

# 腎性骨異栄養症と血清オステオカルシン値について

## 小児腎疾患の長期管理における運動・食事・社会心理に関する研究 長期の食事管理に関する研究

村松康男，及川 剛，赤司俊二，望月 弘，片山 章

腎性骨異栄養症(ROD)における血清オステオカルシン(OC)について検討した。OCはRODが出現する以前に早期より高値を示し、RODの有用な指標と考えられた。急性腎不全、腎摘出例、副甲状腺摘出例でのOCの変化より、腎不全でのOCの高値は、排泄障害よりも副甲状腺機能亢進の影響が主体と考えられた。腎不全の基礎疾患により骨パラメーターに差が認められ、腎奇形によるもののほうがOC、Al-pが高く、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が低い傾向が認められ、RODを発症しやすいと考えられた。

### 腎性骨異栄養症，オステオカルシン

【序言】オステオカルシン(以下OC)はbone Gla proteinともよばれ、分子量約5800でγ-carboxy-glutamic acid 残基を有する蛋白である。血清OCは骨代謝、とくに骨代謝回転あるいは骨形成能の指標として注目されている<sup>1)</sup>。慢性腎不全(以下CRF)においてOCが高値を示すことが知られているが、この原因として腎におけるOCのクリアランスの低下、腎性骨異栄養症(以下ROD)による産生の増加などが考えられている。今回我々は、RODとくに2次性副甲状腺機能亢進症(以下2°HPT)の指標としてのOCの有用性、他の骨パラメーターとの関係、腎機能障害との関係、腎不全の基礎疾患による骨代謝の相違などについて検討したので報告する。

【対象および方法】保存期腎不全10例について、2°HPTによる骨病変(頭蓋骨 salt and pepper, 椎骨 ragger-jersey など)の有無により2群にわけ、それぞれの骨病変出現の過去1年から3年間のOC、血清アルカリフォスファターゼ値(以下Al-p)の変化について検討した。またこれらの症例について、OCと血清c-PTH, Ca, P, Ca×P積, Al-p との関係について検討した。

急性腎不全3例、先天性ネフローゼ症候群で

腎摘出が行われた症例、2°HPTにより著明な骨病変を示し副甲状腺摘出が行われた症例について、腎機能障害とOCとの関係について検討した。

さらに保存期腎不全の骨代謝について、基礎疾患による相違を検討するため、基礎疾患が慢性腎炎14例、腎奇形12例についてOCその他のパラメーターについて検討した。

OCはRIA法(Incstar社製RIAキット)で測定した。

【結果】(1)骨病変とOC, Al-p:骨病変の明らかな例では、骨病変が出現する以前より経過中のOCが100 ng/ml以上を示し、骨病変の認められない例との差が認められた。同様にAl-pについては、骨病変の有無による差は認められず、骨病変の明らかな例でも経過中変動がみられ、また低値のまま経過する症例もみられた。(図1,2)

(2)骨パラメーターとOCとの関係:血清c-PTH, Pとの正の相関が認められたが(図3)、血清Ca, Ca×P積, Al-p との相関は認められなかった。

(3)腎機能障害との関係:図4に示した症例は急性腎不全3例(急性尿細管壊死2例, 間質性腎炎1例)で、急性期血清クレアチニンは8~10

埼玉県立小児医療センター腎臓科

Yasuo Muramatsu, Tuyoshi Oikawa, Shyunji Akashi, Hiroshi Motizuki, Akira Katayama

Division of Nephrology, Saitama Children Medical Center

mg/dlまで上昇したが、HS-PTHの上昇は軽度ではほぼ正常範囲、OCも10~20 mg/mlでほぼ正常範囲の変動であった。図5に示した症例は、先天性ネフローゼ症候群で、腎摘出後CAPDを導入した。c-PTHの上昇に伴いOCの上昇が認められた。図6の症例は2°HPTによる著明な骨病変を示し、ビタミンDパルス療法にも反応しないため副甲状腺摘出を行った。副甲状腺摘出後、HS-PTHの低下に伴いOCの低下が認められた。Al-pはOCの変化に遅れて低下した。

(4)基礎疾患による相違：図1に示した骨病変が認められた3例の基礎疾患はいずれも低形成腎で、基礎疾患により骨病変の出現に差があることが考えられたため、保存期腎不全の骨パラメーターについて、基礎疾患が慢性腎炎(CGN)の群と腎奇形の群で比較検討した。(表1)2群はほぼ同程度の腎機能低下を示しているが腎奇形群の方がc-PTH、OCが高く、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が低い傾向が認められた。血清クレアチニン値に対するOC、c-PTH、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>値をみると、腎奇形群のほうが、OC、c-PTHが高く、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が低い傾向が認められた。(図7~9)

【考案】RODは、2°HPTによる骨病変と、クル病・骨軟化症、骨粗鬆症などの所見を示すが、今回は salt and pepper, rager jersey, periosteal bone resorptionなどに代表される2°HPTによる骨病変を中心に検討した。

今回の結果では、OCは2°HPTによる骨病変が出現する以前より高値を示し、骨病変のない例との明らかな差が認められた。Al-pでは差は認められなかった。Mazzafarroら<sup>2)</sup>は、保存期腎不全患者と血液透析患者のOC、i-PTH、Al-pについて検討し、保存期腎不全患者ではOCが最も有用な指標であったとしており、中野ら<sup>3)</sup>はCa×P積値が60以上の群で、60以下の群に比しOCが有意に高かったと報告し骨病変が強いときにOCが高値を示すと述べている。Mallucheら<sup>4)</sup>は、血液透析患者でOCとAl-p

およびPTHに有意な正の相関を認め、添田ら<sup>5)</sup>も同様に血液透析患者でOCとc-PTH、i-PTHおよびAl-pと有意な正の相関を認め、CaもOCが50 ng/ml以上では正の相関が認められたと報告している。われわれの結果では、OCとc-PTH、Pとの相関は認められたが、Ca、Al-pとの相関は認められなかった。われわれの症例は小児であり、Al-pは成長発育とも関係するため相違がみられたためと考えられた。

OCは腎において分解され尿中に排泄されると考えられており、腎不全では排泄障害でも高値を示す。われわれの症例での検討では、3例の急性腎不全の症例では、血清クレアチニンが10 mg/dl前後に増加した時点でもOCは正常範囲の上限程度の上昇しか示さず、また図9に示した先天性ネフローゼ症候群で腎摘出後の症例では、腎摘出後OCは血清クレアチニン、HS-PTHと同様に上昇したが、その後血清クレアチニンに変化は認められなかったが、OCはHS-PTHの低下に伴って低下した。図10に示した2次性副甲状腺機能亢進症のため副甲状腺摘出を行った症例では、摘出前後で腎機能の変化はないがOCはHS-PTHとともに低下が認められた。以上の結果は腎不全でのOCの上昇はROD、とくに2次性副甲状腺機能亢進症の影響が主たる要因であることが症例を通して示されたものと考えられた。Delmasら<sup>6)</sup>、Coenら<sup>7)</sup>も保存期腎不全におけるOCの高値には腎の排泄障害よりむしろRODの関与が大きいことを指摘している。

腎不全の基礎疾患により骨パラメーターに差がみられ、腎奇形群にOC、Al-p、c-PTHが高く、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が低い傾向が認められた。腎奇形群はほとんど低形成腎で組織像は不明であるが、尿細管障害が糸球体障害に比較し強い症例と考えられ、尿細管障害がCa、P代謝、ビタミンD活性化障害などを通して、RODの発症に関与していることが考えられた。伊藤ら<sup>8)</sup>は、保存期腎不全および透析導入後においても基礎疾患が尿細管障害を主とするものの方が糸

球体障害よりもRODを発症することが多いと述べている。また、低形成腎の例では比較的糸球体機能が保たれ、保存期の期間が長いことも影響していることが考えられた。

【結語】1) OCはRODが明らかになる以前に早期より高値を示し、RODの有用な指標と考えられた。

2) 腎不全でのOCの高値の原因は副甲状腺機能亢進が主体と考えられた。

3) 腎不全の基礎疾患により骨パラメーターに差がみられ、腎奇形の例では骨病変が起き易いと考えられた。

#### 【文献】

- 1) Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, et al: Plasma level of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int.* 26: 869-874, 1984
- 2) Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al: Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand x-ray score as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron* 56: 261-266, 1990
- 3) 中野ひとみ, 三本隆巳, 宋景富, 他: 透析患者におけるCa×P値の臨床的意義。第4回腎と骨代謝研究会記録。協和企画通信, 東京, 1986, 7-11
- 4) Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, et al: Serum level of bone Gla-protein reflect bone formation and mineralization in dialyzed patients. Abstract of American Society for Bone and Mineral Research, A 10, 1983
- 5) 添田耕司, 小高通夫, 磯野可一, 島田俊恒: 血液透析患者における骨パラメーターと透析期間およびオステオカルシンの関係。腎と骨代謝。3: 103-114, 1990
- 6) Delmas PD, et al: Effect of function on plasma levels of bone Gla-protein. *J*

*Clin Endocrinol Metab.* 57: 1028-1030, 1983

7) Coen G, et al: Bone Gla-protein in dialysis chronic renal failure. Effect of 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> administration in a long-term follow-up. *Kidney Int.* 28: 783-790, 1985

8) 伊藤拓, 長谷川昭, 中原智恵子: 小児透析患者の骨代謝面での問題点。臨床透析。1: 903-914, 1985

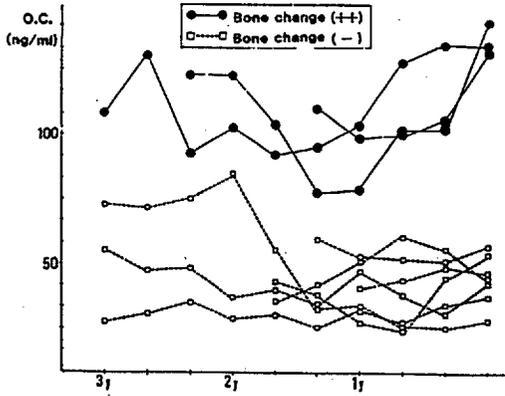


図1 腎不全時の2次性副甲状腺機能亢進症

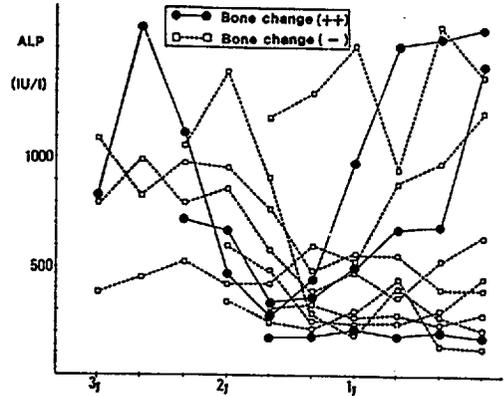


図2 腎不全時の2次性副甲状腺機能亢進症

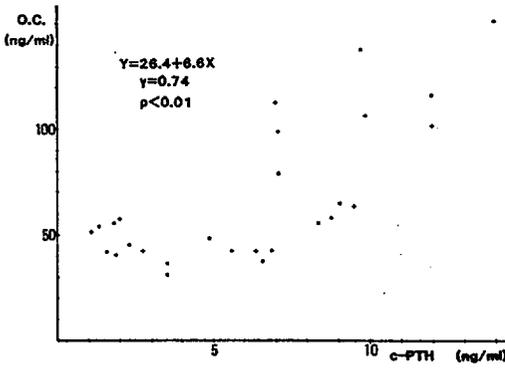


図3 維持透析期の血清オステオカルシン濃度 (血液透析)

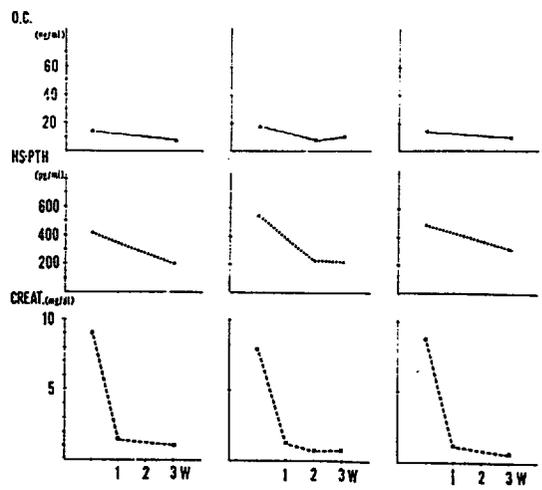


図4 急性腎不全時の血清オステオカルシン濃度

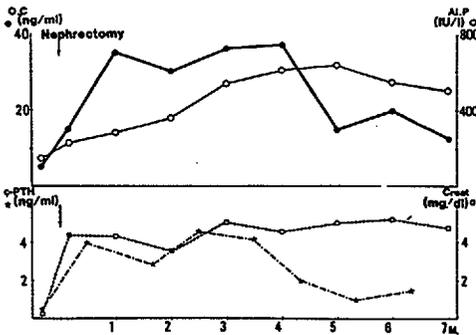


図5 腎摘出後の骨代謝 (症例, 1歳 先天性ネフローゼ)

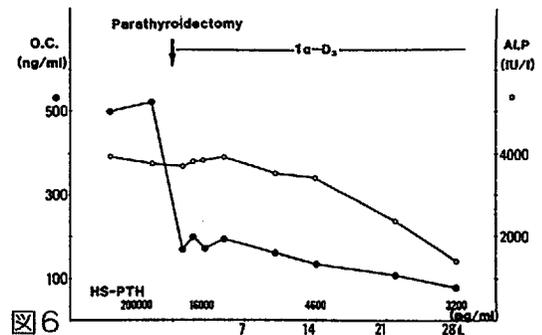


図6 腎不全時の副甲状腺摘出後の骨代謝 (症例, 15歳女兒)

表1 保存期腎不全の骨代謝  
(基礎疾患による違い)

	クレアチン (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	c-PTH (ng/ml)	Al.P (IU/l)	O.C (ng/ml)	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/ml)
CGN (n=14)	4.3±2.3	9.0±0.7	4.8±0.9	2.5±1.4	546±363	31.7±17.8	36.6±11.9
腎奇形 (n=12)	4.2±2.4	9.3±0.7	4.8±0.9	4.9±3.9	635±223	49.0±27.7	23.9±9.9

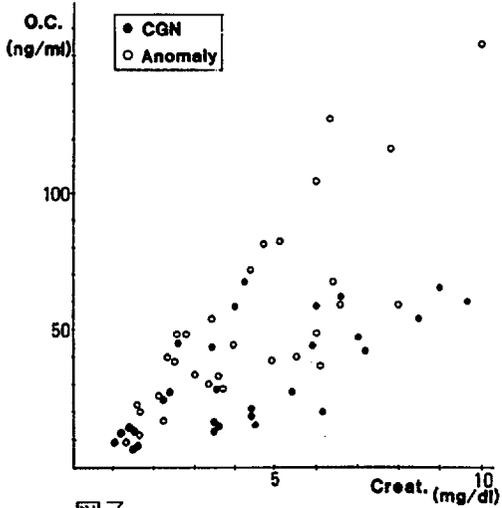


図7

保存期腎不全時の血清オステオカルシン濃度

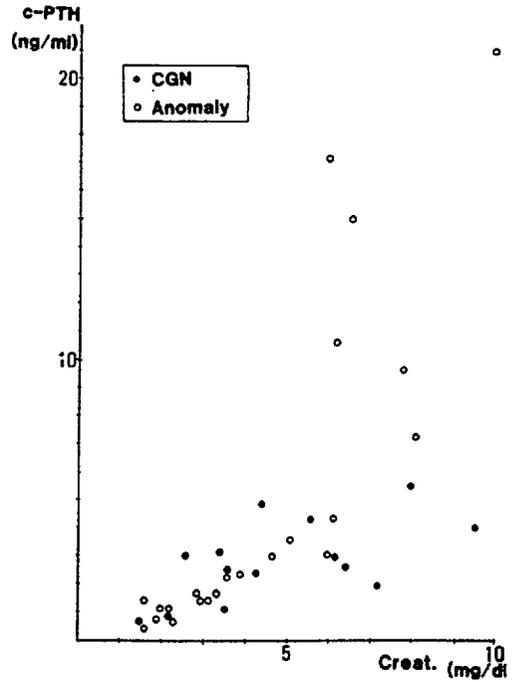


図8 保存期腎不全時の血清PTH濃度

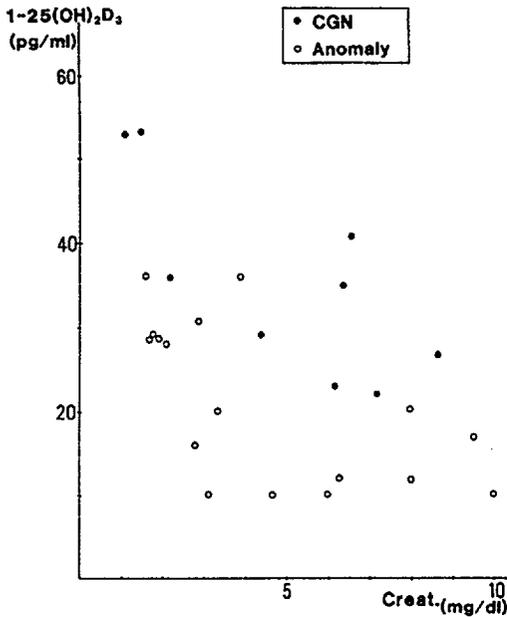


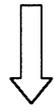
図9

保存期腎不全時の血清1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



腎性骨異栄養症(ROD)における血清オステオカルシン(OC)について検討した。OCはRODが出現する以前に早期より高値を示し、RODの有用な指標と考えられた。急性腎不全、腎摘出例、副甲状腺摘出例でのOCの変化より、腎不全でのOCの高値は、排泄障害よりも副甲状腺機能亢進の影響が主体と考えられた。腎不全の基礎疾患により骨パラメーターに差が認められ、腎奇形によるもののほうがOC、A1-pが高く、1.25(OH)2D3が低い傾向が認められ、RODを発症しやすいと考えられた。