

- ノックアウトによる血行障害
- 外傷性や過度の使用に伴う腱鞘炎
- 甲状腺機能低下症
- その他のア、ロイトーノスなど

### ■ 検査

鑑別に必要な検査

- 頸椎 X線 頸椎の変形の有無
- 手指 X線 手指末節骨臼融解と中指骨～基節骨の骨膜下吸収像の有無
- 透析効率の評価 Kt/V の低下の有無
- 身体観察 ノックアウトの状態
- 病歴聴取 職業や既往歴、手の使用状況
- 血液検査 Ca・P・intact PTH・fT3・fT4・TSH・高カノマクロフリン血症の有無

### ■ 治療

#### 1 保存的療法

- 目的 治療
- しひれの改善 ヒタ、ノ B<sub>12</sub> 内服
- 安静と疼痛予防 手関節固定器具
- 疼痛対策 手根管内ステロイド局所注入療法

#### 2 外科的療法

内視鏡的手根管開放術（関節鏡を用いて屈曲支帯を切離）

#### 3 手根管開放術の手術適応

神経伝導速度

患側の正中神経の運動神経伝導速度（MCV）の潜伏時が 46 msec 以上

正中神経と尺骨神経の潜伏時の差が 20 msec 以上

### ■ 教育とインフォームドコンセント

手根管症候群は、再発率が高い 手術後も適正な透析療法の継続が必要である

### ■ 症例

62歳 女性 透析歴 16年



CARPAL TUNNEL SYNDROME ( N.K., 62 Y.O.)

**■ 参考文献**

- 1) 下条文武 透析患者のアミロイト骨・関節症, 診断と治療社, pp 42-43 1998
- 2) 下条文武 透析患者のアミロイト骨・関節症, 診断と治療社, pp 15-18 1998

# 骨嚢胞

高橋直生 丸山弘樹 下条文武

新潟大学大学院 医学総合研究科 内部環境医学講座 (第2内科)

## [概論]

透析アミロイドーシスの症状の1つで、手根管症候群（CTS）を発症した症例の約70%に合併している  
好発部位は、手関節 上腕骨、大腿骨、肩関節である<sup>1)</sup>

### ■ 透析患者のポイント

10年以上の透析歴を持つ患者の骨 X線検査に、左右対称性の大小の嚢胞を認めた場合は、透析アミロイドーシスによる骨嚢胞の可能性が高い 定期的な手根・大腿骨の X線検査で経過を観察する必要がある

### ■ 臨床症状

骨嚢胞は、症状はほとんどない 嚢胞が巨大化し、病的骨折を生じると疼痛が生じる

### ■ 病態

透析アミロイド線維が滑膜へ沈着し、滑膜のアミロイド線維に向かい破骨細胞の形成が起こる その結果として、骨吸収は進行し、骨嚢胞が形成される しかし、通常の骨吸収に伴う骨形成は全く起こらず、一方的な骨吸収が進んだ状態である<sup>2)</sup>

### ■ 診断

確定診断は、嚢胞内部のアミロイド線維の証明である

画像診断は、骨 X線検査や超音波検査・CT・MRI など

- 骨 X線検査 関節包付着部の類円形透亮像が典型的所見である
- MRI T1強調で low intensity, T2強調で high intensity になり、初期の病巣の描出が可能である

### ■ 鑑別

- 変形性関節症に伴う骨嚢胞
- 血行障害による偽嚢胞
- 慢性関節リウマチの滑膜炎
- 骨軟骨腫瘍
- 悪性腫瘍の骨転移
- 多発性骨髄腫

### ■ 検査

鑑別に必要な検査

- 骨 X 線検査
  - 骨嚢胞周囲の関節や他関節の変形の有無
- 血液検査
  - RF・CRP
  - 高カノマクロフリン血症の有無
  - 骨型 ALP 上昇の有無
  - 腫瘍マーカーの検索（乳癌・前立腺癌・肺癌・肝癌など）

#### ■ 治療

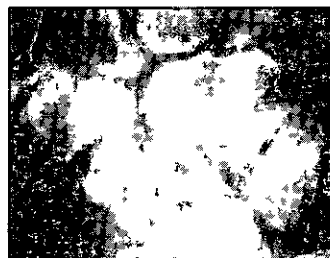
荷重関節で病的骨折を伴うような場合には，外科的治療の適応を検討する必要がある<sup>3)</sup>

#### ■ 教育とインフォームトコンセント

嚢胞自体は，非常にゆっくりとした進展様式をとる。強大化した嚢胞や病的骨折を来した場合は，外科的治療が必要である

#### ■ 症例

49歳 女性 透析歴 26年



#### ■ 参考文献

- 1) 下条文武 透析患者のアミロイド骨関節症，診断と治療社，pp 22-26 1998
- 2) Kazama JJ Maruyama H Gejyo F Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis-related amyloid osteopathy Am J Kidney Dis 38 (4 Suppl 1) S156 2001
- 3) 圓尾宗司，井上聖士，揚 鴻生 透析アミロイドーシスと骨関節障害，南江堂，pp 87-92 2002

# 弾発指（バネ指）

高橋直生 丸山弘樹 下条文武

新潟大学大学院 医学総合研究科 内部環境医学講座（第2内科）

## [概論]

弾発指は、長期透析患者で手根管症候群を発症している症例に合併し、その本態は、手指屈筋腱の滑膜のアミロイド沈着である

### ■ 透析患者のポイント

透析患者では、いずれの指にも生じる可能性があり、複数の指に生じることが多い

### ■ 臨床症状

手指関節の伸展不良から、伸展運動の途中にある位置で伸展が急に止まり、その後、抵抗がなくなり跳ねるように指が伸展する。中手関節の掌側の腱鞘部に有痛性の硬結を触れ、圧痛を認める<sup>1)</sup>

### ■ 病態

手指屈筋腱の滑膜にアミロイドが沈着し、腱鞘の肥厚が起これ、腱のスムーズな動きが障害される

### ■ 診断

症状と他覚的所見によってなされる

### ■ 鑑別

- 過度の使用に伴う腱鞘炎
- 更年期症状
- 慢性関節リウマチ

### ■ 検査

鑑別に必要な検査

- 病歴聴取 職業や手の使用状況
- 身体所見 手掌の観察、ハネ現象の確認
- 血液検査 RF・CRP

### ■ 治療

#### 1 保存的療法

疼痛対策 NSAID 内服・外用・腱鞘内ステロイド局所注入療法

#### 2 外科的療法

腱鞘縦切開術

**■ 教育とインフォームドコンセント**

アミロイトの沈着による弾発指（ハネ指）は，保存的治療では効果が不十分なことが多い したがって，日常生活動作に困難を生じた場合は，積極的に外科的治療を考慮する

**■ 参考文献**

- 1) 下条又武 透析患者のアミロイト骨・関節症，診断と治療社，pp 18 1998

# 破壊性脊椎関節症

高橋直生 丸山弘樹 下条文武

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 内部環境医学講座 (第2内科)

## [概論]

破壊性脊椎関節症 (DRA) は、長期透析患者に認められる特有の骨・関節合併症の1つである。1984年、Kuntzら<sup>1)</sup>により、長期透析患者の脊椎 X 線検査で椎間腔狭小化と骨破壊性像を認めるか、欠症所見に乏しく、加齢による変化では説明つかない病態として報告されたことに始まる

### ■ 透析患者のポイント

発症頻度は、全透析患者の約10%で、10年以上の透析歴を持つ透析患者では、その確率は13.4%に上昇する<sup>2)</sup>。透析開始後の経時的な X 線検査と MRI による観察が必須である

### ■ 臨床症状

- X 線検査所見の割には、症状が強くないものが多い
- 好発部位は、C5-6を中心とした下位頸椎である
- 椎骨の不安定性に伴う疼痛
- 障害部位に一致した神経根症状 (筋力低下, 知覚障害, 深部腱反射異常など)
- 脊髓自体の圧迫の場合, 麻痺・知覚障害・歩行障害
- 好発症状ではないが, 黄色靭帯へのアミロイド沈着による脊柱管狭窄症状も出現することもある

### ■ 病態

以前は、結晶沈着症 (偽痛風)、靭帯弛緩、2 次性副甲状腺機能亢進症などか原因と考えられていた。現在は、透析アミロイド線維の沈着が原因<sup>3)</sup>と考えられている。病態生理は手根管症候群と同様である (図1)。DSA の危険因子は、透析の長期化、導入年齢の高齢化と透析アミロイドーシスの危険因子に一致する

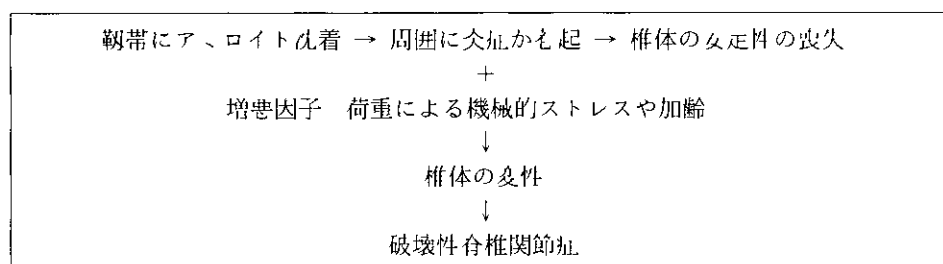


図1 破壊性脊椎関節症の病態

## ■ 診断

脊椎 X 線の特徴

- 棘が弱い脊椎間腔の狭小化
- 椎体のひらんや破壊
- 脊椎欠様の変化

MRI は、DSA の脊椎障害の評価に有用で、黄色靱帯の肥厚や脊髓の圧迫像が明瞭に描出可能である（T1、T2 両強調とも low intensity） 骨病変に関しては、CT も有用であり、特に環軸椎の病変の診断には必要である

## ■ 鑑別

以下の類似の X 線所見を示す脊椎欠を除外する必要がある

- 慢性関節リウマチ
- 化膿性脊椎欠
- 結核性脊椎欠
- 変形性脊椎症
- 脊椎腫瘍

## ■ 検査

画像検査上の鑑別ポイント

### 1 慢性関節リウマチ

椎体の骨硬化はなく、多関節に及ぶ RF が陽性であり、手・指関節の骨変形または、骨破壊を伴っている

### 2 化膿性脊椎欠

椎体に骨嚢胞像を認める事は少なく、好発は腰椎 血液検査で、著しい炎症所見あり MRI の T2 強調で high intensity である

### 3 結核性脊椎欠

椎体の骨硬化はなく、膿瘍形成を認める事が多い

### 4 変形性脊椎症

骨ひらんを伴う事は少なく、棘がより明瞭になる

### 5 脊椎腫瘍

椎間腔の狭小化は伴わず、椎弓根の不鮮明化、または、消失像が特徴的である

## ■ 治療<sup>1)</sup>

### 1 神経症状かない場合

頸椎カラーの装着などの保存的療法

### 2 神経症状（疼痛や脊髓圧迫症状）を有する場合

外科的手術

### 1) 1)

長期透析患者の場合、腎性骨質栄養不良も併発している事が多く骨自体がもろい移植骨も生着しにくく、インフラントした全届の転位も起こりやすい したかつて、個々の病変に応じた、手術術式を選択が必要である



**■ 教育とインフォームドコンセント**

患者に頸部を過剰に伸展・屈曲させるような姿勢をとらないように指導する。発症した DSA は、移植を行っても症状は進行するため、神経障害が不可逆になる前に外科的治療を行う<sup>9)</sup>

**■ 症例**

59歳 男性 透析歴14年

**■ 参考文献**

- 1) Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Druke T, Treves R, Dyll A. Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. *Arthritis Rheum* 27(4): 369-1984
- 2) Maruyama H, Gejyo F, Arakawa M. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients. *Nephron* 61(1): 37-1992
- 3) 下条文武. 透析患者のアミロイド. 関節症, 診断と治療社, pp 26-27. 1998
- 4) 圓尾示司, 月山聖子, 揚 鴻生. 透析アミロイドと目・関節障害, 南江堂, pp 55-77. 2002
- 5) 丸山弘樹, 友毛 謙, 下条文武. 194 破壊性脊椎関節症. 腎と透析, 49 (増刊号) 734-2000

# 腎性骨異栄養症

秋澤忠男

和歌山県立医科大学 血液浄化センター

## [概念]

腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy ROD) は腎不全とその治療に起因する代謝性骨疾患を総称する概念である。本症は一般に骨組織学的に線維性骨炎 (osteitis fibrosa OF), 骨軟化症 (osteomalasia OM), 両者の混在した混合性腎性骨病変 (mixed uremic osteodystrophy Mixed), 無形成骨 (adynamic あるいは aplastic bone AB) の4つに大別され, 骨病変をほとんど認めない軽度変化群 (mild change) を加えて5群に分類される。

### ■ 分類

#### 1 線維性骨炎

破骨細胞数, 破骨細胞活性の増加から骨吸収が亢進し, 骨髄に線維化をもたらす一方, 骨芽細胞数や骨芽細胞活性も増加し, 骨回転の亢進する高代謝回転型骨病変を呈する。同時に, 骨形成を上回る骨吸収と骨髄の線維化から骨量は減少する。骨形成速度は増加し, 骨の石灰化障害は軽度にとどまる。主病因は副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌過剰 (2次性副甲状腺機能亢進症 2HPT) である。

#### 2 骨軟化症

破骨細胞数・活性は低下し, 線維組織も増加しない一方, 形成された類骨が石灰化されずに増加し, 類骨の石灰化障害から骨量が減少する。低回転骨を呈し, 骨形成速度は遅延する。本症は活性型ビタミンDの欠乏, ないし微量金属 (とくにAl) の骨内蓄積が原因となる。

#### 3 無形成骨

破骨細胞, 骨芽細胞の両者とも細胞数・活性が低下し, 骨吸収・骨形成ともに著明に減少した病態である。線維組織, 類骨ともにほとんどみられず, 骨回転は著減する。正常な骨代謝に必要な量のPTHが分泌されない, PTHの分泌不全 (副甲状腺機能低下症) が主因である。

### ■ 病態生理

#### 1 2次性副甲状腺機能亢進症

##### (1) 臨床症状

線維性骨炎の症状としては (表1), 骨痛, 骨変形, 骨折が代表的で, 微細な骨折の結果, 胸郭の変形や身長短縮をきたすこともある。またPTHの分泌過

剰は単に線維性骨炎をもたらすだけでなく、PTH の持つ広範な尿毒素様作用から表 1 に示した様々な症状をもたらすことになる

表 1 腎性骨異栄養症の分類と原因

	組織所見	臨床症状	検査所見
I 線維性骨炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 高回転骨</li> <li>● 骨髄線維化</li> <li>● 骨形成亢進</li> <li>● 骨吸収促進</li> <li>● 骨形成率増加</li> <li>● 石灰化障害軽度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 骨折</li> <li>● 骨・関節痛</li> <li>● 胸郭変形</li> <li>● 身長短縮</li> <li>● そう痒感</li> <li>● 筋力低下</li> <li>● Calciphylaxis</li> <li>● 腱断裂</li> <li>● 心筋症</li> <li>● 貧血</li> <li>● 神経障害</li> <li>● 脂質代謝異常</li> <li>● 免疫不全</li> <li>● 性機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● rugger-jersey 像</li> <li>● Brown 腫瘍</li> <li>● 異所性石灰化</li> <li>● 骨膜下骨吸収</li> <li>● 骨膜下骨新生</li> <li>● PTH 上昇</li> <li>● b-Alp などの骨代謝マーカー上昇</li> <li>● 骨ノッククラフティの頭蓋への取り込み亢進</li> <li>● 副甲状腺腫大</li> </ul>
II 骨軟化症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 低回転骨</li> <li>● 類骨の増</li> <li>● 高度の骨石灰化障害</li> <li>● 骨吸収低下</li> <li>● 骨形成速度減少</li> <li>● Al 染色陽性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 骨折</li> <li>● 骨痛</li> <li>● 筋肉痛</li> <li>● 偽骨折</li> <li>● 骨変形</li> <li>● 脳症</li> <li>● rHuEPO 抵抗性貧血</li> <li>● tumoral calcinosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Looser's zone</li> <li>● PTH 低下</li> <li>● TRACP 減少</li> <li>● 血清 Al 増加</li> <li>● DFO テスト陽性</li> <li>● 異所性石灰化</li> </ul>
III 混合型腎性骨病	I II の所見を併せもつ		<ul style="list-style-type: none"> <li>● PTH 増加</li> <li>● 血清 Al 増加</li> <li>● DFO テスト陽性</li> </ul>
IV 無形成骨	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 低回転骨</li> <li>● 骨形成・骨吸収著減</li> <li>● 骨形成速度著減</li> <li>● 類骨なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 骨 関節痛</li> <li>● 椎体圧迫骨折</li> <li>● 無症状も多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PTH 低下</li> <li>● 骨代謝マーカー著減</li> <li>● 異所性石灰化</li> </ul>

Al アル、ニウム

rHuEPO 遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン

b-Alp 骨型アルカリフォスファターゼ

TRACP 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ

## (2) 副甲状腺病理組織

2 HPT の進行に伴い、副甲状腺細胞は増殖、肥大する。腫大する副甲状腺は病理学的に、細胞かひまん性に増殖するひまん性過形成 (diffuse hyperplasia) と、細胞か結節を形成して増殖する結節性過形成 (nodular hyperplasia) に分類され、結節性過形成かより進行した 2 HPT を表わす病理所見とされる

## (3) 原因

2 HPT の原因は多岐にわたる (表 2) 古典的には腎臓からの排泄障害に起因する P の血中蓄積と腎不全に伴うヒタミン D の活性化障害による低 Ca 血症か

主因とされた。しかしその後の研究の進歩で、それ以外の多くの要因が 2HPT の発症と進展に影響を及ぼしていることが明らかにされている。

表 2 二次性副甲状腺機能亢進症の病因

- 
- 1 P 貯留
    - 血清 Ca の低下
    - ヒタ、ノ D 活性化障害
    - 副甲状腺に対する直接作用
  - 2 活性型ヒタ、ノ D の欠乏
    - 血清 Ca の低下
    - ヒタ、ノ D 受容体減少
    - 直接的 PTH 産生・分泌抑制刺激の低下
    - 副甲状腺増殖抑制刺激の低下
  - 3 ヒタミノ D 受容体, post 受容体の異常
    - 数の減少
    - 受容体機能の異常
    - response element との結合阻害
  - 4 Ca 受容体の異常
    - 受容体数の減少
    - Ca-PTHrP クモイト曲線の右・上方偏位
  - 5 骨の PTH に対する反応性低下
  - 6 副甲状腺細胞の somatic mutation
  - 7 副甲状腺細胞 apoptosis の抑制?
  - 8 遺伝的背景
    - ヒタミノ D 受容体
    - Ca 受容体
    - PTH 受容体
- などの遺伝子多型
- 

●P の直接作用

P の蓄積は血清 Ca の低下とヒタミノ D<sub>1α</sub> 水酸化酵素活性の抑制を介して PTH 分泌を促進すること知られていた。さらに、近中高 P 血症が直接的に PTH 濃度を増加させることが明らかにされた。

●ヒタミノ D 受容体の減少

腎不全に伴いヒタミノ D 受容体 (VDR) の減少することは副甲状腺のみならず、腎臓など他の臓器にも知られている。VDR が減少すると活性型ヒタミノ D の作用は十分伝達されず、ヒタミノ D 抵抗性の原因となる。副甲状腺細胞の増殖は高 Ca 血症とともに活性型ヒタミノ D によっても抑制されるか、VDR が減少するとこの増殖抑制刺激の効果も不十分となる。腎不全のこく初期から VDR の減少は認められ、2HPT の進行に伴い VDR 数もさらに減少する。VDR の減少は高濃度の活性型ヒタミノ D で是正され、VDR は増加するとされる。したがって、薬理的濃度となるよう活性型ヒタミノ D を大量投与する治療法 (活性型ヒタミノ D パルス療法) には、ヒタミノ D 抵抗性を改善する効果が期待できる。また、VDR の遺伝子多型が 2HPT の発症の先天的規定因子となっている可能性も指摘されている。

●ヒタミノ D 受容体情報伝達の障害

VDR の情報は VD response element に伝達され、活性型ヒタ、ノ D の作用が発揮される。しかし蓄積した尿毒症物質がこの伝達を阻害し、ヒタミノ D 抵抗性をもたらす機序が報告されている。

- Ca 受容体の減少

副甲状腺細胞は血清 Ca 濃度を検知し、高 Ca 血症では PTH の産生・分泌は抑制される。この血清 Ca 濃度を感知する受容体は calcium sensing receptor (CaR) であり、2HPT では CaR が減少し、減少の程度は結節性過形成とひまん性過形成に比してより高度と報告されている。

- その他の遺伝子異常

遺伝子多型としては、先の VDR に加えて、PTH/PTHrP 受容体、CaR 受容体などの多型の影響が想定されている。また、ひまん性過形成と結節性過形成を早める副甲状腺細胞を比較すると、前者は polyclonal な増殖を呈するのに対し、後者は monoclonal な増殖を示すことから、この過程で癌抑制遺伝子欠失などの遺伝子異常の関与も疑われている。

## 2 骨軟化症

### (1) 臨床症状

骨痛、骨折、弓変形その他、筋肉痛、筋力低下などを認めることがある。小児では成長障害をきたし、Al 蓄積に起因する場合は脳症（透析脳症）、 $\alpha$ -HuEPO 抵抗性貧血などを合併する場合がある。

### (2) 原因

活性型ヒタミノ D の欠乏に起因する低 Ca 血症が基本的病因となる（表 1）、骨端線の閉していない小児を除きこれのみで本症を発症するのはきわめて稀である。多くは Al や鉄などの微量金属の石灰化前線への蓄積に起因する骨石灰化障害が主因となる。またこれら微量金属には副甲状腺に作用して PTH 分泌を抑制する作用も知られており、これも低回転胃の原因となる。

## 3 無形成胃

### (1) 症状

胃塩量は比較的保たれているが、胃の代謝回転が著しく遅延することから、胃質の劣化、微小骨折の修復遅延などが生じ、結果的に椎体の圧迫骨折が増加すると報告されている。また腸管吸収された Ca が胃に取り込まれず、高 Ca 血症から PTH 分泌がさらに抑制され骨代謝が低下する一方、血中に溶解できない Ca が異所性石灰化を形成し、血管壁の石灰化から動脈硬化の進展を促進する可能性などが懸念されている。

### (2) 原因

腎不全患者の胃は PTH に対し抵抗性を持ち、胃の正常な代謝回転には健常者の 3 倍以上高い PTH を要することから基本的病因となる。本病態下では、たとえ PTH が正常より高値であっても骨の代謝は正常以下に抑制され、無形成胃を呈することになる。このような状態は相対的副甲状腺機能低下症と呼称されている。無形成胃は ROD 中最も高い頻度を示すか、このように本症が近年増加した原因

についてのコンセンサスは得られていない

腎不全患者の骨がPTHに抵抗性を持つ原因については、骨のPTH受容体数の減少か一部で報告されているものの、一致した見解ではない。最近注目されているのか、PTHの骨芽細胞への作用を仲介するODF (osteoclast differentiating factor) の作用を阻害するOCIF (osteoclastogenesis inhibitory factor) で、本因子はosteoprotegerin (OPG) とも呼ばれる低分子蛋白である。腎不全では血中のOPG/OCIFが増加し、PTHの骨芽細胞への作用が抑制される結果、PTHに対する骨の抵抗性が生ずる可能性が指摘されている。一方、腎不全で蓄積するPTHのfragmentにも病因としての作用が推測されている。腎不全では1,84-PTHのfragmentである7,84-PTHが血中へ蓄積する。現在用いられているintact-PTH (1,84-PTH) assay法は7,84-PTHを含めて測定するため、実際のintact-PTHは測定値より低く、現状ではPTHを過大評価している可能性がある。さらに、7,84-PTHは1,84-intact PTHの作用を抑制するため、7,84-PTHの存在が、PTHに対する骨の抵抗性の原因にもなるという

## ■ 診断

RODの確定診断は骨生検による骨の病理組織学的検討、とくに形態計測による診断による。しかし骨生検は侵襲的検査で、日常行われる臨床検査法とは言い難い。そこで、臨床症状の他、X線などの画像診断や、種々の骨代謝マーカーが補助診断に用いられる(表1)

### 1 2次性副甲状腺機能亢進症と線維性胃炎

骨X線像では、椎体のrugger-jersey像、頭蓋骨のsalt and pepper像、長管骨末端のBrown腫瘍などの代表的所見に加えて、手指骨の骨膜下吸収像、恥骨の骨膜下骨新生像などが認められる。また、異所性石灰化もしばしば観察される。骨シンチ像では、全般に骨への集積が増すか、とくに頭部・顎部を中心に取り込みが増加し、病的骨折部位の取り込みも亢進する。2HPTに特徴的な画像診断は副甲状腺の腫大で、CT、シンチ、超音波所見などで副甲状腺の腫大と局在が診断される。骨塩量は測定部位、測定方法で異なるが、異所性石灰化の影響を受けない部位では、年齢に比し、低下するのか一般的である。PTHはいずれの測定法でも高値を示し、骨代謝マーカーも、骨形成(骨型ALP、オステオカルシンなど)、骨吸収マーカー(酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ TRACPなど)の両者かともに著増する。

### 2 骨軟化症

骨X線像では病的骨折、とくに骨折部位の随伴する石灰化からlooser's zone(偽骨折)を認めることがある。くる病では骨端部軟骨の化骨障害がみられる。異所性石灰化も高頻度に出現する。骨シンチ像では骨よりも軟部組織への集積が増し、その中で骨折部位には取り込みが増加する。骨形成、骨吸収マーカーとも一般に低値を示すか、後述する無形成骨ほどには低下しない。Al骨症の診断は骨生検によるが、実際には困難であるため、血清Al濃度を測定するか、deferoxamine mesilate (DFO)を投与し、血清Alの上昇( $\Delta$ Al)から蓄積を推定する(DFOテスト)。血清Alについては、50~60 $\mu$ g/Lを越えていると高度のAl蓄積が疑われる。

との報告がある。DFOテストかAl蓄積の診断にはより信頼性が高く、 $\Delta\text{Al}$  100~150  $\mu\text{g/L}$ 以上で蓄積ありと判定する場合が多いか、より厳密には50  $\mu\text{g/L}$ の $\Delta\text{Al}$ でAl蓄積を疑うべきとの見解もある

### 3 無形成胃

胃X線像としては、椎体の肝辺胃折や変形、異所性石灰化が特徴となる。骨塩量は比較的保たれ、異所性石灰化部位を含んで測定すると高値を呈することもある。胃ノクチクラフィでは骨への取り込みは著減する。intact-PTHは腎不全にもかかわらず正常域ないしは正常域の3倍以内に保たれることか多く、胃代謝マーカーは、胃形成、胃吸収ともきわめて低値をとる。一部の症例ではAl蓄積を伴うこともある。

## ■ 治療

### 1 線維性胃炎

線維性骨炎の予防と治療には2HPTの防止か不可欠である。2HPTの治療法をその病因にしたかい解説する。

#### (1) 高P血症の是正

高P血症に対しては、透析患者では十分な透析によりPの除去量を増し、透析では除去不十分な部分をP吸着薬で治療する戦略か長年とられてきた。透析によるPの除去量は1回約1000 mgにすぎない一方、経口摂取されるPを1000 mg/日以下に長期間維持するのは困難で、残りはP吸着薬により腸管から排泄する必要かあったからである。しかし効果的なP吸着薬として用いられていたAl製剤か1992年にその蓄積性から禁忌となったことから、高P血症の治療はきわめて難しくなった。Al製剤の代わりにP吸着薬として用いられた炭酸カルノウムを代表とするCa製剤は、P吸着力かAlより弱く、そのため大量投与か必要で、大量投与時にはCaか腸管吸収され、高Ca血症からPをコントロールするのに十分な量を投与できなくなった。一般に血清Pの管理目標は血液透析患者で透析前6 mg/dL、その他の腎不全患者で4 mg/dLとされるか、Ca製剤を用いてこの基準を達成することかできず、やむを得ずP制限の目的で蛋白摂取を制限する透析患者も認められた。

そうした中、新たに高P血症に対する新しいP吸着薬として夫用化されたのかsevelamerである。本剤はザリカチオンザリマーで、カチオン電位を利用してアニオンであるリン酸イオンを吸着し、便中に排泄する作用を持つ。本剤自体の腸管吸収は認められず、臨床試験では、Ca製剤のように血清Ca上昇作用を示さずに用量依存性のP下降作用かみられ、Pと同時に、PTHも減少した。副作用は胃腸障害などの消化器症状か約1/4の症例に報告されているか、重篤なものはみられなかったという。さらに興味深いのは、胆汁酸の吸着作用からLDLコレステロールの低下やHDLコレステロールの上昇か認められ、腎不全患者の脂質代謝障害への効果も期待されている。本剤は我が国でも2003年に発売予定である。

#### (2) 活性型ビタミンDの補充

腎不全で欠乏する活性型ビタミンDについては1981年からalfacalcidolの市販が始まり、ついでcalcitriolが発売され、経口投与による活性型ビタミンDの補充が可能となった。しかし、ビタミンDの血中濃度を正常域まで高めようとすると高Ca血症が生じ、Ca製剤がP吸収薬として用いられるようになったこと併せ、高Ca血症のため投与量はきわめて限定された。このような活性型ビタミンD剤の連日経口投与の限界に対して、大量に間歇的に静注あるいは経口投与する活性型ビタミンDパルス療法が試みられた。本療法は一過性に薬理学的高濃度のビタミンDを副甲状腺細胞に作用させ、細胞増殖を抑制する一方、副甲状腺細胞で減少したVDRを増加させ、活性型ビタミンDの効果を向上させる作用を持つ。間歇投与としたのは、高い血中濃度の持続時間を短時間にとり、高Ca血症の悪化を防止するためである。しかしこうした工夫によっても、高Ca血症から十分な量の活性型ビタミンDを投与できず、結果的にPTHの抑制が困難な症例が多数認められた。そこで、副甲状腺細胞に対する作用が強く、腸管からのCa吸収促進作用の弱い、PTH抑制と血清Ca上昇を分離した活性型ビタミンDアナログが開発された。

我が国では、注射薬のmaxacalcitolが開用化され、用量依存性の強力なPTH低下作用と、やはり用量依存性の血清Ca増加作用が認められた。本剤は投与量をPTHと血清Ca濃度に応じて調節することで、長期的にPTHの抑制と血清Caを管理することが可能である。経口薬であるfacalcitriol (F6-1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)も、PTH抑制効果に比して血清Ca上昇作用の軽度のビタミンD誘導体として発売されている。

このように新しい活性型ビタミンD製剤が2HPTの治療薬として登場したか、血清Caの上昇なしにPTHの抑制を達成し得た薬剤は無く、いずれの薬剤を使用するにせよ、定期的な高Ca血症、PTH過剰抑制への監視と用量の調節は不可欠である。

### (3) 経皮的副甲状腺インターフェロノール

副甲状腺に直接的に薬剤を注入し、2HPTの治療をはかる方法で、従来からエタノールの注入(percutaneous ethanol injection therapy: PEIT)が行われてきた。PEITではトフラールエコー下で血流を確認しつつ腫大した副甲状腺に注入を繰り返すと、副甲状腺細胞の壊死からPTHは下降し、その後ビタミンDパルス療法を併用して再発を防止する。本法は副作用として反回神経麻痺をきたすおそれがあるため、熟達した術者と、解像力の高い超音波診断装置が必要とされる。

### (4) 副甲状腺全摘と自家移植術

PTxはあらゆる保存的治療に抵抗して進展した2HPTの最終的治療手段で、適応基準が定められている。PTxとして一部で副甲状腺全摘術も行われるが、多くは全摘後、一部を自家移植する。移植部位は非ノット側前腕筋肉内か一般的で、上腕、胸鎖乳突筋などか選択される場合もある。移植腺は、細胞増殖の軽度なひまん性過形成部位を細切して移植する。PTxの副作用としては反回神経



麻痺があり、また全身麻酔を要するため、全身状態の悪化した患者では施行できない場合もある

#### (5) 治療目標と併用療法

2IPT の治療目標は PTH を抑制することにあるが、腎不全の骨は PTH に抵抗性を持つことから、PTH を下げすぎると無形成骨に陥る危険がある。とくに活性型ヒタ、ノ D パルス療法時には、calcitriol 自体に骨回転を抑制する作用があり、低回転骨をきたしやすいとされる。そこで、一般には骨型 ALP などの骨代謝マーカーを参考に intact-PTH を 200 pg/mL 前後を目標とした諸治療が行われる。

### 2 骨軟化症

小児の腎不全患者では活性型ヒタ、ノ D を投与する。Al や鉄などの微量金属蓄積患者では、透析液水処理や Al 含有製剤など併用療法の見直しから供給源を断ち、DFO テストで蓄積を診断する。

### 3 無形成骨

腎不全における骨の PTH に対する抵抗性を是正することか根本的な治療となるが、その詳細な機序は未だ十分には解明されていない。そこで、当面の治療は対症療法となる。

#### (1) 併用療法の見直し

Ca 製剤や活性型ヒタ、ノ D 製剤の併用が原因となる可能性があることから、これら併用療法の見直しを試みられている。ヒタ、ノ D の併用を中止して 6 ヶ月間観察しても、intact-PTH 100 pg/mL 以上に増加したのは 1/3 に過ぎず、増加の程度も無形成骨を脱するには不十分なレベルにとどまったという否定的な報告がある一方、活性型ヒタ、ノ D 中量あるいは減量後 PTH 濃度は有意に増加するとの指摘もある。しかし増加しても PTH 濃度は依然低値で、こうした治療法の効果には限界がある。さらに 6 年間のヒタ、ノ D 減量の経過で 53 例中 5 例が 2HPT に陥ったとの報告もあり、ヒタ、ノ D 剤の減量、中止に際しても深い患者の観察が必要である。

また、PTx が一部の患者では副甲状腺機能低下症の原因となることから、PEIT を選択すべきとの見解もある。

#### (2) 低 Ca 透析液への変更

2.5 mEq/L 以下の低 Ca 透析液への変更により、とくに CAPD 患者で PTH の増加が認められる。これは、血液透析が週 2~3 回の間欠的な低 Ca 刺激であるのに対し、CAPD はより連続的な低 Ca 刺激を発揮するためと考えられる。

## ■ 日常臨床における Ca、P の管理の実際

先に触れたように、透析患者において血清 Ca と P の管理は単に骨病変の予防と治療以外に重要な意義を持つ。Ca・P の異常から生じる副甲状腺ホルモン (PTH) の変化は全身諸臓器の障害と異所性石灰化、とくに血管の石灰化に伴う動脈硬化性病変をもたらすからである。

これらの病態から血清 Ca・P の管理には PTH を念頭に進める必要がある。しかし透

析患者に適切な PTH の値については十分なコンセンサスは得られていない。そこでここでは、これまでの議論の大枠から、intact-PTH (PTH) >400 pg/mL を PTH 高値、250 < PTH ≤ 400 pg/mL をやや高値、150 < PTH ≤ 250 pg/mL を適正値、100 < PTH ≤ 150 pg/mL をやや低値、PTH < 100 pg/mL を低値の 5 群に分け、各々の群における Ca・P の管理目標と管理方法について概説する。

ただし血清 Ca・P には多くの疾患や合併症が関与し、その管理方法も日進月歩である疾患や合併症の詳細は成書を参照され、治療法については 2002 年時点の水準であることに留意いただきたい。

### 1 Ca・P, PTH の測定

血清 Ca・P は原則として透析前に 2 週に 1 回測定する。内 1 回は透析前後に測定し、透析により適切に P が除去されているか、透析後の Ca レベルは生理的範囲に保たれているかを確認すべきである。また、血清 Ca は大きくイオン化 Ca とタンパク結合性 Ca に分類される。生体に大切なのはイオン化 Ca であり、血清 Ca 濃度はこのイオン化 Ca をより適切に反映する補正 Ca 値で評価するのか一般的である。

- 補正 Ca (mg/dL) = 測定された Ca (mg/dL) + (4 - 血清アルブミン (g/dL))
- 補正 Ca の管理目標は、一般的には  $8.8 \leq \text{Ca} < 10.8$  mg/dL とする
- P の管理目標は  $4 \leq \text{P} \leq 6$  mg/dL とする
- PTH は通常最低 3 ヶ月に 1 回は測定する

### 2 PTH 高値の場合

PTH > 400 pg/mL の場合は、まず低 Ca 血症に伴い見かけ上 PTH が高いのか否かを鑑別するため、低 Ca があればこれを是正して再度 PTH を評価する。11.5 mg/dL を超える高度の高 Ca があれば Ca を増加させる治療をすべて中止し、副甲状腺摘除術 (PTx) や経皮的副甲状腺内エタノール注入法などの特殊治療を行うか、それらが可能な施設に紹介する。それ以外の Ca 濃度では、P の値を考慮しつつ、治療を変更、ないし開始する。PTH 高値の場合、いたすらに内科的治療を継続するのは避け、高 Ca や高 P 血症の管理ができていなければ、速やかに特殊治療に踏み切るべきである。この場合副甲状腺の超音波画像診断が有効で、長径 1 cm や体積 1 cm<sup>3</sup> を超える副甲状腺腫大があると、内科的治療の大きな効果は期待できないとされる。また、血清 P の管理目標も可能であればより低値とするべきである。

### 3 PTH かやや高値の場合

PTH がこれ以上上昇しないことを目標に治療を行う。低 Ca があればこれを是正し、Ca が正常域に保たれていれば高 P 血症を排除する。Ca > 11.5 mg/dL の高度の高 Ca 血症では、Ca を上昇させるすべての治療は中止し、高度の高 Ca 血症が持続したり P の管理が困難であれば、先の特殊療法を考慮する。Ca が 10.8 mg/dL を超える高 Ca 血症時には、P に注意し、Ca・P 積が絶対に 70 を超えないよう、投与薬剤を調節する。

### 4 PTH が適切な範囲に保たれている場合

PTH の上昇や低下がないよう、血清 Ca・P が管理目標域に収まるよう調節する。

PTHに上昇傾向がみられた場合は活性型ビタミンD剤を開始、増量しCa上昇をある程度許容したり、Pが低下するようP吸着剤投与量を増加させる。PTHが低下傾向を示した場合は活性型ビタミンD製剤やCa製剤を減量してCa濃度をやや低めに誘導するなどの対策をとる。これらの場合でも、Ca・P積が70を超えない配慮は必要である。

#### 5 PTHがやや低値の場合

これ以上のPTH減少を防止するのが主要治療目標となる。高Ca血症、低P血症などかPTH低下を促進することから、これらを是正する。この場合でもCa・P積が70を超えない配慮は必要である。PTHの推移により、さらにPTHが低下するようであれば、活性型ビタミンD剤投与の一時中止なども考慮する。

#### 6 PTHが低値の場合

PTH低値では高Ca、高P血症を生じやすく、これが異所性石灰化を加速する。Ca・P積が70を超えない配慮がとくに必要である。高Ca血症はPTH分泌を抑制するので、Caをやや低めに保つのも1つの方策である。この場合はPTHの推移に十分注意し、上昇がみられたら適切なCaに戻すと共に、活性型ビタミンD製剤を早期に併用する。

#### 7 Ca・P, PTHに影響を及ぼす疾病と合併症

多発性骨髄腫などの悪性腫瘍、甲狀腺機能亢進症などの内分泌疾患は高Ca血症の原因となる。また、ベッド上安静などの不動、栄養障害によるP摂取減少なども高Caをもたらす。特殊な例では結核症、サルコイドーシスなども高Ca血症の原因となる。

アルミニウム (Al) 付着はPTHを低下させる。血清Alを測定し、 $50\mu\text{g/L}$ 以上であればAlの蓄積を除外するための諸検査を行うと共に、Al製剤服用の有無などを確認する。

#### 8 Ca・P, PTH管理に使用される薬剤

最後に、現在Ca・P, PTH管理に使用される薬剤をまとめる。投与上の注意事項を確認遵守し、安全かつ効果的に使用することが大切である。

- P吸着剤 炭酸カルシウムカプセル、服用量増加に伴い、血清Caを増加させる
- 2003年中に sevelamer が発売される予定である。本剤はCaを上昇させず、LDLコレステロール、総コレステロールなどの低下作用も持つ。ただし便秘などの消化器症状に注意が必要である
- 活性型ビタミンD calcitriol の経口剤、静注剤がある。高Ca血症への注意が必要である
- 活性型ビタミンD アナログ alfacalcidol の経口剤、maxacalcitol の静注剤、facalcitriol の経口剤がある。いずれも高Ca血症への注意が必要である

# 透析低血圧

新里高弘  
人文学部医学研究所

## [概論]

透析中、除水を行うと、血液量が減少、心拍出量が低下していく。このような心拍出量の減少を末梢血管抵抗の増大では代償できなくなると透析低血圧が生じる。

### ■ 透析患者のポイント

透析低血圧を防ぐには、血液量が過度に減少しないように、適正なドライウェイトと適正な除水速度を設定する。糖尿病患者、高齢者、脳血管障害に既往のある患者では、自律神経失調のため血液量の減少を末梢血管抵抗の上昇により十分に代償することかてきず、したかつて透析低血圧の発生する頻度が高い。

### ■ 臨床症状

- 初期には、血圧の低下のみで、無症状である。
- 血圧があるレベル以下に低下すると、脳血流量が減少し始める。脳血流量減少の初期症状は、大脳機能の低下に伴う欠伸の出現である。さらに、脳血流量が減少すると、反射的に副交感神経系の緊張度が亢進し、悪心、嘔吐が出現する。血圧低下を放置しておくと、脳血流が極限まで低下し、意識消失が生じる。

### ■ 病態

- 透析中、除水を行うと、血液量がしたいに減少していき、これに伴って中心静脈圧が低下していく。
- 中心静脈圧が低下すると心拍出量が低下する。高度の心不全があれば、比較的少量の除水でも心拍出量は著明に低下する。
- 心拍出量の低下に伴う血圧の低下は、ある程度までは交感神経の緊張度の増大に伴う末梢血管抵抗の上昇により防ぐことかてきる。しかし、心拍出量があるレベル以下に低下すると、末梢血管抵抗の増大ではこれを代償することかてきなくなり血圧が下降し始める。
- 高度の自律神経失調があれば、心拍出量の低下が著しくなくても、これを交感神経の緊張度の増大により代償することかてきず、血圧は容易に低下する。

### ■ 診断

症状が出現し、処置あるいは治療が必要となる血圧のレベルを明らかにしておく。同一患者では、このレベルにまで血圧が低下した際の血液量は透析ことにほぼ一定である。