

6 透析患者の骨折

POINT

- 日本の透析患者の大腿骨頸部骨折発症率は一般住民の約5倍と著しく高い。
- 透析患者の骨折を予測するのに、骨密度測定は推奨されていない（今のところ）。
- 透析患者の骨折と、透析期のCKD-MBDは関連が薄い。
- 透析患者の骨折を考えると、CKD-MBDという概念は邪魔かもしれない。
- 日本の透析患者の骨折を減らすためには、日本独自の研究が必要である。

はじめに

透析患者の大腿骨頸部骨折発症率は、一般住民の約5倍と著しく高い¹⁾。では、減らすためにはどうしたらよいか？現時点では、明確な答えはない。骨密度測定は骨折予知に有効ではないとガイドラインに書いてあるし、ガイドラインに遵守したカルシウム（Ca）・リン（P）・副甲状腺ホルモン（PTH）のコントロールを透析期に行っても骨折発症数は減らないと予測される。透析患者固有の要因のみならず一般住民と共通の要因も骨折発症に影響しているため、骨折を減らすという目的のためにはCKD-MBDという概念から離れたほうがよいのかもしれない。腎移植が少なく長期透析患者が多いという特徴をもつ日本の透析患者の骨折を減らすためには、日本独自の研究が不可欠である。

I. 一般住民と比べ透析患者の大腿骨頸部骨折発症率は著しく高い

1. 米国腎臓病データシステムの報告²⁾

年齢補正を行った末期腎不全患者の大腿骨頸部骨折発症率比は男性4.44（95%信頼区

間、4.16～4.75）、女性4.40（4.17～4.64）と、一般住民の約4倍と報告されている。しかし、この報告は白人のデータのみを用いた比較であり、日本にそのまま当てはめることはできない。なぜなら、骨折発症率には無視できない人種差があり、日本の一般住民の大腿骨頸部骨折は、米国白人の約半分である³⁾。

2. わが国のデータ

そこで日本透析医学会統計調査委員会データと日本の全国調査報告を用いて同様に比較したところ、年齢補正を行った血液透析患者の大腿骨頸部骨折発症率比は男性6.2（95%信頼区間、5.7～6.8）、女性4.9（4.6～5.3）と、一般住民の約5倍であることが明らかになった¹⁾。なんだ4倍と5倍なら米国と日本でたいして変わらないじゃないか、と思っ

てはいけない。年齢構成が異なるため単純な比較はできないのである。筆者が調べたところ、研究調査当時の末期腎不全患者の平均年齢は米国54.4歳に対し日本は64.2歳、一般住民の年齢中央値は米国35.3歳に対し日本は43.3歳と、いずれも日本のほうが10歳ほど高齢であった。米国でも日本でも年齢とともに発症率比は小さくなるため、集団が高齢化に傾けば、それだけで発症率比の数字は小

さくなる。もし日本の年齢分布が米国と同様であったなら、先の数字は約5倍どころではなく、おおよそ8倍くらいになっただろう。

3. 将来、この数字は小さくなる（予測）

わが国の一般住民ならびに透析患者の高齢化は今後も続くことが予測される。そのため、骨折が減らなくても、年齢補正を行った標準化骨折発症率比の数字自体は小さくなる（すなわち、5倍よりも小さくなる）。将来、数字だけを見て、透析患者と一般住民との差が縮まったなどと判断し喜んではいけない。単なる社会の高齢化にすぎないのである。高齢化の影響を除いても骨折が減り、透析患者と一般住民との差が縮まったという未来をつくりたい。そのために何をすればよいのだろうか？

II. 本当に骨密度測定は骨折リスクの予想には役立たないのだろうか？

1. ガイドラインに書いてあるけれども

KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) のガイドライン⁴⁾には、「CKD-MBD の証拠がある CKD ステージ3~5D 患者において、骨密度検査を定期的に行うことを望ましいとは考えない。その理由は骨密度は非 CKD 患者でみられるようには骨折リスクの予想には役立たないからで、さらに骨密度は腎性骨栄養症の病型を予測できないからである」とあり、13の論文を引用している。日本の CKD-MBD ガイドラインでは、「骨量測定値と骨折リスクとの関係は必ずしも緊密ではない。ただし、この結果は透析患者における骨量測定の意義を完全に否定するものではない」とあり、1論文⁵⁾を引用している。しかし、いずれのガイドラインも、引用している論文はすべて横断観察研究であ

る。横断観察研究の結果のみで骨折リスク予測に役立たないと結論づけるのは早計ではないだろうか。

2. 日本からのエビデンスの必要性

骨密度と骨折発症の関係を日本人の縦断研究で明らかにする必要がある。なぜなら、人種は骨折を考えるうえで重要な要因であり、わが国は腎移植が少なく長期透析患者が多いという点でも諸外国と異なるからである。そして、骨密度と骨折発症との関係が明らかになれば、骨折のサロゲートアウトカムとして骨密度が使えるかどうかにも明らかになる。骨折発症はまれなアウトカムであるため、適切なサロゲートアウトカムがあれば骨折発症予防の研究が飛躍的に進むと予測する。もちろん、それは骨密度以外であってもよい。

III. 骨折と透析期の CKD-MBD は関連が薄い

1. システマティックレビューの結果から

著しい副甲状腺機能亢進症状状態 (intact PTH が 800 pg/mL 以上など) では骨折の危険性が増すことが示されている⁶⁾。一方、PTH 値が低いと骨折リスクが増すかどうかは明確ではない^{7)~9)}。以上より、著しい副甲状腺機能亢進症状状態を除けば、CKD-MBD の検査データである、Ca、P、PTH と骨折との関連は有意ではないと考えられる。

2. わが国のデータから

仮に、血清 P 濃度と血清補正 Ca 濃度のコントロールと、骨折発症の間に因果関係があるとして、すべての透析患者が CKD-MBD ガイドライン9分割図の真ん中 (血清 P 濃度 3.5~6.0 mg/dL かつ血清補正 Ca 濃度 8.4~10.0 mg/dL) にコントロールされたとしよ

う。日本の透析患者の大腿骨頸部骨折発症数は減るのだろうか？ 答えは減らないのである。「わが国の慢性透析療法の現況（2009年末）」¹⁰⁾の図5から計算した集団寄与危険割合はほぼゼロである。すなわち、すべての透析患者があつた9分割図の真ん中にコントロールされても、日本全体の骨折発症数は減らないことが推測される¹¹⁾。

3. 骨折に関係ないとまではいえない

これまでの報告が示していることは、透析期のたかだか数年間のCa, P, PTHの値と骨折発症との関連が薄いということだけで、CKD-MBDが骨折に関係ないとまではいえない。たとえば糖尿病で、合併症が進行した状態でのHbA1c値が高くなかったら、血糖コントロールと糖尿病の合併症は関係ないといえるだろうか？ それと同じである。透析に入る前、保存期の段階からCKD-MBDの影響はあり、その積み重ねられた影響が骨折に関係している可能性は十分考えられる。その積み重ねられた影響を測る物差しがあれば、CKD-MBDと骨折発症の関連をより明らかにできるだろう。

IV. CKD-MBDから離れ、骨折に視点をおく

1. 一般住民と共通の要因も骨折に関与

機序は不明だが、一般住民の大腿骨頸部骨折は西日本に多く東日本に少ないという地域差が昔からある。驚くべきことに、透析患者でも同様の地域差が認められる（論文投稿中）。このことは、一般住民と透析患者の大腿骨頸部骨折発症になんらかの共通要因が関与していることを疑わせる。

2. 骨折患者を目の前にしたとき

目の前に脆弱性骨折をした透析患者がいたとしよう。それが骨粗鬆症による骨折なのかCKD-MBDによるのか¹²⁾を区別することは困難であるし、区別するメリットもあまり見当たらない。だとすれば、透析患者の骨折を考えると、CKD-MBDという人間が考えた概念から離れ、骨折という事象に視点をおいたほうがよいのではないだろうか。メカニズムの解明には、おそらく概念の存在が役立つだろう。しかし、アウトカム（骨折発症）を変えたいのであれば、その事象（骨折）に視点をおくほうが望ましいと考える。普段の臨床を思い出して欲しい。目の前の患者を良くしたいのであれば、病気や疾患概念ではなく、患者その人を診る必要がある。その関係に少し似ていると、私は思う。

おわりに

マネジメントで有名なドラッカー氏いわく、未来について確実にいえることは二つしかない¹³⁾。一つは「未来はわからない」ということ、二つめは「未来は現在とは違う」ということである。しかし、わからないながらも、未来を知るための方法も二つある。一つは「すでに起こったことの帰結を見ること」、二つめは「自分で未来をつくること」である。

日本透析医学会の年末調査に代表される現状把握のための記述疫学は、すでに起こったことの帰結を見るために重要である。そして、未来をつくるためには、骨折予防に対するなんらかの介入をする必要がある。長期透析患者が多いという特徴をもつわが国の患者のために、骨折が減ったという未来をつくるために、やらなければならない研究が日本には数多く残されている。

文 献

- 1) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013, Jan 6 [Epub ahead of print] 観察研究
- 2) 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
- 3) Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, et al : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* 1999 ; 24 : 265-270 観察研究
- 4) 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 ; (Suppl) : S1-S130
- 5) Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, et al : Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 2325-2331 観察研究
- 6) Goldsmith D, Kothawala P, Chalian A, et al : Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of fracture and need for parathyroidectomy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 1002-1013 観察研究
- 7) Coco M, Rush H : Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 1115-1121 観察研究
- 8) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al : Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1358-1366 観察研究
- 9) Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al : Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2200-2205 観察研究
- 10) 日本透析学会医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2009 年 12 月 31 日現在). 2010, 90-96 観察研究
- 11) 若杉三奈子, 風間順一郎, 成田一衛 : 透析患者の大腿骨頸部骨折は, CKD-MBD ガイドライン遵守のみでは減少しない可能性がある. 腎と骨代謝 2012 ; 25 : 350
- 12) Jamal SA, West SL, Miller PD : Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2012 ; 23 : 1191-1198
- 13) 上田惇生 : 第 1 章 社会のための「マネジメント」. ドラッカー マネジメント. NHK「100 分 de 名著」ボックス. 2012, 13-40, NHK 出版, 東京

(若杉三奈子)