Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-04-22

Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism

中岡，大樹

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2001-05-16
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙2549
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002549

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

【１３６】

氏　名・（本　籍）　中岡　大樹　（愛媛県）

博士の専攻分野の名称　　博　士　（医学）

学　位　記　番　号　　博ろ第１８００号

学位授与の　要　件　　学位規則第４条第２項該当

学位授与の　日　付　　平成１３年５月１６日

【学位論文題目】

Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism

（原発性副甲状腺機能亢進症患者における
病的副甲状腺摘出後の骨量変化の予測）

審　査　委　員

主査　教授　千原　和夫

教授　丸尾　　猛　　教授　横野　浩一

Ⅰ．序文

原発性副甲状腺機能亢進症(primary hyperparathyroidism, pHPT)は比較的頻度の高い内分泌疾患であり、近年血清 Ca,P 測定の普遍化により、無症候性であるにもかかわらず診断される症例が、増加している。pHPT の根治療法としては病的副甲状腺の摘除(parathyroidectomy, PTX)以外にないが、その適応については、1991 年に提唱された NIH のガイドラインがある。このガイドラインには、高カルシウム血症（血中 Ca が 12mg/dl 以上）、高カルシウム尿症、明らかに pHPT に起因する症候、皮質骨密度の低下（-2 SD 以下）、腎障害、年令が 50 歳以上の項目がある。しかし、PTX 後に骨量が増加するという報告がある反面、手術を施行しなくても pHPT は進行しないという報告もあり、どの患者に PTX を施行すべきかどうか、未だ明確ではない。この観点から、我々は NIH のガイドラインに合致する群としない群での PTX 後の骨量変化を比較し、さらに術前のパラメーターから術後の骨量変化を予測する検討を行った。

Ⅱ．対象と方法

神戸大学医学部附属病院第三内科において、1989 年から 1997 年に pHPT と診断された患者のうち PTX を施行し、少なくとも 1 年以上骨量及び生化学データを測定しえた 44 例[男 14 例（平均 54 才）女性 30 例（平均 58 才）]を対象とした。

閉経の有無・腎結石の有無などの患者背景を検討し、生化学データ（Ca, P,Alkaline phosphatase, intact PTH, midregion PTH, BUN, creatinine, creatinine clearance）を測定した。腰椎と橈骨の骨密度は、それぞれ DXA 法(QDR, Hologic) と SPA 法(2780, Norland) にて測定し、年齢・性で補正した Z score を求めた。骨量変化率は% change/年を指標とした。以上の結果を統計学的に単回帰分析および重回帰分析を用いて解析した。

Ⅲ．結果と考察

1）NIH ガイドライン適合の有無による検討

術後 1 年で、術前に認められた生化学データの正常化を認めた。術後平均骨量変化率は橈骨・腰椎でそれぞれ 11.6 ±1.6 %、12.2 ± 1.4 %と著明に上昇していた。正味のの変化量でもそれぞれ 0.0484 ± 0.0006 g/cm², 0.0803 ± 0.008 g/cm² と上昇していた。

NIH ガイドラインに含まれる項目である、年令（50 歳以上と 50 歳未満）・高カルシウム血症（12 mg/dl 以上と 12mg/dl 未満）・腎結石の有無で 2 群に分けた検討を行ったが、橈骨・腰椎ともに骨量変化率に有意差を認めなかった。同じく NIH ガイドラインに含まれる皮質骨量低下の有無（橈骨骨密度が-2 SD 以上と-2 SD 未満）で分けると、橈骨の骨量変化率および腰椎の骨量変化率、net 変化率で後者で有意の高値を認めた。次に、症例を NIH のガイドラインに適合するかどうかで 2 群に分けたところ、橈骨および腰椎において両群間に骨量変化に有意差を認めず、NIH ガイドラインに合致しない例でも橈骨 9.2%、腰椎 12.4%の骨量増加率が得られた。

2）PTX 後の骨量変化の予測

腰椎骨量変化率は、intact PTH, midregion PTH, ALP と有意の正相関、橈骨骨密度 Z score と有意の負相関を認めた。橈骨骨量変化率は、橈骨骨密度 Z score とのみ有意の負の相関を認めた。続いて、術前の生化学および骨量のデータを用いて術後骨量変化率の予測を行った。Stepwise 重回帰分析では、橈骨では midregion PTH と橈骨骨密度 Z score が選択され（寄与率 35. 6%）、一方腰椎では ALP と橈骨骨密度 Z score が選択され、その寄与率は 72. 5%と非常に高かった。

Ⅳ．考察

今回の研究結果は、原発性副甲状腺機能亢進症患者における NIH ガイドライン非適合群の術後の骨量変化についての初めての報告である。今回の検討で腰椎・橈骨とも術前の皮質骨の骨量低下群では術後著明な骨量回復が認められた。一方、皮質骨の骨量低下が著明でない群、無症候や高 Ca 血症が軽度の例（12 mg/dl 未満）でも骨量増加をかなり期待できること、さらに、NIH ガイドラインを満たさない群でも約 10%の骨量増加を示すことが明

らかとなった。この事は、原発性副甲状腺機能亢進症の治療方針決定に際し、有益なてがかりとなる、と思われる。

我々が検索した範囲では、術前の生化学データや骨量を用いて術後の骨量変化率を予測する検討は、今回がはじめてである。今回の検討から、血中ALPと皮質骨の骨密度Z scoreが術後の腰椎骨量変化の予測に有用であることが示された。

術前の皮質骨量の低下が、皮質骨優位である橈骨ではなく、海綿骨優位の腰椎の骨量変化率により強く相関することから、術後の急激な内因性PTHレベルの低下が皮質骨と海綿骨では異なった様式で作用すると考えられる。またALPは骨代謝マーカーの一つであり、術前に高骨代謝回転の例ほど術後海綿骨の回復をもたらしたと考えられる。

PHPT患者で、手術を施行せず保存的に観察した場合でも、大部分の例では生化学データや骨密度が悪化することはないという報告がある。しかし本研究で示された術後の骨量増加は平均で10%以上と著明な上昇であり、これは閉経後女性でも同様であった。従って骨粗鬆症患者で一度減少した骨量を増加させることの困難さ、およびpHPTが主に女性しかも閉経後に罹患することが多いことを考えると、特に閉経後女性では手術が勧められる。

この検討には、いくつかの限界がある。明確な結論を述べるには症例数が多数でない事、1年後のデータをもとにした検討であり、それ以降の変化も重要である。

V. 結論

原発性副甲状腺機能亢進症患者において、NIHガイドライン非適合例でも術後約10%の骨量増加がもたらされる。また、術前にALPが高く、皮質骨量減少が高度な例では、術後に高い腰椎BMD上昇率が期待できる。以上は原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応に関する有用な判断材料となる。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第1801号	氏　名	中岡大樹
論文題目	Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism 原発性副甲状腺機能亢進症患者における病的副甲状腺摘出後の骨量変化の予測		
審査委員	主　査　千原和夫 副　査　丸尾　猛 副　査　横野浩一		
審査終了日	平成13年4月9日		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

近年定期健康診断の測定項目として血清 Ca, P 値が加えられたものが多くなり無症候性原発性副甲状腺機能亢進症（primary hyperparathyroidism, pHPT）の発見頻度が高くなってきている。PHPT の根治療法は病的副甲状腺の切除（parathyroidectomy, pTX）であるが、その適応を決める目安として、1991 年に提唱された NIH のガイドラインがある。その基準には高カルシウム血症、高カルシウム尿症、明らかに pHPT に起因する症候、皮質骨密度の低下（-2SD 以下）、腎障害、年令が 50 歳以上の項目が盛り込まれている。しかしこのガイドラインが出てから１０年の歳月がたち、その基準が現在の臨床現場に合致したものかどうかが問いかけられている。申請者は神戸大学医学部附属病院第三内科において、1989 年から 1997 年に pHPT と診断された患者のうち PTX を施行し、少なくとも 1 年以上骨量及び生化学データを測定しえた 44 例〔男 14 例（平均 54 才）女性 30 例（平均 58 才）〕を対象とし、術前の患者背景（年齢、症候、閉経の有無、腎結石の有無など）、生化学データ（Ca, P, Alkaline phosphatase, intactPTH, midreglonPTH, BUN, Creatinine, Creatinin Clearance）、腰椎と橈骨の骨密度（それぞれ DXA 法（QDR, Hologic）と SPA 法（2780, Norland）にて測定）より NIH のガイドラインに合致する群としない群に分け、それぞれの群での PTX 後の骨量変化を比較し、さらに術前のパラメーターから術後の骨量変化を予測する検討を行い、結果を統計学的に単回帰分析および重回帰分析を用いて解析した。すべての患者で、術後 1 年に、術前に認められた異常な生化学データは正常化し、術後平均骨量変化率は橈骨・腰椎とも著明に上昇していた。NIH ガイドラインに含まれる項目である、年令（50 歳以上と 50 歳未満）・高カルシウム血症（12mg／dl 以上と 12mg／dl 未満）・腎結石の有無で 2 群に分けた検討を行ったが、橈骨・腰椎ともに骨量変化率に有意差を認めなかった。すなわち NIH ガイドラインに合致しない例でも橈骨 9・2%、腰椎 12. 4%の骨量増加率が認められた。一方、皮質骨量低下の有無（橈骨骨密度が−2SD 以上と未満）で分けると、橈骨の骨量変化率および腰椎の骨量変化率、正味変化率で後者が有意に高値であった。続いて、術前の生化学および骨量のデータから術後骨量変化率の予測を行ったところ、stepwise 重回帰分析では、橈骨では midregion PTH と橈骨骨密度 Zscore が選択され、一方、腰椎では ALP と橈骨骨密度 zscore が選択された。術前の皮質骨量の低下が、皮質骨優位である橈骨ではなく、海綿骨優位の腰椎の骨量変化率により強く相関することは興味深く、術後の急激な内因性 PTH レベルの低下が皮質骨と海綿骨では異なった機序で作用すると考えられる。また骨代謝マーカーの一つである ALP の血中濃度が高い、すなわち術前に高骨代謝回転の例ほど術後海綿骨の回復をもたらしたと考えられる。今回の成績は、原発性副甲状腺機能亢進症患者における PTX 適応に関して NIH ガイドラインを満たさない群の術後の骨量変化について初めて報告したものであり、この患者群でも約 10%の骨量増加を示すことが明らかとなった。原発性副甲状腺機能亢進症患者において、NIH ガイドライン非適合例でも術後約 10%の骨量増加がもたらされる。特に、術前に ALP が高く、皮質骨量減少が高度な例では、術後に高い腰椎 BMD 上昇率が期待できることがあきらかとなった。従って原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応に関する基準は今一度見直しが必要と思われる。

以上、本研究は、無症候性原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応について本症患者を NIH のガイドラインに合致した群としなかった群に分け、それぞれの群での術後の骨量変化を比較し、さらに術前のパラメーターから術後の骨量変化を予測する研究を行ったものであるが、従来知られていなかった NIH ガイドライン非適合例でも PTX は術後の骨量増加に有効であること、また術前の生化学および骨量のデータから術後骨量変化率の予測であることを明らかにした価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。