透析患者における橈骨皮質骨 geometry 解析の有用性

藤 森 明 内藤 秀宗 宮崎 哲夫 依藤 正彦

吾妻 眞幸*¹ 岩崎 徹*²甲南病院人工腎臓部 六甲アイランド病院血液浄化センター*¹ 岩崎内科クリニック*²

key words : peripheral quantitative computed tomography (pQCT), geometry, 透析患者, 腎性骨異常栄養症, 二次性副甲状腺機能亢進症

〈要旨〉

Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) を用いて橈骨皮質骨の geometry 解析を行い、透析患者の橈骨皮質骨の構造や、骨強度がどのように変化するかを検討し、副甲状腺摘除術 (PTX) の効果についても評価した。橈骨遠位端より 15% の部位で 2.5 mm 厚の橈骨横断面像を作成し、骨密度が 690 mg/cm³ 以上の部分を皮質骨とした。LOOP 解析プログラムから、皮質骨塩量、皮質骨密度、皮質骨断面積、さらに骨強度の parameter とされる極座標断面二次モーメント (極モーメント)、Strength Strain Index (SSI) などを算出した。高感度 PTH が 40000 pg/ml 以上の患者群で 3 年間の平均変化率を比較したところ、皮質骨密度の減少 (-6.3%) よりも皮質骨塩量 (-17.4%)、皮質骨断面積 (-12.5%)、極モーメント (-12.9%)、SSI (-15.4%) の低下率の方が大きかった。高感度 PTH が 5000 pg/ml 未満の患者群でこれらの低下は 6% 未満の小さいものであった。PTX から 1 年後の平均増加率を比較してみたところ、皮質骨密度は 6.1% であまり顕著な回復がみられなかったが、皮質骨塩量、皮質骨断面積、極モーメント、SSI はそれぞれ、30.1%、22.8%、29.1%、35.5% と大きな増加を認めた。これらの結果より、透析患者の骨病変を追跡する場合、骨密度だけでなく、皮質骨の geometry 変化に注目することの重要性が示唆された。また PTX 後、橈骨皮質骨密度の増加が少なくても、皮質骨断面積は増加し骨強度改善につながっているものと考えられた。

Geometric changes of the radial cortical bone in hemodialysis patients

Akira Fujimori, Hidemune Naito, Tetsuo Miyazaki, Masahiko Yorifuji, Masayuki Azuma*¹, Toru Iwasaki*²Department of Artificial Kidney, Konan Hospital; Blood Purification Center, Rokko-Island Hospital*¹; Iwasaki Medical Clinic*²

Geometry, together with densitometry, of the radial cortical bone in hemodialysis patients was analyzed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) to study the chronic skeletal changes and the effects of parathyroidectomy (PTX). Transverse slices 2.5mm thick were obtained at the point 15% from the distal end of the radius. The cortex was defined as the area with a bone mineral density higher than 690mg/cm³. Using the LOOP program, cortical bone mineral content (CONT), cortical bone mineral density (DENS), and cortical bone area (AREA) were determined, as well as polar area moment of inertia (IP) and Strength Strain Index (SSI), which are parameters for bone strength. In patients with midregion PTH higher than 40000pg/ml, decrease rates in CONT (-17.4%), AREA (-12.5%), IP (-12.9%), and SSI (-15.4%) were greater than that in DENS (-6.3%). Geometric and densitometric changes were much smaller in patients with midregion PTH of less than 5000pg/ml. Although increase in DENS at 1 year after PTX was 6.1%, greater increases were observed in CONT (30.1%), AREA (22.8%), IP (29.1%), and SSI (35.5%). These results indicate that the geometric parameters are useful tools to evaluate skeletal alteration in uremic patients. It seems that PTX produced considerable recovery of bone strength through increase of cortical area, although the response of bone mineral density was modest.

藤森 明 甲南病院人工腎臓部 〒658-0064 神戸市東灘区鴨子ヶ原 1-5-16 (078-851-2161)
Akira Fujimori Fax 078-821-0962

〔受付：平成 11 年 8 月 19 日，受理：平成 11 年 11 月 12 日〕

緒 言

透析患者の長期生存が可能となった現在、腎性骨異常栄養症 (ROD) と称される骨病変は、患者の QOL だけでなく余命までを左右する重大な合併症である。Mineral homeostasis の変化や calcitriol 産生低下などにより、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が過剰となった場合は、骨では代謝回転が亢進し線維性骨炎の変化が生じてくる^{1,2)}。一方、PTH には骨吸収促進だけでなく、骨形成促進の作用もあるため、海綿骨量の数や厚さが増加して部分的に骨硬化も生じる¹⁾。これらの骨変化は、レントゲンフィルムで、骨膜下吸収、rugger jersey, salt and pepper と呼ばれる所見となり、ROD の診断に利用されてきた^{1,3)}。

近年骨密度測定装置が普及し、これらを ROD の診断に応用する試みがなされてきている。しかし、dual energy X-ray absorptiometry による腰椎骨密度測定などは、骨粗鬆症診断の目的で開発された方法であり ROD の診断には必ずしも有用でない^{3,4)}。こういった現状から、透析患者の骨病変を定量的に診断するには、皮質骨を診断部位に選択することが必要で、また、骨密度測定 (densitometry) だけではなく、皮質骨の構造 (geometry) にも目を向けなければいけないと、指摘されている⁵⁾。

我々は以前より、peripheral quantitative computed tomography (pQCT) で、透析患者の骨病変を追跡してきたが、PTH 高値の症例では、橈骨皮質骨密度が著しく減少するにもかかわらず、副甲状腺摘除術 (PTX) を施行しても、皮質骨密度の回復は 10% 未満と、期待したほどの改善が見られなかった⁶⁾。そこで今回は、geometry すなわち橈骨皮質骨の断面積や厚さといった構造的要素と、それらから計算される骨強度の変化を解析検討した。そしてこれらの parameter により、PTX の効果についても再度評価することにした。

I. 方 法

1. 橈骨皮質骨 densitometry, geometry の解析

Stratec-Norland 社の XCT-960 を使用し、橈骨の遠位端より 15% の部位でスキャンを行い、厚さ 2.5 mm の横断面像を作成した。Mineral density が 690 mg/cm³ (linear attenuation coefficient 0.93 と同等) 以上の部分を皮質骨と定義し⁶⁻⁹⁾、LOOP 解析プログラムから、densitometric parameter である皮質骨塩量 (骨塩量: CONT) と皮質骨密度 (骨密度: DENS),

geometric parameter である皮質骨断面積 (断面積: AREA), 皮質骨厚平均値 (皮質骨厚: THICK), 皮質骨外膜周囲長 (外膜周囲長: PERI), 皮質骨内膜周囲長 (内膜周囲長: ENDO), さらに骨強度の parameter である極座標断面二次モーメント (極モーメント: IP) および Strength Strain Index (SSI) を算出した。

極モーメントは、その部位での捻りに対する構造上の強度を表す指標とされており¹⁰⁾,

$$IP = \sum a \cdot ((XA-x)^2 + (YA-y)^2) [m^4]$$

a: voxel 面積

XA: 断面の X 軸中心座標

YA: 断面の Y 軸中心座標

の計算式で求められる。極モーメントは、X 軸、Y 軸の断面二次モーメントに比べて、測定時に手首の捻り具合の違いによる誤差が生じにくい。

極モーメントには、骨の素材としての強度の要素は含まれていないが、実際の骨の強度は、骨の構造上の強度と素材としての強度の掛け合わせで示されるべきである¹¹⁾。素材としての強度の指標として、応力と歪みの比例定数であるヤング率¹⁰⁾があるが、臨床でヤング率を測定することは不可能である。そこで、ヤング率のかわりに皮質骨密度で代用し、構造上の強度との掛け合わせで骨組織の強度の指標としたものが SSI である。SSI は、

$$SSI = \frac{IP \cdot CD / ND}{r_{max}} [m^3]$$

r_{max}: 中心からの最大距離

CD: 皮質骨密度

ND: 正常皮質骨密度 = 1200

の計算式で求められる。断面二次モーメントや SSI は、マウスの実験で、bending test での breaking force とよく相関することが示されている¹²⁾。これらの parameter の coefficient of variation (%) は、骨塩量 0.89, 骨密度 0.78, 断面積 1.16, 皮質骨厚 1.38, 外膜周囲長 1.21, 内膜周囲長 2.07, 極モーメント 1.95, SSI 1.16 であった (repositioning をしながら人体で測定 n=10)。

2. PTH 高値症例と低値症例の経年変化

高感度 PTH が 40000 pg/ml 以上と高値である 8 例 (High-PTH group: 男 4, 女 4; 1995 年の時点での平均年齢 55.0 ± 8.4 歳, 平均透析歴 10.5 ± 8.1 年) および、高感度 PTH が 5000 pg/ml 未満の低値である 6 例 (Low-PTH group: 男 5, 女 1; 1995 年の時点での平均年齢 64.6 ± 11.0 歳, 平均透析歴 8.2 ± 7.4 年) で、1995 年から 1998 年にかけて 3 年間の変化を比較した。

表 Parathyroidectomized cases

Age	Gender	Duration of dialysis (M)	i-PTH before PTX (pg/ml)	i-PTH after PTX (pg/ml)	i-PTH at 12 months after PTX (pg/ml)
60	F	132	1500	54	60
50	F	79	1300	17	67
30	M	111	1200	14	21
65	M	74	980	12	4
65	M	153	2900	23	22
28	F	116	1800	68	51
69	F	168	2200	86	85
29	M	140	2700	25	6

Age and duration of dialysis shown are at the time of parathyroidectomy.

図 1 Densitometric and geometric changes from 1995 to 1998 in High-PTH and Low-PTH groups. Data are expressed as % changes relative to 1995. Means $\pm$ SD from 8 patients are shown.

3. PTX の影響

過去 2 年間に PTX (副甲状腺全摘および前腕筋層内自家移植) を施行した 8 症例 (表) の術後 1 年間の橈骨皮質骨の変化を観察した。

II. 結 果

High-PTH group での 3 年間の変化率 (図 1) は、骨密度が $-6.3\pm 3.8\%$ であったのに対し、断面積は $-12.5\pm 23.4\%$ 、骨塩量は $-17.4\pm 23.3\%$ で、骨密度よりも減少が顕著であった。また、骨強度の指標とされる極モーメントは $-12.9\pm 26.9\%$ 、SSI は $-15.4\pm 26.9\%$ とやはり大きな減少を示し、骨強度の低下が示唆された。内膜周囲長は $4.5\pm 9.0\%$ と増大傾向を示したが、外膜周囲長は極くわずかしき増加($1.2\pm 1.8\%$)せず、皮質骨厚は減少傾向($-2.6\pm 6.9\%$)を示した。

Low-PTH group の変化率 (図 1) では、densitometry, geometry の変化が High-PTH group に比べ小さく、骨塩量が $-5.6\pm 4.8\%$ に減少したのが最大の変化であった。また、極モーメント、SSI も減少が少なく、骨強度の変化も小さいものと推測された。

PTX 後の経時的変化を図 2 に示す。骨密度の増加はあまり目立たないが、断面積と骨塩量は、PTX 後の

時間経過とともに増加し、1 年後もさらに増加する可能性があると考えられた (図 2 a)。外膜周囲長、内膜周囲長も同様に PTX 後、時間経過とともに増加する傾向が見られたが、皮質骨厚にはあまり変化がなかった (図 2 b)。極モーメント、SSI は、断面積、骨塩量と同様に PTX 後、特に半年間で顕著な増加を示し、半年から 1 年後にかけてもさらに増加した (図 2 c)。

これらの parameter の PTX 後 1 年間の平均変化率を図 3 に示す。骨密度は $6.1\pm 4.1\%$ とあまり大きな改善を示さなかったが、骨塩量($30.1\pm 39.8\%$)、断面積($22.8\pm 38.1\%$)、極モーメント($29.1\pm 54.2\%$)、SSI ($35.5\pm 53.8\%$) の増加率は 20%以上と大きかった。内膜周囲長は $32.4\pm 74.4\%$ と増加し、外膜周囲長も $19.1\pm 41.2\%$ と増加した。皮質骨厚の変化は $2.1\pm 11.6\%$ と小さかった。

III. 考 察

二次性副甲状腺機能亢進症では、皮質骨の内骨膜下で骨吸収が著明に亢進し、外骨膜下での骨形成が生じるにもかかわらず、皮質骨厚は減少するとされているが⁹⁾、今回我々の得た結果はこのことを裏付けるものであった。High-PTH group 患者での内膜周囲長増大

図2 Time-dependent changes of the densitometric and geometric parameters after PTX. Data are expressed as % changes relative to basal level. Means $\pm$ SD from 8 patients are shown. Changes in CONT, DENS and AREA are illustrated in Fig. 2 (a); THCK, PERI, ENDO in Fig. 2 (b); IP and SSI in Fig. 2 (c).

は、内骨膜下骨吸収の亢進を意味し、一方、外膜周囲長の増加が僅かであったことは、外骨膜下の骨形成が抑制されている可能性が考えられた。内膜周囲長の増加により皮質骨厚は減少し、さらに断面積、骨塩量も減少し、これらの減少率の方が、骨密度の減少率よりも大きかった。また、骨強度の指標である極モーメントやSSIも骨密度より減少率が大きく、二次性副甲状腺機能亢進症による骨変化を定量するのに、これらのgeometric parametersがdensitometryよりも有用で

図3 Densitometric and geometric changes at 12 months after PTX. Data are expressed as % changes relative to basal level. Means $\pm$ SD from 8 patients are shown.

ある可能性が示唆された。Low-PTH groupでは、これらのdensitometryやgeometryの変化は小さく、これらの患者では、骨強度の低下も少ないものと考えられた。

PTX後でも内膜周囲長の増大が認められ、内骨膜下の骨吸収は活発に起こっていると考えられた。しかし、外膜周囲長も増大していることから、外骨膜下の骨形成はPTX後では盛んとなり、皮質骨厚が保たれ、断面積が増加するものと思われた。断面積、骨塩量の変化は骨密度の増加率6.1%より大きく、それぞれ、22.8%、30.1%であった。また、極モーメント、SSIの変化もそれぞれ、29.1%、35.5%と大きく、骨密度の改善が少なくとも、骨強度は30%程度回復しているものと推測された。

原発性や二次性副甲状腺機能亢進症に対するPTX後の骨密度増加は、測定部位によっては、術後2年間ぐらい続くと報告されている^{13,14)}。我々の症例では、PTX後1年のintact PTHが4~85 pg/mlと、副甲状腺機能低下症の状態であったが、断面積、骨塩量、極モーメント、SSIは、PTX後半年から1年にかけても増加傾向が認められた。PTX後の骨parameterの変化は、PTH値の影響を受けることは明らかであり、今後どのくらいまで増加傾向が続くのかを、PTHの推移とともに追跡することは非常に興味深い課題である。

今回densitometryとgeometryの解析で得られたdataは、平均値としては納得のいくものであったが、症例間のばらつきが大きかった。その原因として、症例数が少ないため男女を分けずに一つの群としたことが、まず考えられる。エストロゲン欠乏は、PTHの作用に影響を及ぼすため、透析患者の皮質骨変化には男女間で違いがあるといった報告もみられる⁹⁾。また、当院では骨生検を実施していないため、PTHの値は同様でも骨組織変化が異なる症例を一つの群としてし

まっている可能性も考えられる。今後、症例数を増やして、男女、年齢、さらに血清カルシウム値、ビタミンD投与状況などによる違いについても、検討していく必要が感じられた。

以上の結果より、RODの定量化にpQCTを応用した橈骨皮質骨の geometry 解析は、densitometryよりも鋭敏で利用価値の高い方法であると考えられた。また、断面積、極モーメント、SSIといった geometric parameterは、PTX後の経過の追跡にも非常に有用であると思われた。

文献

- 1) Coburn JW, Slatopolsky E : The renal osteodystrophies. In "The Kidney" ed Brenner BM, Rector FC, p2057-2120, W. B. Saunders, Philadelphia, 1991
- 2) 風間順一郎, 下条文武, 谷澤龍彦, 深川雅史 : 透析患者の骨組織とその評価. 透析骨病変—新しい考え方(黒川 清監修, 深川雅史編), 89-97, 日本メディカルセンター, 東京, 1999
- 3) 曾根照喜, 今井義之, 福永仁夫 : 画像診断. 透析骨病変—新しい考え方(黒川 清監修, 深川雅史編), 106-110, 日本メディカルセンター, 東京, 1999
- 4) 堀江正宣, 長谷川正広, 小林 寛, 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
- 5) Parfitt AM : A structural approach to renal bone disease. J Bone Miner Res 13 : 1213-1220, 1998
- 6) 藤森 明, 内藤秀宗, 宮崎哲夫, 依藤正彦, 吾妻眞幸, 岩崎 徹 : Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) で追跡した血液透析患者の橈骨皮質骨密度の経年変化と副甲状腺摘除術後の変化. 透析会誌 32 : 333-337, 1999
- 7) Fujimori A, Naito H, Miyazaki T, Azuma M, Tokukoda Y, Fujii Y : Measurement of cortical bone density in the radius by peripheral quantitative computed tomography in hemodialysis patients. Nephron 77 : 240-241, 1997
- 8) Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y, Goto B, Fujita T : Fixed ratio between radial cortical volume and density measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) regardless of age and sex. Calcif Tissue Int 56 : 586-588, 1995
- 9) Russo CR, Taccetti G, Caneva P, Mannarino A, Maranghi P, Ricca M : Volumetric bone density and geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in uremic patients on maintenance hemodialysis. Osteoporosis Int 8 : 443-448, 1998
- 10) 西村典久, 尾原善和 : 骨の力学特性. バイオメカニクスよりみた整形外科(島津 晃, 浅田莞爾編), p 131-142, 金原出版, 東京, 1993
- 11) 後藤文禮, 藤井芳夫, 藤田拓男 : pQCTによる骨強度の評価. Clinical Calcium 7 : 60-63, 1997
- 12) Jämsä T, Jalovaara P, Peng Z, Väänänen HK, Tuukkanen : Comparison of three-point bending test and peripheral quantitative computed tomography analysis in the evaluation of the strength of mouse femur and tibia. Bone 23 : 155-161, 1998
- 13) 杉本利嗣 : 原発性副甲状腺機能亢進症. 日本内科学会雑誌 88 : 1206-1211, 1999
- 14) 小橋肇子, 岡村光英, 河辺譲治, 細川知紗, 池田裕子, 小山孝一, 萩原 聡, 武本佳昭, 越智宏暢, 山田龍作 : 二次性副甲状腺機能亢進症患者における副甲状腺摘除術後の骨塩量の変化—部位別の比較検討—. 核医学 32 : 667-673, 1995