

特集

第17回日本骨粗鬆症学会 ランチョンセミナー 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症診療の実際

- 日時 平成27年9月17日(木) 12:20～13:20
- 会場 広島国際会議場 第3会場 B2F(コスモス1)
- 座長 杉本 利嗣 先生（島根大学医学部内科学講座教授）
- 講師 市村 正一 先生（杏林大学医学部整形外科教授）
- 共催 日本骨粗鬆症学会、ロシュ・ダイアグノスティックス社



はじめに

骨代謝マーカーは骨粗鬆症診療における必須の検査項目として利用されています。近年の骨粗鬆症薬物治療では骨形成促進剤にあたるテリパラチド(PTH 製剤)の適応症例が増加しており、特に連日テリパラチドの治療効果判定やモニタリングには骨形成マーカーのP1NPが有用とする報告が数多くみられます。ここでは骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の意義について、おもにP1NPを例にとりて解説します。

1. 骨密度と骨代謝マーカー

骨代謝マーカーには現在の骨代謝状態をリアルタイムに評価でき、簡便で、骨密度よりも早く治療効果判定が可能という特長があります。骨密度と骨代謝マーカーはそれぞれの強みを生かし、互いに欠けている情報を補いながら利用するのが良いと考えられます（表1）。

表1 骨密度と骨代謝マーカーの比較

	骨密度(BMD)	骨代謝マーカー
目的	骨粗鬆症の診断	骨粗鬆症のリスク
反映するもの	過去の総決算	リアルタイムな情報
評価の対象	局所骨の評価が可能	全身骨の平均を評価
測定	施設に制限あり	簡便
治療効果判定	1～2年後	1～6か月後

2. P1NPとは

P1NP（I型プロコラーゲン-N-プロペプチド）は、骨芽細胞が産生するI型プロコラーゲンからI型コラーゲンが生成される過程で、N末端側のプロペプチド部分が切断されて生じます。同じく骨形成マーカーにあたるBAP（骨型アルカリフォスファターゼ）やOC（オステオカルシン）は骨芽細胞がある程度成熟した後に産生されるのに対し、P1NPは骨芽細胞の分化段階から産生されるため、より早期の骨形成の指標になると考えられています。

P1NPは日内変動が小さく、食事の影響をほとんど受けず、検体安定性も良好で、凍結融解の影響もほとんどないとされています。ただしP1NPはおもに肝臓で代謝されるため、肝機能障害では高値を示す場合があります。

Intact P1NPとtotal P1NPの相関は良好、かつ基準値（閉経前女性、30～44歳）や最小有意変化（MSC）もよく近似しますが（表2）、透析患者では血中に単量体が多く存在する場合がありますため、total P1NPのほうがIntact P1NPよりも高値を示す傾向がみられると報告されています。

表2 Intact P1NPとtotal P1NPの比較

	Intact P1NP	total P1NP
測定物質	α鎖の三量体	α鎖の三量体と単量体
測定方法	RIA	ECLIA
測定時間	約3時間	約20分
基準値(μg/L)	17.1-64.7	16.8-70.1
最小有意変化(MSC)	12.1%	14.4%

（RIA：ラジオイムノアッセイ、ECLIA：電気化学発光免疫測定法）

3. 骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の意義

① 将来の骨量減少の予測

閉経後早期のNTX基礎値を測定して四分位に分け、1年後の腰椎骨密度との関係を調べたところ、NTXが高いほど骨密度の減少率が有意に大きい傾向がみられたと報告されています¹⁾。骨量がある程度残っている閉経後早期であれば、骨代謝マーカーは骨密度減少リスクの高い患者の早期発見、骨粗鬆症の危険性の予知、治療開始時期の決定に有用と考えられます。

特集

②骨折リスクの評価

P1NP が1SD 上昇すると将来の骨折リスクが23%上昇し、CTX が1SD 上昇すると将来の骨折リスクが18%上昇することが、マーカーの骨折予知能について検討された複数の前向き試験のメタ解析で示されています²⁾。しかしながら変化率と絶対値のどちらを用いるか、いろいろな骨折を区別して扱わなくても良いのか、現時点の骨代謝がどの程度そのまま持続すると考えるか、既存骨折が骨代謝マーカーに与える影響をどう考慮するか、メタ解析では個々の詳細なデータまで遡れない、骨密度や年齢で補正するとマーカーの有意差が消失する、などの課題があり、実際に骨代謝マーカーを骨折予測に利用することは現状ではやや困難かもしれません。

③治療効果判定とモニタリング

現在の臨床では、治療効果判定を目的として骨代謝マーカーが測定されるケースが多いと考えられます。骨代謝マーカーを用いて治療効果を調べる場合には、最小有意変化（MSC）を超える変化がみられたか、あるいは（骨吸収抑制剤の投与時は）基準値内まで測定値が低下したかをもとに判定することが可能です。

連日テリパラチド（PTH 製剤）投与時の治療効果判定には他のマーカーと比較して S/N 比の大きい P1NP を用いるのが良いとされており³⁾、国内ガイドラインにも「骨形成促進剤である PTH 製剤（遺伝子組み換え：連日皮下投与製剤）では、投与後、骨形成マーカーにおいても BAP より P1NP の変化が著しい」と記載されています⁴⁾。P1NP を治療開始時と 1～3 か月後の 2 回測定して、10 μ g/L を超える上昇幅が得られれば連日テリパラチドが効いていると判断する治療効果判定のアルゴリズムが Eastell らにより示されています³⁾。この 10 μ g/L という変化幅は海外における最小有意変化（LSC：21%）に相当しますが、国内における最小有意変化 MSC（Intact P1NP：12.1%、total P1NP：14.4%）からも妥当な値と考えられます。

また、骨吸収抑制剤のデノスマブを 2 年間投与すると、腰椎の骨密度は約 6%、大腿骨近位部の骨密度は約 3% 上昇しますが、以降の投与を中止すると約 1 年後には治療開始時の骨密度に戻ります。このとき血清 CTX は治療開始 1 か月後より顕著に低下、やや遅れて P1NP も低下し、投与中止後はすみやかに上昇することが報告されており⁵⁾、骨代謝マーカーはデノスマブ投与時の治療効果判定やモニタリングにも有用であると示唆されます。

④治療のアドヒアランス向上

閉経後女性に対して骨吸収抑制剤のリセドロネートを投与する試験で、13週間後にNTXを測定して患者に結果を伝えた場合、全体に伝えなかった場合よりもアドヒアランスが向上したこと、結果が良好（NTXが30%以上低下した）と伝えると治療のアドヒアランスが向上した一方で、結果が不良（NTXが30%以上上昇した）と伝えるとアドヒアランスが低下したことが報告されています⁶⁾。骨密度では治療効果が判定できない治療開始後早期において、骨代謝マーカーは患者の服薬継続を促すための有用なツールとして期待できます。

⑤休薬中のモニタリング

海外では、ビスフォスフォネートの休薬期間中に(1)新規骨折が発生した場合や、(2)骨密度を測定して既存骨折がなければTスコアが-2.5未満、既存骨折があればTスコアが-2.0未満だった場合に加え、(3)骨代謝マーカーを測定して基準値を超えた場合には治療を再開する、という基準が提案されています⁷⁾。

⑥その他：骨粗鬆症治療の実際

骨粗鬆症治療において検査を実施するさいには、X線・骨密度・骨代謝マーカーだけでなく、高カルシウム血症など有害事象の可能性も考慮し、カルシウム・リン・クレアチニン等の生化学検査も併せて実施することが勧められます。

講演会収録 DVD の貸出受付中

当日の講演会内容を収録したDVDを貸出ししています。
担当営業員あるいは当検査センターまでご連絡ください。

☎フリーダイヤル 0120-14-7191

＜参考文献＞

- 1) Chaki O et al. JBMR 15(8): 1537-1544, 2000
- 2) Johansson H et al. Calcif Tissue Int. 94(5): 560-567, 2014
- 3) Eastell R et al. Curr Med Res Opin. 22(1): 61-66, 2006
- 4) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会. Osteoporosis Japan 20(1): 33-55, 2012
- 5) Brown JP et al. JBMR 24(1): 153-161, 2009
- 6) Delmas PD et al. JBMR 18(Suppl 2): S374, 2003
- 7) Ro C et al. Curr Osteoporos Rep 11: 45-51, 2013

特集



インタビュー1

ここでは、実際の診療の中でP1NP（骨代謝マーカー）をどう使っていくのか、市村先生（杏林大学医学部整形外科教授）にお尋ねしてきました。

P1NP（骨代謝マーカー）の使い方のコツ

－ P1NPの長所について改めて教えていただけますか。

まず、測定再現性が良いこと。高齢になると腰椎に変形が見られるなど、骨密度の測定には一筋縄でいかない部分もありますが、P1NPの測定は自動化されていて再現性が向上しています。それから化学的に安定していること。P1NPが臨床とよく合致する理由のひとつは安定性の高さにあると考えています。例えば同じ骨形成マーカーでもオステオカルシン（Intact OC、成熟した骨芽細胞から分泌されるタンパク質）は不安定で検体の取り扱いが難しいのに対して、P1NPはとても安定ですから、採血後すぐに分離しなくても大丈夫ですし、検体を冷蔵保存しても問題ありません。得られた測定値が信頼できるのは強調できるポイントです。

－ P1NPを実際に使う場合の測定間隔についてはどうでしょうか。

連日テリパラチド投与1か月後のP1NP上昇幅は、将来の骨密度増加と相関することが判っています。ただし連日テリパラチドの投与前に骨吸収抑制剤のアレンドロネートを投与されていた場合、P1NPの上昇幅が10ug/Lを超えた患者の割合は1か月後で79%、3か月後で97%という報告があります。過去に骨吸収抑制剤による治療歴のない場合は1か月後、治療歴のある場合は（より確実に）3か月後にP1NPを測定するのが良いでしょう。

むろん1か月後と3か月後のどちらも測定できれば問題ないのですが、骨形成マーカーの

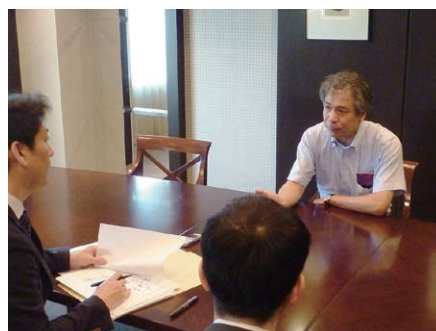


P1NPには測定回数に保険適用上の制約がないとはいえ、費用対効果も考慮しなくてはなりません。やはり何のために測定するかが大切で、そういう意味では1～3か月後にP1NPを測定して、もし上昇幅が10ug/Lに満たなかった場合は患者のコンプライアンス等に問題がないかどうか確認したうえで推移をチェックするためにもう一度P1NPを測定する、というのはなかなか良いアルゴリズムではないでしょうか。

インタビュー2

骨密度検査の重要性

躯幹型 DXA で骨密度を調べると、70歳代の日本人女性の約70%は骨粗鬆症です。もし脊椎のレントゲンを撮って圧迫骨折があれば、新しい骨代謝学会の診断基準では骨密度にかかわらず骨粗鬆症と診断されます。しかし治療開始時の骨密度が分からないと治療効果を評価できませんので、骨密度の測定が普及して欲しいと考えています。例えばどの医療機関なら躯幹型 DXA で骨密度を測定できるか、広島エリアの医療機関マップを作成して、医療連携で近隣の患者の骨密度を継続的に測定していける態勢を整えられれば良いですね。



経過観察に必要な血液検査

骨粗鬆症患者の骨動態を的確に把握するためには、骨密度と骨代謝マーカーの双方を測定して総合的に判断する必要があります。整形外科でも採血をして、カルシウムやリンやクレアチニン等の生化学マーカーも一緒に測定することによって、骨だけでなく全身を管理していただきたいと思います。

今後の展望

骨密度のTスコアが改善されたからといって治療を中止して良いのかという問題もありますが、そもそも骨粗鬆症治療の目標は骨折予防であり、Tスコアを達成することではありません。治療のゴールをどこに設定するかも大切ですが、欧州では本来治療されるべきにもかかわらず治療されていない患者がどれだけいるかが問題視されています。確かに未治療の患者をきちんと評価して治療介入したほうが、医療経済的にも良いはずですから。

「どの治療薬をいつまで使うか」というある一時期だけの治療方針ではなく、患者の一生の骨量戦略を考えること、どのような治療をすれば骨折のないまま患者のADL（日常生活動作、Activities of Daily Living）を維持し続けられるかを考えながら治療していくことが大切です。保険制度の制約のなかでどのような治療が患者にとって一番か、さらには医療経済的にも良いかを考えながら戦略を立てる必要があるでしょう。それはつまり、骨代謝マーカーをうまく利用しながら骨折を抑えることによって患者のQOLを維持し、健康寿命を延ばし、介護の対象になる人を少なくするということです。

市村正一先生には、平成24年10月24日にも広島で骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症診療の実際についてご講演していただきました。骨吸収マーカーの酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ5b (TRACP-5b) について分かりやすく解説なさっていらっしゃいます。『平成25年2月発行臨床検査センターだより 第432号』に特集記事として掲載しておりますので、当検査センターホームページからアクセスしてご覧ください。

(<http://labo.city.hiroshima.med.or.jp/wp-content/uploads/2013/12/center201302-02.pdf>)

特集

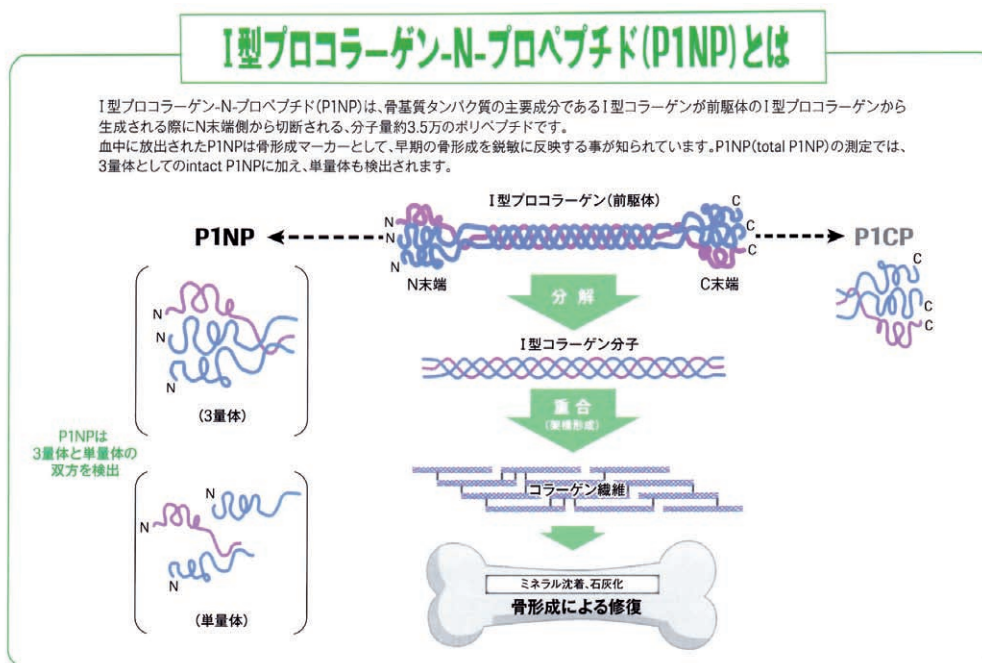
● I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (total P1NP)

骨粗鬆症の治療効果判定、経過観察、診断の補助に有効です。

P1NPは、I型プロコラーゲン-N-プロペプチドの略称であり、I型コラーゲンの生成過程で、骨芽細胞から血中に放出される分子量約35,000の蛋白質です。骨芽細胞分化の初期から賛成されるため、BAP等の骨形成マーカーよりも早期の骨形成を鋭敏に反映します。

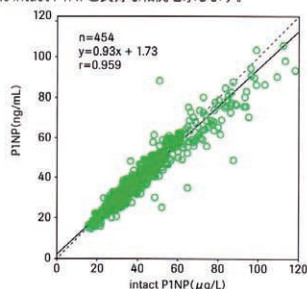
P1NPは、骨粗鬆症治療、特に骨形成促進剤であるPTH製剤(テリパラチド)による治療効果の判定やモニタリング、診断補助に有用と考えられています。

本検査は、P1NPの三量体および単量体を検出しますが、単量体はごくわずかであると推察されているため、三量体のみを検出する従来のIntact P1NPとの相関は良好です。



■相関性

P1NPはintact P1NPと良好な相関を示します。¹⁾



■基準範囲

国内健康閉経前女性により算出されたP1NPの基準範囲は16.8~70.1ng/mLであり、intact P1NPの基準値と同等でした。¹⁾

性別	年齢(歳)	人数(名)	基準範囲(ng/mL)
女性(閉経前)	30~44	79	16.8~70.1
女性(閉経後)	45~79	141	26.4~98.2
男性	30~83	182	18.1~74.1

■検査案内

項目コード	検査項目	検査法	基準値	検体量	容器	保存	所要日数	実施料	判断料
2390-02	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (total P1NP)	ELCIA	男性(30~83歳) 18.1~74.1ng/ml 閉経前女性(30~44歳) 16.8~70.1ng/ml 閉経後女性(45~79歳) 26.4~98.2ng/ml	血液 3.0ml	X	室温	2~5	170	144 (生II)

【注意】溶血検体でのご依頼は避けてください。溶血の場合、データが低値傾向となります。