

## B. 疾患関連骨粗鬆症

## b. 生活習慣病関連骨粗鬆症

## (2) CKD

**CQ 骨粗鬆症とCKDの併発：加齢に伴い増加するか**

CKDと骨折罹患率はいずれも加齢とともに上昇するため、高齢者での両者の併存率は高くなる。因果関係は必ずしも明確ではなかったが、最近、両疾患ともにもう一方の病態を増悪させることが示されてきている。日本骨粗鬆症学会の「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」ではCKDを糖尿病と並んで二次的に骨折リスクを上昇させる疾患と述べている<sup>879)</sup>。実際、CKD罹患で大腿骨近位部骨折リスクは上昇し、CKD患者で5.2%と上昇している<sup>880)</sup>。CKDで骨折率が上昇する原因は多岐にわたり、①続発性副甲状腺機能亢進症、②無形成骨症、③ビタミンD欠乏症、④低カルシウム血症・高リン血症、⑤骨形態の変化、⑥転倒リスクの上昇、⑦CKDに伴う栄養障害、⑧酸化ストレスの増大などの関与が挙げられる。腎機能低下に伴う副甲状腺機能亢進症や骨代謝回転の亢進はeGFR<60 mL/minのCKDステージ3で起こる。皮質骨多孔症を惹起する副甲状腺機能亢進症により大腿骨近位部骨折リスクと前腕部での骨折リスクが上昇する。脆弱性骨折の古典的因子を調整した後でも、シスタチンCが1SD上昇するたびに女性の大腿骨近位部骨折のリスクが16%ずつ上昇する<sup>880)</sup>。さらに、大腿骨近位部もしくは椎体骨折を有する女性の症例対照研究で、転子骨折のリスクが、eGFR 45 mL/min以下、45~59 mL/minでそれぞれ有意に5倍、3.5倍上昇していたことが見出されている<sup>881)</sup>。高齢男女の横断研究で、eGFR 65 mL/min以下では、大腿骨近位部、椎体、前腕骨折のいずれものリスクが上昇していることが報告されている<sup>102)</sup>。CKDでの骨折リスクは、必ずしもDXAによる骨密度が予測因子にならないとされてきたが、最近の透析患者でのメタ解析で<sup>882)</sup>、腰椎や橈骨の低骨密度と骨折とは有意に関連していることが見出された。またHRpQCTによる骨密度、特に皮質骨部の骨指標とDXAによる骨密度測定と比較で、DXA骨密度がHRpQCTでの皮質骨骨指標の劣化を反映しないとの報告があり、CKDでの副甲状腺ホルモン(PTH)過剰症による皮質骨劣化をDXAで捉えられない可能性が示唆された<sup>883)</sup>。

表55 骨代謝マーカーに対する腎機能の影響

骨代謝マーカーの種類	腎機能低下の影響
骨形成マーカー	
アルカリホスファターゼ (ALP)	—
骨型アルカリホスファターゼ (BAP)	—
オステオカルシン (OC)	+
I型プロコラーゲン-C-プロペプチド (P1CP)	—
I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)	—
骨吸収マーカー	
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP)	—
骨特異的酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP-5b)	—
ピリジノリン (PYD)	+
デオキシピリジノリン (DPD)	+
I型コラーゲン-C-テロペプチド (1CTP)	+
I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX)	+
I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)	+

**CQ 骨粗鬆症がCKD・腎性骨症を引き起こすか**

骨粗鬆症に伴う骨からのリン放出が、リン負荷を介して副甲状腺機能亢進を引き起こす。またリンは血管傷害因子であるため、動脈硬化症や血管の集積した臓器である腎の機能障害を引き起こす。実際、骨粗鬆症患者に骨吸収抑制薬を投与することで血管障害の抑制<sup>884)</sup>や心筋梗塞発症率の低下<sup>885)</sup>がみられる。CKD患者での骨代謝異常は、腎性骨症に加えて骨粗鬆症の要素が加味される。デノスマブや副甲状腺ホルモン薬などの新規骨粗鬆症治療薬の登場で、CKD患者でも骨粗鬆症治療薬の投与が可能となっているため、リンや副甲状腺機能の治療にとどまらず、CKD患者への骨粗鬆症治療薬の投与が考慮されるべきである。

**CQ CKD併発を考慮した骨代謝マーカーの選択は**

CKDに伴って続発性副甲状腺機能亢進症が生じる。しかし、骨でのPTH反応性は閉経後女性>閉経前女性>男性の順に反応性が低下することや個人差があることから、骨代謝の評価には、血清PTH測定よりも骨代謝状態を直接反映する骨代謝マーカー測定のほうが有用性が高い。骨代謝マーカーのうち、腎機能低下に



表 56 骨粗鬆症治療薬のCKD 患者への投与上の注意 (文献 888 より作図)

薬 物		保存期腎不全		透析（CKD-5D）
		eGFR ≥ 35 mL/min	eGFR<35 mL/min	
アルファカルシドール，カルシトリオール		病態に応じ使用量を変更（A）		
エルデカルシトール		血清カルシウム濃度上昇に特に注意（B）		
SERM（ラロキシフェン，バゼドキシフェン）		慎重投与（B）		
ビスホスホネート薬	アレンドロネート	慎重投与（B）	使用回避（C）	慎重投与（B）
	リセドロネート	慎重投与（B）	使用回避（C）	使用回避（C）
	ミノドロン酸	慎重投与（B）	慎重投与（B）	慎重投与（B）
	エチドロネート	使用回避（C）		
デノスマブ		慎重投与（B）（重度の腎障害患者は低カルシウム血症を起こす恐れが強い）		
副甲状腺ホルモン薬		慎重投与（B）		

より影響を受けず基準値の変化しないマーカーは、骨形成マーカーでは BAP, P1NP が、骨吸収マーカーでは TRACP-5b が挙げられる (表 55)<sup>372,886)</sup>。これら腎機能の影響を受けないマーカーでは、正常人の基準値を透析患者でも適用可能で、したがって、年齢による腎機能低下を考慮する必要はなく、正常人の基準値そのまま骨代謝回転亢進, 低下を判断することが可能である。一方、腎機能低下で血液中に蓄積する骨代謝マーカーでは、腎機能低下によって骨代謝回転亢進とは独立した見かけ上の上昇を示すため、CKD 患者での測定値はその点を考慮して解釈する必要がある<sup>887)</sup>。すなわち、これら蓄積性のマーカーでは腎機能正常患者の基準値上限をそのまま適用して判断した場合、骨代謝回転を過大評価することになり、これら数値を基に治療計画を立案すると、薬物によっては骨代謝回転を過剰抑制する危険性がある。

#### CC CKD 併発を考慮した骨粗鬆症治療薬使用の注意点は

主たる骨粗鬆症治療薬の腎機能低下時における投与上の注意をステージ別に表 56 に示す<sup>888)</sup>。腎機能低下時に最も問題となりうる薬物がビスホスホネート薬である。薬物の代謝は腎臓依存性であり、腎機能低下による体内蓄積で骨代謝の過剰抑制が起こりやすくなり、無形成骨症惹起の危険性がある。エチドロネートは血清リン上昇が時にみられ投与不可、アレンドロネートとリセドロネートは eGFR > 35 mL/min では慎重投与が可能であるが、35 mL/min 以下では使用回避となる。ミノドロン酸は保存期腎不全・透析も含め慎重投与となる。特に骨粗鬆症が好発する高齢女性では筋肉量の減少を伴うことから、血清クレアチニン値が正常でも、きちんと eGFR を

算出して腎機能を評価することが投与適応を決定する際に肝要となる。SERM は CKD 患者での血中半減期の延長が報告され、慎重投与となっている。ただし、骨代謝回転を閉経後から閉経前の状態に戻す薬物と考えられ、薬物蓄積による骨代謝回転の過剰抑制の問題はビスホスホネート薬より少ないと考えられる。

腎機能低下に伴い、リンに加えてカルシウムの腎排泄は低下する。活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤は、血中カルシウム・リン上昇作用があり、カルシウム × リン積が上昇することで腎・異所性石灰化を容易に惹起する。CKD 患者では尿中カルシウム排泄増加を伴うことなく血清カルシウム上昇が起こるため注意を要する。エルデカルシトールはこれまでの活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤と比べて血清カルシウム・リン上昇作用が強く、投与も 0.75  $\mu$ g/ 日で開始しなくてはならず、CKD 患者では慎重投与が望まれる。同様にテリパラチドの注射時も血清カルシウム上昇のため慎重投与となる。デノスマブは腎機能低下患者で血清カルシウム低下が起こりやすい。これは PTH 上昇による骨代謝亢進により骨からのカルシウム遊離で血清カルシウム濃度が維持されているためと考えられる。したがってデノスマブ投与後の血清カルシウム低下例は骨吸収亢進例が多く、デノスマブ投与で骨量増加が期待できる患者群と考えられる。ただ、長期間の安全性に関するデータは存在しない。CKD ステージ 3 以上では eGFR 低下につれて PTH 上昇にもかかわらず直線的な 1,25(OH)2D 濃度の低下が起こるため、天然型ビタミン D 補充では血清カルシウム上昇作用は弱く、CKD 患者でのデノスマブ投与時の Ca 低下を防ぐためには、最低限の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 補充が必要と考えられる。