



解説

慢性腎臓病患者における 骨粗鬆症とサルコペニア*

富田 公夫**

Key Words : osteoporosis, sarcopenia, chronic kidney disease, life expectancy, fracture risk

はじめに

慢性腎臓病では腎機能障害のごく初期からCa, Pの代謝異常が生じ, 十分な治療がなされなければ骨病変が生じる. 骨の脆弱性は骨折リスクであり, 高齢者においては生命予後の悪化と関連している. また, 慢性腎臓病患者では, 運動不足に加え, 慢性の炎症状態にあり栄養状態が不良の割合も高く, 筋力の低下が生じている. 筋力の低下は, 腎機能障害の進行因子であるとともに, 転倒・骨折リスクであり, 生命予後に関係している. 本稿では, 慢性腎臓病患者における骨粗鬆症とサルコペニアについてまとめた.

骨粗鬆症

1. 慢性腎臓病患者における骨粗鬆症の頻度と骨折リスク

慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)は糸球体濾過量(GFR ml/min/1.73 m²)の程度により, G1(GFR \geq 90 ml/min/1.73 m²)からG5(GFR $<$ 15 ml/min/1.73 m²)までに分類され, 骨代謝異常(mineral bone disorder; MBD)はステージが進行するにつれ増加する. CKDに伴う骨代謝異常は, CKD-MBDと表現され, Ca, P, 副甲状腺ホルモン, ビタミンD, などの代謝異常であり, 骨回転, 骨容積, 骨脆弱性, 血管や軟部組織への石灰化などもひき起こす. これらは骨折リスク, 生命予後に影響する. CKD患者では, 一般住民と比較し, 骨粗鬆症・骨折のリスクが高い¹⁾²⁾.

骨粗鬆症の頻度は, CKD G3~5で31.8%³⁾, また他の報告では, eGFR $<$ 60 ml/min/1.73 m²の人はeGFR $>$ 60 ml/min/1.73 m²の人に比較し2倍の頻度とされている⁴⁾. CKD G3~5では, 年齢, 人種差で調整しても, 骨折リスクに関連している. CKD G5で, 血液透析をしている患者は, 腹膜透析患者や腎臓移植を受けた患者より, 腰骨骨折の頻度が高い⁵⁾. 骨折は, 透析前, 透析中の患者ともに死亡率の増加に関連している⁶⁾⁷⁾.

2. CKDの骨病変の機序(図1)

腎機能の低下とともに, Pの貯留はごく早期から始まり, Pを排泄するために副甲状腺ホルモン, 線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor23; FGF23)の分泌が亢進する. 骨形成を行う骨芽細胞(osteoblast), 骨基質を分泌する骨細胞(osteocyte)の膜上に副甲状腺ホルモン受容体があり⁸⁾, 細胞内情報伝達系を介し, 骨吸収, 骨形成の両者に作用する. 副甲状腺ホルモンによる骨吸収は破骨細胞(osteoclast)によってなされる. 破骨細胞には副甲状腺ホルモン受容体が認められず, 間接的に生じると考えられている⁹⁾. その中心的な情報伝達系としては, osteoprotegerin(OPG), receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand(RANKL), receptor activator of nuclear factor-kappa B(RANK)系があげられている¹⁰⁾. 副甲状腺ホルモンは骨芽細胞・骨細胞に作用し, OPG, RANKLを調節する. RANKLは破骨細胞の受容体RANKに結合し, 分

* Osteoporosis and sarcopenia in patients with chronic kidney disease.

** Kimio TOMITA, M.D., Ph.D.: 東名厚木病院慢性腎臓病研究所(☎243-8571 神奈川県厚木市船子232); The Chronic Kidney Disease Research Center, Tomei Atsugi Hospital, Atsugi, Kanagawa 243-8571, JAPAN

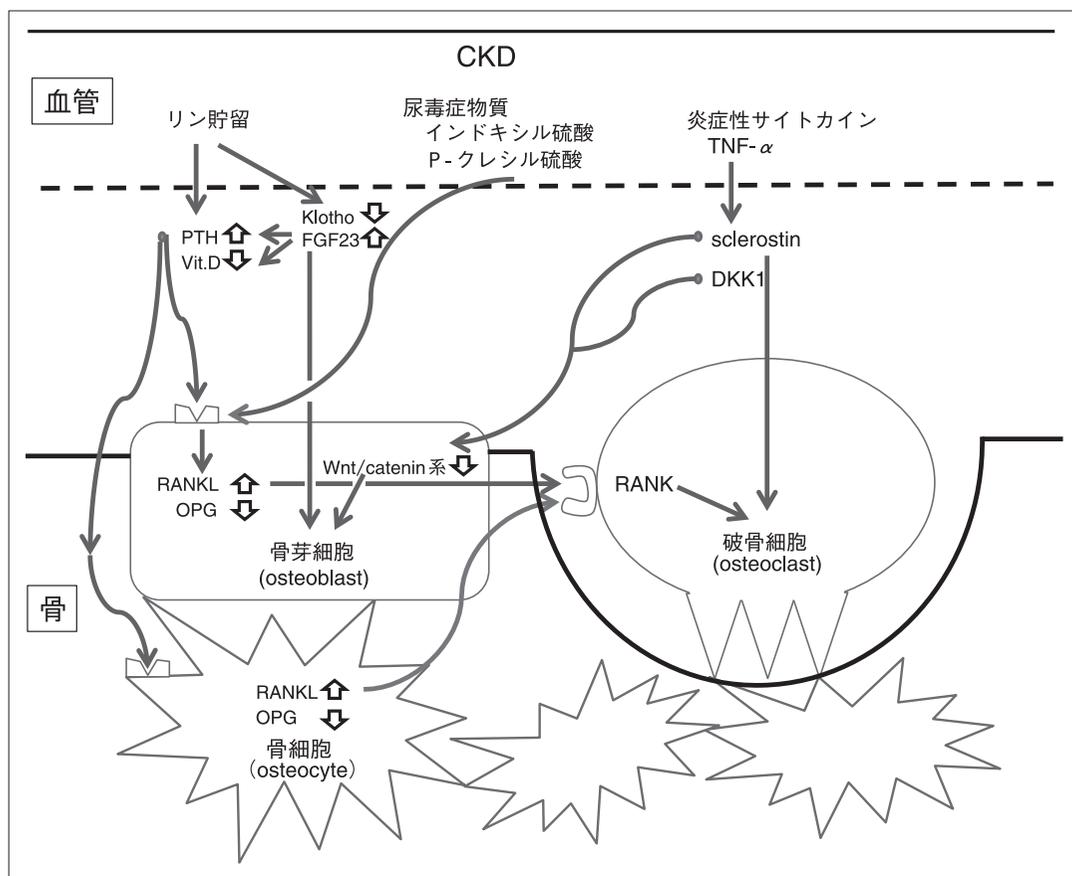


図1 CKDにおける骨病変の機序

FGF23 (fibroblast growth factor 23: 線維芽細胞増殖因子 23), OPG (osteoprotegerin), RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand), RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa B), DKK1 (dickkopf-related protein 1)

化を促し、破骨活動を起こす。OPGはRANKLに結合することにより、競合的な阻害作用を持つ。つまりRANKLとOPGの濃度比により破骨細胞の活性化が調節されている¹¹⁾¹²⁾。副甲状腺ホルモンを持続的に投与すると、RANKLが増加し、OPGが減少し、骨吸収が増加すると考えられる。一方、副甲状腺ホルモンを間欠的に投与すると骨芽細胞の分化を促進し¹³⁾、骨形成に向かう。

老化遺伝子として見つかったKlothoタンパクは、FGF23というP利尿ホルモンの受容体として機能する。CKDの早い時期にKlotho発現は低下し¹⁴⁾、KlothoがFGF23抵抗性を呈することにより、FGF23の分泌が刺激される¹⁵⁾。骨細胞にはKlotho、FGF23ともに発現しており、FGF23

が増加すると骨芽細胞の分化が抑制され、石灰化が抑制される。Klothoが低下しFGF23が増加すると、副甲状腺ホルモンが上昇し、ビタミンDが減少し、骨形成は減少する。

Wnt/ β -catenin系は骨形成に関与し、骨吸収を抑制する¹⁶⁾。sclerostinとdickkopf-related protein 1 (DKK1)がこの経路に作用し、sclerostinはlow-density lipoprotein receptor-related protein 5/6 (LRP5/6)、に結合しWnt/ β -catenin系をブロックし、骨形成を抑制する。また同時に破骨細胞を刺激する¹⁷⁾。炎症によりDKK1が増加し骨吸収に関与している可能性も考えられている。CKDでは慢性的の炎症状態にあると思われ、TNF- α や他の炎症性サイトカインも増加しており、TNF- α がsclerostinやDKK1を増加させるこ