

6 CKD-MBD と骨質

POINT

- CKD では骨密度を用いた骨折リスク予測は困難である。
- CKD において海綿骨および皮質骨の構造変化は骨強度に影響する。とくに皮質骨の変化は特徴的である。
- CKD では骨組成変化がみられ、骨の力学特性に影響する。
- 骨代謝マーカーを用いた骨強度推定は十分なエビデンスが蓄積していないため、今後の課題である。

はじめに

腎臓の機能低下により誘発される骨およびミネラル代謝の障害は、これまでミネラルの貯蔵臓器である骨病変に主眼がおかれてきたが、2005年に提唱された「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）」により全身性の障害へとパラダイムシフトした。今日、CKD-MBDは生命予後の改善に重点目標をおいているため、血管石灰化と心血管系疾患の予防と治療に注目が集まっている。そのためか、骨の異常そのものに対する研究や情報の進歩は少々なおざりな感がある。しかしながら、依然としてCKD患者の骨折リスクは高く、リスク上昇をもたらす要因は未だ詳細には解明されていない。

一方、2001年のNational Institute of Health (NIH)のConsensus Development panelにおいて「骨質」という骨強度規定因子が登場した。骨強度の70%を骨密度（BMD）で表す「骨量」が説明し、残りを「骨質」という複合因子が担うとされている¹⁾が、CKDという特殊な状況下ではこの比率がそのまま当てはまるかは不明である。本稿では骨強度規

定因子である「骨密度」と「骨質」についてCKD患者の骨折との関連を中心に解説する。

I. CKD 患者の骨密度（BMD）による骨折予測は可能か？

腎機能が低下したCKD患者では骨折が多いことは10年以上前から知られているが、その主たる要因が骨量（骨密度：BMD）の低下であるのか、骨質因子なのか、CKD特異的なものなのかなど、詳しいことはまだわかっていない。dual energy X-ray absorptiometry (DXA)測定により得られるBMD値は骨強度のサロゲートマーカーとして、さらに骨折リスクをアセスメントする臨床ツールとして汎用されている。しかしながら、BMDが骨折リスクのアセスメントツールとして有用であるのは、現在のところ腎機能が正常な場合に限られると考えられている。

これまでCKD患者では、大腿骨頸部骨折はBMDと関連がなかったこと^{2), 3)}、DXAで得られるBMDでは既存骨折の有無を判定できないこと⁴⁾が報告されている。Jamalらはメタ解析を行い大腿骨頸部骨折とBMDの間に関連がみられないこと⁵⁾、CKD患者の骨

折リスクがBMDを用いて予測できないこと⁶⁾を報告した。しかしながら、最近彼らは、DXAを用いた大腿骨頸部BMD値でもpQCT(peripheral quantitative computed tomography)で得られるvolumetric BMD⁶⁾と同様に、骨折リスク予測が可能であるという報告⁷⁾を出している。

さらに別のグループが、CKD stage 3A程度のCKD患者を11年間追跡調査した結果を報告した⁸⁾。この報告ではCKD患者は腎機能が正常な対照者に比べ2倍の骨折リスクがあること(大腿骨頸部のBMDが低値である場合は5倍)、またCKD患者の骨折リスクは健常人の場合と異なり、年齢、性別、体格指数、血中副甲状腺ホルモン(PTH)や25ビタミンD濃度といったBMDに影響する因子で補正を行っても変動しないことが示された。この調査報告は初の前向き調査であり、対象となった患者数が約2,200人と大規模である。しかしながら、対象が70歳代の

高齢者のみであること、特定の腎機能レベルに集中していることなど条件が限定されており、この研究結果の解釈をCKD患者全体に反映するには、注意が必要であると思われる。

これらの報告からCKD(とくに低BMDを有する)患者では腎機能正常者と同様、BMDが骨強度に大きく影響していることは疑う余地がないが、著明な大腿骨頸部骨折の発症頻度はこれだけでは説明できない。さらにCKD患者の骨密度変化は健常者と異なり、皮質骨のみが低下する症例も多数散見される。皮質骨BMDの低下は皮質骨構造の変化や多孔性の増加など質的な変化が大きく影響する。これらのことを鑑みると、CKD患者の骨強度には骨強度規定因子である骨質因子の寄与が大きい可能性が推察される。

II. CKDと骨質因子

骨質とは複合要素を総括した概念であり、

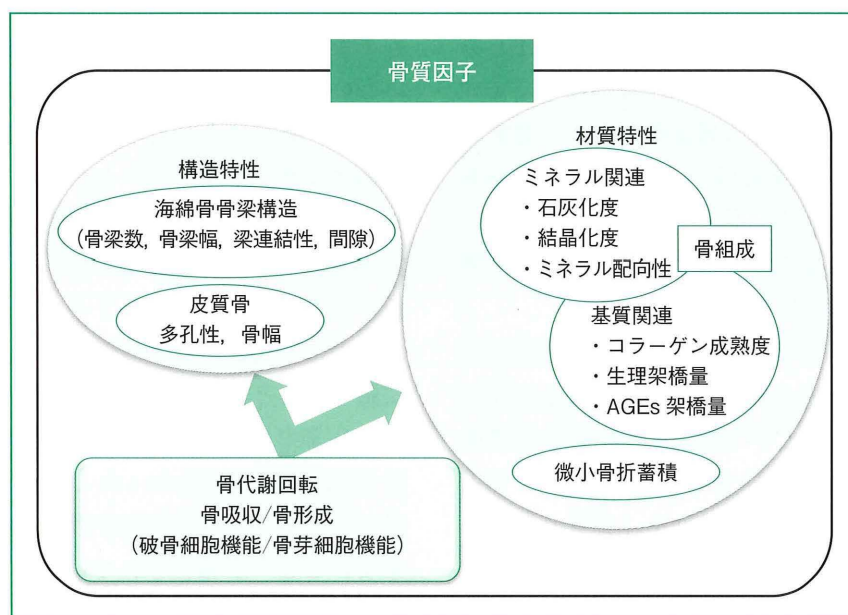


図6-6-1 骨質因子

(著者作図)

これには「構造特性」「材質特性」などが含まれる。力学強度はおもに「構造」と「材質」で規定されるため、これらの特性に含まれる因子の変化が重要である。「構造特性」には海綿骨骨梁構造、皮質骨多孔性が、「材質特性」には石灰化度、結晶化度、コラーゲンなどが挙げられる（図 6-6-1）。CKD を対象とした骨質因子に関する検討は骨粗鬆症に比べ進んでいないため、報告のある因子を中心に述べる。

1. 海綿骨骨梁構造

海綿骨骨梁の構造パラメータ（幅、数、間隙、異方性、連結性、plate 様構造/rod 様構造）は骨強度に影響する。透析患者では腎性骨症診断のために骨生検が行われるが、630 例の標本のうち、正常骨梁幅を示したものが 40%、海綿骨間隙については 78%がほぼ正常であったと報告されている⁹⁾。最近、Kazama らは骨代謝回転や石灰化度と独立して海綿骨骨量（BV/TV）が骨梁連結性の指標となることを示している¹⁰⁾。また別のグループからは pQCT によって算出された BV/TV や海綿骨骨梁数（Tb.N）が透析患者における骨折リスク予測因子であることが示された¹¹⁾。骨量減少は骨梁ネットワーク構造の破綻に付随する。さらに海綿骨における骨強度変化の 50%程度が骨梁構造変化によって生じることを考慮すると、BV/TV の測定は強度予測に有効かもしれない。一方、micro-MRI や high resolution-pQCT（HR-pQCT）を用いると臨床においても骨梁構造の評価が可能である。既存骨折を有する患者では脛骨海綿骨骨梁数の減少、間隙の増加がみられたと報告されている^{12)~14)}。これらの報告はまだ少数での検討であるので今後、対象数を増やした調査が必要である。

2. 皮質骨多孔性

CKD では皮質骨に多孔化が起きることが知られており、骨形態計測や micro-CT、micro-MRI 測定により検討することが可能である。透析患者では高代謝回転骨で多孔がみられ^{9), 14)}、PTH 濃度が高値を示す腎不全動物でも確認できる¹⁵⁾。また少数例の検討ではあるが、透析患者では皮質骨面積や皮質骨幅が骨折予測因子になりうる可能性を示した検討もある⁶⁾。皮質骨は生体における骨の力学強度に大きく寄与するため、皮質骨多孔性に関する情報は骨強度推定に有用であると思われるが、多孔程度が CKD の骨折リスクを予想できるかどうかを明らかにするには今後の検討を待つしかない。

3. 骨組成

ミネラルおよびマトリックスの成分組成とそれに付随する結晶化度、ミネラル沈着度、コラーゲン成熟度などが組成項目に含まれる。これらの要因を解析する手段としてフーリエ変換赤外分光法（Fourier transform infrared spectroscopy ; FT-IR）やラマン分光法を用いた解析が利用できる。FT-IR は赤外線照射により生じた分子振動エネルギーに相当する光エネルギーの吸収（赤外吸収スペクトル）を検出し、ラマン分光法は入射光に対して分子の振動エネルギーだけシフトしたラマン散乱を観測する方法で、どちらも分子の振動情報により分子構造を解析する手法である。これらの手法を用い、骨粗鬆症に伴う骨折や治療薬による変化について、ヒトならびに動物モデルで骨組成変化と力学強度との関連が検討されている。

われわれはこのラマン分光法を用いて、腎機能は低下するがミネラル代謝はほぼ変化のない腎不全動物の骨組成を検討した。その結果、腎機能低下に伴い、結晶化度の低下やコ

ラーゲン架橋（生理架橋およびペントシジン架橋）の増加が観察された。またこれらの組成変化は骨の弾性に影響することが示された¹⁶⁾。興味深いことに腎機能低下で血中に蓄積する尿毒症物質の蓄積阻害を目的とした経口吸着薬投与をすると骨組成変化が改善するだけでなく、骨の弾性低下も回復することが確認された（現在投稿中）。同じような骨組成変化は少数例の透析患者骨生検サンプルにおいても確認されている¹⁷⁾。

ペントシジン架橋〔コラーゲン基質の架橋構造が終末糖化産物（AGEs）の一つであるペントシジンで修飾された架橋〕については生化学的手法でも検討されており、透析患者の骨には増加していることが報告されている¹⁸⁾。さらに骨・ミネラルの配向性低下は骨強度に大きく影響する^{19), 20)}が、われわれは骨のミネラル配向性がCKDにおいて低下していること、この低下は骨強度に影響していることを確認している（現在投稿中）。

これらの結果から、CKDでは生体構成要素にさまざまな変化・修飾が起こるが、骨も例外ではなく、コラーゲン、ミネラルの両方に組成や構造変化が生じ、骨の力学特性を変化させることにより易骨折性が生じるのかもしれない。骨強度に関連する石灰化度については古典的なcontact microradiography解析により検討が可能であるが、CKDではまだ報告がない。

Ⅲ. 「構造特性」「材質特性」以外の骨質因子

1. 骨代謝回転

骨代謝回転は「構造特性」「材質特性」のどちらにも影響する重要な骨質因子である。CKDでは腎機能低下により惹起される著しいPTH過分泌により高代謝回転を示す骨病

変や、糖尿病や加齢などが原因となりPTH分泌亢進が起こらず、逆に代謝回転が極端に低下した低代謝回転骨も存在する。骨代謝回転を制御するのはおもに血中PTH濃度であるため、PTH濃度と骨折発生には関連が想像されるが、両者には明らかな関係性がみられないとする報告が多い^{21)~24)}。日本透析医学会の統計調査からもPTHをはじめとして血中のカルシウム（Ca）やリン（P）濃度は骨折発症と関連しないことが示されている²⁵⁾。

また骨代謝マーカーは骨代謝回転を把握するのに便利なツールである。高齢女性において骨代謝マーカーの変動がBMDと独立して大腿骨頸部骨折²⁶⁾や椎体骨折の予測²⁷⁾に有効であったことが報告されているが、CKDを対象とした検討では骨折群のオステオカルシン（OC）や骨型特異的の酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ（TRACP-5b）が高値であったという報告²⁷⁾や、透析患者における高BALP値は骨折リスクを反映したという報告がある²⁸⁾。またリン代謝の主軸因子であるFGF23が椎体骨折リスクの予測因子となりえたという結果も最近報告された²⁹⁾。いずれの検討も少数例で、反復した結果はまだ得られていない。骨代謝マーカーは骨生検よりも低侵襲性で利用しやすいため、今後の検討結果が待たれる。

2. ホモシステイン

骨粗鬆症を対象とした検討では、前述のペントシジン以外にも血中のホモシステイン濃度が有用な骨質因子として報告されている³⁰⁾。ホモシステインはコラーゲンの生理的架橋形成に関わる酵素を阻害し、酸化ストレスを亢進させることでAGEs架橋であるペントシジンの形成を促進させる。透析患者は血中ホモシステイン濃度が高い³¹⁾が、Jamalらの報告では血中ホモシステイン濃度の上昇により

透析患者の骨折リスクが上昇したことが示されている³²⁾。この報告では骨折群と非骨折群のBMDは同じであり、他の骨質因子は検討されていないため、高ホモシステイン血症がどのような機序で骨折リスクを上昇させたかは不明である。CKD患者はビタミンB群の欠乏が起きやすいため、ビタミンB補充療法の効果も検討されているが、今のところその成果は明らかでない。今後、無作為割付比較試験(RCT)などが行われ、ホモシステインの影響が明らかになることを期待したい。

おわりに

骨折は転倒、神経機能低下など複雑な要因が絡んで発生するが、CKD患者に多発する大腿骨頸部骨折は外力(荷重)方向が椎体骨折に比べ複雑であることが挙げられる。CKDの易骨折性の原因解明には骨の「構造特性」や「材質特性」などの骨質因子がCKDでどのように変化しているのかを明らかにすることが、骨折予防・防止策を模索する一手段となりうるのではないだろうか。

文 献

- 1) NIH consensus Development Panel : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001 ; 285 : 785-795
- 2) Nickolas TL, Leonard MB, Shane E : Chronic kidney disease and bone fracture : a growing concern. Kidney Int 2008 ; 74 : 721-731 観察研究 (後向き)
- 3) Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al : Osteoporotic Fractures Research Group : Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 133-139 観察研究 (後向き)
- 4) Jamal SA, Chase C, Goh YI, et al : Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 843-849 観察研究 (後向き)
- 5) Jamal SA, Hayden JA, Beyene J : Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients : a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 674-681 観察研究 (後向き)
- 6) Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, et al : Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. J Bone Miner Res 2006 ; 21 : 543-548 観察研究 (後向き)
- 7) Jamal SA, Cheung AM, West SL, et al : Bone mineral density by DXA and HR pQCT can discriminate fracture status in men and women with stages 3 to 5 chronic kidney disease. Osteoporos Int 2012 [Epub ahead of print] 観察研究 (後向き)
- 8) Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al : Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 1130-1136 観察研究 (前向き)
- 9) Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC : Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium : analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. J Bone Miner Res 2011 ; 26 : 1368-1376 観察研究 (後向き)
- 10) Kazama JJ, Koda R, Yamamoto S, et al : Cancellous bone volume is an indicator for trabecular bone connectivity in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 292-298 観察研究 (後向き)
- 11) Cejka D, Patsch JM, Weber M, et al : Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. Clin J Am Soc 2011 ; 6 : 2264-2271 観察研究 (後向き)
- 12) Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, et al : Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. J Bone Miner Res 2010 ; 25 : 849-857 観察研究 (後向き)
- 13) Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al : Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1371-1380 観察研究 (後向き)
- 14) Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, et al : Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications

- of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging* 2004 ; 20 : 83-89
- 15) Hopper TA, Wehrli FW, Saha PK, et al : Quantitative microcomputed tomography assessment of intratrabecular, intertrabecular, and cortical bone architecture in a rat model of severe renal osteodystrophy. *J Comput Assist Tomogr* 2007 ; 31 : 320-328
 - 16) Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, et al : Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. *Bone* 2011 ; 48(6) : 1260-1267
 - 17) Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC, et al : Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 525-532 観察研究 (後向き)
 - 18) Mitome J, Yamamoto H, Saito M, et al : Nonenzymatic cross-linking pentosidine increase in bone collagen and are associated with disorders of bone mineralization in dialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2011 ; 88 : 521-529 観察研究 (後向き)
 - 19) Nakano T, Kaibara K, Ishimoto I, et al : Biological apatite (Bap) crystallographic orientation and texture as a new index for assessing the microstructure and function of bone regenerated by tissue engineering. *Bone* 2012 ; 51 : 741-747
 - 20) Ishimoto T, Nakano T, Umakoshi Y, et al : Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using rBMP-2. *J Bone Miner Res* 2012 [Epub ahead of print]
 - 21) Coco M, Rash 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 (後向き)
 - 22) 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 (後向き)
 - 23) 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 (後向き)
 - 24) Danese MD, Kim J, Doan QV, et al : PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 149-156 観察研究 (後向き)
 - 25) Nakai S, Suzuki K, Masakane I, et al : Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2008). *Ther Apher Dial* 2010 ; 14 : 505-540 観察研究 (後向き)
 - 26) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al : Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 1531-1538 観察研究 (前向き)
 - 27) Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, et al : Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1560-1572 観察研究 (後向き)
 - 28) 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 (後向き)
 - 29) Kanda E, Yoshida M, Sasaki S : Applicability of fibroblast growth factor 23 for evaluation of risk of vertebral fracture and chronic kidney disease—mineral bone disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2012 ; 13 : 122 観察研究 (後向き)
 - 30) Shiraki M, Urano T, Kuroda T, et al : The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab* 2008 ; 26 : 595-602 観察研究 (後向き)
 - 31) Bostm AG, Lathrop L : Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease : prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 10-20 観察研究 (後向き)
 - 32) Jamal SA, Leiter RE, Bauer DC : Hyperhomocysteinaemia and aorta calcification are associated with fractures in patients on haemodialysis. *QJ Med* 2005 ; 98 : 575-579 観察研究 (後向き)

(岩崎香子, 大和英之)