

合併症 1：骨・関節障害

風間順一郎

新潟大学医歯学総合病院高次救命災害治療センター

key words : CKD-MBD, JSDT ガイドライン, KDIGO ガイドライン, EBM, 骨折

要 旨

今日、慢性腎臓病患者の骨・副甲状腺・ミネラル代謝異常は不可分な一つの症候群である CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) の諸症状であると認識されるようになった。CKD-MBD の概念が提唱されて以来、透析患者のミネラル代謝異常の焦点は主に心血管病変対策にばかり向けられ、骨・関節障害への関心は薄れてきつつある。これが evidence based medicine の負の側面である可能性は否定できない。一方、CKD-MBD が透析患者の骨・関節障害に及ぼす役割は、今日、もはやきわめて微小になったと考えることも可能であり、コラーゲンの分子修飾や透析アミロイドーシスなど、古典的な CKD-MBD の範疇に含まれない因子の関与にもより一層の注意を向ける必要がある。

はじめに

慢性腎臓病患者には骨・副甲状腺・ミネラル代謝の異常が必発する。今日、これらの病態は不可分な一つの症候群として認識され CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) の名で呼ばれるようになった¹⁾。CKD-MBD の概念が提唱された後、透析患者の骨・関節障害に対する考え方も大きな変革を迎えつつある。

1 CKD-MBD の概念

2005 年、KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) は、CKD-MBD を「慢性腎臓病に伴う骨や心血管の異常を呈するに至りうる全身のミネラル代謝異常」と定義した。これによって、従来「二次性副甲状腺機能亢進症」や「腎性骨症」などと呼ばれていた病態は、すべて CKD-MBD の部分症状として理解されることになった。

CKD-MBD を形作る三つの要素は「検査値の異常」、
「骨代謝の異常」、そして「軟部組織の石灰化」である。この三つの要素は決して独立しているわけではなく、お互いに強く関連し合っている。CKD-MBD はあくまでもこれら三つの不可分な要素からなる一つの症候群なのである。

提唱された CKD-MBD の概念の中で、特に従来の概念から変革したのは「心血管の異常を呈するに至りうる」の部分であろう。昨今、「血管石灰化も CKD 患者に頻発するミネラル代謝異常の一表現型であり、しかもそれは心血管障害を誘発して生命予後に悪影響を及ぼす」という認識が広く支持されるようになってきた²⁾。CKD-MBD の概念に「心血管の異常を呈するに至りうる」の文言が加えられたのもその反映であり、また CKD-MBD を形作る三要素の一つに「軟部組織の石灰化（事実上は血管石灰化が最も重視されている）」が加えられたのもその当然の帰結である。これによって、CKD-MBD は従来の「ミネラル代謝臓器の

系統的異常」から「全身性疾患」へと装いを改めたのである。

2 CKD-MBD と EBM

全身性疾患へと変貌した CKD-MBD にとって、最も重視すべきアウトカムは「全身の生体活動の存否」、すなわち「生命予後」となった。これも当然の帰結のように見えるが、実情はそれほど一筋縄ではいかない。

CKD-MBD は新しい疾患概念である。これまでこのような概念が提唱されていなかったことからわかるように、その病態の漠然とした全体像は容易には想起されにくい。そうであればこそ、近代的な evidence based medicine (EBM) に基づく疾患理解が必要になってきたのである。EBM には当然ながら evidence が必要であり、その evidence は良質な臨床データに正しい統計処理を施すことによって生まれる。すなわち EBM には良質な臨床データが必須である。そして、一般的に最も信頼性の高い臨床データは、収集が容易かつ間違いの少ない「生命予後」をアウトカムに設定したものであり、「心血管イベント」などの急性病変の発症をアウトカムに設定したものがこれに次ぐ。したがって EBM の理念に沿えば沿うほど、まず「生命予後」や「心血管イベント」との関連に注目した記述が増えるのは当然なのである。

幸い、CKD-MBD を特徴づけるいくつかの因子が生命予後や心血管イベントと関連していることは明らかであり、これらをこの疾患全体の最大の懸案事項であると考えこともあながち間違いであるとはいえない。しかし、生命予後や心血管イベントとの関連を重視する今日の姿勢の背景に、EBM に忠実であろうとするテクニカルな理由が介在しているとするならば、その現状には一抹の危うさも覚える。

その一例は、CKD-MBD における骨代謝への軽視とも思えるほどの扱いである。

そもそも腎不全学の黎明期から、透析患者の代謝性骨障害は腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) と呼ばれ、注目され続けてきた³⁾。実際に、多くの透析患者が代謝性骨障害とそれに引き続く日常生活能力の低下に苛まされてきた。CKD-MBD の登場によって ROD の病名自体は消滅したわけだが、それはこれに相当した骨病態の問題が完全解決したことを意味するわけでもない（この問題は後に項を改めて詳述

する)。CKD-MBD の主要管理目標には「骨の健康状態の維持」すなわち「骨折の予防」が設定されるはずだと多くの臨床家は予想したことであろう。

ところが昨今は、CKD-MBD でも骨代謝管理に関しては踏み込んだ意見があまり聞かれない。推測されるその第一の理由は、骨折や日常生活能力をアウトカムとする臨床研究の立案や実行がきわめて難しいという、これもまたテクニカルな問題であろう。それどころか、ベッドサイドにおける骨代謝の評価法自体が未だに標準化できずにいるのだ。したがって骨代謝管理の方針決定に寄与しうる良質な evidence が入手できるはずもなく、EBM の理念に則ればこの問題にはコメントができないのも無理はない。もちろん、その問題にコメントできないということは、その問題が存在しないという意味では決してない。しかし、印象としてはそのように受け取られても仕方がないような傾向が年々強まっている。これは特に CKD-MBD の疾患概念が提唱されて以降に明確化してきた風潮である。

このように、EBM に忠実であろうとすればするほど（その姿勢自体は必ずしも批判すべきでもないと思うが）、「CKD-MBD は主に心血管系に影響を与える疾患だ」という理解へ臨床家／臨床研究家のコンセンサスは誘導されていくに違いない。

3 JSJT ガイドライン

平成 18 年、日本透析医学会は二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン（以下 JSJT ガイドラインと略）を発表した⁴⁾。その詳細については他誌に譲るとして、本稿ではこのガイドラインが成立した背景について概説する。

JSJT ガイドライン策定時、すでにガイドライン作成委員会のメンバーには CKD-MBD の疾患概念が浸透していた。したがってこのガイドラインは、その正式名称とは裏腹に、「二次性副甲状腺機能亢進症」ではなく「CKD-MBD」を明確な治療対象と認識している。ガイドラインの目指す目的として「生命予後の改善」を明確に打ち出したのもこのためである。血清 Ca/P 値、副甲状腺機能などの管理目標値も、すべて原則として生命予後の改善を目指して設定されたものである。この事実は JSJT ガイドラインを運用するにあたって是非とも強く認識しておいてもらいたい。

「EBM に則って CKD-MBD を治療標的とする」と

いう意味で、JSDT ガイドラインに最も近縁な臨床ガイドラインはその後に発表された KDIGO ガイドラインであろう⁵⁾。ただし、世界の最大公約数的必要最低ラインを確保することを目的とした KDIGO ガイドラインは、科学的厳密性を維持するために EBM の厳格な適用を旨としており、そのために実践性には欠けるという不可避の欠点を抱えている。KDIGO ガイドライン自身もこの欠点は自覚しており、ベッドサイドでの運用に当たっては各地域の独自の臨床ガイドライン（たとえば JSDT ガイドライン）と併用することを推奨している。これは裏返せば「JSDT ガイドラインは KDIGO ガイドラインとまったく同様な理念に基づいて作成されるべきではない」ということを意味する。

実際に JSDT ガイドラインにおける evidence の取り扱いは、KDIGO ガイドラインほど厳密ではない。厳密でないからこそ各管理目標に具体的な数値を指定できたのであり、そのためにユーザーにとっての使い勝手も遥かに優れているのである。数字ばかりではなく、「Ca/P 濃度の管理を副甲状腺機能の管理より優先させること」「内科治療はあくまでも軽度の副甲状腺機能亢進症を重篤化させないことを目的に指向されるべきであり、既に重篤化した副甲状腺機能亢進症に対しては原則として副甲状腺インターベンションを適用すること」など、このガイドラインによって示されたオリジナルの理念もまた、必ずしも良質な臨床研究によって完全にサポートされたものではない。しかしながら、そこを柔軟に解釈することによって初めて具体的な提言が可能になり、本邦における治療指針が標準化できたのである。

現実世界においては、evidence によって支持されていないからといって、それがすべて否定できるわけではない。背後に KDIGO ガイドラインが控えていればこそ、JSDT ガイドラインは今後も EBM に対しては柔軟な姿勢で臨み、むしろ具体的な提言をわかりやすく発信することに特化すべきであると考える。

4 CKD-MBD と骨折

さて、前項までは、CKD-MBD を形作る三要素のうち骨代謝異常への関心が薄れてきている理由として「EBM の弊害」の可能性を指摘してきた。しかし、本当にそれだけが理由であろうか？

平成 20 年、日本透析医学会統計調査委員会から衝

撃的なデータが発表された。平成 19 年中に新規発症した透析患者の大腿骨頸部骨折症例を検討すると、これに関連する因子は女性、高齢者など一般に骨粗鬆症の危険因子と認識されている項目ばかりであり、副甲状腺機能や血清 Ca/P 濃度は関連していなかった。ミネラル代謝関係では唯一高度の低 P 血症が骨折と関連していたが、これはあるいは低栄養状態の反映であるかもしれない。少なくとも JSDT ガイドラインが最も警告する高 P 状態では有意な骨折リスクの増加が観察されなかった⁶⁾。

先述のように、JSDT ガイドラインはあくまでも生命予後の改善を目指して作成されたものである。したがってその結果が骨折のリスクと関連しないことは別に驚くに値しない。しかし、それにしてもこの CKD-MBD を特徴づけるミネラル代謝の諸指標とのあまりの無関係ぶりはどのように解釈したら良いのであろうか？

この研究が大腿骨頸部骨折をアウトカムとしたことによってバイアスが生じた可能性はある。大腿骨頸部骨折は転倒等のイベントによって生じる例がほとんどであるため、骨強度よりも日常生活能力のほうが色濃く反映される可能性がある。その意味でアウトカムを脊椎骨変形に設定したほうが骨自体の脆弱性は評価しやすい。ただし、脊椎骨圧迫骨折をアウトカムとするデータは収集が難しく、おそらくその段階で多大なバイアスがかかるために良好な臨床データとはならないであろう。もっとも、このような骨折部位によるバイアスを考慮に含めても、「CKD-MBD の骨折への寄与は性差に比べて遥かに小さい」という結論は変わりそうにない。

本当にそうなのではないだろうか。確かに歴史的には強度の線維性骨炎患者や骨軟化症患者に骨折が多発していたのは事実である。しかし、少なくとも本邦では、今日そこまで酷い状態になるまで透析患者が放置されることはきわめて稀である。もちろん骨生検を施行してみれば、ほとんどの透析患者において健常者とは異なる骨代謝状況にあることは事実である。だからといって、それが実際の骨脆弱性に直結しているかどうかは甚だ疑わしい。もしかしたら、現状の不完全化と思われていた CKD-MBD 対策も、骨折予防の観点からすればすでに十分な合格点が与えられているのかもしれない。

それでも透析患者には骨折が多いではないかという反論もあろう。確かに、これらははっきりとしたevidenceは乏しいが、維持血液透析患者全体における骨折の発症リスクは健常者に比べて2~9倍高いと言われており、それはベッドサイドにおける感觸とも合致した数字であるように思われる。ところが、その透析患者を対象にした研究になると、骨折の発症とミネラル代謝・副甲状腺機能との関係については各臨床研究の結論がさっぱり一致をみないのだ^{6~8)}。もちろん、骨折をアウトカムにする臨床研究は難しいというテクニカルな問題も存在はするのだが、それにしても万の単位の患者数を集めて「有意差が有る」とか「有意差が無い」とか論争しているレベルの危険度が、目の前の一人の患者にどれほどの影響を与えるというのだろうか。

透析患者にはCKD-MBD以外の骨折促進因子が存在し、今日においてCKD-MBDはそれらに対して「あるのかわからない程度の微小な相加効果」を与えているだけなのかもしれない。コラーゲン架橋への分子修飾が骨強度に与える悪影響は、そのような透析患者一般に認められる骨脆弱性を説明する有力な仮説の一つである⁹⁾。

5 骨折と透析アミロイドーシス

先述の日本透析医学会統計調査委員会の報告は、透析患者におけるCKD-MBD以外の骨折促進因子について、新たに一つの有力な候補の存在を示唆させた。大腿骨頸部骨折の新規発症は、透析導入後20年まではあまり変化がないものの、この時期を超えると急激に増加し、特に30年を過ぎると著しい頻度を示す。このような変化を説明できる因子として、多くの臨床家は透析アミロイドーシスを推定するのではないだろうか¹⁰⁾。

アウトカムが大腿骨頸部骨折であるというのも一つのポイントである。透析アミロイドーシス患者は関節可動域が限定されるため運動能力が低下し、転倒事故を起こしやすい。しかも大腿骨頸部は透析アミロイドーシスに関連する骨嚢胞の好発部位である。この骨嚢胞が力学的なピンポイントの弱点となって、転倒事故が起きた際に受けたダメージから容易に骨折に至ると想定される。実際に、透析アミロイドーシスの罹患患者が大腿骨頸部骨折を発症して入院してしまうケース

はベッドサイドでもしばしば経験する。

平成19年の透析患者における新規発症大腿骨頸部骨折の調査は、そもそもCKD-MBDの影響を明らかにすることを念頭に置いて企画されたものであった。ところが、皮肉なことに、その結果はCKD-MBDの関与を証明できなかつただけでなく、CKD-MBD以外の因子の介在を強く示唆させるものになってしまったのである。

おわりに

CKD-MBDの概念が提唱されて以来、透析患者のミネラル代謝異常の焦点は心血管病変対策にばかり向けられ、骨への関心は薄れてきている。これがEBMに踊らされたテクニカルな問題であるのか、それとも今日のCKD-MBDは骨・関節障害の発症に対してあるのかわからない程度の微小な影響しか与えていないからであるのか、筆者には未だによくわからない。現状は「臨床家が何を目的に治療を行っているかが判然としない」という空恐ろしい状況にある。地道な臨床研究/基礎研究を重ねることによって、一日も早くこの危機から脱したいと願う。

文 献

- 1) Moe S, Drueke 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*, 69; 1945-1953, 2006.
- 2) London GM, Marchais SJ, Guérin AP, et al. : Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 14 : 525-531, 2005.
- 3) Kaye M : Recognition of osteodystrophy in chronic uremia. *Am J Med Sci*, 261; 182-187, 1971.
- 4) Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy : Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial*, 12; 514-525, 2008.
- 5) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*, 113(Suppl 1); S1-130, 2009.
- 6) Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. : Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 44(Suppl 2); 34-38, 2004.

- 7) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, 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) Coco M, Rush H : Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 36; 1115-1121, 2000.
- 9) 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.
- 10) Yamamoto S, Kazama JJ, Maruyama H. : Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious complication of osteoarticular disorder. *Clin Nephrol*, 70; 496-502, 2008.

参考 URL

- ‡ 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 2008 年末の慢性透析患者に関する基礎集計」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>