長期透析患者における副甲状腺ホルモンと骨の組織学的検討

大分医科大学整形外科

藤原 亨・矢野 寛一

高木 一広・真角 昭吾

大分医科大学泌尿器科

河野 信一・寺田 勝彦

野村 芳雄・緒方 二郎

The Comparative Study of Parathyroid Hormone with
Bone Histomorphometry in Long-term Hemodialysis Patients.

by

Tohru Fujiwara, Hirokazu Yano, Kazuhiro Takagi
and shogo Masumi

Department of Orthopedic Surgery,
Medical College of Oita

Shinichi Kawano, Katsuhiko Terada, Yoshio Nomura
and Jirou Ogata

Department of Urology,
Medical College of Oita

Bone biopsies were studied in 10 long-term hemodialysis patients to determine if a serum concentration of intact-PTH is a better predictor of osteitis fibrosa than that of carboxyterminal PTH fragment.

A serum concentration of intact-PTH correlated positively with fibrous tissue specific volume and serum alkaline phosphatase level. Moreover, intact-PTH reflected more clearly subperiosteal resorption in radiological findings than c-PTH. These data suggest that a serum concentration of intact-PTH may be a better predictor of osteitis fibrosa than that of c-PTH.

はじめに

長期血液透析患者の増加に伴い、二次性副甲状腺機能亢進症を呈し、著明な骨の変化をきたす症例が増加している^{3) 6)}。副甲状腺機能の指標となる副甲状腺ホルモン（以下 PTH と略す）の測定には、従来より生理活性のない PTH の C 末端である c-PTH の測定が行われてきた。しかし c-PTH は半減期が長く、腎不全状態では血中での蓄積が生じるため、長期透析例において真にその PTH 分泌量を反映しないという欠点があった²⁾。一方、最近では intact-PTH の測定が可能となり、正確な PTH 分泌量の評価が必要とされる

透析患者においては、intact-PTH の測定の有用性が注目されている¹⁾。

今回、私達は二次性副甲状腺機能亢進症を呈した長期透析患者の血中 intact-PTH と c-PTH を測定し、血中 Ca, P, AL-P, 骨組織所見及び X 線上での手指骨骨膜下吸収像との関連について検討したので報告する。

対 象

二次性副甲状腺機能亢進症を呈し、副甲状腺全摘除術および筋膜下自家移植術の適応とされた長期透析患者 10 名を対象とした³⁾。性別は男性 6 名、女性 4 名、

年齢は38歳から59歳(平均45.2歳), 透析期間は5年6月から16年10か月(平均10年10か月)である。

方 法

1) 血中 intact-PTH と c-PTH を測定し, 血清 Ca, P, AL-P 値との相関を検討した。

2) 骨生検針にて腸骨採取を行い, 脱灰標本と非脱灰薄片切片を作成し骨形態計測を行った。骨形態計測は半自動骨形態計測装置 (Zeiss 社, OSTEOPLAN) を用いて解析し, 以下の7つの parameter と intact-PTH, c-PTH との相関について検討した。尚, intact-PTH は INC 社の N-tact PTH RIA キット, c-PTH も INC 社 c-PTH キットを用いて測定した。

parameter は, 以下の7つである。

- (1) Trabecular bone specific volume (tVsp) : 単位骨量
- (2) Osteoid specific volume (oVsp) : 単位類骨量
- (3) Relative osteoid volume (ROV) : 相対類骨量
- (4) Fibrous tissue specific volume (fVsp) : 単位線維組織量
- (5) Fractional formation surface (FrFs) : 分画形成面
- (6) Fractional resorption surface (FrRs) : 分画吸収面
- (7) Mean osteoclast number (MCN) : 平均破骨細胞数

3) 手指骨の X 線所見を表1のように大原⁴⁾らの分類に従って4つの grade に分け, intact-PTH, c-PTH との関連について検討した。

表1 骨膜下吸収像の grade

grade 0	: 骨膜下吸収像なし。
grade 1	: 骨膜下吸収像が橈骨側の小範囲の限局し, 中節骨の中1/3に達しない。
grade 2	: 骨膜下吸収像が橈骨側の中1/3に及ぶ
grade 3	: 骨膜下吸収像が尺骨側にも認められる

(大原らの分類)⁴⁾

結 果

1) c-PTH は, Ca, P, AL-P のいずれとも相関を認めなかったが, intact-PTH は危険率5%で AL-P と正の相関をみとめた (図1)。

2) 骨形態計測の parameter との相関では, intact-PTH は単位線維組織量 (fVsp) においてのみ1%の危険率で正の相関をみとめたが (図2), 他の parameter とは相関を認めなかった。尚, c-PTH はいずれの parameter ととも相関を認めなかった。

3) X 線上での手指骨の骨膜下吸収像の grade との関係では, intact-PTH は c-PTH に比べ骨膜下吸収の程度を良く反映していた (図3)。

図1 intact-PTH と AL-P との関係 : intact-PTH は危険率5%で AL-P との正の相関を認める。

図2 intact-PTH と fVsp (単位線維組織量) との関係 : intact-PTH は危険率1%で単位線維組織量と正の相関を認める。

図3 c-PTH および intact-PTH と骨膜下吸収像の grade との関係：
c-PTH に比べ intact-PTH の方が骨膜下吸収の程度を良く反映している。

表2 主な血液検査所見

Ca	10.2 mg/dl	(8.2~10.2)
P	7.0 mg/dl	(1.6~4.4)
AL-P	2251 IU/l	(82~240)
c-PTH	53.6 ng/ml	(<1.3)
intact-PTH	2810 pg/ml	(<120)
Al.	21 μ g/ml	(<10)

() 内は正常範囲

症 例 呈 示

症例：38歳，男性，透析歴11年2か月で，3年前より両下肢関節痛，肋骨痛が出現し，1年前より脊椎，さらに胸郭の変形が出現し近医より当院泌尿器科に紹介入院となる。血液検査所見では，高P血症，AL-P，c-PTH，intact-PTHの高値を認めた。また血中アルミニウム値もやや高値であった（表2）。X線所見では，末節骨は吸収され中節骨も橈骨側から尺骨側の両側に及ぶ著明な骨膜下吸収像を認めた（図4）。頭蓋骨は著明な骨膜下吸収像と salt and pepper 様の不均一な濃淡を認める。腰椎でも rugger-jersey 様所見を認めた（図5）。骨組織所見では，骨梁は破骨細胞によって吸収され広範囲にわたり線維組織によって置換された像がみられた（図6）。

図4 手指骨のX線像：末節骨は吸収され中節骨にも著明な骨膜下吸収を認める。

図5 頭蓋骨側面像（左）：著明な骨膜下吸収像と salt & pepper 様濃淡像を認める腰椎側面像（右）：rugger-jersey 様像を認める。

図6 腸骨組織像（左）：骨梁は破骨細胞によって吸収され大量の線維組織に置換されている。（右）は同部の半自動形態計測装置画像である。

考 察

従来より PTH の測定には、生理活性のない PTH の C 末端である c-PTH の測定が行われてきた。しかし c-PTH は intact-PTH に比べ半減期が長く腎不全状態では血中での蓄積が生じるため、透析患者においては真にその PTH 分泌量を反映しないという欠点があった²⁾。一方最近では、生理活性を持つ完全な状態での PTH である intact-PTH の測定が可能となり臨床応用がなされている。intact-PTH は血中半減期が短く、しかも腎機能不全状態でも血中濃度は影響を受けないことが確認されているため透析患者においても正確な PTH 分泌量を反映していると考えられる。次に、透析患者の骨病変と PTH との関係についてはこれまで血中の c-PTH と骨形態計測における骨吸収、類骨、線維組織の parameter との間に正の相関を認めたという報告は散見されるが⁵⁾、intact-PTH との関係について報告はない。今回私達の結果では 10 例と症例数は少ないが、c-PTH は Ca, P, AL-P 及び骨形態計測のいずれの parameter とも相関を認めず、また c-PTH と intact-PTH との間にも相関を認めなかった。これは他の報告者の対象群に比べ私達の対象群は平均透析期間が 10 年 10 か月と長期間であり、しかも明らかな二次性副甲状腺機能亢進症を合併している症例を対象としているため c-PTH の血中での蓄積が著明となり、c-PTH の測定値が本来の PTH 分泌量を反映しないという欠点が顕著化したためと考えられる。他方、intact-PTH はこのような症例においても AL-P、単位線維組織量と正の相関を認め、X 線上での骨膜下吸収像の程度を良く反映することが分かった。以上のことより intact-PTH は長期透析患者に

における骨病変の程度や骨組織の病態を把握する上で非常に有用な指標になると考える。

ま と め

①二次性副甲状腺機能亢進症を合併した長期透析患者の血中 intact-PTH および c-PTH と腸骨における骨形態計測値、生化学検査所見および手指 X 線所見との相関について検討した。

② intact-PTH は、AL-P、単位線維組織量 (fVsp) と有意な正の相関を認め、手指 X 線での骨膜下吸収像の程度を良く反映していた。

③一方、c-PTH は Ca, P, AL-P 及び骨形態計測のいずれの parameter とも相関を認めなかった。

④以上より二次性副甲状腺機能亢進症を合併した長期透析患者においては、c-PTH より intact-PTH が骨病変の程度や骨組織の病態を把握する上で非常に有用であることが明らかとなった。

文 献

- 1) Dennis, L.A.: Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 63: 1163-1169, 1986.
- 2) 平林俊明・他: 慢性腎不全における 4 種類の C および M-PTH の半減期、腎と骨代謝, 1: 91-95, 1988.
- 3) 河野信一・他: 血液透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘除術および自家移植術の治療経験, 腎と透析, 24: 153-159, 1987.
- 4) 大原一彦・他: 血液透析患者における腎膜下吸収像と PTH について, 腎と骨代謝, 1: 179-184, 1988.
- 5) 大原一彦・他: 血液透析患者の骨組織学的動態, 腎と骨代謝, 1: 339-346, 1988.
- 6) 矢野寛一・他: 長期透析患者に合併した大腿骨頭壊死, 整形外科と災害外科, 36: 514-517, 1987.