カルシウム結石患者の骨塩量の検討

藤 沢 真
 有 馬 滋
 旭川医科大学泌尿器科学教室
 (主任: 八竹 直教授) 森 川 満
 稲 垣 尚 人
 八 竹 直

A STUDY OF BONE MINERAL CONTENT IN PATIENTS WITH CALCIUM UROLITHIASIS

Makoto Fujisawa, Shigeru Arima, Mitsuru Morikawa, Naoto Inagaki and Sunao Yachiku

Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Director: Prof. Sunao Yachiku)

Forty-six male patients with calcium urolithiasis and 55 normal subjects were studied of bone mineral content (BMC) by ^{125}I -photon absorptiometry.

These patients were classified in to 15 cases with normocalciuria (NC), 23 with absorptive hypercalciuria (AH), 5 with renal hypercalciuria (RH) and 3 with primary hyperparathyroidism (PHPT).

The mean value of BMC with NC was higher than the control mean, but the difference was not significant. The mean value with AH was significantly higher than the control mean ($p < 0.05$). The mean value with RH was significantly lower than the control mean ($p < 0.05$). Three male cases with PHPT had the values of BMC within normal range.

After administering thiazide in 3 patients with AH and 5 patients with RH, the tendency to decrease of BMC was observed in the patients with RH.

The measurement of BMC seems to be useful in the differential diagnosis of idiopathic hypercalciuria and the examination of calcium metabolism of calcium urolithiasis.

要旨: ^{125}I -photon absorptiometry を用い、46名の男子カルシウム結石症患者の骨塩量を測定し55名の正常男子と比較検討した。

患者は normocalciuria (NC) 群15名, absorptive hypercalciuria (AH) 群23名, renal hypercalciuria (RH) 群5名, primary hyperparathyroidism (PHPT) 群3名に分類した。

NC 群の骨塩量は正常群よりやや高かったが有意ではなかった。AH 群の骨塩量は正常群より有意に高かった ($p < 0.05$)。RH 群は正常群より有意に低かった ($p < 0.05$)。PHPT 群3名の骨塩量はいずれも正常範囲内であった。この結果から AH 群の高カルシウム尿症の原因は活性型ビタミンDに independent な腸管吸収異常でありその結果骨塩量が増加し、RH 群は二次的な副甲状腺機能の亢進による骨吸収のあることが示唆された。

サイアザイド投与下に経過を観察した AH 群3名, RH 群5名のうち、RH 群のみで経過中骨塩量の減少傾向を認めた。この現象は AH 群に認められないところから、サイアザイドの直接作用とは考えにくい。RH 群の副甲状腺機能がサイアザイド投与により完全には抑制されていない可能性も考えられる。

骨塩量の測定は、高カルシウム尿症の鑑別診断およびカルシウム結石症のカルシウム代謝の検討に有用な検査法と考えられた。

結 言

カルシウム (以下 Ca と略す) 結石症における Ca 代

謝を検討する上で、骨中の鉱質含量即ち骨塩量 (bone mineral content, 以下 BMC と略す) を知ることは重

要な点と考えられる。

従来の BMC の測定は、X線撮影あるいは骨生検などによりなされてきたが、これらは定量性に欠ける、侵襲的であるなどの問題を有し、泌尿器科医が日常の臨床にとり入れることは困難なものであった。これに対して、photon absorption technique による骨塩定量法は、Cameron ら¹⁾により見い出された比較的新しい in vivo での骨塩測定法であり、容易かつ非侵襲的な骨塩測定が可能である。

今回われわれは、本法を用いた BMC 測定により、Ca 結石症における BMC について若干の知見を得たので報告する。

対 象

男子 Ca 結石症患者46名を対象とした。年齢は21歳から62歳までであった。

対照群(非結石群)として正常成人男子55名の BMC を測定し、これにより正常範囲を定めた。

検査方法

1) 骨塩定量

photon absorption technique を用い BMC を測定する Norland-Cameron 社製 bone mineral analyzer により、左前腕部(橈骨遠位端より3~5cmの部分)の橈骨骨塩量(radial mineral content, 以下 RMC と略す)を測定した。Fig. 1は、bone mineral analyzer の略図である。下に置いた単一のエネルギーである¹²⁵I よりなる光子線源と、上にある検出器の共動により骨の scanning をおこない、骨に吸収されたエネルギー

Fig. 1 bone mineral analyzer の略図 (Norland-Cameron 社製)

ギー量より骨塩量を定量化するものである。

2) 生化学的検査

対象とした結石群において以下の血中、尿中諸因子について検討した。

血中 Ca (原子吸光法)、尿中 Ca (蛍光法)、血中・尿中リン (フィスケサブロー法)、血中イオン化 Ca (Orion 社 Ca アナライザー)、血中 c-PTH (栄研キットによるラジオイムノアッセイ法)

3) Ca 制限および Ca 負荷試験

対象とした結石群には、Pak ら²⁾の方法に準じて Ca 制限試験とそれにひきつづき経口 Ca 負荷試験をおこなった³⁾。Ca 制限は1日 Ca 摂取量が250~350mg となるようにし、3~5日間摂取させその間の尿中 Ca 排泄量の変動をみた。Ca 制限最終日の午後9時より絶食とし水利尿をおこない、翌日の午前7時から9時の蓄尿を採取しこれを絶食時尿とした。午前9時に1gのCaを経口負荷し午前9時から午後1時の蓄尿を採取しこれを負荷後尿とした。これら負荷前後の尿の Ca/Cr を測定した。

なお統計学的有意差検定はすべて Student's t test を用いた。

結 果

1) 結石患者の分類

われわれの施設における正常人の常食下1日尿中 Ca 排泄量の平均は 124 ± 61 (Mean $\pm$ SD) mg/day であり³⁾、200mg/day を境としそれ以上の排泄をみるものを高 Ca 尿症とした。また患者に施行した検査値(検査方法の項²⁾, ³⁾)とわれわれの施設の正常値³⁾との比較検討により、結石患者を Table 1 の如く分類した。なお PHPT 3 名はいずれもその後副甲状腺腺腫を摘出し診断が確定している。

2) 正常成人男子の骨塩量

Fig. 2に20歳代から60歳代までの各年代別の RMC を示した。RMC は20歳代から50歳代まで徐々に減少し、50歳代以降はほぼ一定の値であった。なお各年代間に統計上有意の差はなかった。

3) 結石患者の骨塩量

2)での正常人での検討により、年代により RMC は変動することがわかった。このため、各年代の患者の RMC を一括して検討する目的でわれわれは次式により relative RMC を算出した。

relative RMC =

$$\frac{\text{測定値} - \text{control Mean 値}}{\text{control SD 値}} \times 10 + 100$$

Table 1. カルシウム結石患者の分類

- normocalciuria(NC)群15名
- absorptive hypercalciuria(AH)群23名
- renal hypercalciuria(RH)群 5名
- primary hyperparathyroidism群 3名 (PHPT)

Fig. 2 正常成人男子の年代別 radial mineral content (RMC) 値

Fig. 3 各結石群の relative RMC 値
NC: normocalciuria, AH: absorptive hypercalciuria, RH: renal hypercalciuria, PHPT: primary hyperparathyroidism
AH 群は正常群に比し有意に高く、(p<0.05)
RH 群は正常群より有意に低い。(p<0.05)

relative RMC は、結石患者の RMC をおのおのそれに相当する年代の正常群の値と比較し求めたものである。算定式は、患者の RMC が調度正常群の Mean 値と同じならば100、正常群の Mean+SD 値と同じなら

Table 2. 各結石群の生化学的検査値および relative RMC 値
NC: normocalciuria, AH: absorptive hypercalciuria, RH: renal hypercalciuria

	NC群	AH群	RH群
s-Ca(mg/dl)	8.98±0.31	8.95±0.31	9.02±0.44
s-P(mg/dl)	3.19±0.54	3.17±0.47	3.60±0.30
24hr u-Ca(mg/day)	136.2±33.0	208.0±38.0	271.2±51.9
s-PTH(ng/ml)	0.45±0.29	0.40±0.18	0.49±0.30
s-Ca*(mEq/ml)	2.31±0.10	2.29±0.16	2.36±0.16
relative RMC	106±15	110±11	89±8

Fig. 4 サイアザイド剤投与患者の relative RMC 値の経年的変化
AH: absorptive hypercalciuria, RH: renal hypercalciuria
RH 群では relative RMC 値の経年的低下傾向がある。

ば110、正常群の Mean-SD 値と同じならば90となるように設定してある。これにより各結石患者の relative RMC を求め、この値により結石群の骨塩量を検討した。

Fig. 3に各結石群の relative RMC を示した。NC 群では正常成人男子群よりやや高い傾向にあったが有意ではなかった。これに対し AH 群では正常群に比し有意に高い値を示した(p<0.05)。RH 群では逆に有意に低い値であった(p<0.05)。PHPT 群は男子例が3例と少ないため女子4例を加えて図に示しているが、男子3例は正常域にあり、女子4例はいずれも正常域より低い値であった。なお女子4例の relative RMC については、折茂ら⁴⁾の報告した女子の RMC の正常範囲を参考とし算出した。

Table 2に示した値のうち、24時間尿中Ca量でAH, RH 両群がNC群より有意に高く、relative RMCではRH群が有意に低い以外には差異を認めなかった。また各群のrelative RMCとおおのの測定値の間にも相関を認めなかった。

Fig. 4にサイアザイド剤投与下に経過を観察したAH群3名、RH群5名のrelative RMCの経年的変化を示した。AH群に比較してRH群ではRMCの減少傾向を認めた。この間、RH群の1例に結石の再発があり、また1例はサイアザイドによる尿中Ca量のコントロールが不十分であったが残る3例は良好な経過を示していた。

考 察

骨は、体内Caの99%を有し、Caの生体内での恒常性の維持において最も重要な器官の一つと言える⁵⁾。従って骨でのCaの出納を骨塩量の測定によって知ること、Ca結石症の研究においても注目すべき点である。

今回われわれの用いたphoton absorption techniqueによる骨塩定量法は、Cameronら¹⁶⁾により見出された新しい骨塩測定法であり、これによってCa結石症患者の骨のスクリーニングをおこなった。

Fig. 1は、本法を用いたbone mineral analyzer (Norland-Cameron社製)の略図である。前述の如く下に置いた¹²⁵Iの線源と上にある検出器との共動により骨のscanningをおこない、幅1cmの範囲の骨断面の骨密度(g/cm)と骨幅(cm)を求め、その比でBMC(g/cm²)を求めた。Cohnら⁷⁾は、photon absorptionによるBMCが全身のCa含量とよく相関し、Caの出納を知る有効な方法と述べている。折茂ら⁴⁾⁸⁾、Pakら⁹⁾、Hayashiら¹⁰⁾は本法の精度について検討し、いずれもその測定誤差は3%以内としている。またCameronら⁶⁾はエスキモーの死体より得た橈骨の乾燥重量とBMCの相関を調べ高い相関関係を示している。これらより本法による骨塩量測定は、実際の骨塩含量をよく反映していると思われる。

折茂ら⁴⁾は381例の正常男女を対象とし、日本人のRMCの経年的変動について検討している。それによるとRMCには明らかな男女差があり、また男女共各年代により変動すること、とくに女性の閉経期以降のRMCが急速に低下することが示されている。この傾向はPakら⁹⁾の報告でも同様であり、年齢・性別によるRMCの変化は人種によらず一定のものと思われる。われわれの測定した正常成人男子55名のRMC (Fig.

2)も折茂らと大きな差異はなく、今回はこれを正常レベルとしてCa結石症患者のRMCとの比較検討をおこなった。なお既述の如く各年代のRMCの正常範囲に差があるので、relative RMCを求めこの値により検討をおこなっている。

今回の検討に際しては、1日尿中Ca排泄量200mg/dayを目安として、それ以下のnormocalciuria (NC)群とそれ以上のHypercalciuria群に分けている。Pakら⁹⁾、Bordierら¹¹⁾により一般に高Ca尿症は、a. 腸管吸収型高Ca尿症 (AH)、b. 腎喪失型高Ca尿症 (RH)、c. 骨吸収型高Ca尿症 (resorptive hypercalciuria)に大きく分類される。AHは、一次性に腸管からのCa吸収が亢進しており一時的に血清Caが上昇し、これがPTH分泌を抑制する。このため腎でのCa再吸収能の低下により高Ca尿症を呈するものである。この病型はさらに、血中活性型ビタミンDが原発性に上昇しているもの(亜型a)と活性型ビタミンDに対する腸管の感受性が亢進しているもの(亜型b)の2型に分類されている¹¹⁾¹²⁾。血中活性型ビタミンDの長期の増加は骨に対し吸収性に作用する可能性があり、亜型aではRMCの低下が予想される。われわれは活性型ビタミンDの測定はおこなっていないが、今回得た結果でAH群にRMCの低下はみられず、この点から少なくともAHの大半は大量のビタミンDの合成によるものとは考えにくい。このことは、Kaplanら¹²⁾、Pakら¹³⁾、松本ら¹⁴⁾の如くAHの主体は血中活性型ビタミンDにindependentであるとする考え方と一致している。また亜型aの場合、低リン血症が血中活性型ビタミンDを上昇させ¹⁵⁾、それが骨芽細胞の活性を低下させる¹⁶⁾という意見もある。しかしLawoyinら¹⁷⁾はAHのRMCに血清リン値との相関を認めておらず、これもわれわれの成績と一致する。一方、Fussら¹⁸⁾やAlhavaら¹⁹⁾はAHでRMCが正常より低値であったとし、われわれと異なる結果を示している。以上AHの骨効果についてはいまだ解明が不十分であり、今後リン-ビタミンD系を中心にさらに検討すべき点と思われる。

RHの場合には二次的なPTH分泌亢進のため骨吸収が進行することで一致している^{17)~19)}。

PHPTにおいても同様に骨塩量は低下する¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾。しかしPakら⁹⁾はPHPTの男性例や閉経前の女性例ではRMCが正常のレベルの場合も多いとしている。逆に閉経後の女性例の場合にはエストロゲンの欠乏のためこれがPTHの作用と協同し骨吸収が著

明に進行するものと考えられている。われわれの PHPT 症例でも、男性 3 例はいずれも正常レベルを保っていた。

サイアザイドが尿中 Ca 排泄量を減少させることは明らかで、現在広く結石患者の再発予防薬として用いられている。しかしその他の結石形成予防効果については不明の点も多い。サイアザイドが尿酸の排泄量を減少させることが重要とする意見²¹⁾²²⁾や、クエン酸排泄量が低い例では予防効果を疑問視する報告²³⁾などがみられる。また同様にサイアザイドの骨に対する作用についても明らかでない。今回少数例ではあるが AH 3 名、RH 5 名でサイアザイド投与下に RMC の経時の変化を調べたが、その成績では RH 患者でのみ RMC の減少傾向を認めた。林ら²⁴⁾は、正常人で 15 カ月間の骨塩量値の経時の変化を調べるとに変化はないと述べている。われわれの成績でも AH 3 名ではとくに RMC の変化は認めなかった。従来の報告でサイアザイドの骨に対する作用をみると、Brickmann ら²⁵⁾や Popovtzer ら²⁶⁾の如くサイアザイド自体の直接作用あるいは PTH との相乗作用により骨吸収が進行するとするものと、Harrison ら²⁷⁾や Jorgensen ら²⁸⁾の如く骨の turn over の低下により骨吸収が抑制されるとするものとに分かれ一定していない。しかし、AH 患者でとくに骨吸収の進行をみなかったことより、サイアザイド自体が骨吸収作用を有することは考えにくい。RH で何故骨吸収が進行したかは明らかでないが、サイアザイドの投与で尿中 Ca 排泄量はコントロールされていたにもかかわらず、なお parathyroid の mild な hyperfunction の状態が持続している可能性も考えられる。この点も、今後症例数を増しつつ検討してゆべき課題と考える。

ま と め

¹²⁵I-photon absorptiometry により、Ca 結石患者 46 名と正常成人男子 55 名の RMC を測定し、比較検討した。

正常人での検討で、RMC は 20 歳代から 50 歳代まで減少し、年代により変動のあることがわかった。

正常群と結石群 (NC 群、AH 群、RH 群、PHPT 群) との比較では、AH 群で有意に高く RH 群で有意に低い値を示した。NC 群と正常群の間には有意差はなかった。PHPT 群男子 3 名はいずれも正常範囲内であった。

サイアザイド投与下に経過を観察した AH 3 名、RH 5 名のうち、RH 5 名でのみ経過観察中に RMC

の減少傾向を認めた。

骨塩量の測定は、Ca 結石症における Ca 代謝を中心とした検討の上できわめて有用な検査法と考えられた。

本論文の要旨は第 49 回日本泌尿器科学会東部連合総会で発表した。

文 献

- 1) Cameron, J.R. and Sorenson, J.A.: Measurement of bone mineral in vivo: An improved method. *Science*, 142, 230—232, 1963.
- 2) Pak, C.Y.C., Kaplan, R., Bone, H., Townsent, J. and Waters, O.: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 292, 497—500, 1975.
- 3) 中西正一郎: 高カルシウム尿症の臨床的研究。カルシウム結石患者における経口カルシウム負荷試験。日泌尿会誌, 74, 1583—1597, 1983.
- 4) 折茂 肇, 白木正孝: Bone mineral analyzer. 腎と透析, 6, 49—55, 1979.
- 5) 藤田拓男: Ca, P 調節系と代謝。日臨, 36, 3288—3292, 1978.
- 6) Cameron, J.R., Mazess, R.B. and Sorenson, J.A.: Precision and accuracy of bone mineral determination by direct photon absorptiometry. *Invest. Radiol.*, 3, 141—150, 1968.
- 7) Cohn, S.H., Ellis, K.J., Caselnova, R.C., Asad, S. N. and Letteri, J.M.: Correlation of radial mineral content with total body calcium in chronic renal failure. *J. Lab. Clin. Med.*, 86, 910—919, 1975.
- 8) 白木正孝, 折茂 肇: Bone mineral analyzer. 骨代謝, 14, 105—116, 1981.
- 9) Pak, C.Y.C., Kaplan, R., Notz, C., Stewart, A., Bone, H. and Browne, R.: Photon absorptiometric analysis of bone density in primary hyperparathyroidism. *Lancet*, 2, 7—8, 1975.
- 10) Hayashi, Y., Igarashi, M., Masuda, M., Karube, S. and Oda, H.: Measurement of bone mineral distribution by photon beam scanner-as a new method of evaluation of bone atrophy. *Bone. Metabolism*, 15, 72—80, 1982.
- 11) Bordier, P., Ryckewart, A., Gueris, J. and Rasmussen, H.: On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am. J. Med.*, 63, 398—409, 1977.
- 12) Kaplan, R.A., Haussler, M.R., Deftos, L.J., Bone, H. and Pak, C.Y.C.: The role of 1α , 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary

- hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, **59**, 756—760, 1977.
- 13) Pak, C.Y.C.: Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *Am. J. Physiol.*, **237**, 415—423, 1979.
 - 14) 松本充司, 西尾俊治, 若月 晶, 越知憲治, 竹内正文, 藤沢由樹: 尿路結石症におけるカルシウム代謝の研究. 第3報: カルシウム含有尿路結石症患者のカルシウム負荷試験と, 血清 1α , $25(\text{OH})_2$ ビタミンDとの関係. *西日泌尿*, **43**, 35—39, 1981.
 - 15) Shen, F.H., Baylink, D.J., Nielsen, R.L., Sherrard, D.J., Ivey, J.L. and Haussler, M.R.: Increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalciuria. *J. Lab. Clin. Med.*, **90**, 955—962, 1977.
 - 16) Malluche, H.H., Tschoepe, W., Ritz, E., Meyer-Sabellek, W. and Massry, S.G.: Abnormal bone history in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **50**, 654—658, 1980.
 - 17) Lawoyin, S., Sismilich, S., Browne, R. and Pak, C.Y.C.: Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism*, **28**, 1250—1254, 1979.
 - 18) Fuss, M., Gillet, C., Simon, J., Vandewalle, J.C., Schoutens, A. and Bergmann, P.: Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur. Urol.*, **9**, 32—34, 1983.
 - 19) Alhava, E.M., Juuti, M. and Karjalainen, P.: Bone mineral density in patients with urolithiasis. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **10**, 154—156, 1976.
 - 20) Forland, M., Strandjord, N.M., Paloyan, E. and Cox, A.: Bone density studies in primary hyperparathyroidism. *Arch. Intern. Med.*, **122**, 236—240, 1968.
 - 21) Robertson, W.G. and Peacock, M.: The cause of idiopathic calcium stone disease: Hypercalciuria or hyperoxaluria? *Nephron*, **26**, 105—110, 1980.
 - 22) Yendt, E.R. and Cohanin, M.: Experience with thiazide diuretics in calcium oxalate urolithiasis. *World J. Urol.*, **1**, 176—179, 1983.
 - 23) Ahlstrand, C., Tiselius, H.G., Larsson, I. and Hellgren, E.: Clinical experience with long-term bendroflumethiazide treatment in calcium oxalate stone formers. *Br. J. Urol.*, **56**, 255—262, 1984.
 - 24) 林 泰史, 五十嵐三都男, 軽部俊二, 井上 茂, 高木道人: 骨塩分析値の経時変化. *日骨代謝誌*, **1**, 81—87, 1983.
 - 25) Brickmann, A.S., Massry, S.G. and Coburn, J.W.: Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide: Studies on mechanisms. *J. Clin. Invest.*, **51**, 945—954, 1972.
 - 26) Popovtzer, M.M., Subryan, V.L., Alfrey, A.C., Reeve, E.B. and Schrier, R.W.: The acute effect of chlorothiazide on serum-ionized calcium evidence for a parathyroid hormone-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.*, **55**, 1295—1302, 1975.
 - 27) Harrison, J.E., Mitcham, J.W., Finley, J.M., Fraser, D., Yendt, E.R., Bayley, T.A. and Moniel, K.G.: Effect of treatment on calcium kinetics in metabolic bone disease. *Metabolism*, **20**, 1170—1118, 1971.
 - 28) Jorgensen, F.S. and Nielsen, S.P.: Effect of long-term administration of bendroflumethiazide on bone metabolism in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **31**, 521—528, 1972.

(1985年7月29日受付)