

透析骨症の成因と病態および血液生化学的診断

秋田組合総合病院 内科 三浦 義 昭

透析骨症は、長期透析患者のQOLを低下させる重大な合併症の一つであり、骨の代謝回転が亢進している二次性副甲状腺機能亢進症による骨病変のほかに、低回転型の骨病変として、石灰化障害のために類骨が過剰となる骨軟化症や、骨形成と骨回転が著しく低下して類骨が増加しない無形成骨症などがみられ、その病態は複雑である。

透析骨症の骨組織形態計測（図1）による病型分類

透析骨症は、基本的に次のような病型に分類される。

1) 二次性副甲状腺機能亢進症による骨病変 hyperparathyroid bone disease (HPT)

骨回転が亢進している副甲状腺ホルモン（PTH）過剰による骨病変であり、多核の破骨細胞が増加して骨梁を吸収し、不規則な吸収窩をつくる。また、骨芽細胞が増加して類骨を過剰に産生し、類骨が増加する。石灰化が行われたことを示すテトラサイクリン標識面は、不規則で、辺縁が不明瞭であるが、著しく増加しており、石灰化速度と骨形成速度が亢進している。一方、産生されたコラーゲン線維が蓄積して線維組織が増加し、骨梁の周囲に線維化が起こる。

この病型は、線維組織の増加、骨芽細胞および破骨細胞の増加、骨形成速度の亢進など、骨回転の亢進を示す骨形態計測所見により組織学的に分類され、線維組織量 $\geq 0.5\%$ のものを線維性骨炎（osteitis fibrosa；OF）としている。

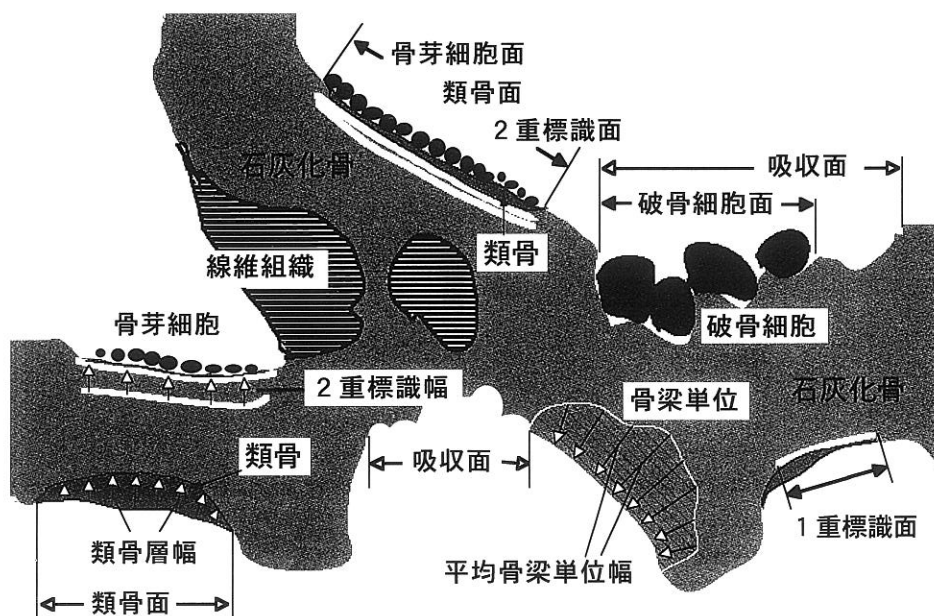


図1 骨組織形態計測

このとき、骨芽細胞による類骨の過剰産生に対して石灰化が相対的に遅延すると、類骨層が厚くなり類骨の量が著しく増加して、骨軟化症のような変化が混在する病変がみられる（混合型 mixed lesion）（図2）。この混合型と分類される病型は、骨軟化症と同様に類骨の著しい増加が特徴の一つであるが、骨芽細胞が増加して骨形成が亢進しており、本来の骨軟化症とは異なる病態である。すなわち、混合型とは、類骨が著しく増加した二次性副甲状腺機能亢進症による骨病変のことである。

2) 骨軟化症 osteomalacia (OM)

骨芽細胞により産生された類骨の石灰化障害のために、石灰化されない類骨が過剰に蓄積した状態。骨軟化症では、骨芽細胞の増加はなく、類骨の産生は亢進していないが、石灰化障害のために類骨の石灰化が相対的に遅延しており、類骨の形成速度よりも石灰化速度が遅いため、類骨層が厚くなり類骨の量が著しく増加するのが特徴である（図2）。石灰化速度が低下して石灰化ずれ時間（形成された類骨が石灰化を起こすまでの時間）が延長し、骨形成速度が低下している。線維性骨炎のような線維組織の増加はみられない。

この病型は、骨芽細胞および線維組織の増加がなく、石灰化ずれ時間の延長と類骨の著しい増加があり、骨形成速度が低下していることにより分類される。

透析患者の骨軟化症は、通常、高度のアルミニウム (Al) 蓄積に伴って発症し、大多数の例において、骨梁面（とくに類骨と石灰化骨の境界）に骨石灰化を阻害するAlの沈着が認められる。

類骨層幅（類骨の厚さ）＝ 相対的な石灰化速度の指標

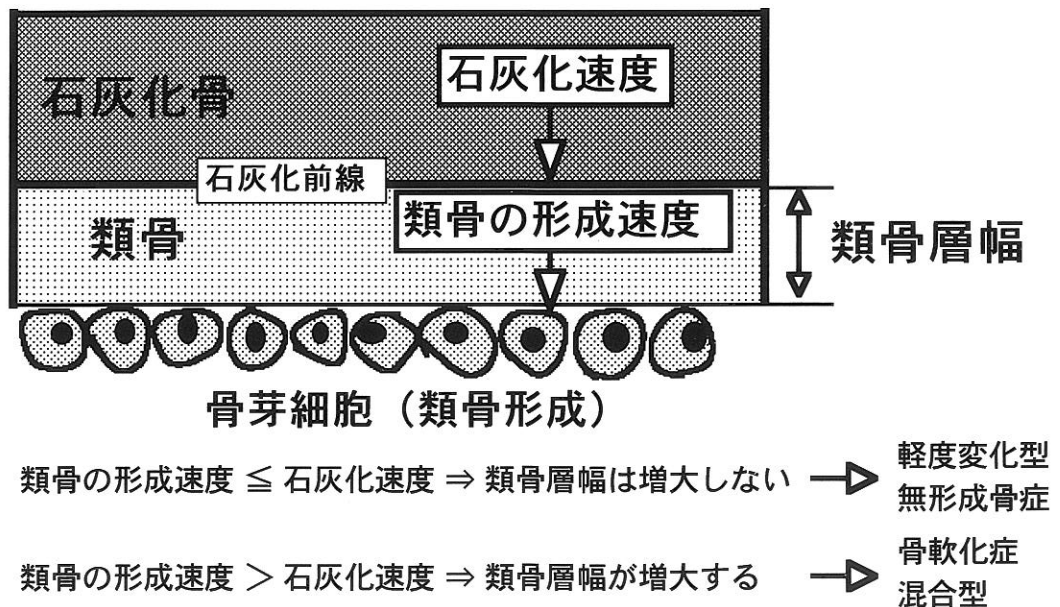


図2 類骨層幅（類骨の厚さ）の意義

3) 無形成骨症 aplastic (or adynamic) bone disease (ABD)

無形成骨症の特徴は、骨芽細胞の機能低下あるいは数の減少により、石灰化障害と同程度に類骨の産生も減少していて、骨形成が著しく低下していることである。無形成骨症では、類骨の形成速度が著しく低下しているため、石灰化速度が低下していても相対的には石灰化は遅延しないため、骨軟化症とは対照的に、類骨層が厚くなることはなく、類骨量も増加しない(図2)。

骨芽細胞も破骨細胞もほとんど認められず、骨回転が著しく低下しており、線維化はみられない。テトラサイクリンはほとんど標識されず、骨形成速度の著しい低下が見られる。骨吸収よりも骨形成の低下のほうが著しくて骨量の減少をきたすことがある。

この病型は、骨芽細胞の減少と骨形成速度の著しい低下があり、線維化がなく、類骨層幅および類骨量の増加がないことにより組織学的に分類される。

4) 軽度変化型 mild lesion (ML)

線維性骨炎のような線維組織の増加がなく(線維組織量 $<0.5\%$)、骨軟化症のような類骨の著しい増加もなく、無形成骨症のような骨芽細胞の減少と骨形成速度の低下もみられない。骨病変の比較的軽い病型である。

透析骨症の各病型の組織学的特徴

骨芽細胞面は、HPTでは著しく増加しており、一方、ABDでは著しく減少している。また、破骨細胞面も、HPTでは増加しており、ABDでは減少している。

類骨層幅および類骨量は、OMでは増加しており、HPTでも約半数例において増加しているが、MLおよびABDでは増加しない。

骨形成速度および石灰化速度は、HPTでは著しく亢進しており、一方、ABDおよびOMでは著しく低下している。

線維組織量は、HPTでは著しく増加しており、MLでは、18例中5例において少量($<0.5\%$)の線維組織を認めたが、OMとABDでは線維組織は認められない。また、骨梁面へのAl沈着(Al染色面)は、OMでは、著しく増加しているが、HPTでは少ない。

骨回転が正常のときの血清PTH濃度

血液透析患者において、骨代謝回転の組織学的パラメーターである骨芽細胞面、破骨細胞面、骨形成速度、補正石灰化速度および線維組織量は、血清PTH濃度と強い正の相関を示した(表1)。

回帰分析により求めた骨回転(骨芽細胞面、骨形成速度)が正常のときの血清 intact PTH濃度の範囲は $90\sim 220\text{pg/ml}$ (図3、4)であり、血清HS-PTHの範囲は $10\sim 20\text{ng/ml}$ 、血清C-PTHの範囲は $3\sim 6\text{ng/ml}$ であった。腎不全では、PTHに対する骨の反応性が低下するため、骨回転を正常に維持するためには軽度ないし中等度のPTH分泌亢進が必要である。

表1 骨組織形態計測パラメーターと血液生化学的マーカーの相関 (Spearmanの順位相関係数)

	対象	骨型ALP (EIA)	骨型ALP (lectin)	総ALP	BGP	Intact PTH	HS-PTH
骨芽細胞面	全例 (n=35)	0.915****	0.866****	0.716****	0.852****	0.894****	0.833****
	N/L (n=24)	0.783***	0.626**	0.174 NS	0.597**	0.716***	0.487*
破骨細胞面	全例 (n=35)	0.819****	0.800****	0.615***	0.821****	0.857****	0.744****
	N/L (n=24)	0.642**	0.574**	0.080 NS	0.625**	0.696***	0.362 NS
線維組織量	全例 (n=35)	0.839****	0.808****	0.710****	0.798****	0.833****	0.835****
骨形成速度	n=18	0.939***	0.921***	0.696**	0.881***	0.924***	0.937***
補正石灰化速度	n=18	0.920***	0.882***	0.695**	0.877***	0.852***	0.897***

N/L: 骨回転が正常あるいは低下している例

**** p<0.0001; *** p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; NS = not significant.

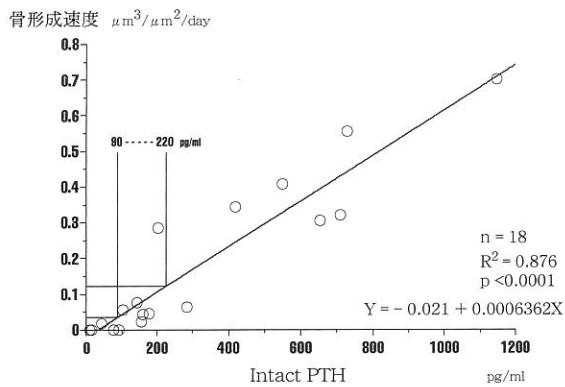


図3 血清 intact PTH 濃度と骨形成速度の相関

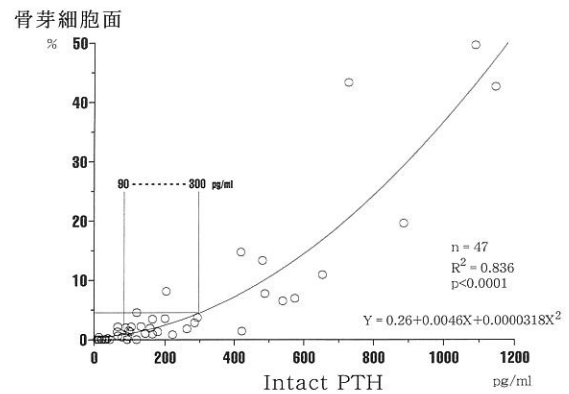


図4 血清 intact PTH 濃度と骨芽細胞面の相関

ABDの成因と病態

透析患者において、PTHの分泌が正常である場合は、相対的にはPTH欠乏の状態であり、骨形成と骨回転が低下してABDになる。骨梁面へのAl沈着の程度 (Al染色面) と石灰化速度および骨形成速度との間には負の相関が認められたが、Al沈着の程度とABDの発現頻度には関連はみられなかった (図5、6)。

ABDの基本的な成因は、骨梁面へのAl沈着ではなく、PTHの相対的な欠乏による骨芽細胞数の減少と骨形成速度の低下である。ABDでは、骨芽細胞の著しい減少により類骨の産生が低下しており、石灰化速度が低下していても相対的には石灰化は遅延せず、類骨量は増加しない。

また、ABDは高齢者に多く、50歳以上の患者においてABDの発現頻度が有意に高かった。In vitroで、骨芽細胞の機能が加齢とともに低下することが報告されており、加齢による骨芽細胞機能の低下もABDの成因の一つと考えられる。

補正石灰化速度

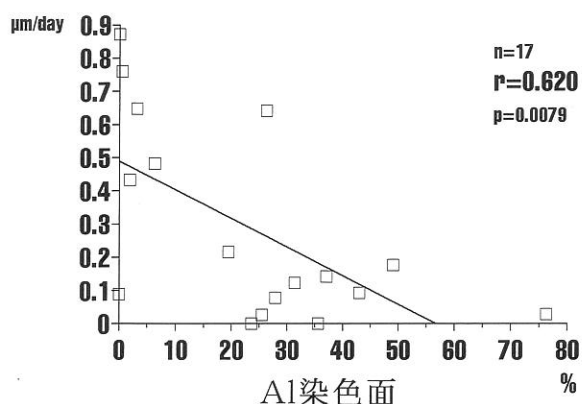


図5 骨梁面へのAl沈着 (Al染色面)と補正石灰化速度の関係

Intact PTH	≤ 65 pg/ml (n=11)		> 65 pg/ml (n=31)	
	< 25% (n=4)	≥ 25% (n=7)	< 25% (n=20)	≥ 25% (n=11)
Al 染色面				
Aplastic bone (n=13)	↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑	↑
Normal or High turnover (n=29)		↑	↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑

図6 血清 intact PTH 濃度および骨梁面へのAl沈着の程度 (Al染色面) と ABDの発現頻度

血清 intact PTH >65 pg/ml の場合には、Al沈着 (Al染色面) の程度にかかわらず、大多数が mild lesion あるいは hyperparathyroid bone disease である。一方、血清 intact PTH ≤65 pg/ml の場合には、Al沈着の程度にかかわらず、大多数が aplastic bone disease である。

OMの成因と病態

骨梁面へのAl沈着と石灰化速度 (図5) および骨形成速度との間には負の相関が認められ、OMでは、骨梁面へのAl沈着が高度であった。透析患者において、骨梁面へのAl沈着は類骨の石灰化を阻害し、OMの発症要因の一つと考えられる。OMでは、石灰化が障害されるため、類骨の産生が増加していなくても、石灰化が遅延して類骨層幅と類骨量が著しく増加する。

HPTの成因と病態

著しいPTHの分泌亢進 (血清 intact PTH濃度 >400pg/ml) に伴って、骨芽細胞と破骨細胞が増加し、骨形成速度の亢進と線維組織の増加が認められ、HPTが発現する (図3、4、7)。また、HPTでは、類骨の増加をみることがあり、骨芽細胞による類骨の産生亢進に対して石灰化が相対的に遅延するためと考えられる。

図8に、透析骨症の発生機序をまとめて示した。

線維組織量

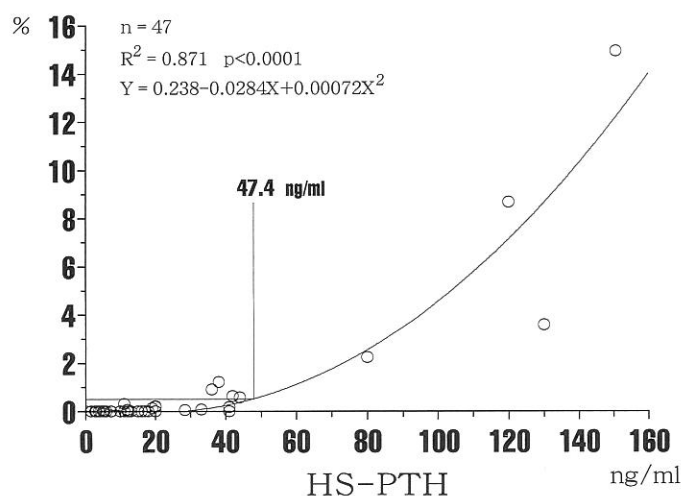


図7 血清 HS-PTH 濃度と線維組織量

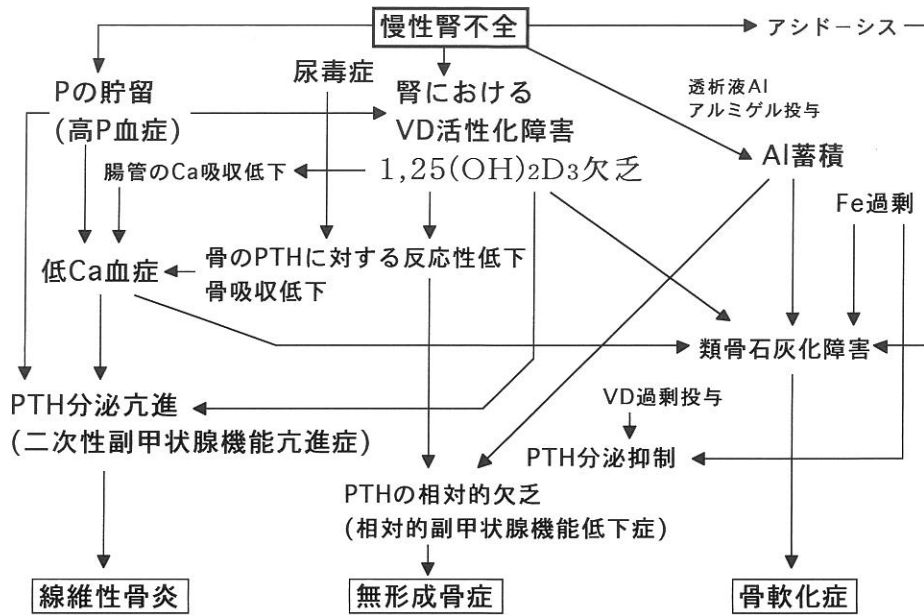


図8 透析骨症の発生機序

血液生化学検査による透析骨症の病型診断

血清PTH濃度 (intact PTH、HS-PTH、C-PTH)、骨型アルカリフォスファターゼ (ALP)、オステオカルシン (BGP) および酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP) は、骨代謝の組織学的パラメーターと正の相関を示し、これらは骨代謝回転の指標となる。

1) 血液生化学検査によるHPTの診断

EIA法による血清骨型ALPは、HPTでは正常上限(26.8U/L)以上に上昇しており、HPT以外の症例では正常上限以下であった。血清骨型ALP (EIA法) が正常上限以上に上昇していることにより、骨回転が亢進しているHPTを診断できる (感度100%、特異度100%) (図9)。また、レクチン沈殿法による骨型ALPが正常上限 (130 IU/L) 以上の12例中11例がHPTであった (感度100%、特異度96%)。さらに、血清BGPが60ng/ml以上の場合は、全例、HPTであった (感度73%、特異度100%)。

高度のHPTである線維性骨炎 (OF) の分類基準の一つである線維組織量0.5%のときの血清 intact PTH濃度は440pg/ml、HS-PTH濃度は47.4ng/ml (図7)、C-PTH濃度は13.4ng/mlであった。

血清 intact PTH濃度が400pg/ml以上、HS-PTHが35ng/ml以上、骨型ALP (EIA法) が正常上限 (26.8U/L) 以上、あるいはTRACPが正常上限 (18.7 IU/L) 以上のとき、感度100%、特異度92~95%でOFを診断できる。

血清骨型ALP (EIA)

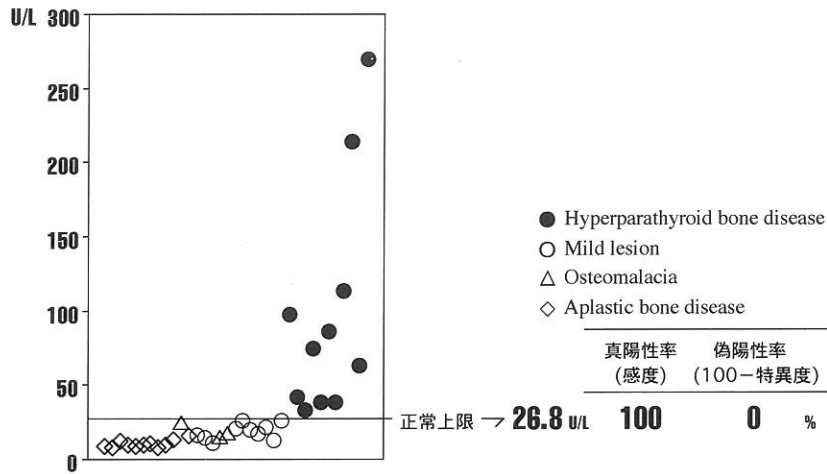


図9 血清骨型ALP (EIA) による hyperparathyroid bone disease の診断

2) 血液生化学検査によるABDの診断

血液透析患者において、血清骨型ALP (EIA法) は、骨の代謝回転をよく反映し、骨回転が比較的低い場合でも骨形成と骨吸収のマーカーとなる (表1、図10)。また、骨回転が比較的低い場合でも血清 intact PTH濃度と骨形成および骨吸収の組織学的パラメーターには比較的強い相関が認められる (表1、図11)。

血清骨型ALP (EIA法) が13.5U/L以下のとき、感度91%、特異度92%、Youden's index 0.83でABDを診断でき、11.0U/L未満では、全例、ABDであった (図12)。また、血清 intact PTH濃度が50pg/ml以下のとき、感度79%、特異度97%、Youden's index 0.76でABDであり、40pg/ml未満では、全例、ABDであった。血清 intact PTH濃度と血清骨型ALP (EIA法) により、骨形成と骨回転が低下しているABDの診断が可能である。

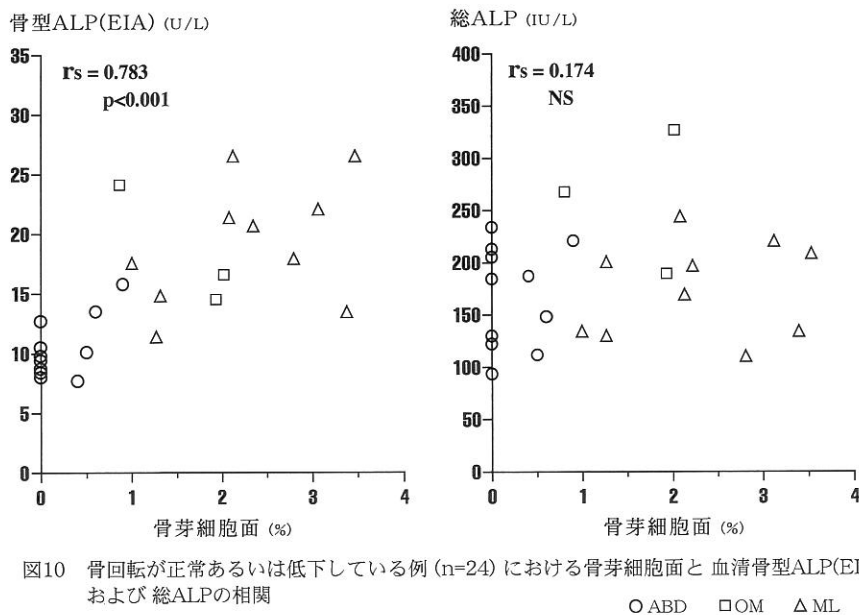


図10 骨回転が正常あるいは低下している例 (n=24) における骨芽細胞面と血清骨型ALP(EIA) および総ALPの相関

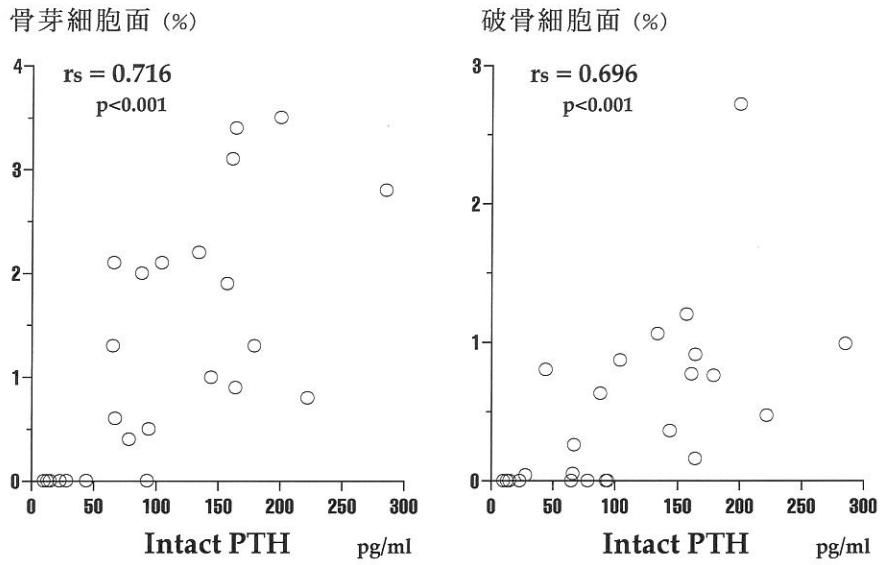


図11 骨回転が正常あるいは低下している例 (n=24) における血清 intact PTH 濃度と骨芽細胞面および破骨細胞面の相関

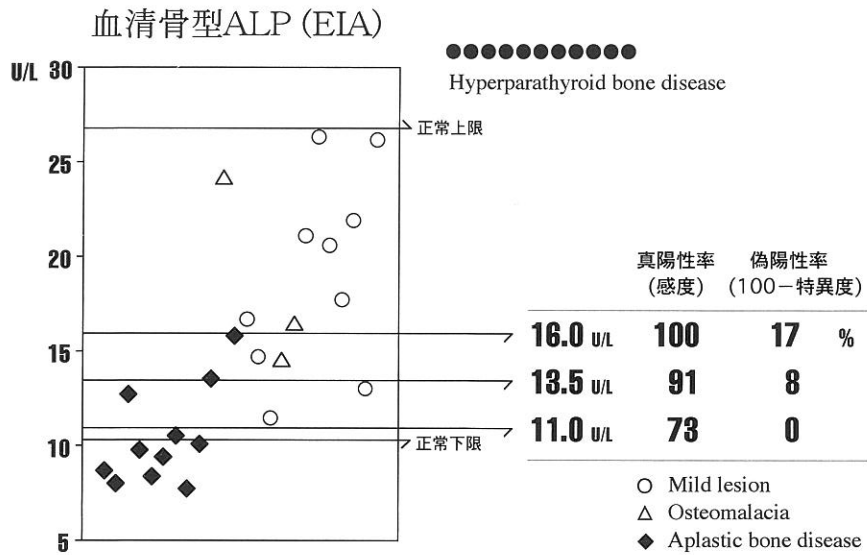


図12 血清骨型ALP (EIA) による aplastic bone disease の診断