慢性血液透析患者における腰椎骨密度および血中骨代謝パラメーター測定 of 臨床的意義—quantitative computed tomography (QCT) 法による海綿骨と皮質骨の分離測定—

佐藤 元昭 寺山 百合子* 高橋 信好 二川原 和男*
鈴木 唯司
弘前大学泌尿器科 鷹揚郷腎研究所*

key words : 血液透析患者, 腎性骨異常栄養症, 骨塩量, QCT 法, 骨代謝パラメーター

〈要旨〉

慢性腎不全患者の長期生存例の増加に伴い, 患者の QOL に関わる合併症が注目されており, その一つが腎性骨異常栄養症である。そこで, quantitative computed tomography (QCT) 法にて血液透析 (HD) 患者の腰椎骨密度を測定し, さらに数種の血中骨代謝パラメーターを測定し, その意義および関連性につき検討した。

対象は, 23~60 歳の男性 HD 患者 74 例 (HD 群) で, 19~69 歳の健常男性 31 例を対照群とした。骨密度は, QCT 法にて第 2~第 4 腰椎 (L2~L4) の海綿骨および皮質骨に分けて測定した。血中骨代謝パラメーターは, 骨密度測定と同時期に, カルシウム (Ca), 無機リン (Pi), インタクト副甲状腺ホルモン (i-PTH), オステオカルシン (BGP), 骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP), および酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP) を測定した。

対照群および HD 群の海綿骨骨密度は加齢とともに低下したが, 皮質骨骨密度は年齢とは相関せず, HD 歴と負の相関を示した。また, 対照群の海綿骨骨密度と皮質骨骨密度間には相関性を認めなかったが, HD 群では正の相関を示した。HD 群の Pi, i-PTH および BGP は対照群に比して著明高値を示したが, B-ALP および TRACP には差を認めなかった。HD 群の骨代謝パラメーター間の相関性は, 相互に良好な正の相関を認めた。海綿骨骨密度と各パラメーターとは関連性を認めなかったが, 皮質骨骨密度は負の相関を示した。以上より, HD 患者の骨のリモデリングは比較的保たれていること, 骨代謝回転には PTH が強く影響していることが示唆された。ただし, 加齢, HD 期間, PTH および D3 に対する反応性は海綿骨と皮質骨とで相違が認められ, 特に皮質骨骨密度と骨代謝パラメーターとが負の相関を示したことから, QCT 法による海綿骨と皮質骨骨密度の分離測定は骨の評価に有用であると思われる。

Bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae and serum parameters of bone metabolism in chronic hemodialysed patients—trabecular BMD and cortical BMD measured by quantitative computed tomography (QCT)—

Motoaki Sato, Yuriiko Terayama*, Nobuyoshi Takahashi, Kazuo Nigawara*, Tadashi Suzuki
Department of Urology, Hirosaki University School of Medicine; Oyokyo Kidney Research Institute*

We measured trabecular and cortical bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae separately by quantitative computed tomography (QCT), including serum parameters of bone metabolism. The relationship between BMD of lumbar vertebrae and those parameters were investigated. The study was conducted on 74 male patients on chronic hemodialysis (HD) and 31 normal controls (N). We measured trabecular and cortical BMD of lumbar vertebrae L2~L4 separately by QCT, including serum parameters of bone metabolism, such as serum calcium (Ca), phosphate (Pi), intact parathyroid hormone (i-PTH), bone alkaline phosphatase (B-ALP), osteocalcin (BGP) and tartrate resistant acid phosphatase (TRACP). Trabecular BMD decreased with age in

both groups. On the other hand, cortical BMD decreased with the duration of HD. A significant positive correlation was found between trabecular BMD and cortical BMD in the HD group, but not in the N group. Concentrations of serum Pi, i-PTH and BGP were higher in the HD group than those in the N group, but concentrations of serum Ca, B-ALP and TRACP did not differ between the two groups. Serum parameters of bone metabolism correlated significantly with each other. Cortical BMD was significantly correlated with serum parameters, but trabecular BMD was not. There were some differences between trabecular BMD and cortical BMD of lumbar vertebrae, reflecting aging, duration of HD and serum i-PTH.

緒 言

慢性腎不全患者の長期生存に伴い患者の QOL に関わる合併症の一つとして腎性骨異常栄養症の発生が問題となっている。腎機能低下に伴うビタミン D₃活性化障害、カルシウム (Ca) および無機リン (Pi) などの電解質代謝異常とそれに続く副甲状腺ホルモン (PTH) の過剰分泌に基づき、病理組織学的には骨軟化症および線維性骨炎が種々の程度に混在するとされている¹⁾。さらに、長期の血液透析 (HD) 療法下では、透析液中の低カルシウム濃度、ヘパリンの骨吸収促進作用²⁾、鉄やアルミニウムあるいはアミロイドの沈着、慢性アシドーシス³⁾や荷重負荷の減少⁴⁾などが加わり、骨組織所見は一層複雑多様となるが、この透析療法施行中の骨合併症を特に区別して透析性骨症と呼ぶこともある。

このような骨の動態を含めた病変を把握する方法として、骨生検は優れた検査法ではあるが、侵襲が大きいため頻回かつ安全に行い難く、生検部位が限定される。そこで、骨の強度は骨量、骨質および構造によって規定されるが、特に骨量が重要との考えから、非侵襲的方法として、骨密度を測定する方法が種々考案されてきた。

他方、いくつかの末梢血中因子が骨代謝パラメーターとして測定されている。PTH およびカルシトニン以外に骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP)、オステオカルシン (BGP) および I 型プロコラーゲン C 末端ペプチド、骨吸収マーカーとして酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP)、ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンなどがあり、骨組織所見や骨塩量との関連性について検討されている。

著者らは、慢性 HD 患者における骨密度および骨代謝パラメーター測定の意義について検討する目的で、腰椎骨密度を海綿骨部および皮質骨部に分けて quantitative computed tomography (QCT) 法にて観察し、digital image processing (DIP) 法にて第 2 中手骨骨密度を測定するとともに、骨代謝パラメーターと

して intact-PTH (i-PTH)、B-ALP、BGP、TRACP、Ca および Pi を測定し、これら相互の関連性を検討した。

I. 対象および方法

1. 対 象

対象は、鷹揚郷腎研究所弘前病院にて HD 療法を受けている慢性腎不全患者 74 例 (HD 群) で、全例男性、年齢は 23~60 歳 (平均 45.3 歳)、HD 歴は 1~258 か月 (平均 78.3 か月) である。なお、原疾患として糖尿病性腎症 11 例を含むが、その他に二次性骨粗鬆症の原因と成り得る内分泌疾患、消化器疾患、血液疾患、あるいはステロイド剤、抗癌剤および抗痙攣剤などの長期使用例はなかった。

HD 療法は 1 回 4 時間、週 3 回行われ、使用人工透析膜は患者の病状に応じて適宜選択された。透析液中 Ca 濃度は 3.0 mEq/l とした。生化学検査データおよび臨床症状より 62 例でリン結合薬として CaCO₃ (1.5~9.0 g/day) が検討期間以前より継続投与されていた。また、活性型ビタミン D₃ 製剤 (1 α -OHD₃ または 1, 25-(OH)₂D₃, 0.25~1.5 μ g/day) の継続投与例は 23 例であった。別に、19~69 歳 (平均 37.6 歳) の健常男性 31 例を対照群とした。

2. 方 法

1) QCT 法

使用 X 線 CT 装置は SOMATOM PLUS (SIEMENS) で、骨量ファントムは SIEMENS reference phantom を用いた。骨量ファントムは、正中線にて左右に分割され、それぞれ水等価性物質と骨塩等価性物質 (ハイドロキシアパタイト 200 mg/ml) で構成されている。計測に際しては、腰椎の生理的前彎を少なくするため専用マットを用いて股関節および膝関節を屈曲させた状態で、まず腰椎部の scout view を撮影した。scout view を用いて第 2 腰椎 (L2)、第 3 腰椎 (L3) および第 4 腰椎 (L4) の上下椎体終板に平行かつ正中部を通る横断断面を設定し、スライス幅 10 mm で CT を撮影した。撮影条件は管電圧：80 kV、電流：125 mA、撮影時間：1 秒である。

図1 Correlation between bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae measured by quantitative computed tomography (QCT) and metacarpal bone density (Σ GS/D) measured by digital image processing method (DIP) in hemodialysis (HD) patients; M-trab: mean trabecular BMD of second, third and fourth lumbar vertebrae; M-cort: mean cortical BMD of second, third and fourth lumbar vertebrae; Closed squares (■): patients treated with 1α hydroxyvitamin D3 or 1α , 25 dihydroxyvitamin D3 (D3 (+)); Open circles (○): patients treated without 1α hydroxyvitamin D3 and 1α , 25 dihydroxyvitamin D3 (D3 (-)). M-trab was not significantly correlated with Σ GS/D, but M-cort was significantly correlated with Σ GS/D ($r=0.316$, $p<0.0001$).

得られたCT像について、まず骨量ファントムの水等価性物質および骨塩等価性物質に関心領域 (ROI) を設定し、これらのCT値から検量線を作製した。続いて、腰椎CT像の皮質骨部および海綿骨部にROIを設定し、これらのCT値を前記検量線にあてはめ、ハイドロキシアパタイト相当の骨密度を求めた。腰椎骨密度は、6か月間隔で2回測定した。なお、QCT法の測定精度は、6例につき各3回ずつ計測したところでは海綿骨で0.1~0.9%、皮質骨で0.9~3.1%の変動係数であった。

2) DIP法

管電圧50 kVの条件下で、アルミスケールと同時に撮影した両手前後X線写真をボーンアナライザーDIP-1000 (浜松ホトニクス) で解析し、左手第2中手骨の骨密度をアルミニウム相当厚 (Σ GS/D) として算出した。解析は、BML社 (東京) に依頼した。

3) 血中骨代謝パラメーター測定法

Caはオルトクレゾールフタレインコンプレキシソ法 (HAテストワコー, 和光純薬工業), Piは2試薬系酵素法 (デタミナーIP-S, 協和メディックス) にて測定した。i-PTHは日本メジフィジックス社製のアレグロ Intact PTH キット, BGPは三菱化学社製のBGP IRMA ミツビシキットを用いて, Immunoradiometric assay 法にて測定した。B-ALPは小麦麦芽レクチン沈

殿法 (アイソ ALP 測定用キット, ベーリンガー・マンハイム), TRACPは2-クロル-4-ニトロフェニルリン酸基質法 (酸性ホスファターゼ-HR, 和光純薬工業) を用いて測定した。

血中骨代謝パラメーターは骨密度測定時前後4週間以内のHD前に、約6か月の間隔をおいて2回測定した。ただし、対照群については1回のみ測定である。

4) 統計学的検討

関連のない2群間の検定にはMann-Whitney test, 関連のある2群間の検定にはWilcoxon signed-rank test, 相関係数の検定にはFisher's testを用い、危険率5%未満をもって、有意差があるものとした。

II. 結 果

1. 腰椎骨密度と中手骨密度の関連性 (図1)

非荷重骨で皮質骨主体とみなされる中手骨の骨密度と、荷重骨である腰椎の海綿骨および皮質骨骨密度との関連性につきHD群について検討した。なお、腰椎骨密度については、L2~L4の平均値を用いた。中手骨骨密度と腰椎海綿骨骨密度間には相関性を認めなかったが、皮質骨骨密度との間には $r=0.316$ の正の相関性を認めた ($p<0.0001$)。

表 1 Age, HD duration, serum parameters of bone metabolism and BMD of lumbar vertebrae in 31 normal controls and 74 HD patients.

(mean±SD)								
	age (yrs.)	HD duration (mons.)	Ca (mEq/l)	Pi (mg/dl)	i-PTH (pg/ml)	B-ALP (IU/l)	BGP (ng/ml)	TRACP (IU/l)
controls	37.6±12.0		4.59±0.25	3.12±0.41	21±8	63±29	6.5±2.7	7.7±1.6
HD patients	45.3±10.1 (a')	78.3±69.2	4.42±0.49	6.36±1.67 (a'')	261±337 (a'')	69±67	100.5±105.1 (a'')	9.3±5.3
	trabecular BMD (mgHA/ml)				cortical BMD (mgHA/ml)			
	L2	L3	L4	mean	L2	L3	L4	mean
controls	149.7±27.7	144.4±30.0	143.8±33.6	146.0±29.6	265.6±39.7	279.8±48.6	287.2±37.6	277.5±38.7
HD patients	129.4±35.7 (a')	124.9±36.6 (a')	127.6±35.4 (a)	127.3±35.6 (a')	245.5±45.8 (a)	260.8±57.3	282.9±58.0	262.8±51.0

L2 : second lumbar vertebrae ; L3 : third lumbar vertebrae ; L4 : fourth lumbar vertebrae ; mean : average of BMD of L2, L3, and L4. (a), (a') and (a'') : p<0.05, 0.01 and 0.001 versus controls ; (b) and (b') : p<0.05 and 0.01 versus D3 (-). Patients on HD treatment were older than the normal controls (p<0.01). Serum Pi, i-PTH, and BGP concentrations elevated in the HD patients compared with normal controls (p<0.001), but serum Ca, B-ALP, and TRACP concentrations did not differ between in HD patients and in controls. Trabecular BMD of L2, L3, L4, and mean and cortical BMD of L2 were lower in HD patients (p<0.05~0.01), but L3, L4, and mean of cortical BMD did not differ between in HD patients and in controls.

2. 対照群および血液透析群における年齢、骨代謝パラメーターおよび腰椎骨密度 (表 1)

年齢および HD 歴は初回測定時点でのデータであるが、骨代謝パラメーターおよび腰椎骨密度は二度にわたって測定された値の平均値である。

1) 年齢および骨代謝パラメーター

年齢は、対照群での平均 37.6 歳に対し、HD 群では 45.3 歳と、幾分ながら高齢 (p<0.01) であった。血清 Ca (正常：4.3~5.1 mEq/ml) は、HD 群は 4.42 mEq/l、対照群は 4.59 mEq/ml と有意差はなく、血清 Pi (正常：2.4~4.8 mg/dl) は、HD 群で 6.36 mg/dl と、対照群の 3.12 mg/dl に比し高値であった (p<0.001)。血清 i-PTH (正常：10~60 pg/ml) および BGP (正常：3.1~9.2 ng/ml) は、対照群のそれぞれ 21 pg/ml および 6.5 ng/ml に対し、HD 群では 261 pg/ml および 100.5 ng/ml と著明な高値を示したが (p<0.001)、B-ALP (正常：20~80 IU/l 以下) および TRACP (正常：1.0~10.7 IU/l) については、対照群と HD 群の間に有意差を認めなかった。

2) 腰椎骨密度

海綿骨骨密度は、対照群の L2~L4 で 143.8~149.7 mgHA/ml と比較的近似した値を示し、3 椎体の平均値は 146.0 mgHA/ml であった。一方、HD 群の L2~L4 では 124.9~129.4 mgHA/ml、3 椎体の平均値でも 127.3 mgHA/ml と対照群に比し有意に低値であった (p<0.05~0.01)。

皮質骨骨密度は、対照群では L2 の 265.6 mgHA/ml から L4 の 287.2 mgHA/ml へと順次高値となる傾向がみられ、3 椎体の平均値は 277.5 mgHA/ml であっ

表 2 Correlation between BMD of trabecular bone and of cortical bone in 31 normal controls and 74 HD patients.

		r-value	P-value
L2	controls	0.024	N. S.
	HD patients	0.554	<0.0001
L3	controls	0.157	N. S.
	HD patients	0.476	<0.0001
L4	controls	0.143	N. S.
	HD patients	0.364	<0.0001
Mean	controls	0.063	N. S.
	HD patients	0.485	<0.0001

N. S. : not significant

In control group, mean trabecular BMD was not significantly correlated with mean cortical BMD as well as in each analysis of BMD of L2, L3, and L4. However, in patient group, mean trabecular BMD was significantly correlated with mean cortical BMD (r=0.485 ; p<0.0001) as well as in each analysis of BMD of L2 (r=0.554 ; p<0.0001), L3 (r=0.476 ; p<0.0001), and L4 (r=0.364 ; p<0.0001).

た。HD 群も L2 の 245.5 mgHA/ml から L4 の 282.9 mgHA/ml へと順次増加し、3 椎体の平均値は 262.8 mgHA/ml であったが、対照群との差は認めなかった。ただし、L2 は対照群に比し有意に低値で (p<0.05)、L3 および L4 はほぼ同レベルであった。

3. 海綿骨-皮質骨骨密度間の相関性 (表 2)

対照群では、3 椎体の平均海綿骨骨密度 (M-trab) および平均皮質骨骨密度 (M-cort) 間に有意の相関性は認められず、各椎体毎にみても同様であった。一方、HD 群では、M-trab および M-cort 間に r=0.485

($p<0.0001$) の正の相関性が認められた。ただし、L2、L3 および L4 毎では、それぞれ $r=0.554$, 0.476 , 0.364 と下部腰椎ほど相関性は低下していた (いずれも、 $p<0.0001$)。

さらに、各椎体の骨密度と3椎体の平均骨密度との関連性をみたところ良好な相関性 ($r=0.930\sim0.995$) を認めたことから、以下の検討には M-trab および M-cort を用いることとした。

4. 骨代謝パラメーター間の相関性 (表3)

対照群では、B-ALP と BGP 間に $r=0.637$ ($p<0.001$) の正の相関性を認めるのみであったが、HD 群では、i-PTH と B-ALP, BGP および TRACP 間にそ

表3 Correlation between serum parameters of bone metabolism in 31 normal controls and 74 HD patients.

		B-ALP	BGP	TRACP
i-PTH	controls	0.155	0.014	0.216
	HD patients	0.637**	0.789**	0.552**
B-ALP	controls		0.637*	0.287
	HD patients		0.713**	0.522**
BGP	controls			0.203
	HD patients			0.576**

*: $p<0.001$, **: $p<0.0001$. In control group, serum B-ALP level was significantly correlated with serum BGP level ($r=0.637$; $p<0.001$), but the other parameters showed no significant correlation each other. In patient group, all parameters showed significant correlation. ($r=0.522\sim0.789$; $p<0.0001$).

れぞれ $r=0.637$, 0.789 および 0.552 , B-ALP と BGP および TRACP 間に $r=0.713$ および 0.522 , また BGP と TRACP 間に $r=0.576$ の正の相関性が認められた (いずれも $p<0.0001$)。なお、Ca および Pi については、対照群で Ca と i-PTH 間に $r=-0.334$ ($p<0.05$) の負の相関性を認めたのみであった。

5. 年齢と腰椎骨密度の関連性 (図2)

年齢と M-trab との間には、対照群において $r=-0.489$ ($p<0.01$)、HD 群で $r=-0.308$ ($p<0.001$) の負の相関性が認められ、両者の回帰直線はそれぞれ $y=-1.2x+192$ および $y=-1.1x+177$ と近似していた。一方、年齢と M-cort との間には関連性を認めなかった。なお、HD 群の DIP 法による中手骨骨密度と年齢との間にも相関性を認めなかった。

6. 血液透析歴と腰椎骨密度との関連性 (図3)

HD 歴と M-trab 間には、有意の相関性は認められなかったが、M-cort との間には、 $y=-0.243x+282$, $r=-0.329$ ($p<0.0001$) と負の相関性が認められた。

7. 腰椎骨密度と骨代謝パラメーター間の相関性 (表4, 図4)

対照群では、骨代謝パラメーターと M-trab および M-cort 間に有意の相関性を認めなかった。一方、HD 群においては、M-trab と骨代謝パラメーター間に相関性を認めないのに対し、M-cort と i-PTH, B-ALP, BGP および TRACP 間にそれぞれ $r=-0.384$, -0.345 , -0.378 および -0.310 ($p<0.001\sim$

図2 Relationship between BMD of lumbar vertebrae and age in normal controls and HD patients; closed circles (●): normal controls; open circles (○): HD patients. The slope of the regression of bone density with age was significant with M-trab in normal controls (the upper regression line: $r=-0.489$, $p<0.01$) and HD patients (the lower regression line: $r=-0.308$, $p<0.001$), but not with M-cort in both groups.

図 3 Relationship between BMD of lumbar vertebrae and HD duration ; closed squares (■) : D3 (+) ; open circles (○) : D3 (-). M-trab was not significantly correlated with HD duration, but M-cort was significantly correlated with HD duration ($r = -0.329$, $p < 0.0001$).

表 4 Relationship between BMD of lumbar vertebrae and serum parameters of bone metabolism in 31 normal controls and 74 HD patients.

		i-PTH	B-ALP	BGP	TRACP
M-trab	controls	-0.105	-0.270	-0.077	-0.370
	HD patients	-0.085	-0.103	-0.090	0.038
M-cort	controls	-0.020	0.342	-0.056	0.224
	HD patients	-0.384***	-0.345***	-0.378***	0.310**

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.001$, and *** : $p < 0.0001$. In control group, M-trab and M-cort were not significantly correlated with all parameters. In patient group, M-cort was significantly correlated with all parameters ($r = -0.310 \sim -0.384$; $p < 0.001 \sim 0.0001$), but M-trab was not significantly correlated with these parameters.

図 4 Correlation between BMD of lumbar vertebrae and serum parathyroid hormone (intact PTH, i-PTH) in HD patients ; closed squares (■) : D3 (+) ; open circles (○) : D3 (-). M-trab was not significantly correlated with serum i-PTH levels, but M-cort was significantly correlated with serum i-PTH levels ($r = -0.384$, $p < 0.0001$).

0.0001) の負の相関性が認められた。図 4 には腰椎骨密度と i-PTH との相関図を示した。

III. 考 察

骨塩定量法は、種々の方法が考案されているが、その多くは皮質骨を対象としている。これは全身骨塩量の 80% を皮質骨が占め、その骨塩量は全身 Ca 量の指標と見なされるからである。唯、骨代謝速度は皮質骨と海綿骨とで異なり、海綿骨が皮質骨よりも早いとされている。このことから、海綿骨骨密度の測定は重要で、両者は分けて測定すべきと思われる。さらに、骨の代謝は部位によって異なり、最も早期に影響を及ぼすのは躯幹骨である脊椎骨とされ⁵⁾、HD 導入早期あるいは二次性副甲状腺機能亢進症が軽度な時期からすでに骨塩量減少が認められたとの報告もある⁶⁾。そこで著者は、測定部位として腰椎を選択し、その海綿骨および皮質骨骨密度を分けて測定することとし、再現性が良く、しかもその測定値が真の骨密度を反映するとされる QCT 法を用いることにした。

腰椎海綿骨骨密度は、加齢に伴い一回帰的に低下するとの報告がある⁷⁾ことから、この点について検討してみると、対照群においては $y = -1.2x + 192$ の回帰式が得られ、また HD 群では分布域が広く相関係数は小さかったが、類似の回帰式が得られた。加齢に伴う骨密度減少率は、男性 HD 患者においては健常者よりも緩やかとする報告⁸⁾や、健常者とほぼ同等とする報告⁹⁾があり、見解は必ずしも一致していないが、著者の成績では健常者と一致した成績を示した。加齢に伴う骨塩量減少の原因としては、D3 活性化能の低下¹⁰⁾や活性型 D3 に対する反応性の低下¹¹⁾による腸管からの Ca 吸収能の低下や、Ca 摂取量の減少、さらに運動量の減少¹²⁾など種々の因子が考えられている。今回見られた両群の回帰式の近似性は、HD 患者も加齢に関連する何らかの因子の影響を健常人と同様に受けていることを示唆し、また HD 群における相関係数の低値は、尿毒症状態や HD などの治療によりさらに修飾されていることを示唆するものと思われた。一方、腰椎皮質骨骨密度は、対照群および HD 群ともに年齢とは関連性を示さず、むしろ加齢に伴い分布域が広範囲となる傾向がみられた。腰椎では加齢に従い、椎間板の変性およびそれに伴う荷重負荷の増大によると思われる、骨棘形成を初めとする脊椎の変形を認めることがあり、40～50 歳以上になるとその頻度が増すといわれる。骨棘形成を認める腰椎皮質骨部の CT 値と認めない皮質骨部の CT 値を、同性、同年代で比較した重松

は、骨棘を認めた群で有意に CT 値が高値であると報告している¹³⁾。今回、皮質骨の形態については検討していないが、皮質骨の形態学的変化は個々の荷重による影響なども異なるため、対照群および HD 群ともに加齢に伴い広範囲の分布を示したものと思われた。

一方、腰椎海綿骨骨密度は、対照群および HD 群ともに L2～L4 でほぼ同レベルであり、HD 群で対照群に比し、3 椎体とも有意に低値であった。HD 群は対照群に比し平均約 8 歳高齢であり、HD 群の海綿骨骨密度の低値は、加齢による影響もあると考えられるが、HD の影響については不明であった。一方、皮質骨骨密度は、両群ともに下部腰椎ほど高値で、その傾向は HD 群でより顕著であった。さらに、対照群に比して低値であったのは L2 のみであり、L3 および L4 では有意差を認めなかった。躯幹骨である腰椎は、常に荷重を受けており、しかもその程度は下部腰椎ほど大きいとされる。今回の対照群および HD 群の L3 と L4 における皮質骨骨密度の高値は、荷重負荷による骨の圧縮のため骨密度が上昇したとも考えられた。さらに、HD 群における L2～L4 間の皮質骨骨密度の解離が対照群に比して顕著であったのは、下部腰椎の皮質骨ほど変形が強いことを反映しているものと思われ、海綿骨に比して皮質骨においては荷重の影響を強く受けていることが示唆された。

HD 歴との相関性においても海綿骨と皮質骨とで相違が観察された。すなわち、腰椎海綿骨骨密度は HD 歴と相関しなかったのに対し、皮質骨骨密度は HD 歴と負の相関を示した。腰椎骨塩量が HD 期間と正の相関性を示したとの報告¹⁴⁾もあるが、腰椎海綿骨骨密度は加齢により一回帰的に減少することもあり、同一症例における経時的な変化の検討が妥当と思われた。一方、皮質骨密度に関しては、添田らも皮質骨主体と見なされる中手骨骨密度が、HD 歴の長期化に伴って減少することを報告している¹⁵⁾。著者も中手骨骨密度の測定を同時に行い、中手骨と腰椎皮質骨骨密度間に正の相関性を認めている。従って、皮質骨骨密度は躯幹骨および末梢骨ともに HD 期間が長期に及ぶと低下することが示唆された。

対照群における腰椎海綿骨と皮質骨骨密度の関連性は明瞭でなかった。重松¹³⁾は、男性 116 例で腰椎海綿骨と皮質骨の CT 値について検討したところ正の相関性を認めたとし、骨棘形成を認める群では相関性が低下したことも報告しているが、海綿骨および皮質骨骨密度は、同一腰椎内でも必ずしも同じように変化してゆくものではないことが示唆された。伊藤¹⁶⁾は男性 HD 患者の QCT を用いた同一腰椎における海綿骨と皮質

骨骨密度の検討で、増減相反する現象は認められなかったと報告している。著者の検討では、HD 群では正の相関性を認め、さらに各椎体毎にみると、相関性は L2 において最も良好であり、以下 L3, L4 の順に低下した。以上より、HD 患者の腰椎海綿骨と皮質骨骨密度は、同様の反応を示しているものの、加齢および HD 期間により影響される程度に差を認め、さらに荷重の程度にも強く影響されていることが示唆された。

Ca は HD 群と対照群とで有意差はなかったにもかかわらず、i-PTH は HD 群で著明高値を示した。また、対照群においては i-PTH と Ca 間に負の相関性を認めたが、HD 群では i-PTH と Ca 間に相関性は認められなかった。また、BGP は HD 群で著明高値であったが、B-ALP および TRACP は対照群と有意差を認めなかった。BGP は腎不全による血中蓄積の影響が考えられたが、B-ALP および TRACP の結果から、骨代謝の程度が健常人とほぼ同等の症例も多いことが推測された。また、対照群においては、B-ALP と BGP 間に正の相関性を認めるのみで、各パラメーター間の相関性の不明瞭さは、分布域が狭いことが一要因と思われた。一方、HD 群では i-PTH, B-ALP, BGP および TRACP については相互に比較的良好な正の相関性を認めた。この結果は、井上ら¹⁷⁾の報告に概ね一致する結果であり、Luisetto および Bertoli¹⁸⁾も BGP と中間部 PTH 間に正の相関性を認めたと報告している。また、PTH と他の骨代謝パラメーターとが正相関したことから、主に PTH によって骨代謝が調節されることが示唆され、さらに B-ALP, BGP および TRACP がいずれも正相関したことより、HD 患者においても骨のリモデリング機構は保持されていると考えられた。

HD 群で腰椎骨密度と骨代謝パラメーターとの関連性を検討した結果、HD 群では、皮質骨骨密度と i-PTH, B-ALP, BGP および TRACP とが負に相関していた。中手骨について堀江ら¹⁹⁾は ALP と相関したが、BGP および c 末端 PTH とは相関しなかったとし、申²⁰⁾は i-PTH, ALP および BGP と負相関したとしている。これらのことから、HD 患者の二次性副甲状腺機能亢進症における骨塩量の減少は皮質骨主体であり、それが各骨代謝パラメーターに反映されていることが示唆された。一方、海綿骨骨密度と各パラメーターとの間に関連性は認められなかった。下鳥ら²¹⁾も i-PTH, ALP, BGP およびカルシトニンと相関性はなかったとし、Hutchison ら²²⁾も i-PTH とは認められなかったとしているが、河辺⁸⁾および大塚ら³⁰⁾は ALP および PTH と正の相関性を認めたとし、必ずしも一

致していない。Gunnesh-Hey ら²⁴⁾は、ラットへの PTH 投与実験で長期投与における海綿骨と皮質骨への影響の相違を示した。すなわち、その短期効果は骨コラーゲン合成抑制作用であり、これが長期に及ぶと海綿骨においては骨塩量増加が認められ、皮質骨では認められなかったとするものである。同様に中村²⁵⁾も PTH 等の刺激により骨梁においてのみ増加を認めたとしている。生理的状态では、骨代謝の最小単位、すなわち海綿骨のパケットおよび皮質骨のオステオンともに骨形成量よりも骨吸収量がわずかに上回るといふ。また、高代謝回転になるとパケットおよびオステオンの数が増加するとされ、骨量減少はさらに増強し、逆に代謝回転が低下すると骨量減少は抑制されることになるとも述べている。皮質骨における骨代謝のスペースはハバース管という閉鎖空間であり、物理的に吸収量以上の骨形成を行うことは困難であるが、一方海綿骨では骨髓腔側にスペースが開放されており、骨形成が吸収量を上回れば、骨量は増加し得るとしている。著者の成績も上記のごとく理由から、海綿骨と皮質骨との間に相違が生じた可能性が推察された。

以上より、HD 患者の腰椎海綿骨および皮質骨は同様の反応をしていることが示唆されたが、一方種々の影響因子に対するそれらの反応性には相違が認められ、特に皮質骨骨密度と骨代謝パラメーターとが負の相関性を示したことから、皮質骨は種々の条件により変化を受けやすいと考えられ、HD 患者における QCT 法によるそれらの分離測定は非常に有用であると思われる。

IV. 結 語

1. 慢性血液透析をうけている男性患者 74 例を対象に、QCT 法にて腰椎骨密度を計測するとともに、血中骨代謝パラメーターとして Ca, Pi, i-PTH, B-ALP, BGP および TRACP を測定した。

2. 腰椎海綿骨骨密度は、L2~L4 ではほぼ同レベルであり、健常人と同様に加齢に伴って一回帰的に減少したが、3 椎体とも健常人に比し低値であった。

3. 腰椎皮質骨骨密度は、透析療法の長期化に伴い低下した。また、健常人と同様に、年齢との関連性を認めず下部腰椎ほど高値であった。

4. HD 群では同一腰椎における海綿骨と皮質骨骨密度間に正の相関を認めたが、下部腰椎ほど相関性は低下していた。

5. Ca および Pi を除く血中骨代謝パラメーター間には相互に良好な正の相関を認めた。

6. 海綿骨骨密度と骨代謝パラメーター間には関連性を認めなかった。しかし、皮質骨骨密度と i-PTH, B-ALP, BGP および TRACP は負の相関を示した。

文献

- 1) deVeber GA, Oreopoulos DG, Rabinovich S, Lloyd GJ, Meema HE, Beattie BL, Levy D, Husdan H, Rapoport A : Changing pattern of renal osteodystrophy with chronic hemodialysis. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 16 : 479-486, 1970
- 2) Goldhaber P : Heparin enhancement of factors stimulating bone resorption in tissue culture. *Science* 147 : 407-408, 1965
- 3) Lemman J Jr : Acidosis and calcium metabolism in chronic azotemic renal disease. *Proc 4th Int Congr Nephrol* 2 : 153-163, 1969
- 4) DeSouza AC, 折茂 肇, 白木正孝, 井上潤一郎, 井藤英喜 : 加齢と骨塩量の変化, 部位別加齢変化の検討. *日骨代謝誌* 6 : 141, 1988
- 5) Marshall AW, Robert GZ, Saul A, Robert MN : Computed tomography scanning for the measurement of bone mineral in human spine. *J Comput Assist Tomogr* 2 : 253-269, 1978
- 6) 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, 森田睦司 : 慢性腎不全患者の骨塩量の定量—第3腰椎と橈骨の bone mineral density の測定—. *腎と骨代謝* 1 : 53-59, 1988
- 7) 伊藤昌子 : CT による骨粗鬆症の定量的診断. *Clinical Calcium* 5 : 1418-1423, 1995
- 8) 河辺満彦 : 骨ファントムを使用した Q-CT 法による慢性透析患者の評価. *透析会誌* 23 : 729-736, 1990
- 9) 岡田倫之, 伊藤孝仁, 北村栄作, 中西 功, 椿原美治, 飯田喜俊, 佐藤健司, 田中幸子, 赤垣洋二 : 定量 CT による血液透析患者における骨障害の検討. *大阪府病医誌* 12 : 36-42, 1989
- 10) Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, Deluca HF : Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J Clin Invest* 64 : 729-736, 1979
- 11) Deluca HF : Vitamin D metabolism and function. *Arch Intern Med* 138 : 836-847, 1978
- 12) Smith EL, Gilligan C : Physical activity effects on bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 49 : 50-54, 1991
- 13) 重松泰介 : Computed Tomography (CT) を用いた脊椎骨萎縮度の定量的研究. *日整会誌* 58 : 567-581, 1984
- 14) 中塚喜義, 萩原 聡, 三木隆己, 西沢良記, 聴寿貴一郎, 田畑 勉, 松下義樹, 井上 隆, 越智宏暢, 森井浩世 : 透析患者の骨塩含量—Dual photon absorptiometry による測定—. *腎と骨代謝* 1 : 47-52, 1988
- 15) 添田耕司, 小高通夫, 磯野可一, 嶋田俊恒 : 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との関係. *腎と骨代謝* 3 : 103-114, 1990
- 16) 伊藤昌子 : CT による透析患者の椎体海綿骨・皮質骨の骨塩量の検討. *日本医放会誌* 49 : 1382-1389, 1989
- 17) 井上聖士, 藤田嘉一, 堀口幸夫 : 透析患者における種々の骨代謝マーカー測定の意義と相関性. *腎と骨代謝* 6 : 81-86, 1993
- 18) Luisetto G, Bertoli M : Sexual influence on bone metabolism in uremic patients on regular dialytic treatment. *Nephron* 67 : 150-157, 1994
- 19) 堀江正宣, 長谷川正広, 小林 覚, 根笹信一, 足立 敦, 堀基 幸, 篠田 孝, 栗山 学, 坂 義人, 河田幸道 : 透析患者の DEXA による骨密度測定の意義. *透析会誌* 25 : 1321-1328, 1992
- 20) 申 曾洙 : 透析患者における骨量減少について. *透析会誌* 25 : 545, 1992
- 21) 下鳥正博, 市川澄夫, 前島信也, 宮城浩一, 小池清一, 飯島康美, 小林敏生, 金児猛夫 : QCT 法による慢性透析者における椎体海綿骨の骨塩量の検討. *長野人工透析会誌* 14 : 14-19, 1991
- 22) Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R : Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44 : 1071-1077, 1993
- 23) 大塚信昭, 福永仁夫, 曾根照喜, 永井清久, 村中 明, 柳元真一, 友光達志, 森田睦司, 山本逸雄, 鳥塚完爾 : Renal osteodystrophy 症例における第3腰椎海綿骨と橈骨の骨塩量の測定—脊椎骨 phantom を併用した CT scan による方法と single photon absorptiometry による方法—. *腎と骨代謝* 2 : 463-471, 1989
- 24) 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
- 25) 中村利孝 : 骨のリモデリング. *腎と骨代謝* 6 : 153-159, 1993