

原 著

長期血液透析患者における二次性副甲状腺 機能亢進症の骨評価法

—骨代謝マーカーと単純X線 grade 分類による検討—

東京女子医科大学 整形外科教室 (主任: 伊藤達雄教授)

カ 高 イ 石 マ 雅

(受付 平成7年5月15日)

A Study of Bone Evaluations for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Undergoing Long-term Hemodialysis: A Comparison of Skeletal X-ray Grading Systems and Bone Metabolic Markers

Masashi TAKAISHI

Department of Orthopaedic Surgery (Director: Prof. Tatsuo ITOH)
Tokyo Women's Medical College

The correlations between radiological bone changes and bone metabolic markers were investigated in patients with secondary hyperparathyroidism (2°HPT) undergoing long-term hemodialysis (HD). Bony changes were classified into salt & pepper: S&P (gr. 0~3), rugger-jersey: R-J (gr. 0~2), and subperiosteal-resorption: S-R (gr. 0~3), in which their grade was decided by radiological severity. Bone metabolic markers were evaluated by high-sensitivity PTH (HS-PTH), osteocalcin (OC), and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). The subjects were 72 HD patients (37 males and 35 females) with a mean age of 54.2 years. The mean HD period was 10.5 years.

The results were as follows: 1) Definite mutual correlations among HS-PTH, OC, TRAP were found regardless of HD period. These facts suggest that all of these bone metabolic markers are good indicators for 2°HPT. 2) The R-J (over gr. 1) and S-R (over gr. 2) images closely correlated with bone metabolic markers above mentioned. These two radiological changes can evaluate the severity of osseous lesions created by 2° HPT. 3) With regard to the relationship between HD period and radiological findings. R-J and S-R images were seen in cases over about 10 years of HD. In correlation of HD term with bone metabolic markers, PTH secretion was increased gradually during the initial 10-year and maintained high level after that. Bone metabolic markers show the present condition, and bony images of R-J (>gr. 1) and S-R (>gr. 2), which are exhibited over 10 years of HD period, point out whole accumulation of 2°HPT.

緒 言

長期血液透析の患者は二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism: 2° HPT) を来し多彩な骨変化を呈することはよく知られている。中でも単純 X 線像で把握されるものとして

頭蓋骨の salt & pepper 像 (S&P)、腰椎の rugger-jersey 像 (R-J)、手指骨の subperiosteal-resorption 像 (S-R) が代表的である。しかしこれらの X 線所見の発生のメカニズムや病理組織変化は解明されていない。また X 線所見の grade と

各種骨代謝マーカーとの関係について述べた報告もない。血液透析患者の骨代謝の動態を詳細に知るためには骨生検による病理組織学的検討が最も適確と思われるが、侵襲を伴い特殊な計測を要するこの方法は一般の透析施設では行えないため、より簡便で再現性のよい骨評価法が望まれる。

血中骨代謝マーカーの測定および単純 X 線撮影は侵襲も少なく外来で繰り返し検査可能である。さらに血中骨代謝マーカーは現在の骨形成と吸収を、そして単純 X 線写真は過去からの継続した骨代謝の集積を表わしていると考えられる。本研究の目的は、この両者の関連性を検討し、①透析患者の骨変化を X 線学的に分類評価すること、② X 線評価と骨代謝マーカーとの組み合わせにより現在の代謝面の動的状況を把握することにある。

対象および方法

対象症例は1991年8月から1994年6月までの2年10カ月間に直接当科を訪れた血液透析患者および関連透析施設にて検診を行い、血中骨代謝マーカーと X 線像のそろっている患者72例である。内訳は男性37例、女性35例、年齢は18～80歳（平均54.2歳）であり透析期間は1～21年（平均10.5年）であった。なお、副甲状腺摘出例はなかった。

1. 血中骨代謝マーカー

1) 2° HPT の指標として高感度 PTH (high-sensitivity parathyroid hormone: HS-PTH) を選択した(正常値: 160～520pg/ml)。PTH は84個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンであるが、1-84の PTH は分泌された後、1-34の N-端側(活性部分)と35-84の C-端側に分断され、さらに後者は35-64 (mid-region) と65-84の C-末端部分に分解される。HS-PTH (高感度 PTH キット「ヤマサ」) は不活性フラグメントである mid 部分(44-68) を認識する抗体を用いている(RIA2抗体法)。近年透析患者の PTH 値の経過観察に好んで用いられる傾向にある¹⁾。

2) 骨形成の指標として osteocalcin (OC) を選択した(正常値2.5～13ng/ml)。OC(別名 bone gla protein: BGP) は49個のアミノ酸からなる骨基質蛋白で骨芽細胞により合成される。その作用は骨

への Ca の沈着、すなわちヒドロキシアパタイトの骨への沈着を促進すると考えられている²⁾。OCの一部は血中にも放出され、血清 OC は現在の骨芽細胞の活動性、すなわち骨形成を反映する指標として有用と考えられている³⁾。測定キットは OC の mid-portion に対する抗体を用いた BGP-IRMA (三菱油化) である。

3) 骨吸収の指標として酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase: TRAP) を選択した(正常値8.1～18.7 IU/l)。検査法は比色法による血清中 TRAP の酵素活性を測定する方法で、試薬はエスアールエル社の自家調整による。

TRAP は破骨細胞に局在し骨吸収時に血中に放出されることが推測されており、血清 TRAP レベルは破骨細胞機能や骨吸収の程度を反映するマーカーとして注目されている⁴⁾。

以上の骨代謝マーカーを初診時、特に非透析日にエスアールエル社に依頼し測定した。

2. 2° HPT の単純 X 線学的検討

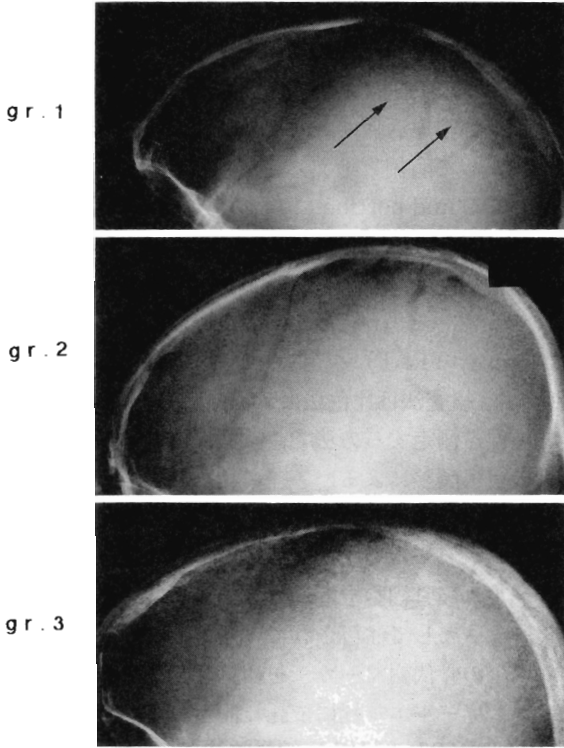
S & P と R-J は過去に分類はなく、我々が独自にその重症度を grade 分類した。

1) 頭蓋骨は板状を呈し内外両面に内板、外板と呼ぶ緻密質(皮質)があり、その中間に海綿骨を有する。骨盤骨なども同様の構造であるが、板状骨の代表として頭蓋骨を選択した。すなわち頭蓋側面像で S&P を4段階に分類した(図1)。なお今回の対象症例に grade 0 はなかった。

2) 腰椎椎体は海綿骨に富み薄い皮質に覆われている。主に海綿骨の変化を見るため腰椎を選択した。すなわち腰椎側面像で R-J を3段階に分類した(図2)。

3) 手指骨は管状を呈し骨幹部は硬固な皮質より成る。主に皮質骨の変化を見るため手指骨を選択した。すなわち両手正面像における右手示指中節骨橈側で S-R を4段階に分類した(図3)。S-R は Jensen ら⁵⁾が基準を作成しているが6段階分類で煩雑である。我々は実際の臨床で簡便に利用可能な4段階分類を新たに作成した。

以上の分類に従って初診時に撮影した単純 X 線像を解析した。



3. 統計解析

データは平均値±標準偏差で表わし、個々の X 線 grade 間における骨代謝マーカ値の有意差検定は一元配置分散分析を用いた。また骨代謝マーカ相互の関係は回帰分析を用い相関係数を求めた。なお、 $p=0.05$ を有意水準として検定を行った。

結 果

1. 各骨代謝マーカの検査結果（全症例）

全症例（72例）の平均値±標準偏差および（最小値～最大値）を示す。HS-PTH は $23,050 \pm 27,020$ （1,500～102,300）pg/ml，OC は 97.2 ± 131.7 （9.7～650.0）ng/ml，TRAP は $13.2 \pm$

図1 salt & pepper の grade 分類（頭蓋側面像にて判定）

grade 1：顆粒状変化が頭蓋冠の一部（矢印）に留っているもの，grade 2：顆粒状変化が頭蓋冠の全体に及んでいるもの，grade 3：顆粒状変化に加え斑状硬化，けばだちなど多彩な変化が生ずるもの。

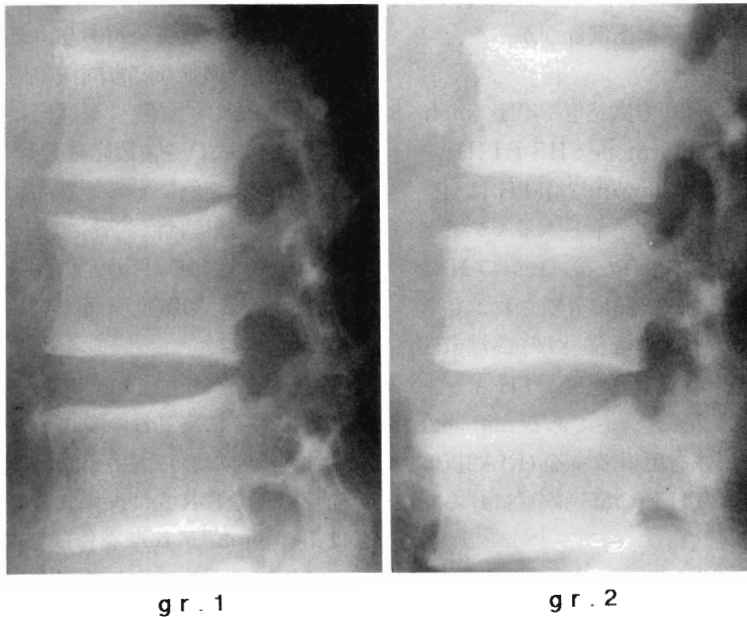


図2 rugger-jersey の grade 分類（腰椎側面像にて判定）

grade 1：椎体終板に軽度の骨硬化像を認めるもの，grade 2：上下椎体終板の硬化像が拡大し5mm以上に至るもの。

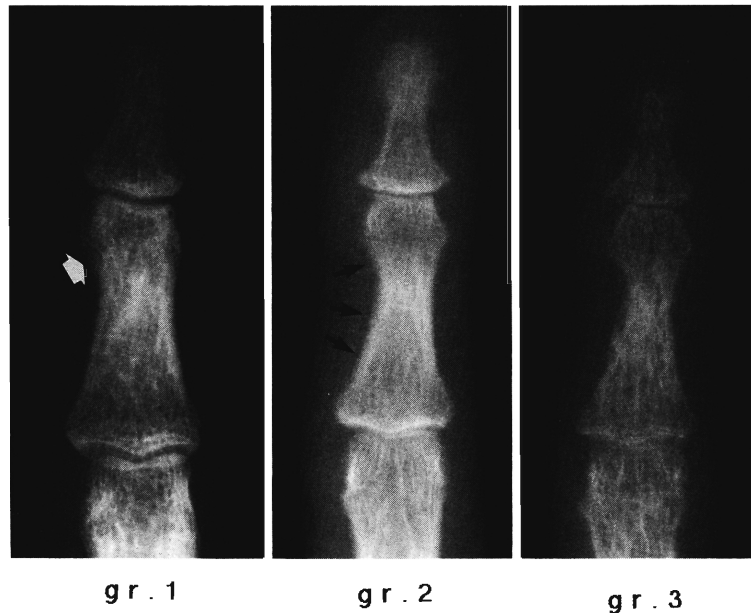


図3 subperiosteal-resorptionのgrade分類(両手正画像における右手示指中節骨橈側にて判定)

grade 1: 骨幹端皮質部に部分的な吸収像(白矢印)のあるもの, grade 2: 吸収が骨全体に拡大するもの, grade 3: 皮質骨が萎縮, 消失するもの.

7.4 (0.7~39.2) IU/lであった。

2. 各骨代謝マーカー相互の関連性

全透析期間を通じHS-PTHはOCと相関係数0.85 ($p < 0.0001$)と高い相関を示し(図4a), TRAPの係数は0.55 ($p < 0.0001$)で相関を示した(図4b)。またOCとTRAPの係数は0.66 ($p < 0.0001$)と相関を示した(図4c)。

X線所見出現の観点より透析10年以下と11年以上に分け分析した。10年以下ではHS-PTHとOCは相関係数0.96 ($p < 0.0001$)と極めて高い相関を示し(図5a), HS-PTHとTRAPの係数は0.46 ($p < 0.01$)で相関を示した(図5b)。OCとTRAPも相関係数0.47 ($p < 0.01$)と相関を示した(図5c)。また11年以上でもHS-PTHとOCは相関係数0.82 ($p < 0.0001$)と高い相関を示し(図6a), HS-PTHとTRAPの係数は0.50 ($p < 0.005$)で相関を示した(図6b)。OCとTRAPの係数は0.74 ($p < 0.0001$)と高い相関を示した(図6c)。

以上から小括として, HS-PTHとOCは透析期間の中・長期にかかわらず常に高い相関関係を有

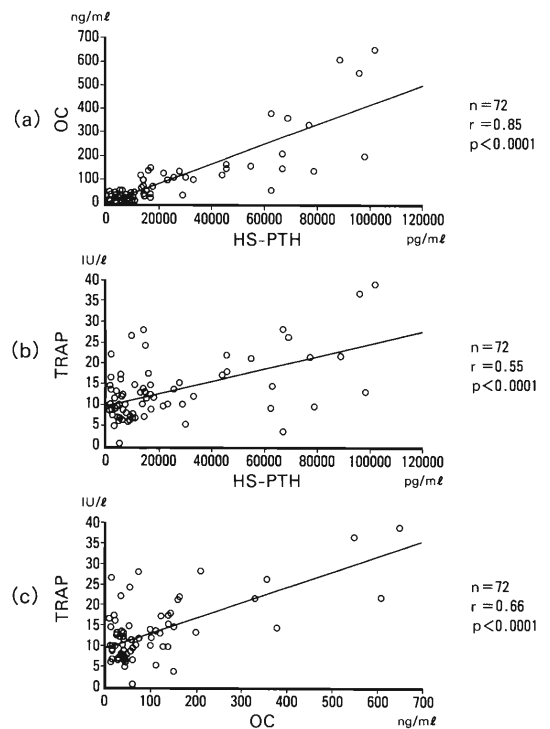


図4 各骨代謝マーカー相互の関係(全透析期間)

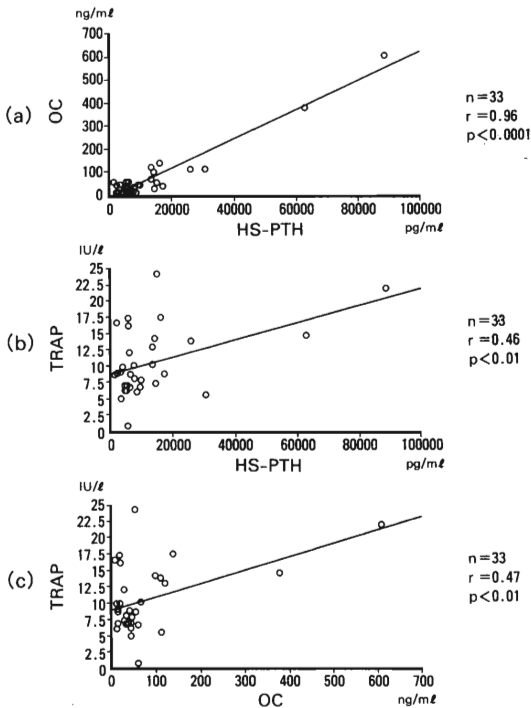


図5 各骨代謝マーカー相互の関係 (透析10年以下)

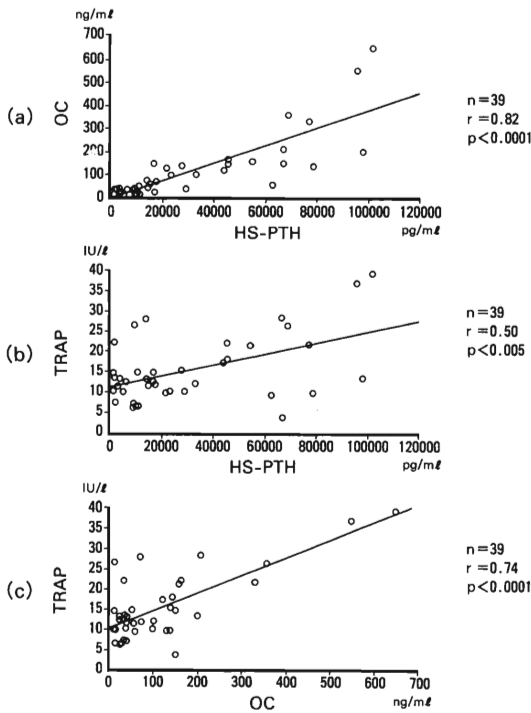


図6 各骨代謝マーカー相互の関係 (透析11年以上)

していた。一方、HS-PTHとTRAPも相関関係を有していたがHS-PTH、OC間に比し係数は高くなかった。すなわちOCとTRAPはともに2° HPTの重症度をよく反映しているが、OCはTRAPに比しより強く重症度を反映していると判断された。

3. X線所見の結果

全症例 (72例) のX線所見の結果を示す。

S & Pは、grade 0 : 0例, grade 1 : 46例, grade 2 : 21例, grade 3 : 5例であった。

R-Jは、grade 0 : 42例, grade 1 : 24例, grade 2 : 6例であった。

S-Rは、grade 0 : 26例, grade 1 : 29例, grade 2 : 12例, grade 3 : 5例であった。

4. 各骨代謝マーカーとX線所見の関連性

1) HS-PTHとX線gradeの関係 (図7)

全体に各X線所見のgradeが上昇するにつれHS-PTHは高値を示した。

S&Pでは各grade間に有意差は認めなかった (図7a)。

R-Jではgrade 0~1, 0~2, 1~2の各群間に有意差を認めた。すなわちHS-PTHの上昇とR-Jのgradeの亢進との間には強い関連性が示された (図7b)。

S-Rではgrade 0~1間を除き、他の全ての群間に有意差を認めた。すなわちHS-PTHの上昇とS-Rのgradeの亢進との間には強い関連性が示された (図7c)。

2) OCとX線gradeの関係 (図8)

OCでも同様に全体に各X線所見のgradeが上昇するにつれ高値を示した。

S&Pでは各群間に明らかな有意差は認めなかった (図8a)。

R-Jではgrade 0~1, 0~2, 1~2間の全てに明らかな有意差を認めた。すなわち、OCの上昇とR-Jのgradeの進行との間に強い関連性が示された (図8b)。

S-Rではgrade 0~1間を除き、他の全ての群間に明らかな有意差を認めた。すなわちOCの上昇とS-Rのgradeの進行との間に強い関連性が示された (図8c)。

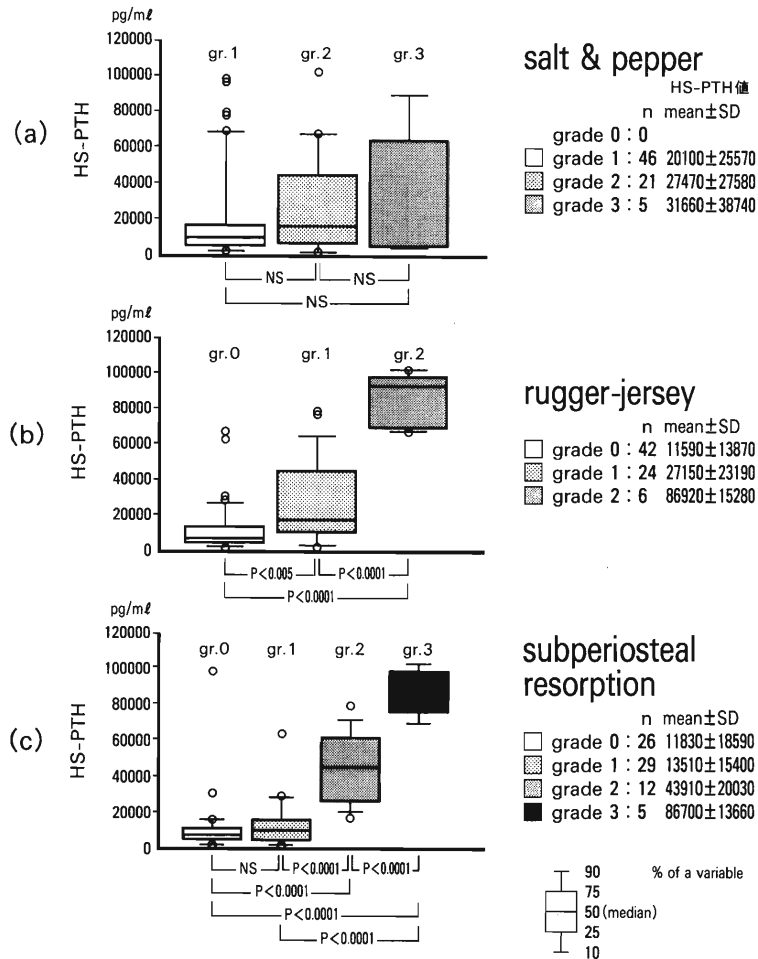


図7 X線 grade と HS-PTH との関係

3) TRAP と X 線 grade の関係 (図 9)

S&P を除き R-J と S-R では grade の上昇に伴い TRAP 値は高値を示した。

S&P では grade と TRAP 値の間に明らかな関連は見られなかった (図 9a)。

R-J では grade 0~1 間には有意差を認めなかったが, grade 0~2, 1~2 間に有意差を認めた。すなわち TRAP の上昇と R-J の grade の進行との間には関連性が示されたが, OC との関係に見る程の有意差ではなかった (図 9b)。

S-R では grade 0~1, 1~2 間には有意差を認めなかったが, 他の grade 0~2, 0~3, 1~3, 2~3 間に有意差を認めた。すなわち TRAP の上昇と S-R の grade の進行の間には関連性が示され

た (図 9c)。

以上より骨代謝マーカーと X 線 grade の関係を小括すると, S&P は 2° HPT の有無の定性的な判定には有用と考える。一方, 2° HPT の重症度の判定を行う際には S&P ではなく, R-J と S-R が有用であると判断される。

5. 透析期間と各 X 線 grade, 各骨代謝マーカーとの関連性

1) 透析期間と各 X 線 grade の関係 (図 10)

S&P では grade の上昇と透析期間との間に有意な関係は認めなかった (図 10a)。

R-J では grade の上昇につれ透析期間も長くなり, grade 0~1, 0~2 間に有意差を認めた。しかし, grade 1~2 間では有意差はなかった (図 10b)。

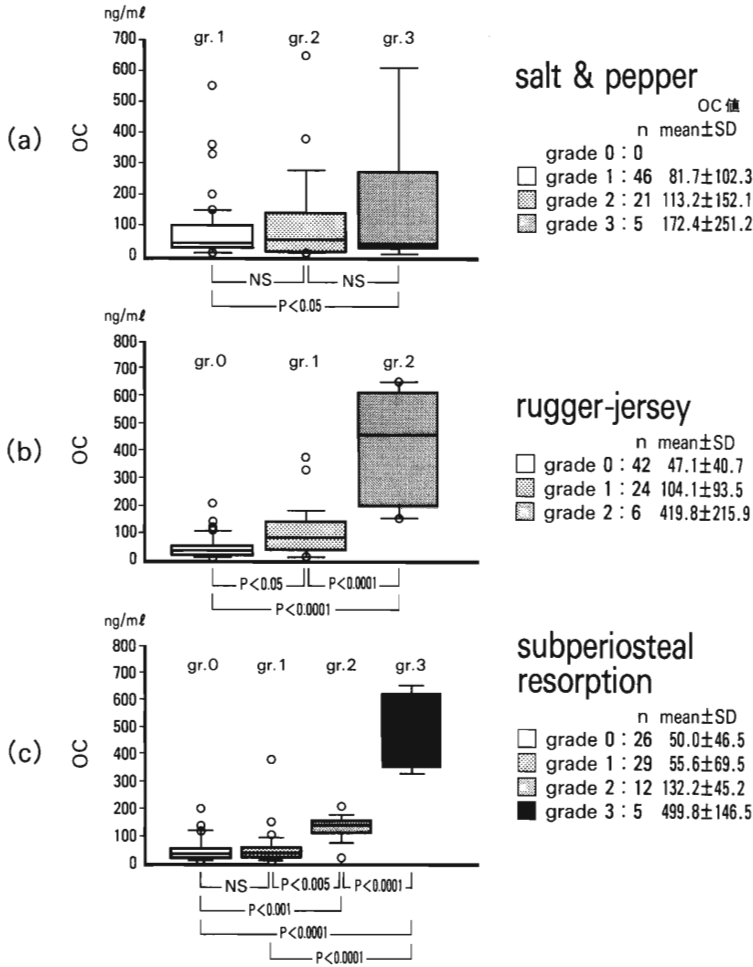


図8 X線 grade と OC との関係

つまり R-J 変化の出現すなわち grade 1 の所見は、透析8.0~13.8年の間に明瞭になると判断される。

S-R でも grade の上昇に伴い透析期間も長くなり、grade 1~3, 2~3間を除く各群間に有意差を認めた (図10c)。S-R については grade 2以上の所見が重要であり、それは透析10年以降に認められてくる。また、11年以後は grade の上昇に伴い透析年数は長くなるものの有意差は著明ではなく、透析期間の差はほとんど問題にならないと言える。

以上より小括すると、R-J では grade 1 を、S-R では grade 2 を重要な所見としてとらえるべきで

あり、それぞれ13.8年および14.4年が平均出現時期である。およそ透析期間10年が X 線所見出現の目安である点が示唆された。また透析8年未満では X 線所見出現は極めて少ないと結論づけられる。

2) 透析期間と各骨代謝マーカーの関係

全透析期間で見ると、透析期間と HS-PTH の間に相関係数0.39 (p<0.001) で相関が認められ (図11a)、OC との間には係数0.29 (p<0.05) で軽い相関が (図11b)、TRAP との間には係数0.40 (p<0.0005) で相関が認められた (図11c)。

これをさらに透析10年以下と11年以上で分析した (図12, 図13)。

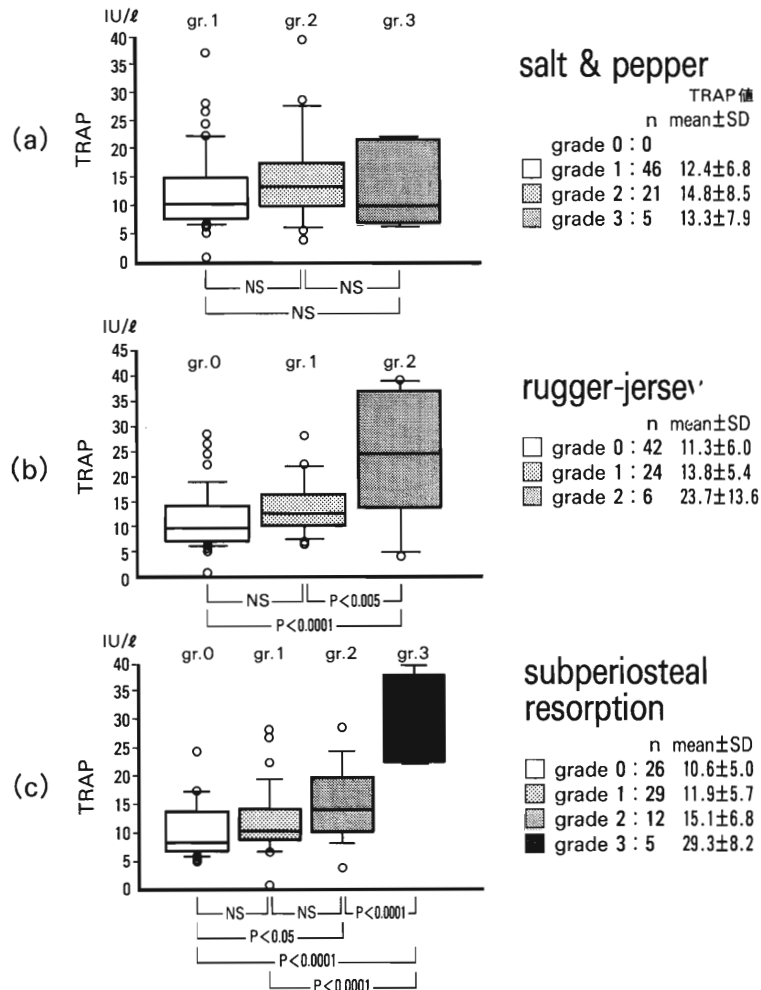


図9 X線 grade と TRAP との関係

透析10年以下では、透析期間と HS-PTH の間には $r=0.38$ ($p<0.05$) の相関を認めた (図 12a)。透析期間と OC の間には有意ではなかったが $r=0.33$ ($p<0.1$) で相関の傾向を認め (図 12b)、同様に TRAP との間にも $r=0.32$ ($p<0.1$) で傾向を認めた (図 12c)。

一方、透析11年以上では透析期間と HS-PTH, OC, TRAP との間には全て相関を認めなかった (図 13a, b, c)。

以上より小括すると、全例の検討では透析期間の延長に伴い HS-PTH, OC, TRAP は高値を示す傾向が見られた。一方、透析10年以下で見ると HS-PTH のみが透析期間と有意に相関し、OC と

TRAP は相関の傾向のみ示した。また透析11年以上では HS-PTH, OC, TRAP 全てが透析期間と相関しなかった。

考 察

1. 骨代謝マーカー測定の意味

PTH の分泌は一定ではなく pulse 様あるいは episodic な変化を示す⁶⁾。また透析液の Ca 濃度や Ca 摂取量に左右される⁷⁾。

PTH assay 法には intact-PTH (メジフィジックス), HS-PTH (ヤマサ) 等がある。intact-PTH は活性部分を含む 1-84 PTH を直接測定する方法で、real time の PTH 分泌を反映する反面、PTH の日内変動に影響される欠点を持つ。一方、HS-

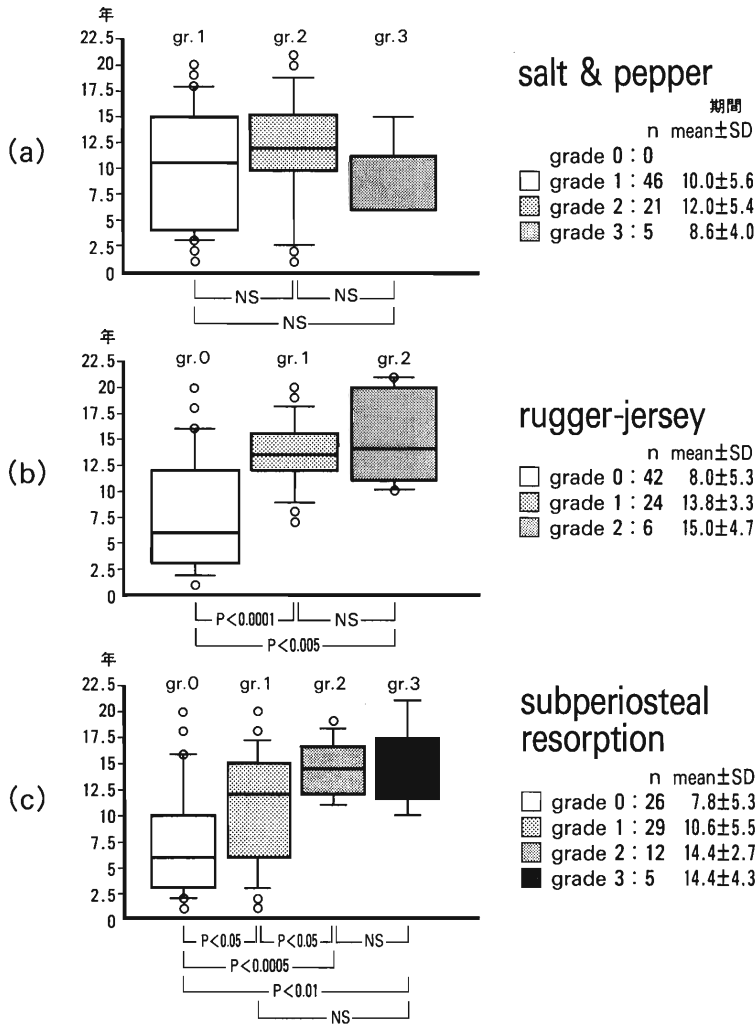


図10 X線 grade と透析期間の関係

PTH は PTH の不活性部を計測し、PTH の蓄積物を反映している。従って、real time の分泌は表わさないが PTH の日内変動に影響されず、長期透析患者の持続的な副甲状腺機能の評価に有用と考えられる。

福澤ら⁸⁾は381例の透析患者を対象に各種 PTH 測定系を検討し、透析導入時に intact-PTH が測定感度以下の低 PTH 症例に関しても^{2°} HPT の進展は起こりうるとしており、このような例で早期に^{2°} HPT を感知するには、PTH の蓄積を反映し、感度が高く低 PTH 値にも信頼性がある HS-PTH の方が有用と述べている。HS-PTH の短所

は測定範囲が狭く PTH 高値例では測定に際し希釈再検が必要となる点が挙げられる。しかし以上を総合的に判断し、我々は長期透析患者の PTH の評価には HS-PTH が適していると考えている。

PTH は骨芽細胞の受容体に作用しこれを介して破骨細胞の分化、活性化を促進する^{9)~11)}。この結果 PTH は骨形成、吸収の相方を促進する。Linkhart ら¹²⁾や Canalis ら¹³⁾の報告では PTH の間欠的投与では骨形成の促進がみられるが、持続的投与では骨の形成と吸収の両者が増大し、骨吸収が優位なため全体として骨量が減少するとしてい

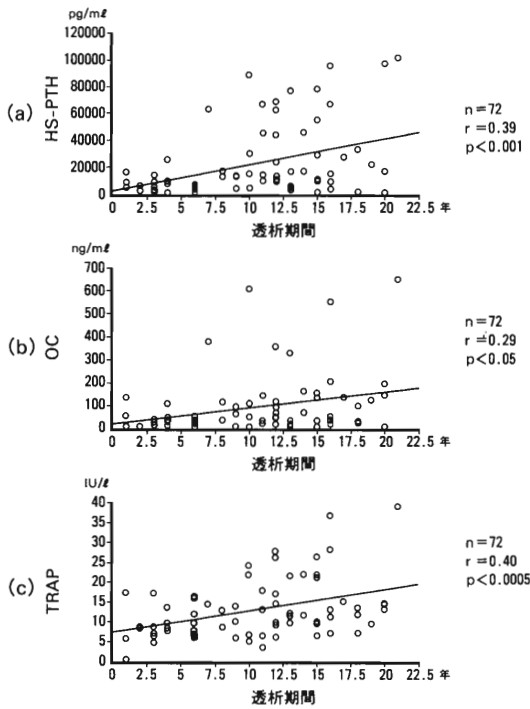


図11 透析期間と各骨代謝マーカーの関係（全透析期間）

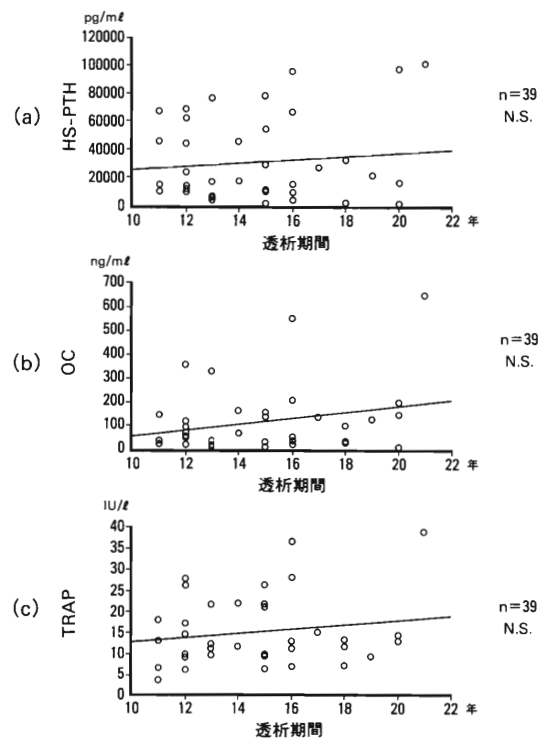


図13 透析期間と各骨代謝マーカーの関係（透析11年以上）

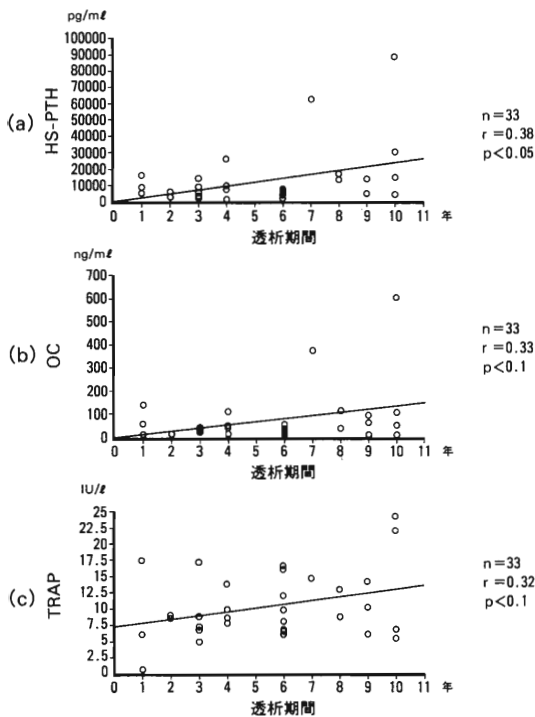


図12 透析期間と各骨代謝マーカーの関係（透析10年以上）

る。今回我々が対象とした血液透析患者では、低Ca血症に基づく 2° HPTのためにPTHが異常高値を持続する 경우가多く結果的に骨吸収が亢進し、骨塩量が低下すると考えられる。

OCは骨の非コラーゲン性蛋白質で骨芽細胞により合成される。Charhonら¹⁴⁾の血液透析患者42例に対しての骨形態計測の報告では、骨形成率と極めてよく相関し骨芽細胞の骨形成機能をみるよい指標といえる。今回我々の対象患者においてOCは透析期間にかかわらずHS-PTHと強い相関を示した。このことは 2° HPTの下、骨形成の亢進を意味している。

一方、Minkinら⁴⁾はマウスを使用し血清TRAPが破骨細胞活性、すなわち骨吸収を反映する生化学マーカーになりうることを示した。以後大西の報告¹⁵⁾により骨吸収のマーカーとして認められている。今回の検討からTRAPはHS-PTH、OCとも相関を示した。このTRAPの上昇は 2° HPTの持続した状態では、骨吸収の亢進を示唆している。

2. 骨代謝マーカーと X 線所見

1) S-R と骨代謝マーカーの関連

HS-PTH, OC, TRAP と S-R の X 線 grade の間に強い関連がみられたが, OC が骨形成, TRAP が骨吸収マーカーとすれば 2° HPT の下, 骨形成と骨吸収の両者の亢進を明確に示していると考ええる。今回の我々の結果より, S-R は 2° HPT の骨変化を比較的早期から発現し, しかもその重症度を極めて有意に反映していると言える。これは指節骨は管状骨で皮質骨主体であり外骨膜による吸収をとらえやすいことや, 軟部組織の被覆が少ないため X 線像が修飾されず評価を正確に行えるためと考える。

2) R-J と骨代謝マーカーの関連

HS-PTH, OC と R-J の X 線 grade の間に強い関連を認めたが, TRAP に関しては有意ではあるが重症化に強くは関連していない。つまり R-J は骨吸収よりも骨形成をより反映しているのではないかと考えている。

3) S&P と骨代謝マーカーの関連

HS-PTH, OC では S&P の grade の上昇に伴い高値を示す傾向が認められたが有意ではなく, TRAP では関連を認めなかった。その原因として一つには我々の分類法に問題があったと考える。すなわち S&P の頭蓋冠上の拡がりを見ることによる grade 分類は定量的な厳密さに欠ける恐れがあり, 有意差が出なかった一因と考える。もう一つの原因として頭蓋骨の形態の特徴が挙げられる。すなわち頭蓋骨は扁平骨で曲面を呈し単純 X 線側面像では左右が重なった像となるため詳細な変化をつかみにくいことも grade 分類しにくい一因である。過去においては Ellis ら¹⁶⁾が一次性 HPT の頭蓋骨 X 線所見を 4 class (スリガラス状陰影, 顆粒状陰影, 部分的骨吸収像, 部分的骨硬化像) に分類しているが, 重症度判定には応用できていない。S&P を含む 2° HPT の頭蓋骨の X 線変化については今後さらに検討すべき課題である。

3. 透析期間と各骨代謝マーカーおよび X 線所見との関係について

図11の結果より透析期間に相関して 2° HPT が

進行することが示された。しかし図12, 13の結果より HS-PTH の分泌は10年までは透析年数に相関して上昇するのに対し11年以上では相関しないことがわかる。同様に透析期間と OC, TRAP との関係でも10年以下では相関する傾向が見られたが, 11年以上では相関を示さない。これらの結果より最初の10年で骨代謝マーカーは上昇し, その後一定の高値が維持される傾向にあると考えられる。つまり, 11年以上の例では10年以下の例ほど透析年数の上昇に伴う 2° HPT の骨の変化は起きていないということであろう。すなわち透析期間が長期化しても高 PTH 環境下に違いはないが, 経年的な PTH 上昇も比較的少ないために X 線上の骨変化も強く示さないものと推察される。

なお, 図11 (全透析期間) と図12 (透析10年以下) を比較すると有意差が10年以下では低く矛盾するが, 恐らく例数の相違が影響しているものと考ええる。

図10の結果より S&P は透析期間に関係なく全症例で認めており, 透析導入以前の 2° HPT による変化や, 2° HPT による変化以外の要素(骨粗鬆症, アルミニウム骨症など) が混在している可能性もある。

一方, R-J, S-R は透析期間約10年で所見が出現し10年を超えると grade の進行傾向は認めるものの, R-J では grade 1 の出現以降は有意ではなく, S-R でも grade 2 の出現以降は有意ではないことより透析期間10年以下と11年以上では 2° HPT の骨の代謝環境が異なるものと推察される。

以上より, 長期血液透析による二次性副甲状腺機能亢進症患者における透析期間, X 線所見と骨代謝マーカーの関連を総括すると, 血液透析開始から 8~10年までは高 P 血症, 低 Ca 血症に反応して PTH 分泌亢進があり, 骨もそれに反応し OC, TRAP の分泌亢進が起こるが骨代謝の homeostasis は保持されるため X 線変化は出現しない。しかし透析11年以降ではさらに PTH, OC, TRAP は上昇するため, X 線骨変化としてまず S-R, 次に R-J が出現してくる。しかし一部のものは PTH 分泌能が限界に達するため OC,

TRAPも変化せず高P血症, 低Ca血症に対応できず, X線骨変化も停止すると考えられる。

結 語

透析患者における 2° HPTの骨評価法としてS&P, R-J, S-Rをgrade分類し, 骨代謝マーカとの関連を検討して以下の結論を得た。

1) 骨代謝マーカー相互の関係の検討ではHS-PTH, OC, TRAPは透析期間にかかわらず互いに良好な相関を示し, いずれも 2° HPTのよい指標である点が示された。

2) 骨代謝マーカーとX線所見の関係の検討ではR-JとS-Rが骨代謝マーカーとよく関連し 2° HPTの重症度判定に有用と判断された。一方, S&Pは 2° HPTの有無の判定には有用だが, 骨代謝マーカーとは相関しなかった。

3) 透析期間とX線所見および骨代謝マーカーの関係の検討より透析期間約10年でR-JとS-Rの所見が出現することが判明した。またPTHが透析約10年を境に上昇度が緩やかになることからPTH分泌がピークに達する透析10年を契機にX線所見が出現してくるものと判断された。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました伊藤達雄主任教授に深謝申し上げます。また終始直接御指導頂きました加藤義治助教授に深謝いたします。

なお, 本論文の要旨は, 第66回日本整形外科学会学術集会(1993, 神戸)および第3回腎不全外科研究会(1994, 名古屋)において発表した。

文 献

- 1) 深瀬正晃, 藤田拓男: 高感度PTH測定法による健常者の血中PTH動態と各種疾患の病態解析。日内分泌会誌 65: 807-827, 1989
- 2) Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC et al: Osteocalcin and matrix gla-protein: Vitamin K-dependent-proteins in bone. *Physiol Rev* 69: 990-1047, 1989
- 3) Delmas PD, Malaval L, Arlot ME et al: Serum bone gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 6: 339-341, 1985
- 4) Minkin C: Bone acid phosphatase: Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclastic function. *Calcif Tissue Int* 34: 285-290, 1982
- 5) Jensen PS, Kligler AS: Early radiographic manifestations of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal disease. *Radiology* 125: 645-652, 1977
- 6) Harms HM, Kaptaina U, Kulpmann WR et al: Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 843-851, 1989
- 7) Felsenfelt AJ, Llach F: Parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43: 772-789, 1993
- 8) 福澤良彦, 水本大城, 湯澤由紀夫ほか: 新しいPTH測定法であるPTH-MCを利用した透析患者のPTH値に関する検討。透析会誌 26: 1585-1591, 1993
- 9) McSheehy PMJ, Chambers TJ: Osteoblast like cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 119: 1654-1659, 1986
- 10) Takahashi N, Yamada H, Yoshiki S et al: Osteoclast-like cell formation its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 122: 1373-1382, 1988
- 11) Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N et al: Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology* 123: 2600-2602, 1988
- 12) Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ: Bone repletion in vitro: Evidence for a locally regulated bone repair response to PTH treatment. *Bone* 9: 371-379, 1988
- 13) Canalis E, Centrella M, Burch W et al: Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 83: 60-65, 1989
- 14) Charhon SA, Delmas PD, Malaval L et al: Serum bone gla-protein in renal osteodystrophy: Comparison with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 892-897, 1986
- 15) 大西奉文: 血清酒石酸耐性酸性フォスファターゼ活性測定に関する研究。日大医誌 49: 904-911, 1990
- 16) Ellis K, Hochstim RJ: The skull in hyperparathyroid bone disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 83: 732-742, 1960