

# CKD-MBD

# ハンドブック

2<sup>nd</sup> Edition

*Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*

編著 深川 雅史



## 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はこの「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—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、適度なリ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つて、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しう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っても現れうるため、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<sup>1)</sup>。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。純粋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<sup>2)</sup>。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)

# CKD-MBD ハンドブック 2nd Edition

P325

2009年6月15日 第1版1刷発行  
2013年6月20日 第2版1刷発行

編 著 深川 雅史  
発行者 増永 和也  
発行所 株式会社 日本メディカルセンター  
東京都千代田区神田神保町1-64(神保町協和ビル)  
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901(代)  
印刷所 シナノ印刷株式会社

ISBN978-4-88875-257-2

© 2013 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

**JCOPY** (財)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(財)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。