

# 透析患者の骨塩量低下に対する 有効な治療法はあるか？

恵 以盛

山東第二医院

key words : 透析患者, 骨塩量, 骨粗鬆症

## 要 旨

骨塩量は骨粗鬆症などの診断や治療効果の指標として用いられる。透析患者では骨塩量が低下し骨の強度が脆弱化するため骨折をきたしやすい。透析患者における骨塩量低下に対する有効な治療法として骨粗鬆症対策を中心にまとめた。骨吸収抑制薬として、ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体作動薬、デノスマブなどがあり、骨形成促進薬としてテリパラチド製剤がある。いずれの薬剤も透析患者では注意を要する点が少なくない。

## はじめに

“骨へんに豊”と書いた「體」という字は、「体（からだ）」の旧字であり、豊かな骨づくりこそ、健康な体づくりの基本であるという意味である。

骨は基質（コラーゲン）とミネラル（骨塩）から構成されており、両者を併せて骨量というが、骨塩量を骨密度で評価したものを通常骨量として測定している。骨質の概念は骨回転、骨微細構造、ミネラル化、微小骨折、骨マトリックス/ミネラル組成から成り立っているが、現時点では骨質を臨床で評価する方法は限定的であり、骨質評価の臨床応用性は高くない。

骨塩量とは、一定量の骨の中に含まれるミネラル分（Ca, P, Mg など）の量を示す指標であり、骨粗鬆症の診断や、骨粗鬆症に対する治療の奏功の程度の確認、骨折の予測などに用いられる。骨塩量の測定には、二

重エネルギー X 線吸収測定法（dual energy X-ray absorptiometry; DEXA）が頻用されている。DEXA とは 2 種の異なるエネルギーを有する X 線を用いて骨量を測定する方法である。単一のエネルギー光子（X 線, ガンマ線）では、骨組織部分のみの減弱を測定できない。しかし、異なるエネルギーの光子を用いることにより、骨組織と軟部組織とでは減弱に差があるために、数学的に骨組織における密度を把握することが可能となる。

骨塩量が減少する病態では、骨の強度が低下し骨折をきたしやすくなる。透析患者では骨塩量が低下する場合が少なくない。それは、ビタミン D 活性化障害による活性型ビタミン D の欠乏、副甲状腺機能亢進症、栄養障害、運動不足、ヘパリンなどの投与が複雑に関連した結果と云えよう。

原発性骨粗鬆症では骨強度は骨量（70%）、骨質（30%）で規定される。しかし、透析患者では慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD）など多くの病態が関係してくるため、骨強度における骨量と骨質のそれぞれの影響の度合いは原発性骨粗鬆症とは異なると考えられている。

骨塩量測定が有用とされる骨粗鬆症診療のエンドポイントは骨折を防止することであり、骨粗鬆症の治療は骨塩量低下症例に対する対策と同義であることから、本稿では透析患者における骨塩量低下に対する有効な治療法として骨粗鬆症対策を中心に述べたい。

Or effective treatment is for a decrease in bone mineral density in dialysis patients ?

Santo Second Clinic

Isei Ei

## 1 透析患者の現況

近年、透析導入患者の原疾患は糖尿病性腎症が最も多いことは広く知られている。それに加え、本邦の透析患者の高齢化は年々進んでおり、2014年末の日本透析医学会の統計調査結果<sup>1)</sup>によれば、透析導入患者の平均年齢は69.04歳であり、全透析患者の平均年齢は67.54歳である。

さらに、2007年の日本透析医学会の統計調査結果<sup>2)</sup>によれば、大腿骨頸部骨折の危険因子として糖尿病、年齢、透析歴があげられている。したがって、現代では透析患者においても高齢に伴う骨粗鬆症発症の危険性を念頭におかなければならない。ただし、高齢透析患者の概念は多様で、40～50歳代で透析導入し、その後20年以上透析を受けて高齢になった患者もいれば、70歳を過ぎた頃に透析導入した患者もいるわけとなる。前者であれば、長期透析による様々な合併症（心血管系障害、腎性貧血、腎性骨症、栄養障害など）を抱えている可能性が高く、また後者であっても加齢に伴う身体機能の低下に加え、糖尿病であれば動脈硬化、持続性高血圧であれば心肥大など様々な問題を抱えていることが考えられる。そのため、透析患者における「高齢」の概念は患者個々のADLなどにも密接に関係してくると考える。

腎機能正常者においても加齢とともに腎機能は低下し、腎不全の合併は骨粗鬆症のリスクとなる。さらに腎不全患者は、代謝性アシドーシス、Ca・P代謝異常やiPTH (intact-PTH) 上昇による高回転骨、さらには糸球体濾過率 (glomerular filtration rate; GFR) 低下と骨量低下との間には相関があり、骨塩量減少のリスクを併せ持つ。骨塩量減少および骨粗鬆症は、透析患者においては、異所性石灰化から動脈硬化を促し心血管系疾患へと導く生命予後悪化の因子となり、単に骨合併症に留まらない。

## 2 CKD-MBD と骨粗鬆症の違い

CKD-MBDは「骨や心血管の異常を呈す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>3)</sup>。傷害される骨の機能は「生体の剛性維持」と「ミネラル代謝の維持」のどちらでもかまわない（おもに細胞外液ミネラル緩衝）。

一方、骨粗鬆症は2000年の米国国立衛生研究所 (NIH) におけるコンセンサス会議で「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、この定義には骨量もその原因も言及されていない。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ことから、CKD患者の骨強度が低下していれば、それはすなわち骨粗鬆症であり、すなわちCKDであること自体が骨脆弱性の原因であると云える。

透析患者の骨粗鬆症による骨折に影響する要因には、表1に示す腎機能正常者の要因としてあげられる「コントロールできない因子」と「コントロールできる因子」に加えて、骨・ミネラル代謝、エネルギー代謝、低栄養、炎症、酸塩基などを含めた腎不全に特有の異

表1 一般的な骨粗鬆症のリスク

- |                                     |
|-------------------------------------|
| 1. コントロールできない因子                     |
| ・女性（閉経後）                            |
| ・高齢                                 |
| ・骨折の家族歴                             |
| ・骨折の既往                              |
| ・長期ステロイド服用歴                         |
| ・早期（45歳未満）の更年期障害                    |
| ・甲状腺機能亢進症などの続発性骨粗鬆症を起こす疾患           |
| 2. コントロールできる因子                      |
| ・低体重（BMI=18<22）←低体重と低骨密度には高い関連性を認める |
| ・カルシウム・ビタミンDの摂取不足                   |
| ・運動不足                               |
| ・喫煙                                 |
| ・過度の飲酒（利尿作用によるCa放出）                 |

表2 透析患者における骨粗鬆症のリスク（一般的要因に加えて）

- |  |
|--|
| 1. 骨ミネラル代謝、エネルギー代謝、低栄養、炎症性サイトカイン、尿毒素、代謝性アシドーシス、ホモシステインなど |
| 2. 筋萎縮   |
| 3. 関節可動域の低下  |
| 4. 神経障害によるADLの低下   |
| 5. 転倒頻度の増加（階段の上りは自分の足、下りはエレベーター）                         |
| 6. 糖尿病（非糖尿病にくらべ1.4倍）→骨質劣化、網膜症・ASOなどで転倒                   |
| 7. 透析歴（とくに20年以上）   |

常に伴う骨質劣化がある。さらに筋萎縮、関節稼働域の低下、神経障害によるADLの低下や転倒頻度の増加など多くの要因が存在すると考えられる(表2)。

### 3 透析患者の骨折リスク

透析患者の大腿骨頸部骨折発症率は、一般住民の約5倍と著しく高いことが報告されている。また、日本透析医学会の統計調査のデータに基づいた現況調査では、透析患者は一般人口に比べ大腿骨頸部骨折のリスクが男性では6.2倍、女性で4.9倍に上ると報告されている<sup>4)</sup>。また、骨折を生じた透析患者は非骨折透析患者に比べて死亡率は4倍との報告があり<sup>5)</sup>、透析患者における骨折予防の確立が早期に望まれる。

### 4 透析患者における骨脆弱性

骨強度は約70%が骨量(骨密度)、約30%が骨質と説明される。骨質には、微細構造、骨代謝回転、微

細骨折の集積、骨組織の石灰化などがあげられる。そして、骨質の異常には、皮質骨内での酸化ストレスの増大、アパタイト配向性の乱れや非生理的架橋蛋白の増加などが考えられる<sup>6)</sup>。

このような中、Kazamaらは、透析患者において尿毒症に由来する骨質劣化に着目し、尿毒症性骨粗鬆症(uremic osteoporosis)という概念を提唱している<sup>7)</sup>。しかし、透析患者では骨強度に与える骨質の影響は大きいものの、実際の臨床の場では骨質を改善させるに至る十分なエビデンスを兼ね備えた薬剤が存在しないため、現時点で介入可能なのは骨粗鬆症治療薬に集約される骨量(骨密度)の改善といえるであろう。

### 5 骨粗鬆症治療薬

CKDステージ3以前の患者は表3に示す一般的な骨粗鬆症治療薬をほぼ使用可能であるが、透析患者では腎排泄性による蓄積性を考慮する必要がある。

表3 一般的な骨粗鬆症治療薬

1. 骨吸収抑制剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ビスフォスフォネート(bisphosphonate; BP)製剤</li> <li>・閉経後女性に対する選択的エストロゲン受容体作動薬(selective estrogen receptor modulator; SERM)</li> <li>・女性ホルモン</li> <li>・カルシトニン</li> <li>・デノスマブ</li> </ul>
2. 骨形成促進剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テリパラチド</li> </ul>
3. 骨の代謝, バランスを整える	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カルシウム, Vit D, Vit K</li> </ul>
4. 骨コラーゲンの質の改善	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Vit B, Vit C, 葉酸</li> </ul>

#### 5-1 ビスホスホネート製剤(BP)(表4)

BP製剤は破骨細胞による骨吸収を抑制することで骨代謝回転を抑える。すなわち、経口あるいは静脈内注射により投与され、体内に吸収されたうちのおよそ50%がそのままの形で腎臓から排泄され、残りの50%が骨基質のハイドロキシアパタイトに特異的に沈着し、破骨細胞をアポトーシスさせる。

BP製剤はP-C-P構造を基本骨格とし、側鎖に窒素を含まないものを第一世代(エチドロネート)、窒素を含むものを第二世代(アレンドロネート, イバンドロネート)、環状窒素を含むものが第三世代(ミノド

表4 透析患者に慎重投与が可能なBP製剤および禁忌薬

一般名	商品名	用法	用量	投与間隔
アレンドロネート	フォサマック <sup>®</sup>	経口	5 mg 35 mg	連日 週1回
	ボナロン <sup>®</sup>	経口	5 mg 35 mg	連日 週1回
		30分以上かけて 点滴静注	900 μg	4週に1回
ミノドロネート	ボノテオ <sup>®</sup>	経口	1 mg 50 mg	連日 4週に1回
イバンドロネート	ボンビバ <sup>®</sup>	緩徐に静脈内投与	1 mg	月1回
エチドロネート	ガイドロネル <sup>®</sup>		禁忌	
リセドロネート	アクトネル <sup>®</sup>		禁忌	

(添付文書より改変)

ロネート、リセドロネート)に分類される。エチドロネートとリセドロネートは腎からの排泄阻害のため透析患者など重篤な腎障害を有する患者では禁忌となっている。アレンドロネートは、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)の上昇は認めないものの、半減期が延長するため透析患者では慎重投与となっており、ミノドロネートも重篤な腎障害者では排泄が遅延するため慎重投与となっている。

一般にBP製剤は、腸管から吸収された後、血中濃度低下後も骨中に沈着して効果を発揮し、残りは尿中に排泄される。この場合、透析患者においては骨組織への沈着の程度は不明とされている。また、エチドロネートを透析患者に使用すると骨軟化症を呈したり、無形性骨症例に使用すると骨吸収の過剰抑制によりさらに低回転骨を増悪させる。さらに、PTH高値の症例に使用すると、骨吸収の抑制から低Ca血症を惹起させることになるため注意が必要である。定期的にCa, PTH, 骨代謝マーカーのモニタリングをする必要がある。

### 5-2 選択的エストロゲン受容体モジュレーター

選択的エストロゲン受容体作動薬(selective estrogen receptor modulator; SERM)は、エストロゲン欠乏により上昇したPTH感受性を改善することで骨吸収を抑制する薬剤であり、BP製剤に比べ骨代謝回転の過剰抑制の懸念は少ない。また、SERMは骨密度増加効果以外にも骨構造や骨コラーゲンの架橋異常の改善などによる骨質改善作用がある。

第二世代のラロキシフェン<sup>8)</sup>、新規SERMのバゼドキシフェン<sup>9)</sup>はいずれも腎障害においても有意に骨量増加効果が報告されている。CKD患者におけるSERMの適正使用量に関するエビデンスはまだないが、透析患者にラロキシフェン60mg、隔日投与に減量して皮質骨密度の減少抑制効果や骨代謝マーカーを有意に低下させた報告がある<sup>10)</sup>。また、ラロキシフェンのAUCは、腎機能低下例では腎機能正常者と比較して約2倍であることから、透析患者は60mgを2~3日おきの投与(例えば透析日のみなど)でも十分である可能性が考えられる。一方、バドキシフェンはラロキシフェンと異なり腎機能正常者と同量の処方提議されている。なお、SERMの副作用として静脈血栓症の存在を忘れてはならない。

### 5-3 テリパラチド

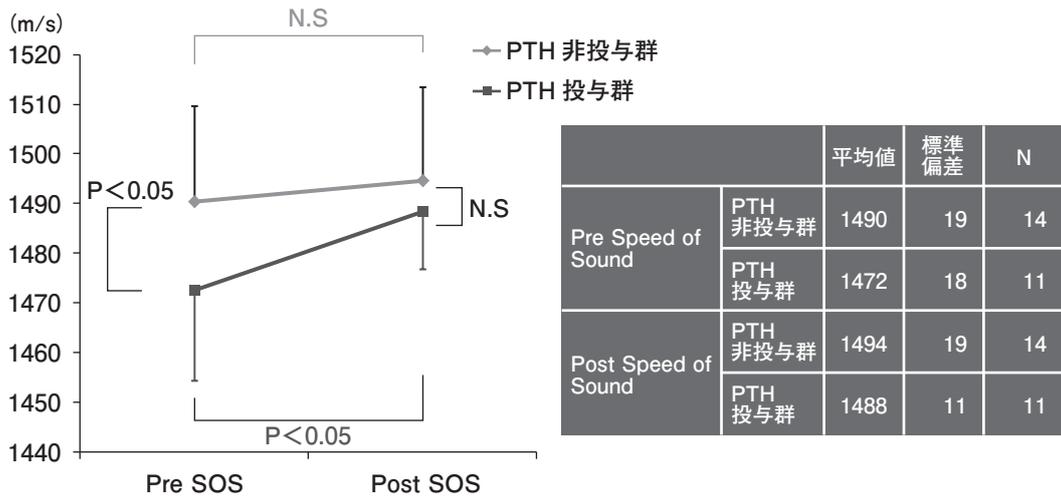
現在、骨粗鬆症治療薬の多くは、BP製剤などの骨吸収抑制薬であるが、PTH製剤であるテリパラチドは骨形成促進作用を有し、骨代謝回転を亢進させることなく優れた骨密度増加効果と強力な骨折抑制効果を認める。すなわち、前骨芽細胞数の増加、骨芽細胞のアポトーシスの阻害などにより骨芽細胞数を増加させ、骨アナボリック作用を増強することにより骨密度を増加させる。

本邦で使用可能なテリパラチド製剤は、連日製剤の(フォルティオ<sup>®</sup>; 日本イーライリリー)と、本邦で独自に開発された週1回製剤のテリパラチド酢酸塩(テリボン<sup>®</sup>; 旭化成)があり、使用期限がそれぞれ24カ月、18カ月と定められている。また、前者はヒト遺伝子組み換え製剤であり、後者は化学合成ヒトPTH(1-34)である。Mikiら<sup>11)</sup>は、原発性骨粗鬆症患者に対してテリパラチド酢酸塩28.2 $\mu$ gを週1回、48週間皮下投与し、腸骨骨生検にて海綿骨量および骨梁幅の有意な増加を認め、類骨面や石灰化速度は有意に増加し、骨吸収面は有意に低下していたことを報告している。

透析患者に対するテリパラチドの報告は欧米でパイロット研究が出ている。いずれも有害事象はなく、6カ月の観察期間で骨密度の上昇を認めた。一つは、PTH中央値22pg/mLの透析患者に連日テリパラチド20 $\mu$ g/日を透析後に投与し、腰椎では有意差はなかったもの大腿骨において有意に骨密度が上昇した<sup>12)</sup>。もう一つの報告は、骨生検で無形性骨症と診断された患者(PTH中央値150pg/mL)に連日テリパラチド20 $\mu$ g/日を週3回、透析後に皮下投与し、腰椎および大腿骨で骨密度増加傾向を示したものであった(有意差はなし)。

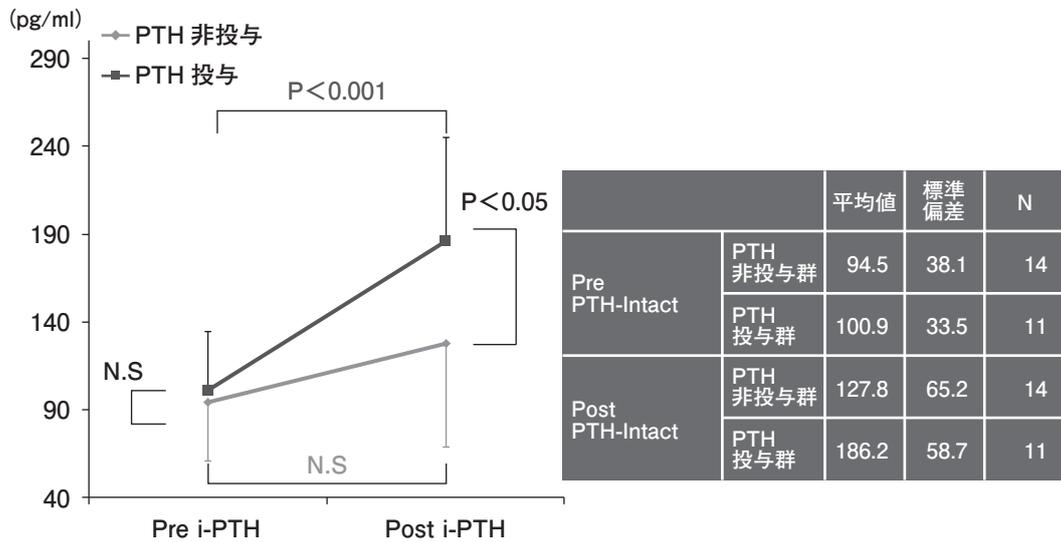
自験例では、i-PTH150pg/mL以下の血液透析患者25例を[PTH投与群(11例):テリパラチド酢酸塩を2週に1回皮下注射]、[PTH非投与群(14例):皮下注射しない]の2群に分け、24週間の観察前後において、踵骨BMD(皮質骨)、血清学的検査値について比較検討した。その結果、PTH投与群で有意にSOS(speed of sound)値(図1)、およびi-PTH値が増加した(図2)<sup>13)</sup>。

PTHは持続的な刺激の場合は骨吸収優位(カタボリック作用)に働くが、テリパラチド製剤のように間



Two-way repeated measures ANOVA Followted by bonferroni

図1 SOS 値の変化



Two-way repeated measures ANOVA Followted by bonferroni

図2 血清 i-PTH 値の変化

歇的な刺激の場合は骨形成に有意に作用する（アナボリック作用）。テリパラチド製剤を使用するにあたって注意として、PTHには血管拡張作用があるために低血圧を誘発することがあり、自験例でもテリパラチド酢酸塩投与後に血圧低下例を経験している。

テリパラチド製剤は骨吸収を促進することなく骨形成を促進する唯一の骨形成促進薬である。しかしながら生涯での使用期間にはそれぞれ制限があり、投与中止後は骨密度低下に陥らないように速やかにBP製剤などの逐次療法を行う必要がある。

#### 5-4 デノスマブ

デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制する薬剤である。デノスマブのAUCは腎機能の影響を受けなため、透析患者は腎機能正常者と同量投与でよいとされており、腎機能低下例における骨量増加の報告もみられる<sup>14)</sup>。しかし、投与数日後に重度の低Ca血症を惹起することがあり、自験例においても投与後に低Ca血症を認めた（図3）。これは、副甲状腺機能亢進症を呈している場合、デノスマブの投与により破骨細胞性骨吸収が抑制されると、細胞外液からCaが一方向的に骨へと流入し、hungry bone 症候群と同様の状態

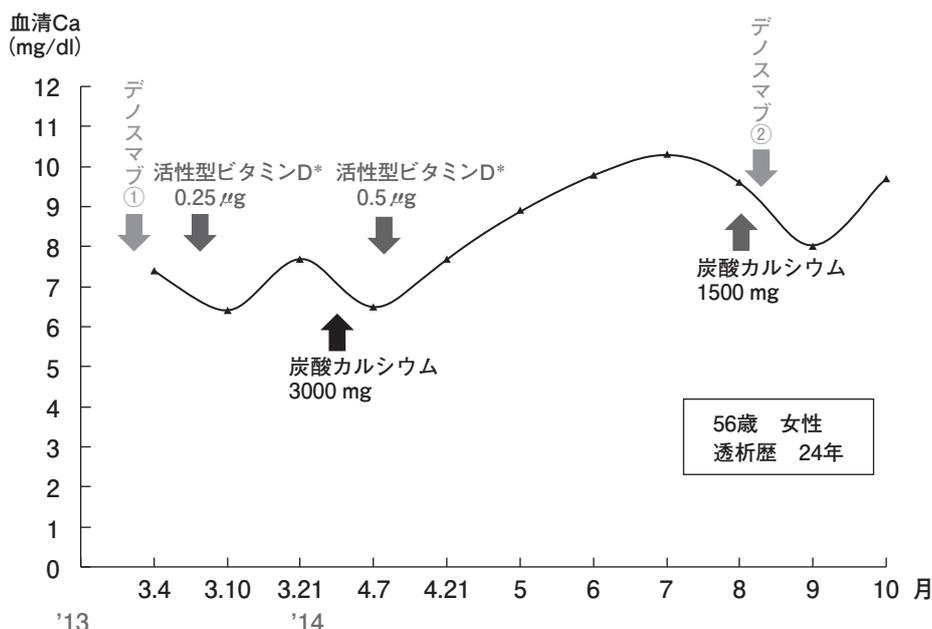


図3 デノスマブ皮下注後の血清Ca値の推移

\* 活性型ビタミンD=アルファカルシドール

となるためである。

一般的には投与後約1週間前後に血清Ca値は最低値を呈する。したがって、デノスマブ使用にあたっては、血清Ca値を注意深くモニタリングしながら十分量の活性化型ビタミンD製剤やCa製剤の併用が必要と考えられる。自験例においても、血清Ca値は低下し、活性型ビタミンDおよびCa製剤にて対応した。また、デノスマブは6カ月に1回の皮下投与であり患者負担も少ないが、今後、長期に使用する場合は、骨吸収抑制状態下におけるCa負荷による異所性石灰化の可能性について検討が必要と思われる。

### 5-5 その他

活性型ビタミンDの投与によりPTHが抑制され、骨密度が増加することが報告されている<sup>15)</sup>。

シナカルセトによる骨折減少効果は、PTH 300 pg/mL以上の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う透析患者を対象とした複数ランダム化比較試験でのpost-hoc解析において、骨折リスクを54%減少させたことが報告されている<sup>16)</sup>。また、副甲状腺摘出術においては、大腿骨頸部骨折の骨折リスクを32%低下させたとする報告がある<sup>17)</sup>。

### おわりに

透析患者における骨塩量低下に対する有効と思われる

る治療法として骨粗鬆症対策を中心に述べた。

臨床場においては、脆弱性骨折をきたした透析患者において、それが骨粗鬆症に起因する骨折なのかCKD-MBDによるのか<sup>18)</sup>を区別することは難しく、実際には骨折の予防・治療に対して戦略を立てることが一般的である。

透析患者は、CKD-MBDの病態に加えて、酸化ストレスなどによる骨質の低下などを有し、透析患者の骨強度は骨塩量検査の実測値よりも減弱している。そのことに留意しながら、栄養指導、十分な透析、CKD-MBDの管理、筋力の維持など、骨折を予防する指導と適切な治療薬の使用が求められると考えられた。

### 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（2014年12月31日現在）。日本透析医学会，2015。
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（2007年12月31日現在）。日本透析医学会，2008。
- 3) 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.
- 4) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2013. Jan 6 [Epub ahead of print]
- 5) Coco M, Rush H : Increased incidence of hip fractures in di-

- alysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 : 1115-1121.
- 6) 平松里佳子, 高市憲明 : CKD 患者の骨折の予防法. *腎と透析* 2015; 79(3) : 493-499.
- 7) Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M : Uremic osteoporosis. *Kidney Int* 2013; Suppl (2011) 3 : 446-450.
- 8) Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. : The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 : 1430-1438.
- 9) Adami S, Palacios S, Rizzoli R, et al. : The efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women by baseline kidney function status. *Climacteric* 2014; 17 : 273-284.
- 10) 濱野高行 : 閉経後の女性透析患者の骨代謝への Low dose HRT, SERM の影響. *SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator* 2006 : 2006; 88-89.
- 11) Miki T, Nakatsuka K, Naka H, et al. : Effect and safety of intermittent weekly administration of human parathyroid hormone 1-34 in patients with primary osteoporosis evaluated by histomorphometry and microstructural analysis of iliac trabecular bone before and after 1 year of treatment. *J Bone Miner Metab* 2004; 22 : 569-576.
- 12) Cejka D, Kodras K, Bader T, et al. : Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34) : a pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 : 221-226.
- 13) 恵以盛, 恵らん, 谷澤龍彦 : 骨密度低下透析患者に対するデリパラチド酢酸塩の使用経験. *腎と透析* 2014; 77(2) : 269-274.
- 14) Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. : Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26 : 1829-1835.
- 15) Rix M, Eskildsen P, Olgaard K : Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 : 870-876.
- 16) Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. : Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68 : 1793-1800.
- 17) Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. : Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 2401-2407.
- 18) Jamal SA, West SL, Miller PD : Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporosis Int* 2012; 23 : 1191-1198.