

《原 著》

代謝性骨疾患における ^{47}Ca Kinetic Study

富田明夫* 高槻健介* 今川卓一郎* 内川厚司* 藤田 徹*

I. 緒言

近年, 生体内のカルシウム (Ca) 代謝および骨代謝を動的にかつ総合的に把握するため ^{47}Ca を投与して, その specific activity の時間的推移から評価しようとする ^{47}Ca kinetic study が試みられてきた¹⁾。著者らは種々の代謝性骨疾患の骨, Ca 代謝異常を知るため, ^{47}Ca kinetic study を実施し, 生体内の Ca pool 量を測定し, さらに骨への Ca 利用すなわち骨形成率, Bone formation rate (BFR) および骨からの Ca 放出すなわち骨吸収率, Bone resorption rate (BRR) を算出し, これら疾患の骨および Ca 代謝異常の発現機序につき検討してきたので報告する。さらに一部の代謝性骨疾患において, 薬剤による治療効果を判定するため, 治療前後で ^{47}Ca kinetic study を実施し, Ca pool 量, BFR, BRR について, 比較測定し, 本検査が有用であるかどうかを検討した。

II. 対象

年齢21歳より74歳までの種々の代謝性骨疾患17例を対象として選んだ。代謝性骨疾患の内容は閉経後骨粗鬆症5例(うち3例は治療後も ^{47}Ca kinetic study を実施), Cushing 症候群6例, 慢性腎不全3例, 甲状腺機能亢進症1例, 続発性副甲状腺機能亢進症1例および甲状腺癌の骨転移1例である。閉経後骨粗鬆症5例はいずれも腰痛, 背部痛などの自覚症状を有し, 骨X線写真で脊椎椎体

のすだれ状変化あるいは楔形化など骨粗鬆症に特有な所見が見られ, 症例5 Y.K. では大腿骨折を合併していた。血清 Ca, P, Alk-P 値はいずれも正常であった (Table 1)。Cushing 症候群6例中, 骨X線写真上明らかに骨粗鬆症を有するもの5例あり, 血清 Ca 値は1例を除き正常範囲, 血清 P 値はいずれも正常, Alk-P 値は2例に軽度上昇, 癌による1例 (症例7) に著明な高値が見られた。慢性腎不全3例中1例は血清尿素窒素, Ca, P 値はいずれも正常であったが, 他の2例は血清尿素窒素は異常に高く, Caは低値を, Pは著明な高値を示し, 尿毒症前状態の重症慢性腎不全である。Alk-P 値はいずれも正常であった。その他の疾患のうち, 続発性副甲状腺機能亢進症 (症例16) ではX線写真上頭蓋内および脊椎傍靱帯の石灰化, 全身各所の exostosis, periostosis, 第1中足骨および第5指中節骨の短縮を認め, 白内障を併発しており, 尿中 hydroxyproline 排泄は 44.4 mg/day とやや増加していた。血清 Ca 値は 6.7 mg/dl と低値を示し, 時折テタニー発作を来した。血清 Alk-P 値は軽度上昇を示した。本例は仮性副甲状腺機能低下症による続発性副甲状腺機能亢進症と診断されたものである。甲状腺機能亢進症 (症例15) および甲状腺癌の骨転移 (症例17) は血清 Ca, P, Alk-P はいずれも正常であった。

III. 方法¹⁾

^{47}Ca kinetic study 実施数日前より, 食餌中の Ca および P をそれぞれ1日 500 mg, 1,000 mg とし, 検査第1日目の朝食前に $^{47}\text{CaCl}_2$ 15~30 μCi (比放射能 0.2 mCi/mg) を生理的食塩水に溶解して肘静脈内に投与し, 9日間にわたって血清, 尿, 尿中の ^{47}Ca を測定した。採血は最初24時間は頻

*名古屋大学医学部第一内科

受付: 48年10月22日

別刷請求先: 名古屋市昭和区鶴舞町65 (〒466)

名古屋大学医学部第一内科

富田明夫

Table 1. Laboratory findings in patients with postmenopausal osteoporosis

| Patient | Age | Sex | Serum calcium mg/dl | Serum phosphorus mg/dl | Serum alkaline phosphatase K.A.U. |
|---------|-----|-----|---------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 T.N. | 74 | F | 9.0 | 3.3 | 6.8 |
| 2 A.T. | 70 | F | 9.9 | 3.9 | 6.6 |
| 3 F.H. | 69 | F | 9.8 | 3.7 | 9.2 |
| 4 T.H. | 61 | F | 9.3 | 4.3 | 6.2 |
| 5 Y.K. | 54 | F | 8.9 | 4.8 | 8.5 |

Table 2. Laboratory findings in patients with Cushing's syndrome

| Patient | Age | Sex | Serum calcium mg/dl | Serum phosphorus mg/dl | Serum alkaline phosphatase K.A.U. | Urinary 17-OHCS mg/day | Pathological diagnosis of adrenal cortex | Osteoporosis |
|---------|-----|-----|---------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------|--|--------------|
| 6 Y.I. | 24 | F | 10.6 | 3.1 | 11.6 | 42.5 | Nodular hyperplasia | Present |
| 7 S.M. | 34 | M | 8.7 | 3.2 | 45.5 | 128.6 | Cancer | Present |
| 8 M.N. | 26 | F | 9.4 | 3.6 | 5.7 | 14.3 | Hyperplasia | Present |
| 9 A.T. | 25 | F | 9.6 | 3.1 | 3.6 | 14.6 | Adenoma | Present |
| 10 K.W. | 31 | F | 8.8 | 3.6 | 16.0 | 17.6 | Adenoma | Present |
| 11 N.I. | 27 | F | 9.0 | 3.3 | 5.4 | 13.9 | Hyperplasia | None |

Table 3. Laboratory findings in patients with chronic renal failure and other disease

| Patient | Age | Sex | Diagnosis | Serum calcium mg/dl | Serum phosphorus mg/dl | Serum alkaline phosphatase K.A.U. | Blood urea nitrogen mg/dl |
|---------|-----|-----|--------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 12 T.S. | 44 | M | Chronic renal failure | 9.1 | 4.3 | 6.0 | 10.4 |
| 13 M.O. | 21 | M | Chronic renal failure | 5.8 | 13.8 | 8.5 | 124.0 |
| 14 F.H. | 49 | F | Chronic renal failure | 7.7 | 10.4 | 10.3 | 135.9 |
| 15 Y.M. | 21 | M | Hyperthyroidism | 9.0 | 3.3 | 6.3 | 10.8 |
| 16 G.S. | 65 | M | Secondary hyperparathyroidism | 6.7 | 4.0 | 11.0 | 14.7 |
| 17 S.F. | 61 | F | Bone metastasis of thyroid carcinoma | 9.6 | 3.7 | 5.1 | 13.5 |

回、その後は1日1~2回とし、尿は24時間ごと、尿はカルミン投与で識別し3日間ごとにプールした。balance study 併用のため食餌、食餌残渣、尿および尿中のCa, P, Nを同時に測定し、9日間のCa, P, N 平衡を算出した。 ^{47}Ca の測定は

automatic well scintillation counter で行い、 ^{47}Sc の影響を除外するため、0.5 MeV に lower level をセットした。データの解析は Heaney-Whedon の方法²⁾に準じて行い、miscible Ca pool 量 (E) および骨形成率 BFR を算出し、骨吸収率 BRR は Au-

bert らの方法³⁾によって行った。すなわち BFR は Heaney らのモデルより miscible Ca pool より消失する 1 日全 Ca 損失量より尿中および内因性尿中 Ca 排泄量を引いたものとなるので次式で表現される。

$$\text{BFR} = \text{Ek} - \text{Eku} - \text{Eks}$$

k は turnover rate すなわち miscible Ca pool からの isotope 消失度を fractional rate で表したものの、ku および ks は pool からそれぞれ尿中および尿中への isotope の消失度を fractional rate で表したものである。また BRR は BFR と Ca balance との差で表現される。すなわち

$$\text{BRR} = \text{BFR} - \text{Ca balance}$$

著者らは生体の骨量は実際の体重測定値よりも年齢別、性別、身長別から算出した標準体重値の方がより正確に比例すると考え、E, BFR, BRR はすべて 1961 年度厚生省発表による日本人標準体重 kg 当りの値で表現した。

血清、尿中、尿中および食餌中 Ca は Clark & Collip 法⁴⁾ または原子吸光法、血清および尿中 P は Fiske-SubbaRow 法⁵⁾、食餌中、尿中および尿中の窒素は Micro-Kjeldahl 法⁶⁾ で測定した。

IV. 結果および考按

Table 4 は ^{47}Ca kinetic study および balance study の結果を示す。

1) 骨粗鬆症

Fig. 1 は症例 1 における ^{47}Ca 投与後の血清 specific activity の時間的推移を半対数グラフにプロットしたもので、 ^{47}Ca 投与後 2 日から 5 日まで直線を示し slope K (turnover rate) は -0.161 であった。5 例の miscible Ca pool 量 (E) は Table 4 に示すごとく $45.6 \sim 81.9 \text{ mg/kg}$, 平均 $\pm \text{S.E.}$ $65.2 \pm 6.1 \text{ mg/kg}$, slope K は $-0.160 \sim -0.190$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ -0.162 ± 0.000 , BFR は $5.2 \sim 8.8 \text{ mg/kg/day}$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ $7.2 \pm 0.6 \text{ mg/kg/day}$, BRR は $9.3 \sim 21.3 \text{ mg/kg/day}$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ $15.3 \pm 2.4 \text{ mg/kg/day}$ であった。先に発表した著者らの正常者¹⁾の E ($75.4 \pm 12.5 \text{ mg/kg}$) および BFR ($8.1 \pm 0.6 \text{ mg/kg/day}$) に比しともにやや減少するものが多く、

一方 BRR は増加している。そしてそれぞれの BFR と BRR を比較するとすべて BRR が BFR を上回っていた。

balance study の結果は 9 日間の平均を示したもので、Ca および P は全例とも負平衡を示した。N 平衡は 5 例中 3 例が負平衡を示した。

以上のごとく、5 例の ^{47}Ca kinetic study および balance study の結果から骨粗鬆症では BFR は正常ないし減少傾向を示すが、BRR はいずれも増加しておりしかも BFR を著明に凌駕していた。すなわち本症では主として BRR の増加による著明な Ca 負平衡から単位当りの骨量が減少しているもの推定される。

さらに症例 1, 4, 5, について vitamin K_2 2~4 週間投与して再び ^{47}Ca kinetic study および balance study を実施し、治療効果を検討した。vitamin K_2 投与後、E は 1 例 (症例 1), BFR は 2 例 (症例 1, 4) においてむしろ減少しているが、BRR は 3 例とも投与後に減少している。前記の vitamin K_2 投与後に BFR のむしろ減少した 2 例でも投与後の BRR の減少の方が BFR の減少より大であった。これは 3 例とも vitamin K_2 投与前に示した負の Ca 平衡は K_2 投与によってやや改善された事実でも明らかである。すなわち balance study の結

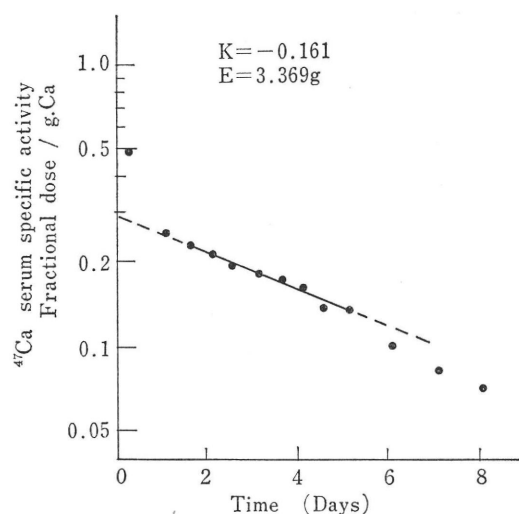


Fig. 1 Serum specific activity curve in Case 1, T. N. with postmenopausal osteoporosis.

Table 4. Results of balance and ^{45}Ca kinetic studies in patients with metabolic bone diseases

| Patient | Age | Sex | Diagnosis | Miscible Ca pool E (mg/kg) | Turnover rate K | Bone formation rate BFR (mg/kg/day) | Bone resorption rate BRR (mg/kg/day) | Ca (mg/day) | Balance P (mg/day) | N (g/day) |
|-----------------------------|-----|-----|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--|---|----------------|--------------------------|--------------|
| 1 T.N. | 74 | F | Postmenopausal osteoporosis | 73.1 | -0.161 | 7.8 | 11.7 | -179 | -123 | -1.1 |
| 2 A.T. | 70 | F | " | 81.9 | -0.138 | 7.0 | 20.4 | -401 | -219 | -2.3 |
| 3 F.H. | 69 | F | " | 45.6 | -0.164 | 5.2 | 9.3 | -179 | -147 | -1.9 |
| 4 T.H. | 61 | F | " | 60.0 | -0.190 | 7.4 | 13.9 | -314 | -73 | +2.3 |
| 5 Y.K. | 54 | F | " | 65.6 | -0.160 | 8.8 | 21.3 | -557 | -226 | +2.8 |
| 1 T.N. (After treatment) | 74 | F | " | 47.8 | -0.187 | 5.2 | 8.3 | -141 | -104 | -1.9 |
| 4 T.H. (After treatment) | 61 | F | " | 78.4 | -0.144 | 4.9 | 8.1 | -157 | +1075 | +7.3 |
| 5 Y.K. (After treatment) | 54 | F | " | 65.4 | -0.228 | 9.1 | 19.4 | -457 | +761 | +7.4 |
| 6 Y.I. | 24 | F | Cushing's syndrome | 58.3 | -0.213 | 4.5 | 12.3 | -432 | -377 | -1.5 |
| 7 S.M. | 34 | M | " | 59.1 | -0.185 | 4.7 | 17.0 | -670 | -649 | -4.4 |
| 8 M.N. | 26 | F | " | 66.7 | -0.162 | 4.8 | 7.8 | -153 | -165 | 0.0 |
| 9 A.T. | 25 | F | " | 67.6 | -0.277 | 12.3 | 18.4 | -310 | -111 | +2.0 |
| 10 K.W. | 31 | F | " | 51.0 | -0.141 | 4.4 | 11.7 | -365 | -582 | -1.5 |
| 11 N.I. | 27 | F | " | 77.7 | -0.098 | 3.8 | 7.6 | -182 | -220 | +1.6 |
| 12 T.S. | 44 | M | Chronic renal failure | 81.8 | -0.078 | 4.7 | 3.0 | +89 | +49 | +4.8 |
| 13 M.O. | 21 | M | " | 54.5 | -0.191 | 9.6 | 11.0 | -88 | -186 | +3.1 |
| 14 F.H. | 49 | F | " | 67.6 | -0.103 | 4.2 | 7.8 | -155 | -136 | +2.3 |
| 15 Y.M. | 21 | M | Hyperthyroidism | 90.6 | -0.888 | 54.1 | 63.8 | -602 | -541 | -3.9 |
| 16 G.S. | 65 | M | Secondary hyper- parathyroidism | 169.0 | -0.207 | 29.0 | 44.2 | -74 | -53 | -0.6 |
| 17 S.F. | 61 | F | Bone metastasis of thyroid cancer | 58.1 | -0.130 | 4.8 | 8.8 | -206 | -191 | +0.2 |

果は、3例の Ca balance は vitamin K_2 投与前それぞれ 1日 $-179, -314, -557 \text{ mg}$ であったが投与後それぞれ $-141, -157, -457 \text{ mg}$ といずれも改善されている。さらに P および N 平衡も vitamin K_2 でいずれも改善されている。この事実は vitamin K_2 投与によりことに Ca 負平衡が改善され、骨からの Ca 放出が抑制されていることを物語っている。

骨粗鬆症の発現要因については古くより種々論ぜられてきたが、いまだその本態についてはよく解明されていない⁷⁾。しかし単位当りの骨量の減少が本症の本質的な所見であることは周知の事実であり、これが骨形成と骨吸収との間の不均衡からくることは当然考えられることである。すなわち BFR の減少に起因するものか、BRR の増加に起因するものか種々論ぜられてきた。今回の著者らの ^{47}Ca kinetic study および balance study の結果から本症では主として BRR の増加による著明な Ca 負平衡から単位当りの骨量が減少して骨粗鬆症の発現を来すものと考えられる。

さらに従来、骨粗鬆症の治療効果の判定として疼痛などの訴えの改善などを指標とする方法しかなく、X線写真による効果判定は短期間では到底無理であったが、今回の著者らの成績のごとく、 ^{47}Ca kinetic study および balance study が短期間での治療効果判定にきわめて有効であることがわかる。

2) Cushing 症候群

Fig. 2 は症例 6, Y.I. の ^{47}Ca 血清 specific activity の時間的推移を半対数グラフにプロットしたもので、 ^{47}Ca 投与後 1.5 日から 5 日まで直線を示し、slope K は -0.213 であった。Table 4 に示すごとく Cushing 症候群 6 例の slope K は $-0.098 \sim -0.277$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ -0.179 ± 0.025 , miscible Ca pool 量は $51.0 \sim 77.7 \text{ mg/kg}$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ $63.4 \pm 3.8 \text{ mg/kg}$, BFR は $3.8 \sim 12.3 \text{ mg/kg/day}$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ $5.8 \pm 1.3 \text{ mg/kg/day}$, BRR は $7.6 \sim 18.4 \text{ mg/kg/day}$ 平均 $\pm \text{S.E.}$ $12.5 \pm 1.8 \text{ mg/kg/day}$ であった。これらの値を正常者のそれと比較すると、先の骨粗鬆症の場合と同様に E および BFR の減少

と BRR の増加がみられことに BFR は 1 例を除き他はすべて著明な減少を示している。そして全例において BRR が BFR より大であり、その較差は骨粗鬆症の場合と同様に大であった。

balance study の結果では Ca および P は全例において負平衡を示し、N は 6 例中 3 例に負平衡がみられた。

Cushing 症候群では、しばしば骨粗鬆症を合併し^{8, 9)}、また気管支喘息や種々の膠原病で副腎皮質 steroid の長期投与によって骨粗鬆症がもたらされることはよく知られている⁹⁾が、その機序に関する詳細な解説はあまりない。今回の著者らの Ca kinetic study の結果から骨形成の減少と骨吸収の増加がみられ、しかも骨吸収量が骨形成量をはるかに上回ることを知った。これは骨粗鬆症における ^{47}Ca kinetic study の結果と類似しているが、Cushing 症候群では内因性の過剰な副腎皮質 steroid の作用でことに骨形成が阻害され、骨吸収の増大とあいまって単位当りの骨量が減少し、骨菲薄化が進み骨粗鬆症を形成するものと推定される。ことに症例 7 は BFR と BRR の較差が著明であり尿中 17-OHCS の排泄量も異常高値を示し、大量の副腎皮質ホルモンの作用により短期間に骨粗鬆化が進んだものと推定されるが、本症例では

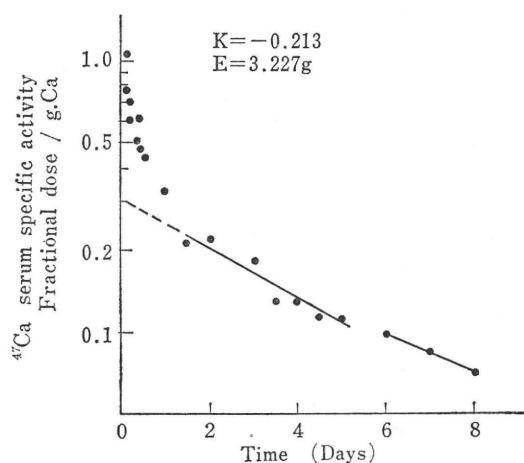


Fig. 2. Serum specific activity curve in Case 6, Y. I. with Cushing's syndrome.

急速な Cushing 症候群としての臨床像の進展とともに、脊椎に典型的な圧迫骨折を合併していた。

3) 慢性腎不全

Fig. 3 は症例 12, T.S. の ^{47}Ca 血清 specific activity の時間的推移を半対数グラフにプロットしたもので、 ^{47}Ca 投与後 3 日から 8 日まで直線を示している。slope K は -0.078 となっている。同様に他 2 例の slope K を出すと、それぞれ -0.191 , -0.103 で著者らの正常例の -0.192 ± 0.011 に比し、2 例が減少していた。Table 4 に示すごとく、miscible Ca pool 量は体重 1 kg 当りそれぞれ 81.8, 54.5, 67.6 mg/kg で著者らの正常例の 75.4 ± 12.5 mg/kg に比し症例 13, M.O., 症例 14, F.H. (いずれも高窒素血症) では減少していた。BFR はそれぞれ 4.7, 9.6, 4.2 mg/kg/day で正常例の 8.1 ± 0.6 mg/kg/day に比し症例 12, 14 では減少傾向にあった。BRR はそれぞれ 3.0, 11.0, 7.8 mg/kg/day で正常例の 8.1 ± 0.8 mg/kg/day に比し、1 例に増加が見られた。これら BFR と BRR との関係を見ると正常窒素血症の症例 12 では BFR が BRR よりわずかに大であったが、他の 2 例すなわち高窒素血症例では BRR が BFR を著明に凌駕している。すなわち慢性腎障害のうち重症な高窒素血症では

BRR が BFR より大で著明な Ca 負平衡を示している。

balance study の結果は、正常窒素血症を示す症例 12 では Ca, P, N のいずれも正を示しているが、高窒素血症を示した 2 症例 13, 14 では Ca, P とともに負平衡であった。N 平衡は症例 12 同様いずれも正を示した。

慢性腎不全ではしばしば種々の腎性骨異常栄養症 renal osteodystrophy¹⁰⁾ を合併することが知られており、その発現要因としてアチドーシス、ビタミン D 抵抗性、続発性副甲状腺機能亢進症などが考えられている¹¹⁾。著者らの今回の balance study ならびに ^{47}Ca kinetic study の結果より重症慢性腎不全では骨形成を上回る骨吸収が存在することが示された。かかる重症慢性腎不全が長期にわたって存在するならば、負の Ca 平衡が積み重ねられ骨量が徐々に減少して腎性骨異常栄養症を発現するに至るものと推定される。ちなみに 1 日約 100 mg の Ca 負平衡があれば、10 年で 370 g の Ca を放出することになるが、これは生体内の Ca 貯蔵場所である骨に含まれる Ca の 1/3 に相当する。すなわちかかる重症慢性腎不全が 10 年存在すれば骨カルシウムは 1/3 を消失することになる。現在血液透析などの普及とあいまって慢性腎不全の長期生存が可能となりつつあり、今回の結果から今後ますます骨、カルシウム代謝異常が増加するものと推定され、その対策が望まれる。

4) 甲状腺機能亢進症

症例 15, Y.M. の ^{47}Ca 血清 specific activity の時間的推移は Fig. 4 に示す。 ^{47}Ca 投与後 12 時間より 3 日まで直線を示し、slope K は -0.888 で正常者に比しきわめて高値を示しており、本症では骨 turnover がきわめて増加していることがわかる。E も正常例に比し高値を示し、BFR 54.1 mg/kg/day, BRR 63.8 mg/kg/day でともに著明に増加している。本症例では Table 3 に示すごとく血清、Ca, P および Alk-P 値はいずれも正常範囲であり、しかも X 線写真で明らかな骨変化は認められなかった。

古くより甲状腺機能亢進症では、時に高 Ca 血

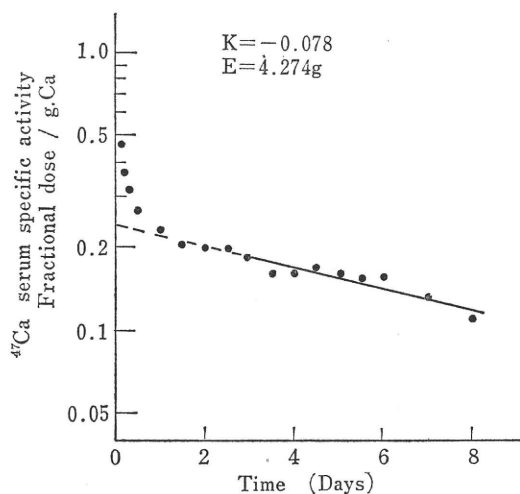


Fig. 3. Serum specific activity curve in Case 12, T. S. with chronic nephritis.

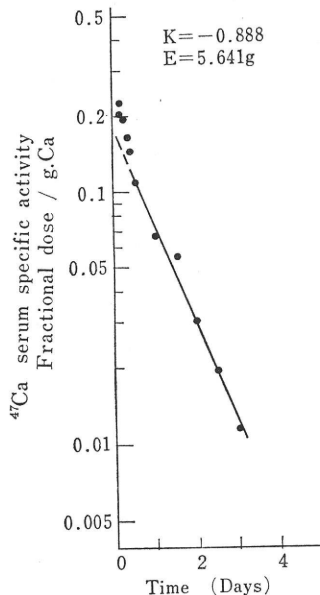


Fig. 4. Serum specific activity curve in Case 15, Y. M. with hyperthyroidism.

症を来し、またX線写真で骨吸収像が見られることが報告されている¹²⁾が、実際にX線写真で証明されるものは数少ない。Ca kinetic studyではKraneら¹³⁾、Fraserら¹⁴⁾、Eisenbergら¹⁵⁾によって本症ではEおよびBFRが増加し、turnover rateが上昇していることを報告している。山内¹⁶⁾もすでに本症ではX線上骨変化の認められないにもかかわらず、 ^{45}Ca kinetic studyからBFR、BRRの著明な上昇、しかもBRRがBFRより大であることすなわち負のCa balanceを示すことを報告している。これらの事実から甲状腺機能亢進症では骨remodelingの亢進があるが、比較的BFRとBRRの均衡が保たれていること、罹病期間が比較的短いうちに治療を始めることなどによってX線上の骨吸収像が発現されないことを説明しうるかもしれない。Adams¹⁷⁾らはmicroradiographyにより本症における骨形成および骨吸収の亢進を報告しており、Ca kinetic studyの結果と一致する。ともあれ甲状腺機能亢進症ではX線上著明な骨吸収が認められないにもかかわらず、骨Ca代謝の著

明な亢進であることを ^{47}Ca kinetic studyから知ることができる。

5) 続発性副甲状腺機能亢進症

症例16, G.S. は低Ca血、白内障軟部組織の石灰化、外因性副甲状腺ホルモンの抵抗性などから仮性副甲状腺機能低下症と診断したが、 ^{47}Ca kinetic studyよりTable 4に示すごとくE, BFR, BRRの著明な増加があり、骨X線所見で骨吸収像も見られるので、続発性副甲状腺機能亢進症の合併と診断したものである。

6) 甲状腺癌の骨転移

症例17, S.F. ではTable 4に示すごとく、E, BFRの減少が見られ、BRRはBFRより高く負のCa balanceを示しておりimmobilizationによる骨粗鬆症と同様の結果を示している。癌の骨転移は腰椎に見られ、全体の骨Ca代謝としては特に亢進しているわけではなく、したがってBRRの上昇は認められなかった。

以上17例の代謝性骨疾患にCa, P, N balance studyを併用した ^{47}Ca kinetic studyを実施したが、本法はこれらの疾患における骨Ca代謝を評価するのに有用な検査法であることを知った。さらに以前著者らが用いた ^{45}Ca によるkinetic studyに比べるとsampleの測定操作が簡単であり、半減期が短く安全度の点でもすぐれていると考えられる。

V. まとめ

代謝性骨疾患17例に ^{47}Ca kinetic studyおよびCa, P, N balance studyを実施し、次のごとき知見を得た。

1) 骨粗鬆症、Cushing 症候群、慢性腎不全、甲状腺癌の骨転移ではE, BFRの減少が見られ、いずれも負のCa balanceが認められた。特にCushing 症候群および骨粗鬆症ではBRRの亢進とともに負のCa balanceが著明で、X線上でも骨吸収が認められた。

2) 甲状腺機能亢進症および続発性副甲状腺機能亢進症ではE, BFR, BRRの著明な上昇が見られ、骨remodelingの亢進が認められた。甲状腺機

能亢進症ではX線上骨吸収像が認められず、X線写真は単に骨Ca代謝異常の結果を示すのみで、生体内の骨Ca動態を知るにはkinetic studyがすぐれていることが示唆された。

3) 骨粗鬆症に vitamin K₂ を投与し、その効果判定に ⁴⁵Ca kinetic study を実施したが、本法はその判定にきわめて有力な方法であると考えられた。

4) Ca kinetic study は、生体内の骨Ca代謝を総合的にまた動的に把握するのによい方法であると考えられる。

本論文の要旨は昭和48年8月28日第13回日本核医学会総会シンポジウムにおいて発表した。なお、⁴⁷CaCl₂を提供下さった科研化学株式会社に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 富田明夫, 山内昇: 生体内のカルシウム分布と Kinetic study, カルシウム基礎と臨床, 藤田拓男ほか共編, 医歯薬出版(東京), 1970.
- 2) Heaney, R. P. & Whedon, G. D.: Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. *J. Clin. Endocr.* **18**: 1246, 1958.
- 3) Aubert, J. P., Bronner, F. & Rickell, L. J.: Quantitation of calcium metabolism. *Theory. J. Clin. Invest.* **42**: 885, 1963.
- 4) Clark, E. P. & Collip, J. B.: A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification. *J. Biol. Chem.* **66**: 461, 1925.
- 5) Fiske, C. H. & SubbaRow, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.* **66**: 375, 1925.
- 6) Kabat, E. A. & Meyer, M. M.: *Experimental immunochemistry*. C. C. Thomas, Springfield, Ill. 1961 p, 202.
- 7) 富田明夫, 藤田徹, 高槻健介, 塩野光信, 山内昇, 稲垣善幸: 閉経後骨粗鬆症における ⁴⁷Ca kinetic studyと vitamin K₂, ホルモンと臨床, **19**: 731, 1971.
- 8) Sprague, R. G., Randall, R. V., Salassa, R. M., Scholz, D. A., Priestly, J. T., Walters, W. & Bulbulian, A. H.: Cushing's syndrome, a progressive and often fetal disease. *Arch. Int. Med.* **98**: 389, 1956.
- 9) Forsham, P. H.: The adrenal cortex. *Textbook of Endocrinology* Edited by Williams, R. H. p. 287, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
- 10) Stanbury, S. W. & Lumb, G. A.: Parathyroid function in chronic renal failure. *Quart. J. Med.* **35**: 1, 1966.
- 11) 富田明夫: 腎疾患とカルシウム動態, 腎とカルシウム, 藤田拓男ほか共編 p, 219 医歯薬出版(東京), 1973.
- 12) Follis, R. H., Jr.: Skeletal changes associated with hyperthyroidism. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **92**: 405, 1953.
- 13) Krane, S. M., Brownell, G. H., Stanbury, J. B. & Corrigan, H.: Effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. *J. Clin. Invest.* **35**: 874, 1956.
- 14) Fraser, R., Harrison, M. & Ibbertson, K.: The rate of calcium turnover in bone. *Quart. J. Med.* **29**: 85, 1960.
- 15) Eisenberg, E. & Gordan, G. S.: Skeletal dynamics in man measured by nonradioactive strontium. *J. Clin. Invest.* **40**: 1809, 1961.
- 16) Yamauchi, N.: ⁴⁵Ca kinetic study in patients with thyroid dysfunction. *Nagoya J. Med. Sci.* **31**: 277, 1968.
- 17) Adams, P. H., Jowsey, J., Kelly, P. J., Riggs, B. L., Kenny, V. R., & Jones, J. D.: Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. *Quart. J. Med.* **36**: 1, 1967.

Summary

Calcium Kinetic Studies in Metabolic Bone Diseases

Akio TOMITA, Kensuke TAKATSUKI, Takuichiro IMAGAWA,

Takashi UCHIKAWA and Toru FUJITA

First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

Calcium, phosphorus and nitrogen balances and calcium kinetic studies for the purpose of the analysis of bone metabolism were performed in 17 metabolic bone diseases—5 patients with postmenopausal osteoporosis, 6 patients with Cushing's syndrome, 3 patients with chronic renal failure, one with hyperthyroidism, one with secondary hyperparathyroidism, one with bone metastasis of thyroid carcinoma. Kinetic analyses were carried out according to the single compartment model and the miscible calcium pool (E), the calcium turnover rate (K), the bone formation rate (BFR) and the bone resorption rate (BRR) were calculated by the equations of Heaney and Whedon, and Aubert, Bronner and Richelle.

The following results were obtained. The patients with postmenopausal osteoporosis had a reduced E, a decreased K and BFR, and an increased BRR. Calcium and phosphorus balances were significantly negative. In patients with Cushing's syndrome, E, BFR were decreased and BRR were increased as well as in patients with

postmenopausal osteoporosis. In 3 patients with chronic renal failure, a patient without azotemia had a decreased BFR and BRR but BRR never exceeded BFR while two patients with azotemia had negative calcium balances. In a patient with hyperthyroidism a marked increase of E, BFR and BRR, and negative calcium balance were observed as well as in a patient with secondary hyperparathyroidism. A patient with bone metastasis of thyroid cancer had negative calcium balance caused by a decreased BFR. These parameters were helpful in elucidating the pathogenesis of various metabolic bone diseases and it is suggested that bone manifestations in these diseases were resulted partly from the prolonged negative calcium balance.

In addition, three patients with postmenopausal osteoporosis were studied by balance and ^{45}Ca kinetic studies in order to determine the effect of a drug, vitamin K_2 . This therapy caused a decrease in the degree of negative balance with a reduction of pains.