

4

腎移植後の骨変化とその予防

POINT

- 移植後の骨病変は複合的な要因によるもので、患者背景や時期によって病態が異なる。
- 透析期の CKD-MBD 管理の状況が移植後の骨・ミネラル代謝に大きく影響する。
- 移植患者の骨折リスクは高いが、それを絶対的に評価する方法は確立されていない。
- 移植後の骨病変に対し推奨できる積極的な治療方法は現時点ではない。

はじめに

腎移植後の骨病変は複合的で個々の症例によって異なる。そのため、その対処法を一般化することに限界があるということを最初に知っておく必要がある。移植患者の骨が、移植のスタート時点で、すでにそれ以前の腎不全期や透析期の影響を大きく受けていることを考えれば、容易に理解できるであろう。しかし、移植を挟んで腎機能が改善するという意味においては、ほぼ全例で骨病変に対する外的要因は共通しており、その点においてはある程度一般化することが可能である。生理的には、骨は骨吸収と骨形成のバランスがとれた状態で「リモデリング」と呼ばれる新陳代謝を繰り返し、もっとも適した状態へと変化していく。移植後急性期にはそのバランスが骨吸収優位に傾き、短期的に急激な骨量の減少を認める。一方、慢性期では薬剤などの影響により骨形成障害が主となることが多い。近年、透析期にどのような CKD-MBD 管理が行われていたかがレガシイ・エフェクトとして移植後の骨の変化に影響を与えてい

ることが指摘されるようになり、移植前からの適切な管理が重要とされるようになってきている。

本項では、その病態、臨床アウトカム、そして予防策について触れ、移植に携わる医療者がどのように振る舞うべきかを解説する。

I. 移植後 CKD-MBD の病態と機序

腎移植患者が末期腎不全を一度経たうえに、片腎で、しかも腎毒性をもつ免疫抑制薬や慢性拒絶反応に常にさらされていることを踏まえれば、保存期以上に CKD 患者として合併症管理に努めなければならないのは自明であろう。最近、保存期からの CKD-MBD 管理の重要性が指摘されるようになったが、移植患者においても CKD-MBD 管理が重要であることはいうまでもない。

移植後 CKD-MBD の理解を困難にしているのはその病態の複雑性である。以下に混在する因子を列挙する。

- 1) 透析期 CKD-MBD のキャリーオーバー
- 2) 残存腫大副甲状腺による三次性副甲状腺機能亢進症
- 3) ステロイドおよび免疫抑制薬による続発性骨粗鬆症
- 4) 移植後腎機能低下による新たな二次性副甲状腺機能亢進症

1. 透析期 CKD-MBD のキャリーオーバー

透析期に高度の二次性副甲状腺機能亢進症を伴っていた症例では、移植の際に線維性骨炎を患っていたり、逆に活性型ビタミンD製剤などで骨代謝回転が極端に抑制されていた症例では無形成骨を伴っていたりする可能性がある。こうした骨代謝回転の異常は、骨に閉じ込められ、移植後に持ち越される。一般に骨代謝異常は移植後に改善傾向を示す¹⁾とされているが、完全に正常化するわけではない。一方、異所性骨化とも呼ばれる血管石灰化病変や長期透析に伴うアミロイド骨症もまた不可逆的な病変と考えられており、移植後に引き継がれる。

透析期からの積み重なった骨病変がこれに含まれる。二次性副甲状腺機能亢進症に伴う線維性骨炎や、無形成骨、長期透析に伴うアミロイド骨症などがその代表である。無形成骨を伴う症例では移植後に改善傾向を示すことが骨生検による評価により報告¹⁾されている。一方、アミロイド骨症に関しては、症状の改善は得られても結節や骨囊胞などの病変に変化はなく、不可逆的な病態と考えられている。他国に比し移植待機年数の長いわが国では、透析期にすでにこうした変化を伴っている症例が多いため、注意が必要である。近年増加傾向にある夫婦間生体腎移植もまたドナーとレシピエント双方の年齢を押し上げることで、高齢に伴う骨病変の問題をもたらしている。

2. 残存腫大副甲状腺による三次性副甲状腺機能亢進症

移植後腎機能が改善しビタミンDの活性化およびリン(P)の排泄が十分に行われるようになると、一般に二次性副甲状腺機能亢進症は軽快する。しかし、なかには移植後も副甲状腺機能亢進症が遷延する症例が存在し、三次性副甲状腺機能亢進症と呼ばれている。

図5-4-1に透析期から移植期にかけての副甲状腺の変化を示す。透析期では尿毒症による骨の副甲状腺ホルモン(PTH)抵抗性が生じるため、健常な骨代謝回転を得るのに通常の2~5倍のPTH濃度が必要といわれている。逆に移植後は尿毒症が急激に改善することでPTH抵抗性が消失し、骨代謝回転が盛んになり、移植後1年で骨塩量は大幅に減少する^{2),3)}。骨代謝回転の上昇は低骨塩量と引き換えに骨からのカルシウム(Ca)供給を促し、一方で尿細管機能の回復はPTHを介したビタミンD活性化および尿細管でのCa再吸収とP排泄を高める。活性型ビタミンDおよび血清Caの上昇は負のフィードバックとして副甲状腺からのPTH分泌を抑え、腫大した副甲状腺の縮小をもたらす⁴⁾。このような電解質やホルモンの動きは、移植直後から週単位で起こることが知られている。

こうして、透析期にみられた二次性副甲状腺機能亢進症の多くは移植後に軽快するわけだが、フィードバック機構の破綻した腺腫性過形成を伴う腫大副甲状腺に関しては、完全に退縮せずに移植後も過剰なPTH分泌を続けることになる⁵⁾。結果的に、17~50%の症例で移植後1年以上経過しても副甲状腺機能の亢進が遷延し⁵⁾、高PTH、高Ca、低Pといった原発性副甲状腺機能亢進症に似た検査値異常を呈する。

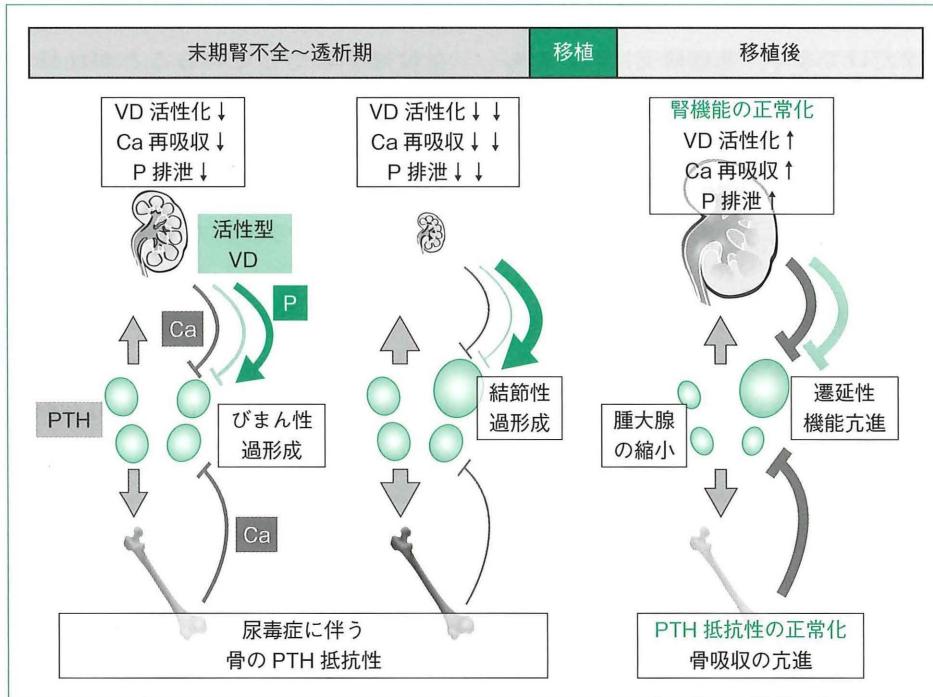


図 5-4-1 透析期～移植期にかけての腎と骨代謝の変遷

3. ステロイドおよび免疫抑制薬による 続発性骨粗鬆症

移植患者の多くは長期にわたりステロイドを服用する。ステロイドは、骨芽細胞に作用し骨形成や増殖を抑えたりアポトーシスを促したりする一方で、破骨細胞分化因子である RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) の上昇や破骨細胞分化抑制因子である OPG (osteoprotegerin) の低下を介して破骨細胞による骨吸収も促進する⁶⁾。これにより、骨量の減少だけでなく骨質の低下も顕著となる。ステロイド骨粗鬆症において骨密度評価が骨折リスクの指標としてあまり役に立たないのはそのためと考えられている。そのほかにも、ステロイドは骨への直接的な作用以外に Ca 代謝や性ホルモンなどを介した間接的な作用により骨代謝に悪影響を与えることが知られている。こうした観点から、施設によってはステロイド長期服用を含

まないレジメンを採用するところも存在するが、移植後数週～数カ月以内に行われたステロイド離脱は急性拒絶反応のリスクを高める⁷⁾との報告もあり、全例で実現できるものではない。

一方、免疫抑制薬に関しては、カルシニューリン阻害薬であるシクロスボリンやタクロリムスが骨粗鬆症と関連することが知られている。シクロスボリンは T 細胞を介して破骨細胞を刺激し骨量を減少させることが基礎研究^{8), 9)}により示されており、タクロリムスもまた動物実験などでは骨芽細胞分化を促進する¹⁰⁾ことで骨代謝回転を上げ海綿骨の骨量を減少させる¹¹⁾ことが示唆されている。しかし、腎移植患者において骨折リスクの上昇と関連することを直接示した確固たるエビデンスはない。一方、ミコフェノール酸モフェチルやアザチオプリンは、動物実験においても骨量には影響しないとされている。エベ

ロリムスは、カルシニューリン阻害薬の減量をもたらすだけでなく、基礎研究においても破骨細胞の形成と活動および骨芽細胞分化を抑制し海綿骨の骨量減少を抑えることが報告¹²⁾されており、移植後骨量減少に対して良い効果をもたらすことが期待される。

4. 移植後腎機能低下による新たな二次性副甲状腺機能亢進症

移植腎はそもそも片腎であり、年齢も加味すれば、術後eGFRは60mL/min程度、すなわちCKDステージ3Tとなることも少なくない。その後拒絶反応や免疫抑制薬による腎障害などにさらされ、徐々に腎機能が低下していくれば、少なくからずは再び二次性副甲状腺機能亢進症を呈することになり、結果として、遷延する副甲状腺機能亢進を助長する形となる。

II. 臨床アウトカムと予防

1. 臨床アウトカム

移植患者における骨折に関する臨床アウトカムとしては、Ballらによる大規模な観察研究¹³⁾が有名である。これは移植待機中の透析患者と、実際に移植を受けた患者の大転骨骨折新規発症リスクを比較したもので、少なくとも移植後1~3年の間は移植患者のほうが透析患者に比べ骨折リスクが高いというものである。一方、わが国からはWakasugiらにより透析患者の大転骨骨折リスクが、一般人口に比し有意に高いことが示されており¹⁴⁾、単純に二つの研究を組み合わせることはできないが、少なくとも一般人口に比し移植患者で骨折リスクが高くなっていることは間違いない。

さらに最近では、骨が単なる支持組織としてだけでなく、Caをはじめとするミネラル

代謝に深く関わるホルモン臓器としても重要な役割を果たしていることが注目されており、骨代謝の異常がミネラル代謝異常を介して動脈硬化や血管石灰化と深く関連することがわかってきていている（＝骨血管相関）。移植後長期経過例では、ステロイドなどにより骨代謝回転が低下し、血清PやCaに対する緩衝材としての骨の働きが極端に低下してしまっていることが推測されるが、移植患者において予後との関連を明らかにした研究はまだ報告されていない。

2. 評価と予防

1) 骨塩量の評価

では、われわれは何をもって移植患者の骨折リスクを評価し予防すればよいのだろうか？骨質を調べるゴールドスタンダードは骨生検である。慢性期の腎移植患者を対象とした骨生検の横断的研究¹⁵⁾によると、約6割で海綿骨の減少と低回転骨がみられ、約4割で石灰化異常を伴っていたとされる。しかし骨生検は身近なものではなく、当然繰り返し検査することなどできない。

より身近で現実的な検査として二重エネルギーX線吸収法（DEXA法）による骨塩定量がある。腎移植患者において大腿骨での低骨塩量（BMD<0.9g/cm²）が骨折リスクを予測したとする報告¹⁶⁾もあるが、一般的にはCKD患者やステロイド骨粗鬆症患者同様、骨塩量の絶対的な評価は当該患者の骨折リスクを正確には反映しないと考えられている。しかしながら、同一患者で骨塩量を経時に測定し相対的な評価を行ううえでは、骨強度を反映する一つの指標として用いることが理論上可能かもしれない。こうした意味において、移植直後にみられる骨塩量の急激な減少は骨強度低下を意味していることにはかならず、可能であれば回避されるべきもので

ある。

2) 薬剤の投与

活性型ビタミンD 製剤¹⁷⁾ やビスフォスフォネート¹⁸⁾ の予防的投与が移植直後の骨塩量減少に対し有効であったとする報告はあるものの、現時点において骨折や死亡を減少させたという確固たるエビデンスはない。同様に移植後慢性期におけるビスフォスフォネート使用についても骨折抑制効果による裏づけがなされておらず、一方で骨代謝回転の低下を助長させる可能性もあり、必ずしも推奨できるものではない。

低回転骨を避ける目的でステロイドの投与量を最少限にすることは有効であると考えられているが、拒絶反応を悪化させる可能性もあり、全例でステロイド離脱を期待することはできない。

最近上市されたテリパラチドは骨形成促進効果をもつ唯一の薬剤で、骨形成が極端に抑えられたステロイド骨粗鬆症や移植後慢性期の骨病変に対して理論上効果が期待される。副甲状腺摘出術を受け低Ca血症を伴っている移植症例などはとくに良い適応となるだろう¹⁹⁾が、非常に高価であり、骨折抑制効果による裏づけも不十分であるため、推奨には至らない。

3) 骨代謝マーカー

骨塩量以外の骨強度指標として骨代謝マーカーが臨床応用されているが、移植患者において新規骨折との関連についてのまとめた報告はない。PTH高値は移植後長期経過した患者において大腿骨の骨塩量低下と関連することが報告されており²⁰⁾、一つの介入ポイントとなるかもしれないが、PTH抑制を期待した安易な活性型ビタミンD 製剤の使用は、高Ca血症をもたらすリスクをはらんでおり、注意が必要である。少なくとも、移植後に三次性副甲状腺機能亢進症を示した症例

では移植時のPTHがより高値であったと報告²¹⁾されていることより、移植前の透析期から日常的に副甲状腺管理を行っておくことは重要であるといえよう。副甲状腺摘出術に関しても、適応基準を満たしているのであれば、腎移植施行前に済ませておくのが理想的である。

おわりに

残念ながら移植後の骨病変に対しては、治療法どころか評価方法すら確立されていないのが現状である。今われわれにできる確かなことは、透析期に少しでも良いCKD-MBD管理を行い、移植後に持ち越さないように努力することくらいである。そうした点においても、移植後CKD-MBDにおける腎臓内科医の役割は大きいといえよう。

文 献

- 1) Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, et al : Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 747-756 観察研究（前向き）
- 2) Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al : Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 1991 ; 325 : 544-550 観察研究（前向き）
- 3) Ebeling PR : Approach to the patient with transplantation-related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 1483-1490
- 4) Bonarek H, Merville P, Bonarek M, et al : Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. Kidney Int 1999 ; 56 : 642-649 RCT 以外の介入研究
- 5) Evenepoel P : Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation : a single-centre study. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 1281-1287 観察研究（後向き）
- 6) Canalis E, Delany AM : Mechanisms of glucocorticoid action in bone. Ann NY Acad Sci 2002 ; 966 : 73-81

- 7) Pascual J, Quereda C, Zamora J, et al : Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004 ; 78 : 1548–1556 **RCTのメタ解析**
- 8) Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al : Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat : effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988 ; 123 : 2571–2577
- 9) Chen Y, Zheng X, Zou R, et al : Effects of cyclosporin-a on rat skeletal biomechanical properties. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 ; 12 : 240
- 10) Sun L, Blair HC, Peng Y, et al : Calcineurin regulates bone formation by the osteoblast. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 17130–17135
- 11) Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, et al : Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J Bone Miner Metab* 2004 ; 22 : 554–560
- 12) Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al : Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004 ; 35 : 1144–1156
- 13) Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al : Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002 ; 288 : 3014–3018 **観察研究（前向き）**
- 14) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013 **観察研究（後向き）**
- 15) Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, et al : High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1093–1099
- 16) Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, et al : Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 2647–2651 **観察研究（後向き）**
- 17) De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, et al : Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation : a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1608–1614 **RCT**
- 18) Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al : Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1530–1537 **RCT**
- 19) Nogueira EL, Costa AC, Santana A, et al : Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients : a series of five case reports. *Transplantation* 2011 ; 92 : 316–320
- 20) Akaberi S, Lindergard B, Simonsen O, et al : Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. *Transplantation* 2006 ; 82 : 749–752 **観察研究（後向き）**
- 21) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al : Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation : a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 481–487 **観察研究（前向き）**

(藤井直彦)