副甲状腺摘出術後の骨塩量変動の検討 —透析患者における DEXA 法の応用—

中村 伸也 山田 勝己 加藤 克己 富田 明夫*
丹羽 滋郎** 三井 忠夫** 小池 明彦*** 成瀬 隆吉***
恒 川 晋****

愛知医科大学第1内科 同中央検査部* 同整形外科** 同第1外科*** 山崎病院****

key words : parathyroidectomy (PTX), dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), proximal femur, spongiosa, cortical bone

〈要旨〉

2° HPT を有する透析患者7名に PTX を施行し, DEXA 法を用いて, 腰椎 ($L_2 \sim L_4$), 大腿骨近位端 (頸部, 大転子部, 転子間部, ワードの三角) および橈骨 (橈骨遠位端より 1/3 近位端) の BMD を測定し, 測定部位の骨組成や MD 法の結果を考慮に入れながら, PTX 後の BMD の経時的な変動と部位による改善状態の相異に検討を加えた. L_{2-4} 平均 BMD は術前 BMD に対して3か月後 8.4%の増加 ($p < 0.05$), 6か月後 10.9%上昇した ($p < 0.01$). 大腿骨近位端右側では3か月後各部位とも有意な上昇はなく, 6か月後頸部以外の部位で上昇を認めた ($p < 0.05$). 左側では3か月後ワードの三角で 16.7% ($p < 0.01$), 転子間部で 9.1%と上昇した ($p < 0.05$). 6か月後頸部で 18.1%の上昇をみた ($p < 0.01$) が, 他の部位では増加幅の鈍化傾向を認めた. 一方橈骨では術後の改善はみられなかった. MD 法の主たる指標は PTX 前後で変動がなかったが, 中節骨, 末節骨における骨膜下吸収像は不確実なものを含めると6例で認められ, 1例で改善, 4例で改善傾向を認めた. BMD の有意な改善は腰椎で, 次に大腿骨近位端で明らかであった. また大腿骨では左右間で, また測定部位により改善率が異なっていた. これらの理由として測定各部位に占める海面骨と皮質骨の構成比率などのほか加齢, VD_3 , PTH の同化作用などが関与するものと想定された.

Evaluation of the effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

Shinya Nakamura, Katsuki Yamada, Katsumi Kato, Akio Tomita*, Shigerou Niwa**, Tadao Mitsui**, Akihiko Koike***, Ryukichi Naruse***, Susumu Tsunekawa****

First Department of Internal Medicine, Central Laboratory for Clinical Investigation*, Department of Orthopedics**, First Department of Surgery***, Aichi Medical University; Yamazaki Hospital****

Parathyroidectomy (PTX) was performed in seven hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. To evaluate the efficacy of PTX in producing incremental changes in bone mineral density (BMD), we measured BMD of the lumbar vertebrae ($L_2 \sim L_4$) one, three and six months after PTX. BMD was also determined in the proximal femur (femoral neck, trochanteric and intertrochanteric and Ward's triangle) and the radius three and six months after PTX. DEXA was utilized, using the QDR 1000 (Hologic Inc. Waltham, Mass. USA).

Significant BMD increases were seen in the L_{2-4} vertebrae both three and six months after PTX, which effectively and markedly reduced intact parathyroid hormone levels (Allegro) from 1,060 pg/ml to the normal range. This increment in BMD was compatible with previous reports using dual photon absorptiometry. As for the proximal femur, significant elevations of BMD were also observed in each region except the femoral neck on the right side

中村 伸也. 愛知医科大学第1内科 〒480-11 愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21 (0561-62-3311)

(受付: 平成5年8月27日, 受理: 平成5年12月1日)

of the body six months after PTX. In contrast, it was found that there was a decreasing trend in BMD, which was detected as an increase in each area after three months, on the left side of the body six months after PTX. Some discrepancies in BMD increases were observed between the right and left sides. However, the BMD of radii did not reveal any significant increase, which was not compatible with the data of previous reports using single photon absorptiometry.

It was found that the increasing rates of BMD seemed to be higher in the lumbar vertebrae than in the proximal femur and were lowest in the radius. The elevation of BMD in both lumbar vertebrae and proximal femurs, without any incremental change in the BMD of radii, suggest that BMD increases more rapidly in the spongiosa than in the cortical bone after PTX.

緒言

骨塩量 (BMD) 測定は腎性骨異常栄養症の診断や経過観察に重要な検査法である。従来は単純X線撮影法による定性的判読が主体であったが、その後 single photon absorptiometry (SPA) 法や dual photon absorptiometry (DPA) 法, quantitative computed tomography (QCT) 法などにより定量的測定が可能となった。さらに dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) 法¹⁾が開発されるにおよび BMD の定量的測定が一段と容易となり,本法が骨塩の定量的測定の主流になりつつある。

実験目的および方法

目的：二次性副甲状腺機能亢進症を有する慢性腎不全患者において、副甲状腺全摘—一部自家移植術 (PTX) 前後で、腰椎、橈骨、大腿骨近位端の BMD を測定し、PTX による BMD の経時的な増加率や測定部位における骨組成の相違を考慮しながら、各部位間の改善率の比較検討を行った。また同時に生化学検査をも一部実施した。

対象患者：症例は 7 例で、平均年齢 53.7 歳、原疾患は全例慢性腎炎 (CGN) で PTX までの透析期間は平均 11 年 6 か月であった (表)。

BMD 測定法：DEXA 法を利用し、機種は Hologic 社製 QDR 1000 を使用した。

測定部位：腰椎 ($L_2 \sim L_4$)、大腿骨近位端 (頸部、大転子部、転子間部およびワードの三角) および橈骨 (橈骨末端部より 1/3 近位端) の 3 箇所であった。

測定時期：PTX 前、術後 1 か月 (腰椎のみ)、3 か月および 6 か月の 4 回測定を行った。

変動係数 (CV)：当院における腰椎、大腿骨近位端や橈骨 BMD 測定の CV は 1.4% であった。

Microdensitometry (MD) 法²⁾：左第 2 中手骨を対象に、術前と術後 6 か月に計測した。血液生化学術前、術後 1 か月、3 か月、6 か月後、intact PTH (Allegro), alkaline phosphatase (Al-P), カルシウム、リン、アルミニウムなどの測定を行った。

統計学的処理：PTX 前後の BMD の比較には paired

表 対象患者

症例	性別	年齢	原疾患	透析期間
1	女	67 歳	CGN	4 年 6 か月
2	男	54 歳	CGN	10 年
3	男	59 歳	CGN	19 年 8 か月
4	男	56 歳	CGN	15 年 3 か月
5	男	47 歳	CGN	13 年 5 か月
6	女	42 歳	CGN	2 年 6 か月
7	男	51 歳	CGN	15 年 6 か月
平均		53.7 歳		11 年 6 か月

t-統計量に基づく Bonferroni の方法で多重比較を行った。すなわち危険率 α を 5% とし、腰椎では術後に 3 時点で測定されているため $\alpha/3$ の水準で、大腿骨と橈骨では 2 時点で測定されているので $\alpha/2$ の水準でそれぞれ検定を行った。

結果

1. BMD

腰椎、大腿骨近位端および橈骨の PTX 前後の BMD (g/cm^2 ：以下同じ) を示す。

1) 腰椎：術前の平均値は L_2 ；0.894, L_3 ；0.935, L_4 ；0.930, L_{2-4} 平均；0.920 であった。 $L_2 \sim L_4$ の BMD は部位による有意差がなかったので、 L_{2-4} 平均について述べる。 L_{2-4} 平均は 1 か月後不変、3 か月後 8.4% の上昇 ($P < 0.05$)、6 か月後 10.9% の増加であった ($P < 0.01$) (図 1)。

2) 大腿骨近位端：術前の平均 BMD は頸部の右側 0.602, 左側 0.663, 大転子部の右側 0.478, 左側 0.543, 転子間部の右側 0.697, 左側 0.805, ワードの三角の右側 0.363, 左側 0.439 であり、いずれの部位も左右間で有意差はなかった。次に各部位の BMD の増加率の経時的変化を示す (図 2)。頸部；右側では 3 か月ないし、6 か月後とも不変であった。左側では 3 か月後不変、6 か月後に 17.6% と著明な改善 ($P < 0.01$) をみるとともに BMD は左側で有意に高かった ($P < 0.05$)。大転子部；右側では 3 か月後の増加率は不変で、6 か月後 27.8% の改善で

図 1 腰椎骨塩量の変動

図 2 大腿骨近位端骨塩量の変動

あった。左側では3か月ないし6か月後とも不変で増加は右側ほど明かではなかった。転子間部；右側では3か月後不変であったが、6か月後では26.1%の増加 ($P < 0.05$) であった。左側では3か月後8.4%の改善 ($P < 0.05$) であったが、6か月後には増加速度の鈍化がみられた。ワードの三角；3か月後右側では不変であったが、6か月後27.0%の改善 ($P < 0.01$) を示した。左側では3か月後15.0% ($P < 0.01$) の著明な改善も6か月後には改善幅の減少がみられた。頸部以外の部位のBMDは3ないし6か月後とも左右間での有意差はなかったが、左側の方が高い傾向であった。また図2に示すごとく増加率に若干の相異はあるが多くの部位で徐々に上昇傾向がみられることから左右とも同じ改善傾向を示すものと考えられる。

図 3 橈骨骨塩量の変動

3) 橈骨：術前の平均BMDは右側0.433, 左側0.428であった。両側とも3か月、6か月後とも有意な変動はみられなかった (図3)。

2. 生化学検査所見

1) 血清 intact PTH：術前平均値1,060.9 pg/ml と極めて高値であったが、1か月後39.3 pg/ml と正常域 (10~60 pg/ml) に低下し、6か月後も32.7 pg/ml と正常範囲内の変動であった。

2) 血清 Al-P 値：術前の平均値は465.3 IU/l と正常値 (97~279 IU/l) を大きく越えていた。1か月後714.7 IU/l と上昇したが徐々に低下し、6か月後218 IU/l であった (図4)。

3) 血清 Ca 値：術前10.6 mg/dl と高値であったが、1か月後8.4 mg/dl と低下、3か月後9.8 mg/dl、6か月後9.5 mg/dl と正常範囲 (8.2~10.2 mg/dl) で維持された。

4) 血清 P 値：術前7.3 mg/dl (正常範囲；2.4~4.6 mg/dl) と高値であったが、1か月後3.3 mg/dl と低下し、6か月後5.0 mg/dl と前値より減少していた。

5) 血清 Al 値：術前平均53.6 μ g/l と全例正常範囲 (10 μ g/l 以下) を大きく越えていた。1か月後29.4 μ g/l

図 4 血清 PTH および Al-P の変動

l、3か月後20.6 μ g/l、6か月後22.3 μ g/l と大きく低下したが、正常値より高値で推移した (図5)。

3. MD 法

第2中手骨の骨膜下吸収像の有無については、判読者の主観に左右される危惧が多分にあるが、7例ともみられなかった。しかしMD法の計測部位から若干はずれるが、中節骨と末節骨の骨膜下吸収像は明らかに認められるもの4例、不確実なもの2例、認められないものが1

図5 血清電解質の変動

例であった。また術後6か月骨膜下吸収像の変化は改善1例、やや改善4例、不変1例、やや悪化1例であった。MD法の主な指標の変化の平均値はMCI；前0.421，後0.421， Δ GS_{max}；前2.967，後2.944， Δ GS_{min}；前1.751，後1.713， Σ GS/D；前2.123，後2.080といずれの指標もPTX前後で有意差はなかった。

考察

PTX後の生化学所見の変動では、まずintact PTHは直ちに低下し、PTXの目的は達成された。血清Al-P値の一時的な上昇傾向は骨代謝亢進を示すものであろう。血清Ca値は術後、約6.5 mg/dlに減少したところで、症例により異なるが、 CaCO_3 4.5～9.0 g/日、 VD_3 0.5～1.0 μg/日、elcatonin 120単位/週を投与し、正常域での維持につとめた。PTHとAl値との関係について、PTHは腸管からAlの吸収を促進させる作用を有する³⁾という。術後の急速な減少はPTHの影響が除去されたことを示唆するものと解釈される。また透析の長期化につれてosteitis fibrosaとosteomalaciaの混合型が増加している⁴⁾。本症でPTXを行うと症状の悪化をきたす症例もみられる^{5,6)}ことから、最近Al骨症が問題にされている。今回の症例では骨生検を実施しなかったため、Al骨症の確定診断はできないが、検査所見や術前術後の臨床症状から本症の合併はなかったものと考えている。

PTX後のBMDは、SPA^{7,8)}法やDPA^{7,8)}法により橈骨や腰椎で改善説がみられる。しかし一方では改善の停止説⁸⁾や無効説⁹⁾の存在も無視できない。DEXA法¹⁰⁾では腰椎と橈骨で10～24%の増加であったという。我々のDEXA法による腰椎のBMDは約10%の増加を認めDPA^{7,8)}法やDEXA法¹⁰⁾による報告と同じ傾向であった。橈骨ではSPA^{7,8)}法やDEXA法¹⁰⁾の改善説に対して我々の検討では6か月後増加しなかった。またMD法の指標は術後改善説⁸⁾と一部無効説¹¹⁾がみられるが、今回の成績ではMD法の指標は改善しなかった。しかし中

節骨や末節骨の骨膜下吸収像がかなり改善したことは、腰椎や大腿骨ほどでないにしても、PTXは手指骨のBMDの改善にも有効に作用すると考えられる。もし骨膜下吸収像がよくみられた中節骨や末節骨においてDEXA法やMD法の各指標が測定検討されていればもっと明瞭な関連性が得られたかも知れない。

さて大腿骨近位端—臨床的に骨折をきたしやすい部位であるが、この部位のBMDは原発性副甲状腺機能亢進症患者でDPA法を用いて測定されているが、PTX 6か月後7%の改善¹²⁾をみたという。しかし透析患者でPTX後の大腿骨BMDを経時的にDEXA法を用いて観察した報告はみられない。今回我々は大腿骨近位端のBMDを経時的に測定した結果図2にその増加率を示したが、近位端では左右間で、また近位端のなかでも部位による改善率は均一でないことがわかった。また経時的なBMD増加は大腿骨よりも腰椎の方が有意性が高い成績であった。

以上述べたごとくBMDの改善状態については、腰椎、大腿骨、橈骨の間で部位的に差のあることが判明したので、この原因について若干の考察を行った。さて橈骨の骨量は全身の骨量と同じく皮質骨が85%、海綿骨が15%を占める。一方脊椎の骨量では海綿骨が90%、皮質骨が10%を占める¹³⁾。また大腿骨近位端の頸部や大転子部では海綿骨より皮質骨の割合の方が多く、ワードの三角では海綿骨の割合は50%を占めるという¹⁴⁾。これらの数字は身体各部位で皮質骨と海綿骨の構成比率が大きく相違していることを示す。加齢による生理的な骨減少は男女とも20歳代からはじまり、特に女性では50歳を過ぎてから急速に減少する¹⁵⁾。今回の症例の平均年齢は53.7歳と従来の報告⁸⁾に比べ10歳も高齢であった。さて今日PTHの抑制と骨塩量を高めるために一般的に VD_3 が投与されているが、この VD_3 の骨塩量増加作用は橈骨などの皮質骨よりも海綿骨によく反応し¹⁶⁾、PTHが有する骨形成作用は皮質骨よりも海綿骨によく作用する¹⁷⁾。また海綿骨の代謝は皮質骨よりも8倍も速いという¹³⁾。このような報告は皮質骨よりも海綿骨のBMD増加がより容易に生じやすいことを示唆すると解釈される。すなわち、BMDの増加は骨量を形成する海綿骨と皮質骨の構成比率や代謝速度の相異、 VD_3 の作用、PTHの同化作用や加齢などによりかなり影響されることが考えられる。このような概念により、今回、橈骨よりも大腿骨や腰椎でPTX後BMD改善率がよかったという我々の成績も理解できよう。

結論

PTXをうけた透析患者で、DEXA法やMD法によりBMDの変動を経時的に測定し検討した。

1. DEXA 法により PTX 後腰椎、大腿骨近位端の BMD の改善がみられたことから、PTX は BMD 改善に有効な手段の一つである。

2. 大腿骨近位端では左右間で、また近位端各部位で改善状態の相異がみられたので両側を計測することは有意義である。

3. 橈骨で BMD の改善がみられなかったことは、皮質骨成分の多い部位は PTX に反応しにくいことを意味するものと思われる。

文献

- 1) Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM : Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : 839-844, 1988
- 2) 井上哲郎, 山下源太郎 : X線像による骨萎縮度測定骨形態計測 (高橋栄明編), p 105-119, 医歯薬出版, 東京, 1981
- 3) Mayor GH, Keiser JA, Makdani R, Ku PK : Aluminium absorption and distribution : effect of parathyroid hormone. *Science* 197 : 1187-1189, 1977
- 4) Ellis HA, Peart KM : Azotaemic renal osteodystrophy : a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol* 26 : 83-101, 1973
- 5) Johnson WJ, McCarthy JT, von Heerden JA, Sterioff S, Grant CS, Kao PC : Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Am J Med* 84 : 23-32, 1988
- 6) Anderson DL, Ott SM, Maloney NA, Sherrard DJ : Effect of parathyroidectomy on bone aluminium accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 31 : 468-473, 1985
- 7) 杉村武嗣, 山上征二 : 2 次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的, 外科的治療効果と問題点. *泌尿紀要* 37 : 1203-1208, 1991
- 8) 井上聖士, 吾妻真幸, 井原 元, 岩崎 徹, 五味川修三, 平林俊明, 依藤良一, 稲垣王子, 森頼太郎, 藤田嘉一 : 腎性骨異常栄養症の骨病変の病態. *透析会誌* 18 : 63-69, 1981
- 9) Griffiths HJ, Zimmerman RE, Bailey G, Snider R : The use of photon absorptiometry in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Radiology* 109 : 277-281, 1973
- 10) 片桐 誠, 原田種一, 太田喜久子, 吉川啓一, 博多尚文, 平野 宏, 友光達司, 福永仁夫 : 腎性上皮小体機能亢進症患者における軀幹骨および末梢骨の骨塩量測定—とくに上皮小体切除前後の骨塩量について— *腎と骨代謝* 4 : 251-258, 1991
- 11) 堀上健幸, 谷 吉雄, 平野章治 : MD/MS 法による透析患者の骨評価. *透析会誌* 24 : 1365-1372, 1991
- 12) Abugassa S, Jarhult J, Nordenstrom J : Effect of calcium supplementation of bone mass in patients operated on for hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 157 : 313-317, 1991
- 13) 森田陸司 : 核医学診断. わかりやすい骨粗鬆症 (協和企画編), p 73-86, 中外製薬株式会社, 東京, 1988
- 14) 中野正春, 乗松尋道 : 各種骨量測定の実際. *The Bone* 5 : 73-79, 1991
- 15) 高橋栄明 : 病態生理(2)骨動態 (協和企画編), p 25-37, 中外製薬株式会社, 東京, 1988
- 16) 福永仁夫, 永井清久, 友光達志, 大塚信昭, 佐々木環, 平野 宏, 大沢源吾, 森田陸司 : 慢性腎不全患者の骨塩量の定量—第三腰椎と橈骨の bone mineral density の測定— *腎と骨代謝* 1 : 53-59, 1988
- 17) Gunness-Hey M, Hock JM : Increased trabecular bone mass in rats treated with human synthetic parathyroid hormone. *Metab Bone Dis & Rel Res* 5 : 177-181, 1984