensus.nih.gov/cons/111/111_statement.htm).
- 2) 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
- 3) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009 ; 76 (Suppl 113) : S1-S130
- 4) von der Recke P, Hansen MA, Hassager C : The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. Am J Med 1999 ; 106 : 374-375 観察研究 (前向き)
- 5) Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al : Rate of bone loss is associated with mortality in older women : a prospective study. J Bone Miner Res 2000 ; 15 : 1974-1980 観察研究 (前向き)
- 6) Taal MW, Roe S, Masud T, et al : Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2003 ; 63 : 1116-1120 観察研究 (前向き)
- 7) Kohno K, Inaba M, Okuno S, et al : Association of reduction in bone mineral density with mortality in male hemodialysis patients. Calcif Tissue Int 2009 ; 84 : 180-185 観察研究 (前向き)
- 8) Iimori S, Mori Y, Akita W, et al : Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 345-351 観察研究 (前向き)
- 9) Ambrus C, Marton A, Nemeth ZK, et al : Bone mineral density in patients on maintenance dialysis. Int Urol Nephrol 2010 ; 42 : 723-739

(矢野彰三)

d 骨生検

POINT

- 骨生検は代謝性骨疾患の病態を理解するうえで重要な検査法であり、腎性骨異栄養症を診断するうえで唯一の検査法である。
- 骨生検からの診断は、標識剤投与、骨生検、標本作製、骨形態計測の順番に行われる。
- 骨形態計測により種々のパラメーターを評価し、それぞれの症例の骨代謝について評価を行う。

はじめに

骨生検、骨形態計測は骨の組織学的変化を顕微鏡下で観察し、さまざまな指標を計測することにより、骨粗鬆症、悪性腫瘍の骨転移、骨パジェット病、骨軟化症、くる病など代謝性骨疾患の病因、病態生理、治療法を検討するうえでの重要な検査法として行われてきた。

CKDにおいても多彩な骨組織像が認められる。骨生検は、腎性骨異栄養症（ROD）を診断する唯一の方法であり、患者の骨代謝の状態を判断する重要な検査方法である。

しかし、骨生検は侵襲的な検査であることから、骨生検で得られる情報のメリットを考慮して、適応を慎重に判断する必要がある。

本邦のCKD-MBDガイドライン2012においては、骨痛、繰り返す病的骨折、骨折治癒の遷延など治療介入を要する骨症状を有し、その原因をほかの手段によって解明することが困難な場合には骨生検の適用を考慮するとしている。

本稿では骨生検の方法、実際の骨標本について述べる。

I. 骨生検の流れ

骨生検を行い、診断するには、①骨標識剤の投与、②骨生検、③標本作製、④骨形態計測の順で進める。それぞれ以下の記述のとおりである。

1. 骨標識剤の投与

骨組織の評価を行う際には、生検前にテトラサイクリンによる骨標識を行い、その二重標識パターンを検討することにより、石灰化速度、骨形成速度など多くの動的パラメーターを得ることができる。テトラサイクリンは新しく石灰化しつつある部分のヒドロキシアパタイトとキレート結合する。標本作製後、これに紫外線、または短波長光の励起光を当てるとテトラサイクリンが光エネルギーを吸収し、基底状態から励起状態となる。テトラサイクリンが再度基底状態となるときに発する光が蛍光であり¹⁾、これが骨における石灰化部分の標識として観察される。

ヒト骨標識剤の投与では、おもに3種類のテトラサイクリン系抗菌薬が使用される。アクロマイシンV®の場合、成人では750 mg/day、分3、レダマイシン®の場合450~600 mg/day、分2~4、ビブラマイシン®の場合

200 mg, 分1~2として2日間経口投与する。その後10~14日の休薬期間をおいた後, 再度2日間経口投与し, さらに10~14日の後に骨生検を行う。経口投与2日, 休薬10日, 再度経口投与2日, その10日後に生検を行った場合の標識スケジュールを02-10-02-10として表す。標識スケジュールは一般的には上記のとおりの日数で行うが, インタクト副甲状腺ホルモン (iPTH) が低く臨床的に無形成骨症が疑われる場合や, 臨床的に骨軟化症型が疑われる場合には休薬期間を14日程度としたほうがよい。石灰化速度が遅い場合, 第一休薬期間が短いと, 1回目と2回目の標識が重なって一重標識となってしまう, 石灰化速度が正確に評価できないためである。逆に線維性骨炎など骨回転が高い場合には休薬期間は7日程度でも二重標識として観察される。テトラサイクリン内服の際には少なくとも内服前後2時間程度は牛乳, 乳製品の摂取は避ける。乳製品中のカルシウムとテトラサイクリンがキレート結合し, 吸収率が低下し標識に影響する場合がある。カルシウム製剤, 鉄剤の内服中においても同様の理由で注意を要する。

2. 骨生検

骨生検は, Meunier²⁾ のいう zone 3 (腸骨の前上腸骨棘から後方2 cm, 腸骨稜下1.2~1.8 cmの部位) からの水平法が標準的である。欧米では直視下で止血を行える前上腸骨棘からの垂直法が好まれるが, 骨組織を評価するうえでは内外両側の皮質骨が採取される水平法が優れている。局所麻酔下に腸骨の外板から内板に向かって trephine (内径6~8 mm) を用いる方法がもっとも一般的であるが, 重度の骨粗鬆症のように骨がもろく trephine での採取が困難な場合には, 腰椎麻酔下に腸骨稜を含めて骨鑿で採取すること

もある。標本採取の際に破損があると, その後の形態計測の際に計測視野が少なくなる可能性があるため, 破損なく採取されることが, 正しい評価を得る重要なポイントである。

3. 標本作製

骨形態計測に必要な標本の条件としては, 前述のテトラサイクリンによる骨標識が観察できることと, 類骨と石灰化骨が判別できる非脱灰標本であることが挙げられる。

生検により採取された検体は70% EtOHにより固定する。標本の染色には Villanueva bone stain や toluidine blue O, goldner stain などが挙げられるが, Villanueva bone stain では普通光, 蛍光, 偏光により標本の同一部位でさまざまな指標を測定することができる利点があり, 広く普及している。

固定後, prestain として Villanueva bone stain を行い, methyl-methacrylate (MMA) に包埋する。ブロックを作製した後, ミクロトームで5 μ mの厚さに薄切標本を作製する。

4. 骨形態計測

骨形態計測結果を理解するうえで, 骨代謝回転を理解することは重要である。骨組織においては皮質骨でも海綿骨でも, 古い部分が吸収され, そこに新たに骨が形成される代謝回転が行われている。この一連の吸収形成機構をリモデリングと呼び, 「休止」状態にある骨面から「活性化」が起り, 破骨細胞が分化し「吸収」が行われ, 吸収が終了した後には破骨細胞が移動し, 「逆転」が起こる。骨芽細胞が分化し「形成」が行われ, 類骨が形成される。最後に骨面は扁平な bone lining cell に覆われ再び「休止」となる。形成された類骨は数日の時間的ずれ (timelag)

の後に石灰化前線で数日のうちに一次的な石灰化が起こり、その後にゆっくりと石灰化が進行する。なお、リモデリングにおける吸収から形成への転換をカップリングという。

骨形態計測は1960年代に始まり、1988年米国骨代謝学会でParfittら³⁾によって標準化された。評価されるパラメーターとしては表2-7-5, 6のようなものが挙げられる。

パラメーターには一次パラメーターと二次パラメーターがあり、一次パラメーターは標本の面積、長さ、幅を直接測定することにより得られるものである。二次パラメーターは一次パラメーターを基に、計算式により算出されるものであり、単位面積や時間当りの値で表される。二次パラメーターはさらに静的パラメーターと動的パラメーターに分けることができる。静的パラメーターはおもに形態を、動的パラメーターは時間の因子を基に石灰化速度や骨形成速度などを表したものであ

る。

RODは以前、線維性骨炎、混在型、軽度変化、骨軟化症、無形成骨としてSherrardらの分類が用いられることが多かったが⁴⁾、その他の分類とともに診断の基準が明確でない場合があることや、それぞれの報告でパラメーターの表記方法も異なっていることなどから2006年にKDIGOによって統一された骨病変の分類としてTMV分類が提唱された。その内容は骨病変をT:turnover(骨代謝回転)、M:mineralization(石灰化速度)、V:volume(骨量)の組み合わせで表すもので、より正確な評価と分類を目的とするものである。

1) Turnover (骨代謝回転) (表2-7-6)

骨代謝回転は高回転、正常、低回転に分けられ、骨形成速度(bone formation rate; BFR)を用いて表される。BFRは骨石灰化速度(mineral apposition rate; MAR)と骨

表2-7-5 一次パラメーター

パラメーター 英語	パラメーター 日本語	略 語	単 位
Bone Volume	骨量	BV	μm^2
Osteoid Volume	類骨量	OV	μm^2
Tissue Volume	組織量	TV	μm^2
Fibrosis Volume	線維量	Fb.V	μm^2
Trabecular Thickness	骨梁幅	Tb.Th	μm
Trabecular Separation	骨梁間隙	Tb.Sp	μm
Wall Thickness	骨梁単位幅	W.Th	μm
Osteoid Thickness	類骨幅	O.Th	μm
Double Labelled Width	二重標識幅	dLW	μm
Bone Surface	骨面	BS	μm
Osteoid Surface	類骨面	OS	μm
Eroded Surface	吸収面	ES	μm
Quiescent Surface	静止面	QS	μm
Double Labelled Surface	二重標識面	dLS	μm
Single Labelled Surface	一重標識面	sLS	μm
Osteoclast Surface	破骨細胞面	Oc.S	μm
Osteoblast Surface	骨芽細胞面	Ob.S	μm
Osteoclast Number	破骨細胞数	Oc.N	N
Osteoblast Number	骨芽細胞数	Ob.N	N

表 2-7-6 二次パラメーター

パラメーター 英語	パラメーター 日本語	略 語	単 位	計算式
Bone Volume	骨量	BV/TV	%	
Trabecular Number	骨梁数	Tb.N	/mm	(BV/TV)/Tb.Th
Trabecular Separation	骨梁間隙	Tb.Sp	μm	(1/Tb.N) - Tb.Th
Fibrosis Volume	線維量	Fb.V/TV	%	
Eroded Surface	吸収面	ES/BS	%	
Osteoclast Surface	破骨細胞面	Oc.S/BS	%	
Osteoclast Number	破骨細胞数	N.Oc/BS	/mm	
Osteoid Volume	類骨量 (組織量)	OV/TV	%	
Osteoid Volume	類骨量 (骨量)	OV/BV	%	
Osteoid Surface	類骨面	OS/BS	%	
Osteoid Thickness	類骨幅	O.Th	μm	
Osteoblast Surface	骨芽細胞面	Ob.S/BS	%	
Osteoblast Number	骨芽細胞数	N.Ob/BS	/mm	
Mineralizing Surface	骨石灰化面	MS/BS	%	(dLS + sLS/2)/BS
Mineral Apposition Rate	骨石灰化速度	MAR	μm/day	dLW/dLt
Ajusted Apposition Rate	補正石灰化速度	Aj.AR	μm/day	MAR (MS/BS)
Mineralization lag time	骨石灰化遅延時間	Mlt	day	O.Th/Aj.AR
Osteoid maturation time	類骨成熟時間	Omt	day	O.Th/MAR
Double Labelled Surface	二重標識面	dLS/BS	%	
Single Labelled Surface	一重標識面	sLS/BS	%	
Bone Formation Rate	骨形成速度 (骨梁表面)	BFR	mm ³ /mm ² /year	MAR(MS/BS)
Bone Formation Rate	骨形成速度 (骨量)	BFR	%/year	(BFR/BS) (BS/BV)
Bone Formation Rate	骨形成速度 (組織量)	BFR	%/year	(BFR/BS) (BS/TV)
Activation Frequency	骨単位活性化率	Ac.f	/year	(BFR/BS)/W.Th
Formation Period	形成期間	FP	day	W.Th/Aj.AR
Resorption Period	吸収期間	Rs.P	day	FP(Oc.S/OS)
Reversal Period	逆転期間	Rv.P	day	FP(ES - Oc.S)/OS
Remodeling Period	リモデリング期間	Rm.P	day	FP(ES + OS)/OS

石灰化面 (MS/BS) の積で求められる。BFR には指標として、骨石灰化面を基準とした BFR/BS、骨量を基準とした BFR/BV、全組織量を基準とした BFR/TV の三つが存在するが、KDIGO による骨組織検討委員会では評価指標として BFR/BS の基準値を 1.80 ~ 3.80 mm³/mm²/year としている⁵⁾。そのほか、破骨面 (eroded surfaces)、破骨細胞数、線維組織量、線維状骨なども骨代謝回転を判断するうえでの参考指標となる。

2) Mineralization (石灰化速度)

石灰化速度は正常、異常に分類される。

石灰化速度は類骨成熟時間 (osteoid maturation time ; Omt)、骨石灰化遅延時間 (mineralization lag time ; Mlt)、類骨幅 (osteoid thickness ; O.Th) などが指標となる。骨石灰化遅延時間 (Mlt) とは基質の産生が始まってからミネラル化されるまでの時間的なずれをいい、O.Th/MAR × MS/BS で表される。Malluche らは Mlt > 50/day、O.Th > 20 μm のときに石灰化異常と診断している⁶⁾。

3) Volume (骨量)

骨量は減少、正常、増加に分類され、BV/

TV で表される。蓄積された骨吸収と骨形成のバランスの指標として、これまでの診断基準に加えて TMV 分類で新たに加えられた指標である。年齢により骨量の正常値は異なる。今野らは 110 例の骨代謝正常例の報告を行っている⁷⁾。

このように新たに TMV 分類が提唱され、さらなるデータの蓄積が待たれるところではあるが、現時点では、その運用方法が確立されておらず、有用性も未検証であるとして、本邦の CKD-MBD ガイドライン 2012 では TMV 分類の導入は積極的には薦められていない。

Ⅱ. 骨組織標本の実例 (表 2-7-6)

以前の分類で混合型と骨軟化症の実例の標本を示す (図 2-7-3, 4)。

表 2-7-7 骨形態計測結果 (症例 1)

BV/TV 35.1%	N.Oc/BS 3.8/mm
Tb.Th 98.4 μm	Fb.V/TV 48.1%
W.Th : NM μm	MAR 0.92 $\mu\text{m/day}$
OV/TV 5.3%	dLS/BS 5.1%
OV/BV 15.1%	sLS/BS 40%
OS/BS 59.6%	BFR/BS 0.084 $\text{mm}^3/\text{mm}^2/\text{year}$
O.Th 12.3 μm	BFR/BV 171.2%/year
ES/BS 34.7%	

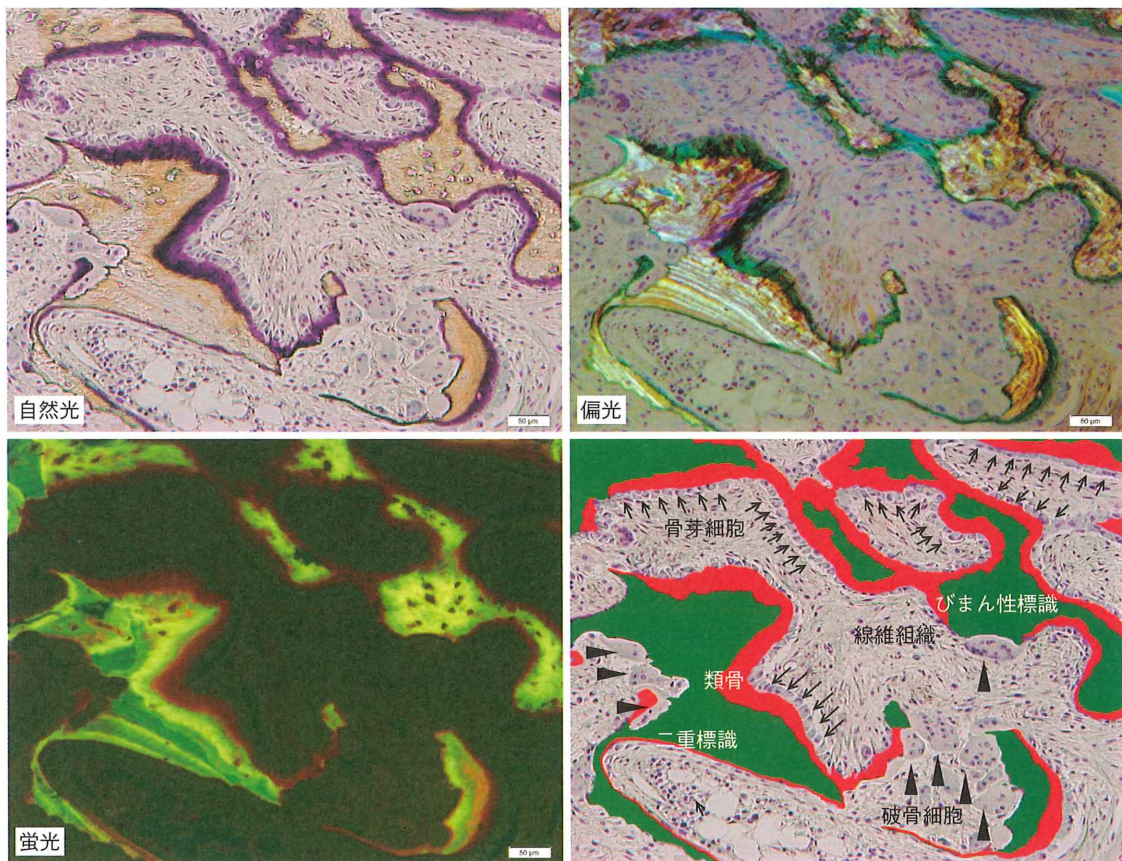


図 2-7-3 症例 1

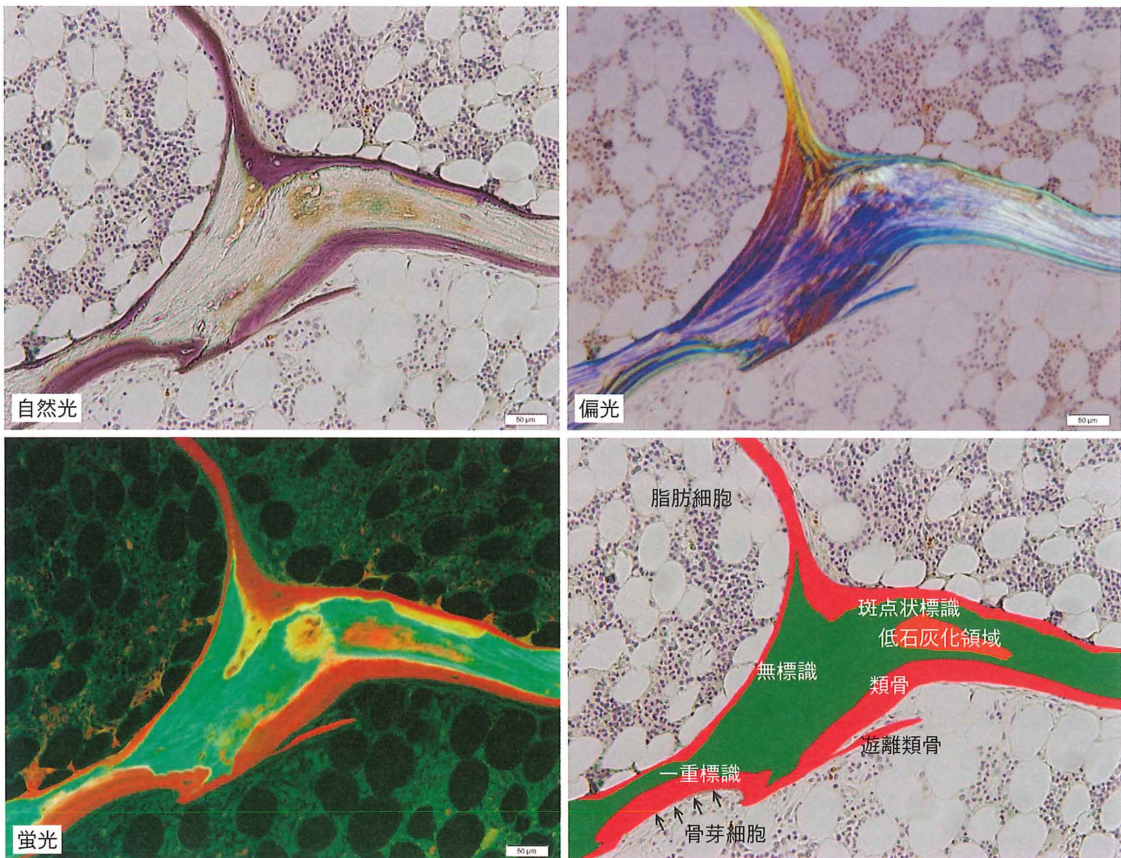


図 2-7-4 症例 2

a	b
c	d

【症例 1】

38 歳の女性で透析導入 3 日前に骨生検が施行された。標識スケジュールは 03-14-03-07 である。骨形態計測結果は表 2-7-7 のとおりであった。

図 2-7-3d の 4 時方向と 9 時方向に多核の破骨細胞を認め、深い scallop を形成している (矢頭)。破骨細胞の活動性が高いことを示す。図 2-7-3d の中央から上部にかけては cuboidal な骨芽細胞がレンガ状に並んでいる (矢印)。活動性の高い骨芽細胞が盛んに類骨を形成している所見で、活発な破骨細胞からのカップリングが起こったことを示す。蛍光 (図 2-7-3c) では 8 時方向に二重標識を認める (図 2-7-3d)。これは、骨生検する 27(3+14+3+7) 日前と、10 日前 (3

+7) に石灰化したことを表す。しかしこの二重標識は左方向で途絶しており、自然光 (図 2-7-3a) からその部分は破骨細胞による吸収が起こっていることがわかる。つまり 27 日前と 10 日前に石灰化したばかりの新しい骨が骨生検時にはすでに吸収されたことを示しており、上記のパラメーターと併せても骨回転が非常に高いことを示している。また図 2-7-3d 中央から 2 時方向にかけてはびまん性の標識が認められ、偏光 (図 2-7-3b) と併せて見るとこの部分が線維状骨 (woven bone) であることがわかる。線維状骨の形成により、骨量は見かけ上増加するが、線維状骨は負荷に対して弱く容易に骨折する。また骨髓組織中には著明に線維組織が増加している。

表2-7-8 骨形態計測結果(症例2)

BV/TV 17.3%	N.Oc/BS 0.1/mm
Tb.Th 11.7 μ m	Fb.V/TV 0%
W.Th 24.9 μ m	MAR NC μ m/day
OV/TV 4.8%	dLS/BS 0%
OV/BV 27.9%	sLS/BS 7.0%
OS/BS 88.4%	BFR/BS 0 mm ³ /mm ² /year
O.Th 16.0 μ m	BFR/BV 0%/year
ES/BS 6.2%	

【症例2】

41歳の男性で透析導入時に骨生検を行った。標識スケジュール02-06-02-02である。骨形態計測結果は表2-7-8のとおりであった。

骨面は一様に類骨で覆われ、その表面にはごく少数の扁平な骨芽細胞が観察されるのみで骨髓腔域はほぼ脂肪細胞に覆われ、類骨面に接している(図2-7-4)。これは類骨形成がかなり以前に起こりそのまま石灰化することなく残存していることを示す。蛍光(図2-7-4c)において石灰化を示す二重標識を認めず、幅狭一重標識(narrow single label)、斑点状標識(patchy label)、無標識を認めることから、上記パラメーターを併せて石灰化障害が起きていることがわかる。自然光(図2-7-4a)における骨梁内部の褐色の部分、蛍光(図2-7-4c)における橙色の部分は低石灰化領域を示す。12時方向の類骨、中心付近の遊離した類骨は、以前に破骨細胞による骨吸収が起こったが、破骨細胞は類骨を吸収しないため、類骨を残して石灰化骨だけを吸収したことを示している(図2-7-4d)。この所見は過去における骨吸収の亢進の後、アンカップリングが生じた骨軟化症においてよく見られる。石灰化骨は偏光(図2-7-4b)では層板構造が認められ、過去に形成された骨が層板骨(lamellar bone)であることがわかる。

おわりに

骨生検、骨形態計測による骨病変の評価は、病態を理解し、治療を選択するうえで非常に重要である。しかし現実的にはすべてのCKD患者全員がその適応になるわけではない。その他の臨床検査と併せて一つの重要な手段として考え、活用されることが望まれる。

文 献

- 1) 羽場輝夫, 高橋栄明, 吉田佳久: 多色蛍骨標識剤と蛍光装置. 乗松尋道 編: 骨形態計測 6. 骨の定量的分析法. 1986, 195-202, 西村書店, 東京
- 2) Meunier P: Iliac trabecular bone volume in 136 control. Representativeness of iliac samples. Jaworski ZFG (ed): Proc. of the First Workshop on Bone Morphometry. 1976, 100-105, University of Ottawa Press, Ottawa
- 3) Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res 1987; 2: 595-610
- 4) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. Kidney Int 1993; 43: 436-442 **RCT以外の観察研究**
- 5) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; Suppl (113): S1-S130
- 6) Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC: Renal osteodystrophy in the first decade of the new millenium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. J Bone Miner Res 2011; 26: 1368-1376
- 7) 今野俊幸, 高橋栄明, 田島達也: 人腸骨の組織形態計測学的研究. 日本整形外科学会雑誌 1987; 61: 1081-1091

(松尾浩司, 風間順一郎, 伊藤明美)

POINT

- 高齢化が進んでいるわが国においては今後もさらに骨粗鬆症を合併した CKD 患者が増加することが予想される。
- 腎不全患者の骨強度は骨質の低下によって、骨密度検査の実測値よりも減弱していることに注意する必要がある。
- 腎不全患者は CKD-MBD の病態に加えて、エストロゲンの低下による骨量の減少と、ビタミン K 不足、AGEs、酸化ストレスによる骨質の低下を有している。

はじめに

CKD の病態は骨量の減少だけでなく骨質の低下をきたしやすく、高齢化が進んでいるわが国においては今後もさらに骨粗鬆症を合併した CKD 患者が増加することが予想される。骨粗鬆症は生活機能や QOL を低下させるだけでなく死亡リスクを有意に上昇させることから、骨粗鬆症を合併した CKD 患者の骨病変に対するよりいっそうの注意と厳格な管理が必要と考えられる。

I. 骨粗鬆症の評価

2011 年に改訂された骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインにおいて、わが国の骨粗鬆症患者数は 1,070 万人（男性 260 万人、女性 810 万人）と推定されている¹⁾。骨粗鬆症は、①脆弱性骨折がある場合と、②脆弱性骨折がない場合には低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨密度が YAM（若年成人平均値）の 70% 以下のときに診断される。現在、骨生検以外に骨病変を直接的に評価できる検査法は存在せず、広く用いられている骨密度検査に頼るほ

かないが、2011 年のガイドラインでも骨強度は骨密度と骨質によって規定されることが強調されている。

原発性骨粗鬆症の要因は、加齢に伴うカルシウム吸収能の低下とエストロゲン減少による破骨細胞の活性化に伴う骨量の減少である。また、加齢および生活習慣病によって誘導される終末糖化産物（advanced glycation end products；AGEs）や酸化ストレスはコラーゲン架橋を変性させ骨質を低下させる。

腎不全患者の骨強度の低下要因については原発性骨粗鬆症に CKD-MBD の病態を併せて考える必要がある（図 2-7-5）。腎不全患者では健常者と比較して有意に骨折率が高く、骨密度が低下しているだけでなく、ビタミン K 摂取量の低下、AGEs 高値といった骨質低下のリスク因子が存在する。

II. 腎不全患者における骨粗鬆症の管理

1. 腎不全患者における骨病変

正常な骨では破骨細胞が古い骨を吸収し、骨芽細胞が新しい骨を作るという破骨細胞と骨芽細胞の共同作用が保たれることによって骨の再構築（リモデリング）が行われている

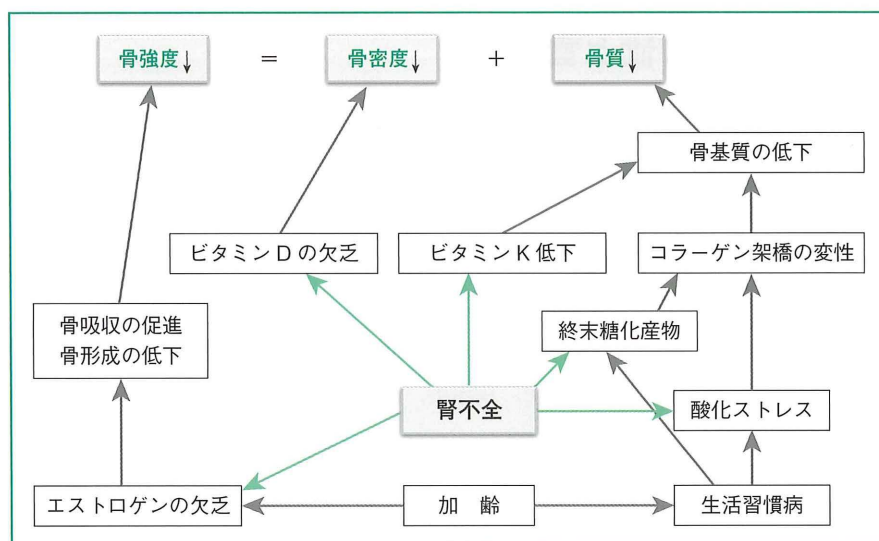


図2-7-5 腎不全患者における骨強度の低下要因

が、腎不全患者では二次性副甲状腺機能亢進症や低回転型骨症によって、健全なモデリングができていないことも多く、副甲状腺ホルモン値や骨代謝マーカーによって健全なモデリングが保たれているかを推測する必要がある。このCKD-MBDの治療は第4章を参考にさせていただいて、本項では骨粗鬆症を有する腎不全患者において、骨強度をさらに減弱させる因子について解説する。

2. エストロゲン

女性透析患者には月経不順、不妊、性欲低下などの合併がみられることが多く、健常者と比較し平均閉経年齢が低下していることが報告されている²⁾。閉経によるエストロゲン分泌の低下は、破骨細胞の分化を促進し骨吸収を増加させる。一方、男性においてもエストロゲンは骨量維持に重要であり、女性のみでなく男性においてもエストロゲンの作用低下が退行期骨粗鬆症の主要原因となっている。これまでに、われわれは通院中の閉経後血液透析患者において血清エストラジオール値を測定し、血清エストラジオール値は同年代の

健常者と比較して有意に低下していること、骨密度および年次骨密度減少率とエストラジオール値の間に正の相関が認められることを報告しており³⁾、腎不全患者においても選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator ; SERM) などの適応が検討されるべきであると考ええる。

3. 終末糖化産物 (AGEs)

骨基質の90%以上を占めるコラーゲンの架橋には、リジロキシダーゼによる規定された部位に形成される生理的架橋と、リジロキシダーゼを介さず糖化や酸化によって形成される非生理的架橋 (AGEs 架橋) が存在する。生理的架橋は過剰に形成されることはなくコラーゲン線維はしなやかな弾性強度を獲得する。生理的架橋の形成は類骨が石灰化する過程で終了していくが、AGEs 架橋は類骨が石灰化した後も増加するため、コラーゲン線維は弾力を失い、硬いが脆弱なものとなる。

腎不全患者では、ペントシジンをはじめとする AGEs の血中濃度が健常者の2倍以上

上昇しており^{4)~6)}、腎不全患者のコラーゲン架橋には AGEs 架橋の割合が多いことが推測される。低分子の AGEs は透析後に減少すること⁶⁾、カルシウム製剤使用群と比較して塩酸セベラマー使用群でペントシジンの血中濃度が減少することが示されており⁴⁾、透析条件の再確認とカルシウム製剤から塩酸セベラマーへの変更が推奨される。

4. ビタミン K

ビタミン K は、骨芽細胞が産生する骨基質蛋白質であるオステオカルシンのグルタミン残基を γ -カルボキシグルタミン酸残基に変換する (Gla 化)。Gla 化されたオステオカルシンはヒドロキシアパタイトと結合して骨に蓄積する。これまで、ビタミン K 摂取量および血清ビタミン K の低下は、骨折の独立した危険因子であることが数多くの臨床研究によって報告されている。さらに、ビタミン K の介入試験において、ビタミン K₁ を経口投与した群では、非投与群と比較して骨密度には有意な差は認めなかったが骨折率を有意に減少させること⁷⁾、ビタミン K₂ の経口投与は骨折率を有意に減少させることが報告されており^{8), 9)}、ビタミン K は骨質を改善することによって骨折リスクを減少させることが示されている。

腎不全患者においても健常者と同様にビタミン K の血中濃度と骨折率との間に負の相関が認められ、健常者と比較してビタミン K の血中濃度が有意に低下している¹⁰⁾。腎不全患者においてはビタミン K₁ を多く含む緑黄色野菜や、ビタミン K₂ を多く含むチーズ・納豆などを十分に摂取することが難しいことも一因であると考えられる。

一方、ビタミン K 依存性蛋白質の一つであるマトリックス Gla 蛋白 (matrix Gla protein; MGP) は血管石灰化を強く抑制する。

血管平滑筋が産生する MGP はビタミン K によって活性化 (Gla 化) され BMP-2 と結合することによって、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への分化を抑制する^{11), 12)}。よって、ビタミン K が不足すると BMP-2 と結合できない非 Gla 化 MGP が生成され血管石灰化が進行する^{12), 13)}。腎不全患者においても、健常者と同様に血清非 Gla 化 MGP 濃度と血管石灰化には正の相関が認められており¹⁴⁾、非 Gla 化 MGP 濃度が高い群では生命予後も不良であることが示されている¹⁵⁾。ビタミン K は骨質改善作用と血管石灰化抑制作用を有し、腎不全患者にとって非常に魅力的な治療薬の一つであると考えられる。

おわりに

高齢化が進んでいるわが国においては、今後も骨粗鬆症を合併した腎不全患者がさらに増加することが予想される。腎不全患者は CKD-MBD の病態に加えて、エストロゲンの低下による骨量の減少と、ビタミン K 不足、AGEs、酸化ストレスによる骨質の低下を有している。また、骨質を低下させる因子である低ビタミン K、AGEs は、動脈石灰化を促進し生命予後を低下させる。腎不全患者の骨強度は骨密度検査の実測値よりも減弱していることに留意し、栄養指導、十分な透析、塩酸セベラマーを含めた CKD-MBD の管理、筋力の維持など骨折を予防する指導が必要である。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011 年版)。2011, 東京
- 2) 田中元子, 深川雅史：透析患者における閉経の骨代謝への影響。腎と骨代謝 2004; 17: 141-146
- 3) Sugiya N, Nakashima A, Takasugi N, et al :

Endogenous estrogen may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients throughout life. *Osteoporosis Int* 2011 ; 22 : 1573-1579
観察研究 (前向き)

- 4) Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al : Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 422-431 RCT 以外の介入研究
- 5) Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al : Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2213-2219 観察研究 (前向き)
- 6) Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al : Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 836-842
- 7) Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al : Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial) : a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e196 RCT
- 8) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al : Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 515-521 RCT
- 9) Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C : Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 963-972 RCT
- 10) Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, et al : Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1218-1221 観察研究 (前向き)
- 11) Luo G, Ducy P, Mckee MD, et al : Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997 ; 386 : 78-81
- 12) Zebboudj AF, Imura M, Boström K : Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 4388-4394
- 13) Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al : Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 1998-2003
- 14) Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, et al : The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease : a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 568-575 観察研究 (前向き)
- 15) Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, et al : Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 387-95 観察研究 (前向き)

(中島 歩)