

腎性骨症の病態と治療

田中元子

松下会あけぼのクリニック 腎臓内科

key words : 腎性骨症, 副甲状腺, 病態, 治療

要 旨

腎不全とその治療に起因する代謝性骨疾患の総称である腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) としては, 二次性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎 (ostitis fibrosa; OF) や Al 骨症に代表される骨軟化症 (osteomalacia; OM) が主要な病変とされていた。しかし, 近年, 無形成骨症 (adynamic bone disease; ABD) が透析患者に高頻度に認められることが明らかになった。また, 長期透析患者の血管石灰化をはじめ各種臓器や関節周囲に認められる異所性石灰化が問題となっている。

腎性骨症に対する新しい治療選択肢として, 経口ビタミン D 製剤, ビタミン D アナログ静注製剤, Calcimimetics, P 吸着剤などが開発され, 内科的治療はめざましい進歩を遂げており, さらに超音波装置や内視鏡技術の進化, インターベンション治療の進歩に伴い, 透析患者の予後は改善されつつある。

腎性骨症の病態は多彩であり, 個々の患者において

その病態を正確に理解し, 適切な時期に適切な治療を行うことが重要と思われる。

はじめに

透析患者における腎性骨症の病態は複雑であり, 最近では骨病変だけでなく血管石灰化を含めた異所性石灰化なども患者の生命予後や QOL に大きな影響を与えるため, 大きな問題となっている。腎性骨症の原因としては, 血清 Ca・Pi 値, 血清 Al・Mg 値, 副甲状腺ホルモン (PTH)・ビタミン D など多彩な因子が関与している。近年, これらの病態解明と新しい治療薬およびインターベンション療法の開発と技術向上により, 透析患者の予後は大きく改善されつつある。ここでは, 異所性石灰化を含め, それぞれの病態と治療法——特に内科的治療法を中心に解説したい。

1 腎性骨症の分類

腎性骨症は, 骨代謝回転や骨組織型の特徴より表 1 のごとく 5 型に分類¹⁾ されている。以下に, 代表的な

表 1 腎性骨異栄養症の骨組織分類

	類骨量		線維組織量	骨形成	PTH 濃度
	OV/BV(%)	OV/TV(%)	Fb. V/TV(%)		
線維性骨炎型 (ostitis fibrosa; OF)	<15	<3	>0.5	亢進	↑↑
混在型 (mixed type; MIX)	>15	>3	>0.5	正常~低下	↑
骨軟化症型 (osteomalacia; OM)	>15	>3	<0.5	低下	→~↑
無形成骨型 (adynamic bone disease; ABD)	<15	<3	<0.5	低下	↓~→
軽度変化型 (mild change; MC)	<15	<3	<0.5	正常	→~↑

文献 1 より引用

線維性骨炎，骨軟化症，無形成骨に加え，近年臨床的に問題となっている異所性石灰化について述べる。

2 腎性骨症の病態と治療

1) 線維性骨炎

線維性骨炎に代表される高回転骨の主因は，二次性副甲状腺機能亢進症による副甲状腺ホルモン（PTH）の過剰分泌によるものである。二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序として，腎排泄低下による高 P 血症とビタミン D 活性化障害による低 Ca 血症に加え，ビタミン D 受容体・Ca 感受性受容体の減少や骨の PTH 抵抗性などが提唱されている。

近年，二次性副甲状腺機能亢進症に対する新しい治療選択肢として，経口ビタミン D 製剤，ビタミン D アナログ静注製剤，Calcimimetics，P 吸着剤などが開発され，二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療はめざましい進歩を遂げている。一方で，新しいビタミン D 製剤の長期連用に伴う高 Ca 血症や Ca×Pi 積の上昇などを認める症例が増加し，ひいては血管石灰化を含む異所性石灰化が問題となっている。さらに，高度に進行した二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療法として，副甲状腺摘出術（PTx）を含めた副甲状腺インターベンション（表 2）は，新しい超音波下副甲状腺内局注療法の開発や外科手術の進歩もあり，大きく進化してきている²⁾。

近年，二次性副甲状腺機能亢進症の治療指針決定のためには，副甲状腺過形成の状態把握が重要であることが明らかとなり，副甲状腺超音波検査の重要性が指

摘されている。副甲状腺超音波により，最大腺が直径 1 cm 以上，もしくは推定堆積 $(a \times b \times c \times \pi/6)$ 0.5 cm³ 以上であれば，calcium-sensing receptor (CaR) やビタミン D 受容体 (vitamin D receptor: VDR) 数が減少した結節性過形成を呈する^{3~5)} ため，1 α , 25(OH)₂D₃ によるパルス療法で PTH 分泌を抑制することは難しいことが明らかにされた⁶⁾。このような結節性過形成が少なくとも 1 腺ある症例に対しては，パルス療法の効果は期待できない。しかし，実際には，高 Ca 血症や Ca×Pi 積の上昇が持続し，異所性石灰化を招くような状況でも，無効なパルス療法を継続している例もしばしば認められる。このような症例に対しては，早期に外科手術を含む副甲状腺インターベンションを行うべきである。

副甲状腺インターベンションには，外科手術として，副甲状腺全摘術，副甲状腺亜全摘術，低侵襲副甲状腺摘出術 (minimally invasive parathyroidectomy)，内視鏡下手術の 4 つの術式があり，超音波下局注療法としては，選択的副甲状腺 PEIT，副甲状腺内カルシトリオール局所注入療法 (percutaneous calcitriol injection therapy)，副甲状腺内マキサカルシトール局所注入療法 (percutaneous maxacalcitol injection therapy) が行われている。

二次性副甲状腺機能亢進症に対する外科手術では，残存腺の再発が高頻度に認められるため，副甲状腺全摘術および自家移植 (PTx+T) が標準術式として行われている。一方，原発性副甲状腺機能亢進症における腺腫や過形成は 1 腺腫大例がほとんどであるため，内視鏡下手術および minimally invasive parathyroidectomy が行われてきたが，最近では二次性副甲状腺機能亢進症においても，1 腺腫大例に対しては，選択的 PEIT と同様の理念により minimally invasive parathyroidectomy が導入されている。

近年，新しい治療薬の開発と局注療法の進歩により，二次性副甲状腺機能亢進症の治療選択肢は拡大されている (図 1)。そのなかで，局注療法はビタミン D パルス療法と PTx との間に位置すると考えられる^{7, 8)}。PTx と局注療法の適応の基本的な違いは，結節性過形成の数と局在パターンによる。副甲状腺過形成にはいろいろな局在パターンがみられ，それぞれに応じた治療法の選択が必要となる。3 腺以上の腫大副甲状腺が存在する場合には基本的には PTx の適応である。

表 2 副甲状腺インターベンションの種類

- | |
|---|
| 1. 外科的摘出術 |
| ① 副甲状腺全摘術 (total PTx) |
| a) 副甲状腺全摘術+自家移植 (PTx+T) |
| b) 副甲状腺全摘術 |
| ② 副甲状腺亜全摘術 (subtotal PTx) |
| ③ 低侵襲副甲状腺摘出術
(minimally invasive parathyroidectomy) |
| ④ 内視鏡下手術 |
| 2. 超音波下局注療法 |
| ① 選択的副甲状腺エタノール注入療法
(percutaneous ethanol injection therapy; PEIT) |
| ② 副甲状腺内カルシトリオール局所注入療法
(percutaneous calcitriol injection therapy) |
| ③ 副甲状腺内マキサカルシトール局所注入療法
(percutaneous maxacalcitol injection therapy) |

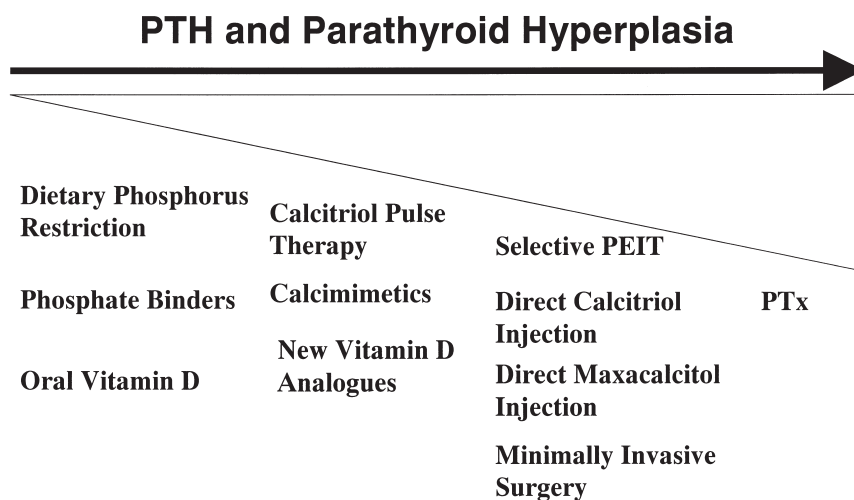


図1 二次性副甲状腺機能亢進症の治療法とその位置付け
(文献2より引用)

一方、1腺または2腺腫大例に対しては、局注療法として、選択的副甲状腺 PEIT^{9), 10)} と副甲状腺内ビタミン D 局注療法の有効性¹¹⁾ が認められている。

選択的 PEIT は、腫大副甲状腺が 2 腺以下の症例がよい適応となるが、PTx 適応症例でも外科手術に堪えられないハイリスク症例には適応を拡大できる。PTx との大きな違いは、PTx ではすべての腺を摘出し、一部移植を行うのに対して、PEIT の原則は、あくまでも内科的治療に抵抗する腺、すなわち結節性過形成に陥っていると考えられる腫大腺のみを破壊することにより、残った腺を内科的にコントロールすることである。この観点から、PEIT 後の後療法の重要性¹²⁾ について、十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。除外項目としては、穿刺不可能な位置に腫大副甲状腺があることがわかっている症例や、甲状腺腫瘍などで頸部手術が必要な症例は PTx の適応となる。さらに、PEIT が完全に施行できた症例であるにもかかわらず、PTH の低下がみられない症例については、CT, MRI, シンチグラフィなどにより異所性腺の存在を考慮し検索を行うべきである。また、治療前に異所性腺の存在が確認されている例については、当然 PTx が第一選択となる。

副甲状腺内ビタミン D 局注療法は、選択的にビタミン D を副甲状腺内に注入することにより、局所でのビタミン D 濃度をきわめて高濃度にすることが可能となる。PEIT で認められる副甲状腺組織の necrosis とは違う機序により副甲状腺細胞の増殖を抑制し、VDR を up regulation させ、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ への反

応性を回復させると考えられている。近年新しく開発されたビタミン D アナログ製剤マキサカルシトールの局注療法により、副甲状腺細胞の apoptosis を誘導させ副甲状腺細胞の増殖を抑制することが報告¹³⁾ されている。このような局注療法は PEIT と比較して反回神経麻痺のリスクが低いため、より適応は広がる。

2) 骨軟化症

骨軟化症は、従来高 P 血症の治療として使用されていたアルミゲルを代表とする Al 製剤の長期連用に起因する Al 関連骨症が代表的であるが、そのほか鉄やカドミウムなども原因となる。しかし、1978 年 Al 関連骨症の報告¹⁴⁾ 以来、透析患者に対する投与は禁忌とされたため、以後発症頻度は低くなってきている。Al の蓄積は骨軟化症のみならず、Al 脳症¹⁵⁾ などの重篤な副作用も報告されている。Al 骨症の診断は、血清 Al 濃度の上昇と骨生検所見による。治療としては、Al 製剤の中止と、deferoxamine などのキレート剤使用などの有効性が報告されている。

3) 無形成骨

1980 年代に活性型ビタミン D 製剤が開発され、透析患者に対する使用が可能となり、透析患者における骨病変の治療として画期的な朗報をもたらした。一方で、活性型ビタミン D 製剤の長期連用や過剰投与、P 吸着剤として用いられている Ca 製剤の投与、あるいは PTx 後の PTH 過剰抑制により、無形成骨の存在が問題となっている。無形成骨の病態としては骨吸収

も骨形成も抑制された低回転骨の状態であるが、確立された治療法がないのが現状である。近年新しい静注ビタミンD製剤の開発に伴い、医原性に副甲状腺機能低下症による無形成骨を引き起こす可能性が高くなってきているため注意深い管理が必要である。

4) 異所性石灰化

近年、長期透析患者の血管をはじめ各種臓器や関節周囲に認められる異所性石灰化が問題^{16), 17)}となっている。異所性石灰化の原因としては、Ca×Pi積の上昇、高Ca・Pi血症、二次性副甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、Mg・Al異常、体液のアルカリ化などがあげられるが、未だその機序は明らかにされていない。治療法としては、血清CaおよびPiの厳重な管理、少なくともCa×Pi積を60以下にすることが重要¹⁸⁾である。また、二次性副甲状腺機能亢進症と考えられる症例に対しては、前述の病態に応じた治療法を選択する。そのほか、bisphosphonate, calcitonin, ビタミンKなどの有用性も報告されている。

おわりに

腎性骨症の病態解明と新しい治療薬の開発ならびに超音波装置や内視鏡技術の進化に伴い、透析患者の予後は改善されつつある。患者、専門医および透析に携わるスタッフ間の理解と連携を深めることが、透析患者にとって最適な治療につながることを願ってやまない。

文 献

- 1) Coburn JW: Renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 17; 677, 1980.
- 2) 田中元子, 深川雅史: 副甲状腺インターベンションの種類と適応. 新しい透析骨症; 黒川 清, 深川雅史編, 日本メディカルセンター, 東京, P210, 2003.
- 3) Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, et al.: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Onco*, 13; 87, 1997.
- 4) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al.: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 51; 328, 1997.
- 5) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al.: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 92; 1436, 1993.
- 6) Fukagawa M, Kitaoka M, Inazawa T, et al.: Imaging of the parathyroid in chronic renal failure: diagnostic and therapeutic aspects. *Current Opin Nephrol Hypertens*, 6; 349, 1997.
- 7) Fukagawa M, Kazama JJ, Shigematsu T: Management of patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 2, 2002.
- 8) Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K: Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 1553, 2002.
- 9) 深川雅史, 富永芳博, 貴田岡正史, 他: 選択的副甲状腺PEITに関するガイドライン 2000. *透析会誌*, 33; 1343, 2000.
- 10) Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, et al.: Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18 (Supple 3); 31, 2003.
- 11) Kitaoka M, Fukagawa M, Kurokawa K: Direct injection of calcitriol into enlarged parathyroid glands in chronic dialysis patients with severe parathyroid hyperfunction. *Nephrology*, 563, 1995.
- 12) 田中元子, 伊藤和子, 松下和徳, 他: 二次性副甲状腺機能亢進症に対する選択的副甲状腺PEIT後の後療法: maxacalcitolの有用性についての検討. *透析会誌*, 36; 41, 2003.
- 13) Shiizaki K, Hatamura I, Negi S, et al.: Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. *Kidney Int*, 64; 992, 2003.
- 14) Ward MK, Freest TG, Ellis HA, et al.: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, provably aluminum. *Lancet*, 1; 841, 1978.
- 15) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N Eng J Med*, 294; 184, 1976.
- 16) Reslerova M, Moe SM: Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequence. *Am J Kidney Dis*, 41 (Supple 2); S96, 2003.
- 17) 伊藤和子, 田中元子, 松下和徳, 他: 異所性石灰化の増悪を来たしたと思われた二次性副甲状腺機能亢進症の1例: 透析会誌, 35; 1299, 2002.
- 18) Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis*, 35; 1226, 2000.

(平成15年5月18日/熊本県「透析スタッフ講習会」)