

ウイルス性慢性肝疾患における骨粗鬆症の臨床的検討

水口 泰宏, 辻 修二郎, 大場 信之
西中川秀太 児島 辰也, 吉田 友彦

東京労災病院消化器内科

(平成17年5月23日受付)

要旨: 【目的】ウイルス性慢性肝疾患と骨密度との関連性について検討すると共に, ウイルス性慢性肝疾患における骨密度減少の原因を明らかにすること. 【対象と方法】対象は, ウイルス性慢性肝疾患71例で, このうち肝硬変 (LC) は28例 (男性14例, 女性14例, 平均年齢67.4歳), 慢性肝炎 (CH) は43例 (男性27例, 女性16例, 平均年齢62.2歳) である. 骨量測定はDEXA法を用い, 脊椎L2~4の正面および側面の骨量を測定した. Tスコアが70%以下の場合を骨粗鬆症と判定し, Zスコア (%) も算出した. 肝機能検査としてはALB, ChE, PLT, PT, 胆汁酸, IV型コラーゲン, ヒアルロン酸を, また, 骨代謝マーカーとしてはCa, 25 (OH) ビタミンD, 1,25 (OH)₂ビタミンD, intactPTH, 血清NTX, 骨型アルカリフォスファターゼ (BAP), オステオカルシン (OC) をそれぞれ測定した. 検討項目は, ①疾患別の骨粗鬆症合併率とZスコア (mean ± SD), ②Zスコアと骨代謝マーカーとの相関関係, ③ビタミンDと肝機能検査値の相関関係である. 【結果】疾患別の骨粗鬆症合併率は, LCが46.4%, CHが41.9%, であり, 両疾患とも高率であった. ZスコアもLCが94.0 ± 16.7%, CHが96.0 ± 16.3%と両疾患で低下していた. LCではCHに比し骨粗鬆症合併率が高率でZスコアが低値であったが, いずれも有意差はなかった. Zスコアは骨吸収の指標であるNTX値と負の相関がみられたが, 骨形成の指標であるBAPとOCとは有意な相関はなかった. 一方, 25 (OH) ビタミンD値と1,25 (OH)₂ビタミンD値は胆汁酸値と負の相関関係が, さらに, 1,25 (OH)₂ビタミンD値は, ALB値, ChE値, 血小板数, プロトロンビン時間と正の相関が, IV型コラーゲン, ヒアルロン酸と負の相関関係があった. 【考察】ウイルス性慢性肝疾患における骨密度減少の原因として, 骨吸収の亢進が推測された. また, 慢性肝疾患における胆汁うっ滞がビタミンDの吸収障害を惹起する可能性と, 肝予備能の低下と線維化の進行がビタミンDの産生障害に関与している可能性が示唆された.

(日職災医誌, 53: 274—278, 2005)

—キーワード—

骨粗鬆症, 慢性肝疾患

緒 言

慢性肝疾患に骨障害が合併することは, hepatic osteodystrophyとして欧米では古くから知られている¹⁾²⁾. わが国においても慢性肝疾患に骨障害が高率に合併するとの報告³⁾⁴⁾が散見されるが, 臨床的にはこれまであまり注目されていない. その理由としては慢性肝疾患の病態や症状が前面にあり, 主治医がその治療に専念する結果として, 骨減少に対する関心が低くならざるを得なかった. しかしながら近年, 慢性肝疾患に対する治療の進歩により患者の高齢化が進んだことや生活習慣病に対す

る関心が高まってきたことなどにより, 慢性肝疾患に合併する骨病変が注目されるようになってきた. 本研究は, 本邦で高頻度に認められるウイルス性慢性肝疾患症例を対象としてDEXA (dual-energy X ray absorptiometry) 法による骨量測定を行い骨障害の実態について検討すると共に, 各種骨代謝マーカーを用いて, 骨密度減少の原因を明らかにすることを目的とした.

1. 対象および方法

対象は臨床的にウイルス性慢性肝疾患と診断した71例でその内訳は男性41例, 女性30例, 平均年齢は64.3歳 (38歳~85歳) である. これを疾患別にみると, 慢性肝炎43例 (男性27例, 女性14例, 平均年齢67.4歳),

表1 対象

疾患名	症例数	男性 (平均年齢)	女性 (平均年齢)
慢性肝炎 (CH)	43 例	27 例 (61.4 歳)	16 例 (63.6 歳)
肝硬変 (LC)	28 例	14 例 (63.7 歳)	14 例 (71.1 歳)

表2 骨粗鬆症合併率と Z スコア

	骨粗鬆症合併率	Z スコア
CH	41.9%	96.0 ± 16.3%
LC	46.4%	94.0 ± 16.7%

表3 Z スコアと肝機能検査値との相関

	n	相関係数	P
血清アルブミン	71	- 0.183	N.S.
総ビリルビン	71	- 0.033	N.S.
ChE	71	- 0.101	N.S.
ALP	71	- 0.145	N.S.
総コレステロール	71	- 0.061	N.S.
血小板数	71	- 0.014	N.S.
プロトロンビン時間	62	- 0.087	N.S.
血清IV型コラーゲン	71	0.146	N.S.
ヒアルロン酸	71	- 0.061	N.S.
胆汁酸	70	0.127	N.S.

肝硬変28例 (男性14例, 女性14例, 平均年齢62.2歳) である (表1)。なお, 慢性肝炎, 肝硬変の性, 年齢に有意差はなかった。

骨量の測定はDEXA法で行った。脊椎L2-4の正面および側面の測定値のいずれかが若年成人平均値の70%以下を骨粗鬆症とした。また, Zスコアは骨量の測定値を同性同年代基準値で除したものとした。肝機能検査としては, 血清アルブミン, 総ビリルビン, コリンエステラーゼ (ChE), アルカリフォスファターゼ (ALP), 総コレステロール, 血小板数, プロトロンビン時間および胆汁酸を, また, 肝線維化マーカーとしては血清IV型コラーゲン, 血清ヒアルロン酸を測定した。さらに, 骨代謝マーカーとしては, Ca, intactPTH, 1,25 (OH)₂ビタミンD, 25 (OH) ビタミンDを, 骨吸収マーカーとしては, 血清I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド (NTX) を, 骨形成マーカーとしては骨型アルカリフォスファターゼ (BAP), オステオカルシン (OC) を各々測定した。

検討項目は, (1) 骨粗鬆症合併率とZスコア, (2) Zスコアと肝機能検査値の相関, (3) 男女別のZスコア, (4) Zスコアと骨代謝マーカーの相関, (5) ビタミンDと肝機能検査値の相関である。

統計学的検討はChi-square for independence test, Mann-Whitney's U test, Spearman's correlation coefficient by rank testを用いて行い, p値0.05未満を有意とした。

Zスコア (%)

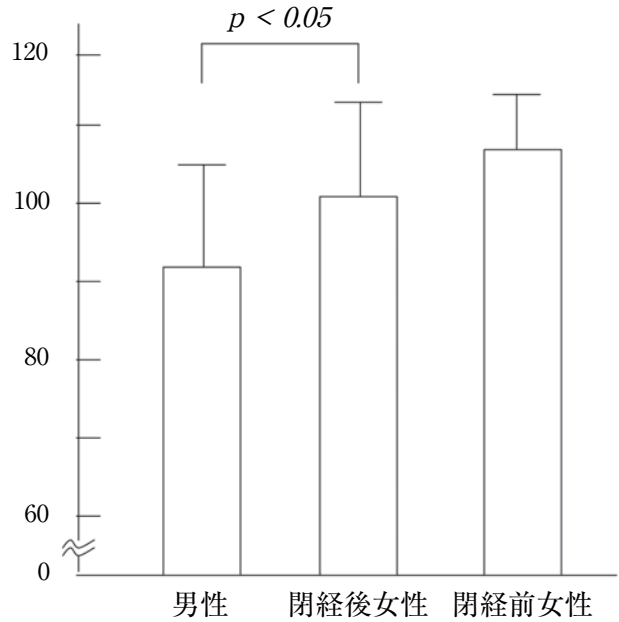


図1 男女別のZスコア

表4 Zスコアと骨代謝マーカーとの相関

	n	相関係数	P
NTX	71	- 0.264	p < 0.05
BAP	68	0.024	N.S.
OC	58	0.094	N.S.
25 (OH) ビタミンD	67	0.129	N.S.
1-25 (OH) ₂ ビタミンD	68	- 0.064	N.S.
intactPTH	68	- 0.009	N.S.
Ca	71	0.115	N.S.

NTX: 血清I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド

BAP: アルカリフォスファターゼ

OC: オステオカルシン

II. 結 果

(1) 骨粗鬆症合併率とZスコア

慢性肝炎と肝硬変の骨粗鬆症合併率は, それぞれ41.9%, 46.4%であり, いずれも高率であった。Zスコアは慢性肝炎が96.0 ± 16.3%, 肝硬変が94.0 ± 16.7%と両疾患とも低下していた。肝硬変は慢性肝炎に比し骨粗鬆症合併率が高率でZスコアが低値であったが, いずれも有意差はなかった (表2)。

(2) Zスコアと肝機能検査値の相関

Zスコアと血清アルブミン, 総ビリルビン, ChE, ALP, 総コレステロール, 血小板数, プロトロンビン時間, 胆汁酸, IV型コラーゲン, およびヒアルロン酸値の間にはいずれも有意な相関関係はなかった (表3)。

(3) 男女別のZスコア

男性と閉経後女性のZスコアはそれぞれ91.6 ± 13.2%, 98.6 ± 15.7%であり, 男性のZスコアは閉経後

表5 ビタミンDと肝機能検査値の相関

	25 (OH) ビタミン D			1, 25 (OH) ₂ ビタミン D		
	n	相関係数	p	n	相関係数	p
血清アルブミン	67	0.229	N.S.	68	0.301	p < 0.05
総ビリルビン	67	- 0.105	N.S.	68	0.075	N.S.
ChE	67	0.151	N.S.	68	0.314	p < 0.05
ALP	67	- 0.079	N.S.	68	- 0.022	N.S.
総コレステロール	67	0.071	N.S.	68	0.116	N.S.
血小板数	67	0.057	N.S.	68	0.272	p < 0.05
プロトロンビン時間	60	0.223	N.S.	61	0.401	p < 0.01
IV型コラーゲン	67	- 0.242	p < 0.05	68	- 0.256	p < 0.05
ヒアルロン酸	67	- 0.164	N.S.	68	- 0.365	p < 0.01
胆汁酸	66	- 0.304	p < 0.05	67	- 0.259	p < 0.05

女性よりも有意に低値であった (図1)。

(4) Zスコアと骨代謝マーカーの相関

Zスコアは骨吸収マーカーである血清NTX値のみと有意な負の相関関係がみられたが、その他の骨代謝マーカーとはいずれも相関はなかった (表4)。

(5) ビタミンDと肝機能検査値の相関

25 (OH) ビタミンDと1,25 (OH)₂ ビタミンDはともに胆汁酸値と負の相関関係がみられた。1,25 (OH)₂ ビタミンDにおいては、肝予備能を反映するアルブミン値、コリンエステラーゼ値、血小板、PT値と正の相関が、線維化のマーカーであるIV型コラーゲン、ヒアルロン酸と負の相関関係があった (表5)。

III. 考 察

藤田ら⁵⁾は、原発性骨粗鬆症の頻度は人口の約4%と報告しているが、著者らの成績ではウイルス性慢性肝疾患の骨粗鬆症合併率は慢性肝炎で41.9%、肝硬変で46.4%と明らかに高率であった。Zスコアも慢性肝炎が $96.0 \pm 16.3\%$ 、肝硬変が $94.0 \pm 16.7\%$ と両疾患とも低下していた。また、肝機能検査値とZスコアとの間に有意な相関はなかったものの、肝硬変は慢性肝炎に比し骨粗鬆症合併率が高率でZスコアが低値であった。Tuneokaら⁶⁾は、慢性肝炎より肝硬変で有意に骨量が低下するとし、Kalef-Ezraら⁷⁾も肝硬変の進行により骨量の低下がみられるとの報告を行っている。今回の著者らの検討では、症例数が少なく肝障害の程度を細分化して分析できなかったため、今後さらに症例を集積し再検討する必要があると考えられた。神田ら⁸⁾は、骨減少症は肝硬変に至る以前の慢性肝炎で既に発症している可能性があるとの報告しているが、著者らの成績でも慢性肝炎の骨粗鬆症合併率は高率で、Zスコアも低値であった。したがって、ウイルス性慢性肝疾患の診療に際しては慢性肝炎の時点より重要な合併症の一つとして、骨減少症を認識することが肝要であると考えられた。

また、今回の成績では男性のZスコアは閉経後女性よりも有意に低値であった。これは、慢性肝疾患が男性に

おいて、より骨量減少のリスクになる可能性を示唆するものであり興味深い。これまで、骨粗鬆症は女性に特有の疾患とされてきたが、慢性肝疾患症例では、女性のみならず男性の発症にも十分な注意が必要であると考えられた。

骨は絶えず骨形成と骨吸収を繰り返していることから、骨代謝回転状態を把握することが骨量減少の病態を知る上で極めて重要である。これまで慢性肝疾患に合併する骨代謝についてDiamondら⁹⁾は低回転型であるとしている。一方、神田ら¹⁰⁾は骨性ALPとオステオカルシンを用いた検討により、高回転型との報告を行っている。さらに、鈴木ら¹¹⁾は、PTH、オステオカルシン、尿中デオキシピリジノリンを用いて、またGallego-Rojora¹²⁾も尿中ピリジノイリン、尿中デオキシピリジノリンを用いて検討した結果で高回転型であったとしている。また、骨生検の結果から、高回転型と低回転型が合併しているとの報告¹³⁾もあり、一定の見解は得られていない。著者らは骨代謝マーカーとして、Ca, intactPTH, 1,25 (OH)₂ ビタミンD, 25 (OH) ビタミンD, 血清NTX, 骨型アルカリフォスファターゼ, オステオカルシンを用いて、Zスコアとの相関をみたが、骨吸収マーカーである血清NTX値のみに有意な負の相関関係があった。このことより、ウイルス性慢性肝疾患の骨量減少は骨吸収の亢進によると考えられた。

一方、慢性肝障害時にビタミンDの代謝障害が生じるとの報告が多くみられる。食物として摂取されるビタミンDは主にビタミンD₂であり、皮膚で生合成されるビタミンDはビタミンD₃の形をとる。これらは肝で合成され血液中に存在するビタミンD結合蛋白 (vitamin D binding protein; DBP) と結合し肝臓に運ばれる。肝臓では25-(OH)-D₃に変換され、その後腎臓で1 α 位の水酸化を受け、1 α , 25-(OH)₂-D₃に変換され最大の生物学的活性を有するようになる。これまで、慢性肝疾患においては、摂取量の低下、屋外活動低下に伴う紫外線照射の低下、低栄養およびそれに伴うDBP生成の低下、胆汁酸生成分泌低下によるビタミンD吸収障害、肝臓

における水酸化障害，腎における1 α 位の水酸化障害¹⁴⁾等がビタミンDの代謝異常に関与すると考えられてきた。著者らの成績において血清25-(OH)-D₃値，1,25-(OH)₂-D₃値は血清胆汁酸値と負の相関関係があったが，これは，慢性の胆汁うっ滞により腸管への胆汁分泌が低下する結果として，ビタミンDの吸収障害¹⁵⁾が惹起されたためと考えられた。さらに，肝予備能の低下及び肝線維化の進行と血清1,25-(OH)₂-D₃値との間に相関関係がみられたことより，肝機能障害の進行が活性型ビタミンDの産生障害に関与することが示唆された。しかしながら，骨量とビタミンDの間に相関関係は認められず，ビタミンDの産生障害が骨量の低下に関与しているか否かは不明であり今後の検討を要する。

IV. 結 語

1. ウイルス性慢性肝疾患は男性において，より骨量減少のリスクになる可能性が示唆された。

2. ウイルス性慢性肝疾患における骨量減少は，吸収優位の骨代謝によると考えられた。

3. ウイルス性慢性肝疾患によりビタミンD吸収障害と活性型ビタミンD産生障害が惹起される可能性が示唆されたが，骨量減少との関与は明らかでなく今後の検討が必要である。

本研究は独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」によるものである。

文 献

- 1) Atkinson M, Nordin BEC, Sherlock S, et al : Absorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. *QJ Med* 25 : 299—312, 1956.
- 2) Kehayoglou AK, Holdsworth CD, Agnew JE, et al : Bone disease and calcium absorption in primary biliary cirrhosis with special reference to vitamin D therapy. *Lancet* 715—719, 1986.
- 3) 加藤康洋, 服部 信, Epstein O, Sherlock S : 原発性胆汁性肝硬変における骨病変について. *肝臓* 24 : 31—34, 1983.
- 4) Shiomi S, Kuroki T, Masaki K, et al : Osteopenia in pri-

mary biliary cirrhosis and cirrhosis of the liver in woman, evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Gastroenterology* 29 : 605—609, 1994.

- 5) 藤田拓男 : 骨粗鬆症の疫学と日本人の特性. *総合臨床* 39 : 2562—2566, 1990.
- 6) Tuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T : Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 31 : 669—678, 1996.
- 7) Kalef-Ezra JA, Merkouropoulos MH, Challa A, et al : Amount and composition of bone minerals in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 41 : 1008—1013, 1996.
- 8) 神田 勤, 佐藤智信, 葛下典由, 他 : C型慢性肝炎に合併する骨減少症について. *肝臓* 34 : 1007—1008, 1993.
- 9) Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al : Hepatic osteodystrophy : static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 96 : 213—221, 1989.
- 10) 神田 勤, 大槻 眞, 西川洋子, 他 : 肝硬変の障害骨代謝—生化学的検討—. *日消誌* 87 : 69—73, 1990.
- 11) 鈴木壱知, 弘田博彦, 老沼吾朗, 他 : 沼慢性肝疾患に合併する二次性骨粗鬆症に関する臨床栄養学的検討. *消化と吸収* 20 : 93—96, 1997.
- 12) Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, et al : Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover makers in viral cirrhosis. *Hepatology* 28 : 695—699, 1998.
- 13) 泉 並木, 堺 隆弘 : 肝硬変における骨密度低下の原因と対策. *消化器科* 26 : 506—566, 1998.
- 14) 神田 勤, 大槻 眞, 明山耀久, 他 : 慢性肝疾患におけるビタミンD代謝障害. *日内分泌会誌* 61 : 14—21, 1985.
- 15) Honasoge M, Rao DS : Metabolic bone disease in gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic disorder and total parenteral nutrition. *Curr Opin Rheumatol* 7 : 249—254, 1995.

(原稿受付 平成17. 5. 23)

別刷請求先 〒143-0013 大田区大森南4-13-21
東京労災病院消化器内科
水口 泰宏

Reprint request:

Yasuhiro Mizuguchi
Department of gastroenterology Tokyo Rosai Hospital 4-13-21 Oomoriminami Ootaku Tokyo 143-0013, Japan

OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL LIVER DISEASE

Yasuhiro MIZUGUCHI, Shuujiro TUJI, Nobuyuki OOBA, Shuuta NISHINAKAGAWA,
Tatsuya KOJIMA and Tomohiko YOSHIDA
Tokyo Rosai Hospital
Department of gastroenterology

This study was designed to investigate the association between chronic viral liver disease and bone mineral density and to elucidate the cause of decreased bone mineral density in patients with chronic viral liver disease.

Dual energy X-ray absorptiometry was used to measure bone mineral density at the lumbar vertebrae L2-L4 in the anteroposterior and lateral projections in patients with chronic viral liver disease. Osteoporosis was diagnosed when a measurement was less than or equal to 70% of the young adult mean value. A z score (%) was also calculated. Liver function tests included ALB, ChE, PLT, PT, bile acid, type IV collagen 7S, and hyaluronic acid levels. In addition, Ca, 25 (OH) vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D, intact PTH, serum NTX, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), and osteocalcin (OC) levels were measured as markers of bone turnover.

The prevalence of osteoporosis was high in patients with either type of liver disease ; osteoporosis was diagnosed in 46.4% of patients with liver cirrhosis (LC) and 41.9% of those with chronic hepatitis (CH). Both types of liver disease were associated with lower z scores, with $94.0 \pm 16.7\%$ for LC and $96.0 \pm 16.3\%$ for CH. As compared with patients with CH, those with LC had a higher rate of concurrent osteoporosis and a lower z score. There was a negative correlation between the z score and the NTX level, a parameter of bone resorption. However, the z score was not significantly correlated with BAP or OC, parameters of bone formation. Furthermore, 25 (OH) vitamin D and 1,25 (OH)₂ vitamin D levels were negatively correlated with the bile acid level. Positive correlations were observed between the 1,25 (OH)₂ vitamin D level and ALB, ChE, platelet count, or prothrombin time. There were negative correlations between the 1,25 (OH)₂ vitamin D level and type IV collagen or hyaluronic acid levels.

Decreased bone mineral density associated with chronic viral liver disease is presumably caused by increased bone resorption. These findings suggest that cholestasis associated with chronic liver disease may induce malabsorption of vitamin D and that low hepatic reserve and progression of fibrosis may be involved in the impaired production of vitamin D.
