

別冊

日本臨牀

新領域別症候群シリーズ

No. 18

# 腎臓症候群(第2版)

その他の腎臓疾患を含めて

下

序文

- 腎不全
- 維持透析患者にみられる病態
- 各種病態にみられる腎障害
- その他

## CKD-MBDの骨代謝

Bone metabolism in CKD-MBD

Key words : ミネラル代謝のネットワーク, 骨生検, 骨の細胞の活性度,  
石灰化前線へのミネラル沈着速度, 骨強度

風間順一郎

## はじめに

CKD-MBDとは‘骨や血管の異常を呈しうるCKD患者にみられる全身性のミネラル代謝異常’と定義される。この疾患概念は時には妙に狭く、時には必要以上に広く解釈されている。今までに積み重ねられてきた知見が邪魔をして、かえって柔軟な思考が妨げられているようにも思われる。

本稿ではCKD患者に起こっている骨の変化を、CKD-MBDの枠にとらわれずに概説する。

## 1. 全身のミネラル代謝と骨・腎臓の役割

古生代中期、原初的な脊椎動物が海水中から淡水・陸上に進出するにあたって、体液組成と身体構成をいかに維持するかが大きな壁として立ちはだかった。これを乗り越えるため、約1億年という比較的短期間のうちに、多くの臓器が機能を補いつつ同時進行的に進化した。ミネラル代謝もこのようなスキームによって急激に進化したシステムであり、したがって一つの臓器ではなく多くの臓器がネットワークを組むことによって初めてその生理機能が発揮される。

リモデリング骨の役割はこのネットワークを想定しないと理解できない。骨がリモデリングすることの本質的な目的とは細胞外液ミネラル濃度の維持である。通常、陸棲脊椎動物の骨はある一定の速度でリモデリングを続けている。破骨細胞性骨吸収によるミネラル放出は石灰化前線へのミネラル沈着よりもずっと速く効率的

な反応なので、リモデリング刺激が起こっている間、骨は細胞外液中にミネラルを放出し続ける。細胞外液のミネラルは常時尿中へ少量ずつ排泄されているので、その分を骨から細胞外液へ補う必要があるからである。ここで食餌中から腸管吸収を経てミネラルが細胞外液へ補充されると、ミネラル濃度は急に上昇してしまう。しかし、このとき成熟破骨細胞を狙い撃ちにした急ブレーキをかけると、直ちに骨吸収は停止するが石灰化はすぐには止まれないので、骨は細胞外液からミネラルを吸収し、細胞外液のミネラル濃度は維持される。陸棲脊椎動物ではカルシトニンがこの急ブレーキとしての機能を果たしていると考えられている。このように、骨のリモデリングとは、直接の司令塔である副甲状腺のみならず、腎臓や腸管の機能とも密接に関連している。

この精緻なミネラル代謝ネットワークにおいて、腎臓はその要衝というべき重要な交差点上に立地している(図1)。このため腎臓がその機能を喪失すると、ネットワークが崩壊してミネラル代謝が維持できなくなる。それだけではない。腎臓という制御者を失うことで、他のネットワーク構成員である副甲状腺や骨などがコントロール不能状態に陥り、生理状態から逸脱してしまう。このように、副甲状腺や骨の機能障害は腎臓の機能を失うことによる必然的な帰結であり、ここにCKD-MBDという疾患概念が成立した背景がある。

Junichiro James Kazama: Division of Blood Purification Therapy, Niigata University Medical and Dental Hospital  
新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部

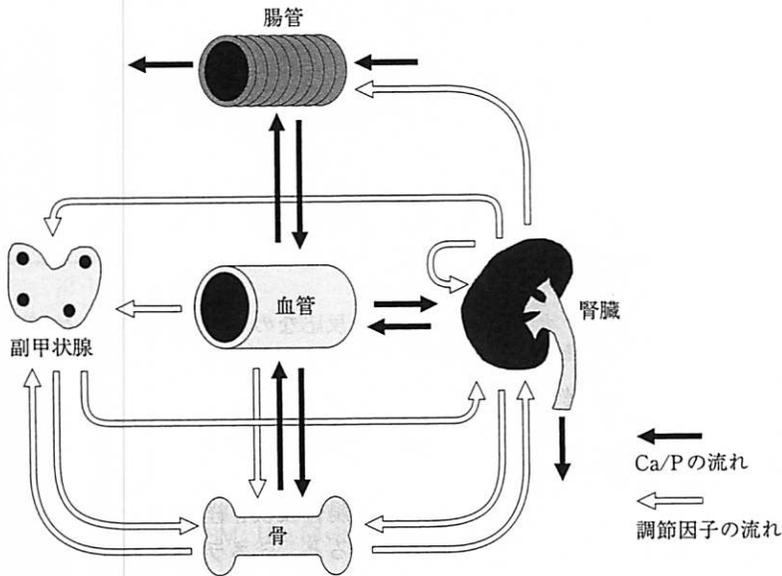


図1 生理状態のミネラル代謝ネットワーク

## 2. CKD 患者の骨代謝

CKD-MBD とは、‘骨や心血管障害を引き起こしうる CKD 患者にみられる全身性のミネラル代謝異常’と定義されている<sup>1)</sup>。‘骨代謝異常’は‘検査値の異常’、‘組織石灰化の異常’と並んで CKD-MBD を構成する 3 つの要因の一つであるとされる。腎臓の機能を喪失すればミネラル代謝ネットワークは崩壊するので、骨代謝の異常が出現するのは当然である。

しかし、骨代謝とはミネラル代謝だけで決定されるわけではない。‘ミネラル代謝も骨代謝の規定因子の一つである’というだけのことである。ここを誤解すると CKD 患者の骨代謝全体を見渡すことができなくなる。

### a. びまん性の異常

#### 1) 骨量の異常

CKD 患者の骨量は一般にやや低めであるとする意見が多い。しかし、安定した透析患者に限定すれば、骨量の減少速度はむしろ遅い。更に、一般人口における場合とは異なり、透析患者では骨密度測定による骨量検査の結果から骨折の危険を予知することは難しいと繰り返し報告されている<sup>2)</sup>。一般に骨量は骨強度の約 2/3

ほどを規定する因子であるとされているが、上記の事実から、透析患者においては骨量以外の骨強度規定因子群、すなわち骨質の関与が絶対的に増大していると考えられている。このような背景から、各国の CKD-MBD の診療ガイドラインにおいて骨量測定は積極的には推奨されていない。

#### 2) 骨量以外の異常

##### a) 組織学的に確認できて、それが系統的に分類されているもの

CKD 患者の生検骨所見は、従来から特に‘骨の細胞の活性度’と‘石灰化前線へのミネラル沈着速度’に注目して形態所見を分類する試みが行われてきた。この 2 つの因子は確かに CKD 患者の骨組織において著しく広いスペクトラムを示すものであり、したがってこれを基に分類を試みることは不自然ではない。そして‘骨の細胞の活性度’も‘石灰化前線へのミネラル沈着速度’も全身のミネラル代謝と密接に関連する因子であることから、この分類は CKD-MBD の骨病変診断のゴールドスタンダードと認識されるようになった<sup>3)</sup>。

図 2 に、このいわゆる腎性骨症 5 分類の概念図を示す。‘骨の細胞の活性度’と‘石灰化前線

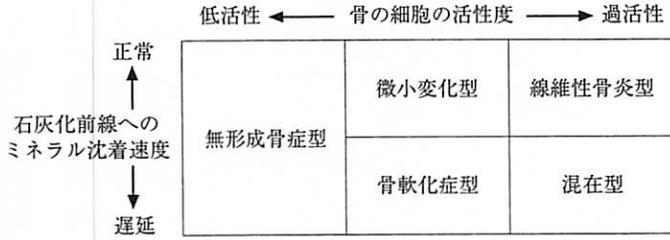


図2 従来の腎性骨症5分類の考え方

まず‘骨の細胞の活性度(これは狭義には骨代謝回転とは異なるが、一般に同義に見なされていることが多い)’と‘骨石灰化’を独立した2つの軸に取って、これを2×3の6分割する。しかし、‘骨の細胞の活性度’が低い場合には類骨産生が乏しいために‘石灰化前線へのミネラル沈着速度’を評価できない。そこで、この敷居を取り払って最終的に5つのカテゴリーとする。このそれぞれのカテゴリーはあくまでも‘形態に基づく病態名’であり‘病名’ではない。しかも必ずしもそのカテゴリーに含まれる骨の代表的な特性を示す‘病態名’であるともかぎらない。

へのミネラル沈着速度’を独立した2つの軸に取って、まずこれを2×3の6分割する。しかし、‘骨の細胞の活性度’が低い場合には類骨産生が乏しいために‘石灰化前線へのミネラル沈着速度’を評価できない。そこで、この敷居を取り払って最終的に5つのカテゴリーとする。今日、このそれぞれのカテゴリー名は、今やすっかりお馴染みとなった。ただし、このカテゴリーはあくまでも生検骨の形態に基づく病態名であって、骨生検を行わなければ決して適用できないものである。

この組織分類は最近改訂され、新しく turnover-mineralization-volume (TMV) 分類<sup>4)</sup>が提唱された。TMV分類は、従来の2軸に volume = 海綿骨体積 = BV/TV を新たな評価軸として加えた3次元評価法である。ちなみにBV/TVはしばしば単位骨量と訳されることがあるが、これはあくまでも海綿骨に限定した骨‘体積’であって骨量ではない。DEXAのような皮質骨まで含む骨量の測定結果とは全く関連しないので注意を要する。これを提唱したKDIGOは、このBV/TVという新たな評価軸を‘蓄積された骨吸収と骨形成のバランスの指標’と考えたらしいが、これは合理的根拠にも演繹にも基づいておらず、恐らく正しくない<sup>5)</sup>。

これらの組織分類ではすべての組織形態が必ずどこかのカテゴリーに属するように策定され

ている。したがって、その評価軸がミネラル代謝と密接に関係する‘骨の細胞の活性度’と‘石灰化前線へのミネラル沈着速度’であれば、あたかもそれが骨のすべてを規定するかのよう思ってしまうだろう。しかし、実際のところ、そんな保証はどこにもないのである。興味深いことに、近年の臨床研究ではミネラル代謝の各指標と骨折頻度の間に相関らしい相関を見いだすことができない<sup>6-8)</sup>。その一方で、透析患者全体では依然として一般集団に比較して骨折のリスクが数倍も高いのである。CKD患者の骨強度を主に規定する因子は、組織分類で把握できるようなミネラル代謝状況とは関係が乏しいのかもしれない。そう考えると、組織分類を金科玉条としてCKD患者の骨病変を理解しようとする今日のトレンドが危ういものに思われてくる。このような背景から、日本透析医学会/日本腎臓学会のCKD-MBD診療ガイドラインでは、組織学的分類については消極的な記載になると見込まれている。

#### b) 組織学的に確認できるが、それが系統的に分類されていないもの

CKD患者の骨組織には、形態計測の報告書には書き表せないような様々な異常所見が観察される。類骨への滲み込むようなミネラル沈着パターン、骨細胞の数やこれを収める骨小窩の大きさ、非層板性の骨形成、骨吸収の先行を伴

わなない層板骨の形成(ミニモデリング)<sup>9)</sup>、ぎざぎざした休止面、二次石灰化の不全状態と考えられる骨梁内部の未石灰化類骨など、思いついただけでも数多くの所見が挙げられる。これらのうちには本当にCKD患者に特異的なものや、単にCKD患者に高頻度であるだけのものが混在しているであろう。しかし、その病態生理学的な意義は不明なものが多く、いまだに盛んに研究が続けられている。骨生検の結果を形態計測の数値だけで判断すると、これらの所見はその存在すらも気づかれないままに終わってしまう。

### c) 組織学的に確認できないもの

骨組織は骨の細胞とミネラル成分だけで成り立っているわけではない。そのほかに基礎的な骨組みとなるI型コラーゲン線維、それらを結びつける架橋タンパク、それ以外の非コラーゲン性骨基質タンパク/糖タンパクなどが構成要因となって骨という組織を作り上げている。また、ミネラル成分も、その量だけではなく、ヒドロキシアパタイト結晶の構造によって骨の特性に違いが生じるとされる。これらは生化学的特性、あるいは材質特性と呼ぶべき要因であり、従来の形態学的手法を用いても確認することはできない。

原発性骨粗鬆症領域における検討から、これら骨の生化学的特性は特に骨強度と関連している可能性が指摘されている。一例を挙げれば、I型コラーゲン線維の架橋タンパクがある種の分子修飾を受けると、骨のしなやかさに障害が生じることがわかっている<sup>10)</sup>。一般論として、高い酸化ストレス環境にあるCKD病態では、タンパク分子が劇的にそのような分子修飾を受けている可能性が高い。この例にかぎらず、様々な骨基質タンパクがCKD病態では生化学的分子修飾/変化を受け、それが広義の骨代謝に影響を与えていると予測される。CKD5D患者の易骨折性は、もしかしたら主に骨の生化学的変化によってもたらされたものであるかもしれない。ただし、このような変化は一般に組織形態変化を伴わないため、骨生検組織をいかに詳細に検討したところで気づかれることはない。

### b. 局所的な異常

骨生検で診断できる骨代謝異常は、組織学的異常にせよ生化学的異常にせよ、それが全身のどの骨でもほぼ同様に起こっていることを前提としている。しかし、実際にはすべての骨代謝異常がそのような形式に則って進行しているわけではない。特にCKD患者においては透析アミロイドーシス関連骨症が多発する不連続な局所病変を示し、このため一般に骨生検では診断が困難である。透析アミロイドーシス関連骨症は荷重のかかりやすい大関節に好発することに加え、患者は関節可動域が低下している。したがって、特に転倒に伴う骨折の危険が高いであろうと推測される<sup>11)</sup>。実際に平成20年度末の日本透析医学会統計調査委員会報告では、透析患者に新規発症する大腿骨頸部骨折に強く関連する因子として長い透析歴が挙げられた。今のところ、この二者を合理的に説明する要因としては透析アミロイドーシスが最も妥当である<sup>11)</sup>。

なお、透析アミロイドーシス関連骨症をCKD-MBDの構成要因ととらえるかどうかは今日でも識者の間にコンセンサスがない。日本透析医学会/日本腎臓学会のCKD-MBD診療ガイドラインでは、これに1章を割いて記述される運びとなっている。

### おわりに

CKD患者に認められる骨特性の中で組織分類によって理解されうるものとは、①びまん性であり、②組織形態学的変化を伴い、③その変化が数値化されて分類されているもの、に限定される。これらは骨特性全体の氷山の一角にすぎない。これを組織分類のみでカテゴライズしようと考えすることは、その大部分を占める水面下の変化をまるで無視する無謀な試みなのである。

とはいえ、幸いなことに、CKD-MBDの骨病変を‘CKDに特有な、全身のミネラル代謝異常に基づく骨病変’と定義するなら、これを組織分類に基づいて理解しようとしても実情と大きくかけ離れることはあるまい。腎性骨症5分類の2つの評価軸である‘骨の細胞の活性度’と

‘石灰化前線へのミネラル沈着速度’が、たまたまどちらも全身のミネラル代謝と強い関連をもった因子であるからである。

ただし、そこで忘れてはならないのは‘ヒトを含む陸棲脊椎動物のミネラル代謝は多臓器によるネットワークで維持されている’という基本的理解である。すなわち、副甲状腺や骨の生理状態とは、腎臓が健常に機能していることを前提とした副甲状腺や骨の機能状態なのである。腎臓が機能していない状態で副甲状腺や骨だけが健常者に類似の働きをしても、それが生体にとって好ましいことであるのかどうかはわからない。昨今、副甲状腺についてはこうした認識が一般的になってきた。ところが、どうしたことか骨についてはこのような視点がいまだに全く欠如している。腎臓の機能が欠如している状態で骨がリモデリングを行うということは、カルシトニン依存性の急速なミネラル吸収には有

利であるが、消化管からミネラルが負荷されていない状態では細胞外液に過剰なミネラルを供給するリスクを抱えることになるのだ。‘リモデリングが少ないから血管石灰化が進む’、‘リモデリングしていれば血管石灰化は起こりにくい’と単純化して考察するのは安易にすぎる。実際に、重度の副甲状腺機能亢進症患者に軟部組織石灰化が合併しやすいことを、我々はベッドサイドでの経験としてよく認知しているのではないか。

森が失われたときに、木はどのように育てばよいのか？ 木だけを見ていても、森だけを見ていても、その回答は得られない。我々人類は、腎臓なしで生存するという自然界ではありえない選択肢を獲得したために、この未知の領域に足を踏み入れてしまったのだ。拙速に答えを得ようとすべきではない。

## ■ 文 献

- 1) Moe S, 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* 69: 1945–1953, 2006.
- 2) Jamal SA, et al: Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*, 2011. (Epub ahead of print)
- 3) Ott SM: Bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 29: 122–132, 2009.
- 4) Ott SM: Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(Suppl 3): S151–156, 2008.
- 5) Kazama JJ, et al: Cancellous bone volume is an indicator for trabecular bone connectivity in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 292–298, 2010.
- 6) Danese MD, et al: PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 47: 149–156, 2006.
- 7) Jadoul M, 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* 70: 1358–1366, 2006.
- 8) Nakai S, et al: An overview of regular dialysis treatment in Japan(as of 31 December 2008). *Ther Apher Dial* 14: 505–540, 2010.
- 9) Ubara Y, et al: Significance of minimodeling in dialysis patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 68: 833–839, 2005.
- 10) Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging osteoporosis and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21: 195–214, 2010.
- 11) Kazama JJ, et al: Abeta-2M-amyloidosis and related bone diseases. *J Bone Miner Metab* 24: 182–184, 2006.

別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No 18

腎臓症候群(第2版) 下 —その他の腎臓疾患を含めて—

Diseases of the Kidney (2)

1997年7月22日 初版第1刷発行  
2012年3月20日 第2版第1刷発行

発 行 株式会社 日本臨牀社  
代 表 者 河 内 秀 明  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2丁目3番8号  
電話 (06)6204-2381 FAX (06)6204-2948  
E-mail info@nippon-rinsho.co.jp  
URL http://www.nippon-rinsho.co.jp  
ゆうちょ銀行 振替口座・00980-0-112531  
編 集 部 電話 (03)5202-4171  
業 務 部 (販売) 電話 (06)6204-2381

印 刷 所 カンナル印刷株式会社

- ・本誌に掲載する著作物の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)日本臨牀社が保有します。
- ・本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。
- ・**JCOPY** <(社)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、そのつと事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

★落丁、乱丁の場合は弊社でお取り替え申しあげます。