

副甲状腺全摘出術後，10年以上経過した例の経時的骨密度変化の検討

山口 聡*1 徳光正行*1 増井則昭*1 金子茂男*1 石田裕則*1 小山内裕昭*2

*1 北彩都病院泌尿器科 *2 北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺全摘出術, 骨密度, DXA 法, 長期的観察

要 旨

二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘出術 (PTx) 後, 10 年以上経過した 22 例の骨密度変化を経時的に検討した. 骨密度は腰椎, 大腿骨, 前腕骨ともに PTx 後 2 年以内に急速に改善, それ以降は微減傾向で, 10 年以降もほぼ安定した状態を維持した. 女性では PTx 前後の骨変化が男性より大きく, PTx 後 10 年以降も同様の傾向を示した. PTx は短期的な骨密度の改善のみならず, 術後, 長期間の骨密度維持に有効な治療法と考えられた.

緒 言

二次性副甲状腺機能亢進症に対する骨評価として, 骨代謝マーカーや単純 X 線撮影の他, 骨生検, 骨量や骨密度の測定が行われている. われわれは, 副甲状腺全摘出術 (PTx) を施行した患者の骨評価には, 定期的に骨密度検査を実施してきた.

一般に, PTx 後, 短期的には骨密度は大幅に改善すると考えられているが, どの部位の骨密度が, どのように変化していくかなど, 特に長期的評価についてはほとんど知られていない. われわれは, PTx 前後に骨密度評価を行い, 10 年間以上にわたり, 定期的に長期間観察が可能であった症例について, 経時的骨密度変化を検討した.

1 対象と方法

慢性腎不全により, 維持透析管理中, 二次性副甲状腺機能亢進症が進行し, 副甲状腺全摘出術 (PTx) + 副甲状腺組織自家移植術 (前腕) を施行した患者のうち, 術後, 10 年以上経過観察した 22 例を対象とした. 性別は, 男性 13 例, 女性 9 例, 年齢は 64.9 歳 (男性 62.2 歳, 女性 68.9 歳), 透析期間は 29 年 7 カ月, PTx までの期間は 14 年 2 カ月, PTx 後の観察期間は 15 年 5 カ月 (いずれも平均) であった. PTx 後の予後として, 死亡は 4 例 (いずれも他因死) であり, 再発例 (PTx 後, 基準値未満に下降した intact PTH が 100 pg/ml 以上に上昇した例) は除外した.

これらについて, PTx 前後, 4~6 カ月毎に dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨密度測定を, 腰椎, 大腿骨, および前腕骨に対して行い, 血液生化学検査値 (intact PTH, ALP, Ca, P) とあわせて評価した. 骨密度測定装置は, HOLOGIC 社製 DELPHI を用い, 腰椎は正面像 (L2-L4), 大腿骨は頸部, 前腕骨は橈骨遠位 1/3 の骨密度 (g/cm^3) を比較, 検討した. なお骨密度の変化は, 当該測定時の骨密度を 100% とした時の前年の骨密度との比の差で表わした (骨密度変化率: %/年).

The clinical study on a sequential change of bone mineral density to the patients with secondary hyperparathyroidism for more than ten years after total parathyroidectomy

Department of Urology, Kitasaito Hospital
Satoshi Yamaguchi
Masayuki Tokumitsu
Noriaki Masui

2 結果

PTx 前後の intact PTH の推移を示す (図 1)。PTx 後は、intact PTH は著明に低下し、3 年以降、微減はあるものの、10 年後以降も、おおむね良好な移植腺機能を維持していた。

PTx 後の骨密度の年次変化では (図 2)、PTx 後 1 年間で、骨密度は大幅に改善しており、2 年目でその変化は緩徐となった。PTx 後 3 年以降は、変化が終了し、多少のばらつきはあるものの、骨密度はわずかに低下傾向を示した。部位別にみると、PTx 後 2 年間の骨密度の改善は、腰椎と大腿骨で顕著であり、前腕骨はこれらのおよそ 50% であった。PTx 後 3 年以降の骨密度は、腰椎、大腿骨、前腕骨ともに、同程度の変化を示していた。

PTx 前後の骨密度変化を、PTx 前 2 年間、PTx 後 2 年間、PTx 後 3~9 年、PTx 後 10 年以降、の 4 期間でまとめて評価すると (図 3)、骨密度変化率 (%/年) は、PTx 前では、腰椎 -8.1%、大腿骨 -7.1%、前腕骨 -9.1% と急激な減少を示していた。PTx 後の骨密度は、最初の 2 年間で、腰椎 +13.4%、大腿骨 +13.7%、

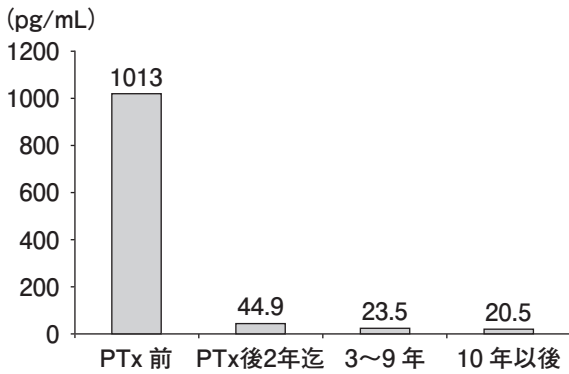


図 1 PTx 前後の平均 intact PTH の比較

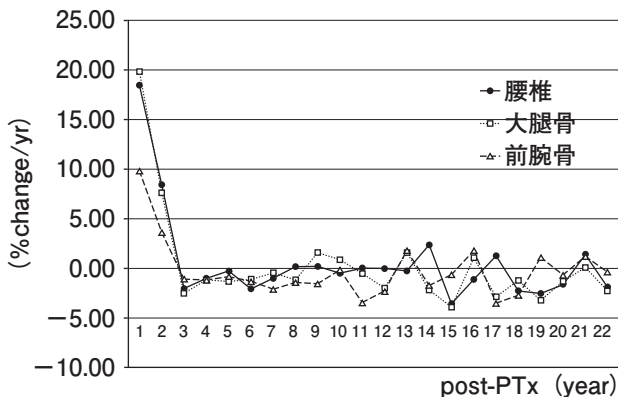


図 2 PTx 後の骨密度の年次変化

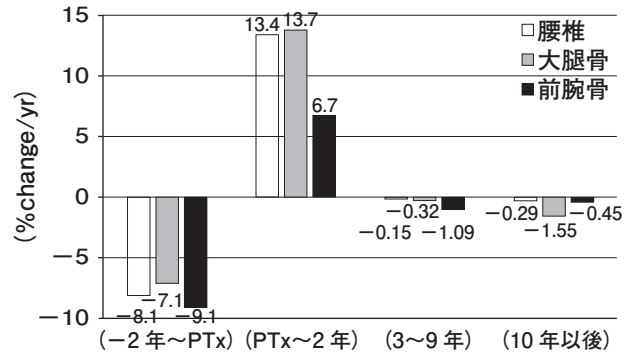


図 3 PTx 前後の 4 期間における平均骨密度変化

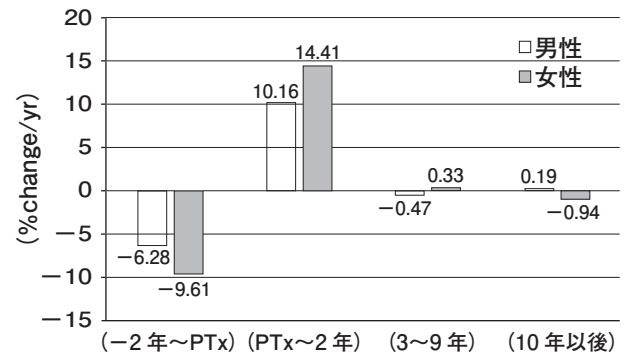


図 4 PTx 前後の腰椎の平均骨密度変化 (男女別)

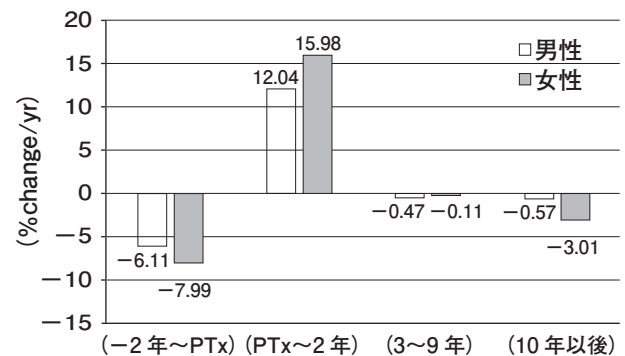


図 5 PTx 前後の大腿骨の平均骨密度変化 (男女別)

前腕骨 +6.7% と急増した。その後、骨密度変化は安定し、PTx 後 3~9 年までは、腰椎 -0.15%、大腿骨 -0.32%、前腕骨 -1.09%、PTx 後 10 年以降は、腰椎 -0.29%、大腿骨 -1.55%、前腕骨 -0.45% と微減にとどまった。

各部位の骨密度の変化を男女別に見てみると、腰椎では、PTx 前後 2 年間の骨密度変化は女性に大きい傾向であり、女性では PTx 後 3~9 年でわずかに上昇、PTx 後 10 年以降はわずかに低下していた (図 4)。大腿骨でも同様な傾向を示していたが、PTx 後 3 年以降は、女性においても、すべての時期で骨密度は低下した (図 5)。前腕骨の骨密度変化は、相対的に、腰椎

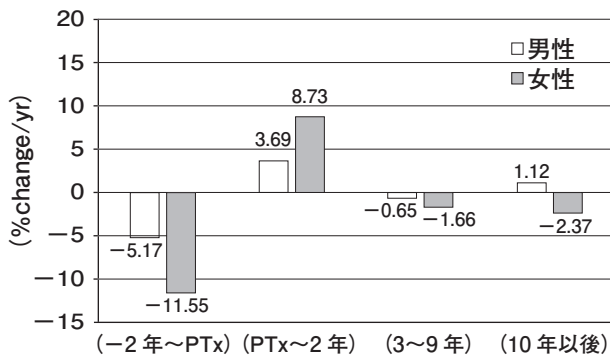


図6 PTx 前後の前腕骨の平均骨密度変化 (男女別)

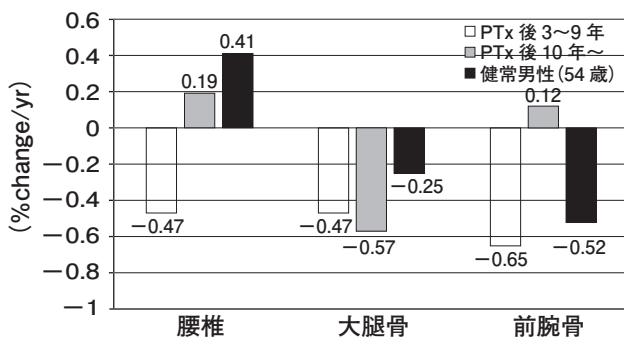


図7 PTx 後(2期間)と男性コントロールとの平均骨密度変化の比較

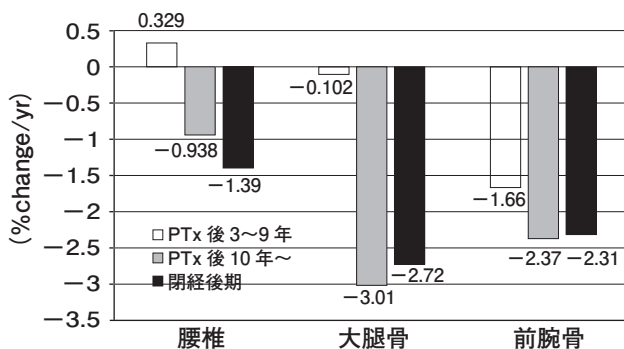


図8 PTx 後(2期間)と閉経後期女性との平均骨密度変化の比較

や大腿骨よりも低値を示したが、変化のパターンは同様であった。なお男性において、PTx 後10年以降に骨密度はわずかに上昇していた(図6)。

PTx 後、骨変化が安定化したと考えられる3年以降の骨密度変化について、加齢による生理的な骨密度変化(健常例)との比較を試みた。男性では、健常コントロールとして平均年齢54歳の研究¹⁾と比較した。腰椎、大腿骨、前腕骨のそれぞれにおいて、データのバラつきが大きく、一定の見解を得られなかったが、骨密度変化の変動幅は小さく、PTx 後3~9年、PTx 後10年以降の比較において、骨密度の生理的加齢変化との大きな差異は認められなかった(図7)。

一方、女性の閉経後期例(平均年齢61.9歳)²⁾との

比較では、PTx 後3~9年までは、特に腰椎と大腿骨において、閉経後期例よりも明らかに骨密度は維持されていた。しかしPTx 後10年以降は、骨密度は徐々に低下しており、閉経後期例とほぼ同様な骨密度変化を示していた(図8)。

3 考察

二次性副甲状腺機能亢進症に対する骨評価として、一般的には骨代謝マーカーが有用であるが、形態的評価には単純X線撮影や骨生検が、定量的評価としては骨量や骨密度の測定が行われている。単純X線撮影は最も簡便で、PTx 前後、長期間の観察には有用なこともあるが、客観性に乏しく、早期の骨変化はとらえにくい³⁾。骨生検は骨評価にはゴールドスタンダードとして認識されている一方、その侵襲性のため、簡便な検査法とは言い難く、PTx 術後の定期的な骨評価のような検討には適していない。透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン⁴⁾では、骨量や骨密度の測定は、骨折の危険予測に有用との報告があると記載されており、高代謝回転骨の重症度や治療効果の判定には有効と考えられている⁵⁾。

PTx 前後の骨密度評価には、かつては中手骨等での microdensitometry 法⁶⁾や digital image processing 法¹⁾、橈骨での single photon absorptiometry 法^{1,7)}が用いられてきた。現在では、簡便で再現性と定量性に優れ、皮質骨や海綿骨の割合が異なる骨においても個別に評価が可能²⁾な DXA 法により、多くが検討されている⁸⁾。

PTx 前後の骨密度変化は劇的であり、特に術前の PTH レベルが高値で骨密度の低下が著しい例では、PTx 後の骨密度の回復が良好であることが知られている^{9,10)}。骨生検による詳細な検討では、PTx 前の高代謝回転骨では、破骨細胞による骨吸収が、骨芽細胞による骨形成を上回るため骨量が減少しており、PTx 後は、速やかに骨吸収所見が改善して、骨形成が優位になることが確認されている¹¹⁾。

長期透析患者の増加に伴い、PTx 後の経過観察期間も延長するはずであるが、PTx 後の骨評価の多くは、PTx 後3年以内の検討であり^{8~10,12)}、われわれが調べた限りでは、PTx 後5年の検討¹³⁾がこれまでの最長の期間であった。Yamanouchi らは、PTx 前とPTx 後5年後の骨密度を比較し、橈骨は有意に改善していたが、腰椎の骨密度には有意差が無かったと報告してい

る¹³⁾。

PTx後の骨状態を長期間に評価する場合、PTxによるPTH下降という直接的な効果のほかに、移植腺機能や加齢による生理的な骨密度の減少を考慮する必要がある。閉経後の骨粗鬆症の進行といった性差にも留意しなければならない。したがって、骨評価は、年間1~2回は必ず施行すること、その評価は骨密度の絶対値ではなく、個々の患者における骨密度の変化率で観察することが必須と思われる。

われわれの検討では、PTx後の骨密度変化は、術後2年以内に安定化し、もし移植腺再発による副甲状腺機能亢進症の再燃や移植腺機能低下による極端な低PTH血症の状態がなければ、それ以降は、年齢や性差による生理的な骨密度減少に委ねられるのではないかと考えている。

骨評価の関心領域として、皮質骨と海綿骨のどちらを主体にするかという議論については、骨内膜部のremodelingは早いため、皮質骨の骨損失は海綿骨に比し大きく¹⁴⁾、皮質骨は骨折に大きく関与しているため、皮質骨の評価が重要であると考えられている¹⁵⁾。PTx後の骨密度は、海綿骨優位の腰椎では約10%増加する一方で、皮質骨優位の橈骨では数%の増加にとどまると報告されている⁸⁾。今回の検討でも、前腕骨の骨密度の改善は、PTx後2年までには、腰椎や大腿骨に比し、約50%程度であった。骨粗鬆症への関心から、骨評価の注目がどうしても腰椎や大腿骨に向かいがちであるが、長期的には骨折に大きく関与する皮質骨にも注意を払うべきであろう。

結 語

PTx後2年間で骨密度は著明に改善していたが、その後は概ね安定していた。PTx後10年以降、骨密度は微減していたが、性別や年齢による生理的な骨密度変化とはほぼ同様と考えられた。PTxは、短期的な骨密度の改善だけでなく、長期的にも骨密度維持に非常に有効な治療法と考えられた。

文 献

- 1) 吉川邦彦：日本人成人男性における骨密度の加齢変化～骨

代謝マーカーとの関連。川崎医誌, 33: 35-42, 2007.

- 2) 伊東昌子：更年期における骨粗鬆症について。日産婦誌, 54: 427-430, 2002.
- 3) 山口 聡, 須江洋一, 森川 満, 他：続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘除術後の骨病変の変化の検討。泌尿紀要, 40: 319-324, 1994.
- 4) 日本透析医学会：透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン。透析会誌, 39: 1435-1455, 2006.
- 5) 藤森 明, 内藤秀宗, 宮崎哲夫, 他：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.
- 6) 井上聖士, 吾妻真幸, 井原 元, 他：腎性骨異常栄養症の骨病変の病態。透析会誌, 18: 63-69, 1985.
- 7) 小橋肇子, 岡村光英, 河辺譲治, 他：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前後の骨塩量の変化～部位別の比較検討。核医学, 32: 667-673, 1995.
- 8) Chou FF, Chen JB, Lee CH, et al. : Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. Arch Surg. 136: 1064-1068, 2001.
- 9) 河西 純, 森 論史, 真柴 賛, 他：副甲状腺切除を行った血液透析患者における術前後の骨密度の推移の検討。腎と透析, 別冊 腎不全外科, 88-90, 2003.
- 10) Zheng CM, Chu P, Wu CC, et al. : Association between increased serum osteoprotegerin levels and improvement in bone mineral density after parathyroidectomy in hemodialysis patients. Tohoku J Exp Med, 226: 19-27, 2012.
- 11) Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al. : Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis, 42: 729-738, 2003.
- 12) Abdelhadi M, Nordenstrom J : Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 83: 3845-3851, 1998.
- 13) Yamanouchi M, Ubara Y, Hayami N, et al. : Bone mineral density 5 years after parathyroidectomy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol, 79: 380-386, 2013.
- 14) Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, et al. : Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients : implications for prevention. J Am Soc Nephrol, 9: 1225-1233, 1998.
- 15) Ferretti JL, Frost HM, Gasser JA, et al. : Perspectives on osteoporosis research : its focus and some insights from a new paradigm. Calcif Tissue Int, 57: 399-404, 1995.