

副甲状腺機能低下症と無形成骨

— 概念と問題点 —

中西昌平*1 深川雅史*2

*1 虎の門病院 腎センター *2 神戸大学医学部付属病院 代謝機能疾患治療部・腎臓内科

key words: 無形成骨, 相対的副甲状腺機能低下症, 骨の PTH 抵抗性, 異所性石灰化

要旨

腎不全患者の無形成骨の原因の中で、骨代謝を正常に保てない相対的な副甲状腺機能低下症が問題となっている。副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌が正常、またはそれ以上であるにもかかわらず、骨の反応性が低下した状態である。PTH 抵抗性の増強は、PTH fragment の関与、bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) の低下、尿毒物質の蓄積、また骨形成・骨吸収の過程である PTH や活性化ビタミン D の骨芽細胞への作用、PTH 受容体、receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) の発見、RANKL の破骨細胞前駆細胞への結合、成熟破骨細胞への分化など各段階における様々な障害やリン (P) 吸着剤としての炭酸カルシウム (Ca) 製剤、活性化ビタミン D 製剤などの薬剤の投与、透析方法等が関係している。

はじめに

腎不全患者の骨病変として、以前は二次性副甲状腺機能亢進症 (2°HPT) による線維性骨炎とアルミニウムによる骨軟化症が問題となっていたが、活性化ビタミン D 製剤の登場、乾燥水酸化アルミニウムゲル (アルミゲル®) 投与の中止や透析液のアルミニウム対策がとられるにつれ、非アルミニウム蓄積性の無形成骨が問題となってきた。この無形成骨は 1983 年に報告

されて以来¹⁾、徐々に増加しており、透析患者では有病率が 30~50% にのぼっている^{2, 3)}。

腎不全患者の無形成骨の原因の中では、骨代謝を正常に保つには不十分な PTH しか分泌されない相対的な副甲状腺機能低下症が問題となっている。リン (P) 吸着剤としての炭酸カルシウム (Ca) 製剤や活性化ビタミン D 製剤の登場から副甲状腺機能低下症の発症頻度が増加し、無形成骨も増加したと考えられていることから医原性の可能性も指摘されている。

では、なぜ副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌が正常値のレベルでは、骨の反応性が低下してしまうのであろうか。また、どのような臨床上の問題点が出現するのであろうか。

1 無形成骨とは

慢性透析患者に認められる腎性骨異栄養症の骨病変は、組織学的に軽度変化型 (mild)、線維性骨炎型 (osteitis fibrosa; OF)、骨軟化症型 (osteomalacia; OM)、混合型 (mixed)、無形成骨症型 (aplastic/adynamic bone; AB) の 5 型に分類できる。これらは類骨量、線維組織量、骨形成速度によって分類されている (表 1)。臨床的には高回転骨と低回転骨とに分類されている。2°HPT では、一般に高回転型の骨病変である線維性骨炎がみられ、腎機能低下にかかわらず PTH 分泌増加がみられない副甲状腺機能低下症では、低骨回転型の骨病変である骨軟化症や無形成骨

Hypoparathyroidism and adynamic bone; concept and problems

Nephrology Center, Toranomon Hospital

Shohei Nakanishi

Division of Nephrology and Dialysis Center, Kobe University School of Medicine

Masafumi Fukagawa

表 1 腎性骨異常栄養症の組織分類

	単位類骨量 (OV/TV)	単位線維組織量 (Fb.V/TV)	骨形成速度	PTH 濃度
軽度変化型	<15%	<0.5%	→	→ ~ ↑
線維性骨炎型	<15%	>0.5%	↑	↑↑
骨軟化症型	>15%	<0.5%	↓	→ ~ ↑
混在型	>15%	>0.5%	↓ ~ →	↑
無形成骨症型	<15%	<0.5%	↓	↓ ~ →

OV/TV が 15% をこえると石灰化障害と考える。無形成骨は PTH 濃度が低下から正常で、類骨・線維組織量はいずれも低い。

が多くみられる。

無形成骨の組織所見は細胞成分に乏しく、類骨は減少し線維組織もほとんど認めず、骨表面において骨吸収や骨形成の所見を認めない。また、骨梁の連結性が不良である。骨形成率はテトラサイクリン二重標識で計測されるが、ほとんど、あるいはまったく取り込まれない。臨床的に相対的副甲状腺機能低下症と同義にみなされることが多いが、骨生検にて診断される病理形態学的概念である。

2 骨の PTH 抵抗性と相対的副甲状腺機能低下症

原発性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎所見は intact PTH (i-PTH) が 100~200 pg/ml 程度の上昇にて認められるが、透析患者ではこの程度の上昇では発症しない。腎不全下では破骨細胞性の骨吸収が起こりにくい環境であるといえる。実際、腎不全下では血中 PTH レベルが高くて、骨生検像において破骨細胞性の骨吸収が低下している症例が認められる。このため、腎不全症例では血中 PTH レベルの目標は高めに設定されている。透析患者では骨の PTH 抵抗性があると考えられ、長期間高濃度の PTH に暴露されており、PTH に対する骨の感受性の低下 (skeletal resistance to PTH) が出現することが予想される。つまり、PTH 分泌が正常かまたはそれ以上であるにもかかわらず、骨の反応性が低下した状態が相対的副甲状腺機能低下症である。

日常の臨床では副甲状腺の過形成への進展を防ぎつつ、骨回転を高過ぎたり抑制し過ぎたりすることのないように、正常に保たなければならない。骨生検は診断学的に価値が高くゴールドスタンダードであるといえるが、侵襲的な検査であるため繰り返し調べるのが困難である。そのかわりに指標として PTH や骨

代謝マーカーを用いて診断や経過観察を行っている。

骨生検の結果と PTH の検討がいくつか報告されている。Quarles らは i-PTH 210 pg/ml 以上で高回転となり、i-PTH の目標値を 100~165 pg/ml に⁴⁾、また Torres らは透析患者の骨回転を維持するためには 120~250 pg/ml にすべきだとしている³⁾。Tsukamoto らは正常値である i-PTH 65 pg/ml 以下では、ほとんどが無形成骨と診断され、線維性骨炎は i-PTH 455 pg/ml 以上で診断率が上がり、これらの中間は無形成骨、軽度変化、線維性骨炎が混在していると報告している⁵⁾。

つまり、骨代謝を正常に保つためにはそのめやすとして PTH 分泌を正常上限の 2~4 倍の i-PTH 濃度が必要であると考えられる^{3,4)}。これらは intact PTH assay を用いて評価しているが、透析患者において whole PTH assay ではこの値の 7 割程度となることから、i-PTH は腎不全患者では高めに評価しており、目標値が正常値よりも高くなっている原因の一つになっている。さらに、Tokumoto らはこの whole PTH と PTH の C 端 fragment 比を用いて、25 人の透析患者の骨生検結果から、この比が 1.4 未満であれば低回転骨であったと報告している⁶⁾。

3 PTH 抵抗性の原因

腎不全患者における骨の PTH 抵抗性の増強は、PTH fragment の関与、bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) の低下、尿毒素質の蓄積、また骨形成・骨吸収の過程である PTH や活性型ビタミン D の骨芽細胞への作用、PTH 受容体、receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) の発現、RANKL の破骨細胞前駆細胞への結合、成熟破骨細胞への分化など各段階における様々な障害がいくつか

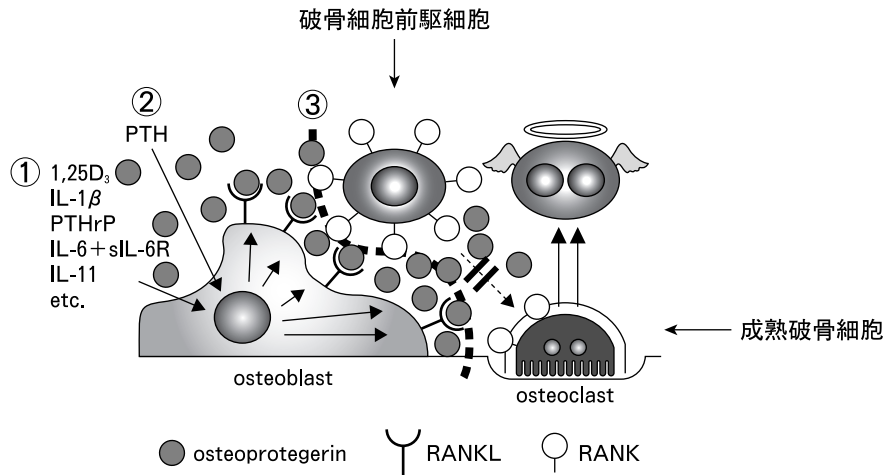


図1 骨形成・骨吸収のメカニズム

単球/マクロファージ系細胞の破骨細胞前駆細胞は成熟破骨細胞への分化の過程で、①1,25D₃やインターロイキンなどのRANKL発現促進因子の作用、②PTHの作用、③RANKL、RANK、OPGの作用、があり、腎不全下で障害される。(Fukagawa, et al.: Nephrol Dial Transplant, 17(Suppl 10); 2, 2000より引用)

重なって起こっていると考えられる(図1)。

1) 7-84 PTHの活性阻害作用

whole PTH assayが出現してから、透析患者や腎不全保存期の患者においてPTH fragmentが増加することが判明し、特に7-84 PTHをはじめとするcPTHの存在が改めて注目されてきた。

7-84 PTHは生物学的に活性のあるN端部分が欠落したfragmentであり、1-84 PTHと同様にPTH/PTHrP receptorに結合するが、adenylate cyclase活性を持たないことから、1-84 PTHの働きを競合的に阻害すると考えられた。以前よりPTHのN端部分だけでなく、C端部分(c PTH)がPTH/PTHrP受容体に結合部位を持っていることや⁷⁾、PTH fragmentがPTH活性を阻害することが報告されていたが⁸⁾、Nguyenらは副甲状腺摘出ラットやラットのosteosarcoma cellにおいて7-84 PTHが強力にCa濃度を低下させることを示し⁹⁾、Divieti Pらは*in vitro*で7-84 PTHはPTH/PTHrP receptorを介さず骨吸収を阻害すると報告している¹⁰⁾。

c PTHは従来から知られているPTH受容体とは異なる受容体を介してCa濃度に影響している可能性があり、透析患者における7-84 PTHやc PTHの蓄積は骨回転に影響をきたしていると思われる。

2) BMP-7の低下

BMP-7は腎で産生される骨芽細胞の分化誘導因子であり、腎不全にて血中濃度が低下する。さらに、低P食と活性型ビタミンDによる無形成骨モデルの腎不全動物にBMP-7を投与することで骨芽細胞や骨形成率の増加が観察されており¹¹⁾、BMP-7の低下がPTH抵抗性に関与していることが示唆され、治療への応用が期待される。そのほか、BMP-7には糸球体障害や血管石灰化の阻害作用が報告され、腎不全下での関与が注目される。

3) 尿毒素物質の関与

腎不全患者で蓄積している尿毒素物質により骨代謝が抑制されPTH抵抗性を招く可能性も考えられている。Iwasakiらは2°HPTを伴わない腎不全動物において、腎機能低下に伴って骨代謝が低下し、PTHの間欠投与により骨形成能が改善することを報告している。骨組織には尿毒素物質の一つであるインドキシル硫酸が有機アニオントランスポーターを介して取り込まれるため、骨のいずれかの細胞機能を傷害し骨回転を抑制していることが示唆される。

また、骨芽細胞由来のinterleukin-6(IL-6)は骨吸収を増加させるが、尿毒症患者の血清は正常群の血清に比べIL-6分泌が低下している。尿毒症患者の血清を木炭で処理すると、正常群の血清を処理した場合と同程度のIL-6分泌促進作用があることから、血

清中の尿毒素物質の存在が示唆される¹²⁾。

4) 破骨細胞分化抑制因子 (osteoprotegerin) の蓄積

PTH は単離された破骨細胞のみでは骨吸収を促進しないことから、骨芽細胞を介して破骨細胞性の骨吸収を促進すると考えられる。PTH は骨芽細胞の細胞膜上の PTH/PTHrP receptor に結合し作用することから、この発現の低下が PTH に対する感受性の低下の一因として関与していると考えられる¹³⁾。

破骨細胞の分化・活性化の過程は、破骨細胞形成の最終段階や成熟破骨細胞のアポトーシスに導く骨芽細胞に発現される RANKL, その生理的受容体であって破骨細胞系細胞の表面に発現される RANK, RANK のデコイ受容体 (おとり受容体) である液性因子の osteoprotegerin (OPG) によって制御されている。RANKL は破骨細胞前駆細胞上の RANK に結合することで成熟破骨細胞へと分化誘導し、破骨細胞の活性にも関与しており骨吸収を増加させる。このうち OPG は腎にて代謝されるため、慢性腎不全では保存期から OPG の蓄積がみられる。透析患者は破骨細胞形成を阻害するレベルの高濃度の OPG に暴露され、RANKL への結合能も保持していることから、OPG は RANKL の作用を阻害すると考えられ、PTH 抵抗性の一因になっていると考えられる¹⁴⁾。

4 薬剤や透析の関与

腎不全保存期での骨生検例において、CCr が高い群では無形成骨の発症は認められなかった¹⁵⁾。CCr のより低い群では無治療時は無形成骨を認めなかったが、炭酸カルシウム製剤やビタミン D 製剤の投与後に骨生検をすると無形成骨に変化していたと報告されている¹⁶⁾。また、透析導入期の骨生検では 27% に無形成骨が存在しており、これらには炭酸 Ca 製剤のみ投与されていた¹⁷⁾。腎不全の進行とともに無形成骨の発症が増加しており、炭酸カルシウム製剤やビタミン D 製剤の投与も発症に関係していると考えられる。

静注パルス療法で、無形成骨が発症するという報告もあり、PTH 分泌が抑制され、血清 Ca 値が高値の例で無形成骨を示しており、より副甲状腺機能を抑制する薬剤や投与方法にて発症しやすいと考えられる¹⁸⁾。

また、Torres らは血液透析よりも腹膜透析例で無

形成骨が多かったと報告している³⁾。これには透析方法が関係しているのか、間欠的な Ca 濃度の変化が関係しているのかは不明である。患者側の要因としては、Malluche らは糖尿病群では非糖尿病群よりも無形成骨が多く、高齢者でもより無形成骨が多くなるとしている¹⁹⁾。透析患者の高齢化や糖尿病の増加で今後も無形成骨が増加することが予想される。

5 臨床での問題点

無形成骨は臨床的な特徴として骨痛や近位筋優位の筋痛があげられるが、ほかの主な問題点として異所性石灰化と骨折の増加があげられている。低回転骨では骨による Ca の緩衝作用が低下するため、腎から Ca を排泄できない透析患者では容易に高 Ca 血症を招く。そのため血管の石灰化のリスクファクターとみなされている。冠動脈の異所性石灰化が予後に関係するという報告があり、高 Ca 血症を避けることが重要である²⁰⁾。

また、低 PTH 血症患者では、骨質の低下による椎体骨骨折²¹⁾や大腿骨頸部骨折²²⁾が増加するとのデータがある。一方、低 PTH 血症患者では必ずしも骨量の減少を伴っておらず、骨折と低 PTH 血症の関係は人種差や低栄養など骨折を招くほかの要因も同時に存在し解釈が難しい。また、骨折の治癒が悪いという報告もあるが、否定する意見もあり評価が不十分である。

6 治療法

K/DOQI では Stage 5 の CKD 患者における無形成骨 (骨生検または i-PTH 値 100 pg/ml 未満のいずれかで診断) は、骨回転を亢進させるために血漿 i-PTH 値を上昇させることによって治療すべきであり、Ca 製剤およびビタミン D 製剤の減量または中止により達成できるとしている。

また、塩酸セベラマーの投与にて血清 Ca を低下させずに、P と Ca×P 積を低下させ、アルカリフォスファターゼ (Alp) と i-PTH の上昇をきたす例や、i-PTH・Alp がともに低値を示し低回転骨と考えられる症例に塩酸セベラマーを投与し、i-PTH・Alp が上昇をきたした例が報告されている。炭酸 Ca 製剤から塩酸セベラマーに変更することで、Ca 負荷は確実に減少するが、i-PTH や Alp の上昇が血清 Ca の低下だけによるものか、副甲状腺の Ca に対する反応性まで変えているのかは不明である。

おわりに

腎不全下でみられる骨の PTH 抵抗性と相対的な副甲状腺機能低下症による無形成骨を中心に、PTH の目標値や臨床的意義についてふれた。患者の高齢化や副甲状腺機能亢進症の治療の過程で今後も増加することが予想され、注目すべき問題であると思われる。

文 献

- 1) Sherrard DJ, Ott S, Maloney N, et al.: Uremic osteodystrophy; Classification, cause and treatment. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*; Frame B, Potts JT (ed.), Excerpta Medica, Amsterdam, p.306, 1983.
- 2) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al.: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure— an evolving disorder. *Kidney Int*, 43; 436, 1993.
- 3) Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al.: Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int*, 47; 1434, 1995.
- 4) Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G: Intact parathyroid hormone over-estimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*, 75; 145, 1992.
- 5) Morishita T, Nomura M, Hanaoka M et al.: A new assay method that detects only intact osteocalcin. Two-step non-invasive diagnosis to predict adynamic bone disease in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 659, 2000.
- 6) Tokumoto A: Bone histology validation of the scintibodies 1-84 PTH (CAP) assay and the 1-84 PTH/large c terminal PTH fragments ratio. *Am Soc Nephrol, SU-PO 700*, 2003.
- 7) Juppner H, Schipani E, Bringhurst FR, et al.: The extracellular amino-terminal region of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor determines the binding for carboxyl-terminal fragments of PTH-(1-34). *Endocrinology*, 134; 879, 1994.
- 8) McKee RL, Goldman ME, Caulfield MP, et al.: The 7-34-fragment of human hypercalcemia factor is a partial agonist/antagonist for parathyroid hormone-stimulated cAMP production. *Endocrinology*, 122; 3008, 1988.
- 9) Nguyen L, Rousseau L, Brossard JH, et al.: Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology*, 142; 1386, 2001.
- 10) Divieti P, John MR, Juppner H, et al.: Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology*, 143; 171, 2002.
- 11) Lund RJ, Davies MR, Brown AJ, et al.: Successful treatment of an adynamic bone disorder with bone morphogenetic protein-7 in a renal ablation model. *J Am Soc Nephrol*, 15; 359, 2004.
- 12) Steddon SJ, McIntyre CW, Schroeder NJ, et al.: Impaired release of interleukin-6 from human osteoblastic cells in the uraemic milieu. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 3078, 2004.
- 13) Urena P, Mannstadt M, Hruby M, et al.: Parathyroidectomy dose not prevent the renal PTH/PTHrP receptor down-regulation in uremic rats. *Kidney Int*, 47; 1787, 1995.
- 14) Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, et al.: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 39; 525, 2002.
- 15) Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, et al.: Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 9; 1595, 1994.
- 16) Cohen-Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, et al.: Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to overtreatment? *Bone*, 13; 1, 1992.
- 17) Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al.: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D₃ and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 44; 1071, 1993.
- 18) Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, et al.: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int*, 46; 1160, 1994.
- 19) Malluche HH, Monier-Faugère MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int, Suppl* 38; S 62, 1992.
- 20) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al.: Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2131, 2001.
- 21) Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, et al.: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 33; 287, 1999.
- 22) Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 36; 1115, 2000.