



DS PHARMA
BIOMEDICAL

第8回日本骨粗鬆症学会
ランチョンセミナー 講演要旨

- 日時 2006年10月12日(木)
- 場所 京王プラザホテル (東京都新宿区)

骨粗鬆症における 骨代謝マーカー測定の意味

～骨折が骨代謝マーカーに及ぼす影響について～

- 座長 杏林大学医学部 整形外科 助教授 市村正一先生
- 演者 かみむらクリニック 骨粗鬆症・脊椎疾患センター 院長 上村幹男先生

● 共催

第8回日本骨粗鬆症学会
大日本住友製薬グループ
DSファーマバイオメディカル株式会社
(旧 住友製薬 バイオメディカル株式会社)

骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の意味

～骨折が骨代謝マーカーに及ぼす影響について～



座長
杏林大学医学部 整形外科
助教授 市村正一先生



演者
かみむらクリニック 骨粗鬆症・脊椎疾患センター
院長 上村幹男先生

骨は常に吸収と形成によるリモデリング(再構築)を行っている。この状態を間接的に見ることができるのが、骨代謝マーカーである。現在、骨粗鬆症の保険診療では骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)が、骨吸収マーカーとして尿中デオキシピリジノリン(DPD)、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)、血清NTX、尿中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)が使用可能となっている。骨粗鬆症では加齢に伴い骨折の発生が多くなるが、骨折の一連の治癒過程、すなわち炎症段階～仮骨形成段階

～骨の再構築段階の中で、骨代謝マーカーが臨床的にどのような影響を及ぼすかはまだ明らかになっていない。

東京で開催された第8回日本骨粗鬆症学会では、『骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の意味～骨折が骨代謝マーカーに及ぼす影響について～』と題したランチョンセミナーが行われ、骨代謝マーカーをどのように理解し利用したらよいかについて、かみむらクリニック 骨粗鬆症・脊椎疾患センター 院長 上村幹男先生 がご講演された。座長は、杏林大学医学部 整形外科 助教授 市村正一先生 が務められた。

日常診療で問題となる骨代謝マーカーの異常

骨代謝マーカーは、骨粗鬆症の病態の把握に有用であるだけでなく、骨吸収抑制剤による変化が早期に現れるため治療の効果判定や管理、また骨折リスクの予測などに使用されている。しかし、骨粗鬆症の診療において骨代謝マーカーの使用が個々の患者でいつも容易であるとは限らない。「基準値を超える」あるいは「治療実施にもかかわらずマーカーが変化しない」など、理解が困難で明確に説明できない問題にしばしば直面する。

加齢と骨代謝マーカー

骨粗鬆症と診断された50歳以上の女性患者を対象に骨代謝マーカーを測定すると、BAPは50歳代と比較して60歳代でやや低下し、その後、年齢とともに増加し80歳以上では60歳代より有意に高値であることが示された(図1)^{1,2)}。NTXでも同様の結果が得られている。一般に高齢者の骨粗鬆症は低代謝回転型が多いとされてきたが、実際には加齢に伴い骨代謝マーカーは骨形成、吸収ともに上昇しており、骨代謝回転はむしろ亢進している。

骨脆弱性骨折と骨転移の鑑別

骨代謝マーカーの異常高値はがんの骨転移の可能性も考えられ、しばしば骨脆弱性骨折(Insufficiency fracture; IF)と骨転移との鑑別が問題となる。画像診断および臨床経過より骨転移ではなくIFと診断した患者12例(女性、平均年齢79.6歳)を対象に骨代謝マーカーの変動を検討したところ、最高値の平均はBAP 87.9 U/L、尿中NTX 201.3 nM BCE/nM・Crと両マーカーとも非常に高値であった。IFにより骨代謝マーカーは著明に上昇しており、骨代謝マーカーによる骨転移との鑑別は困難である³⁾。

図1 BAPの年齢での変化

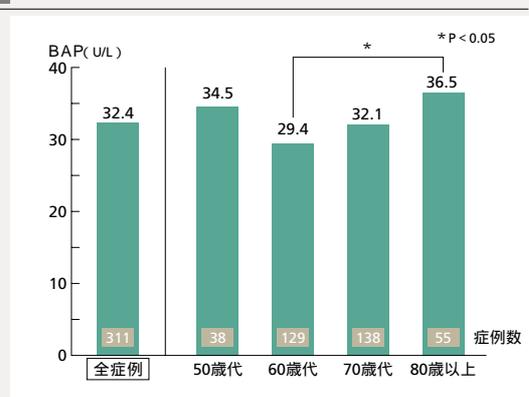
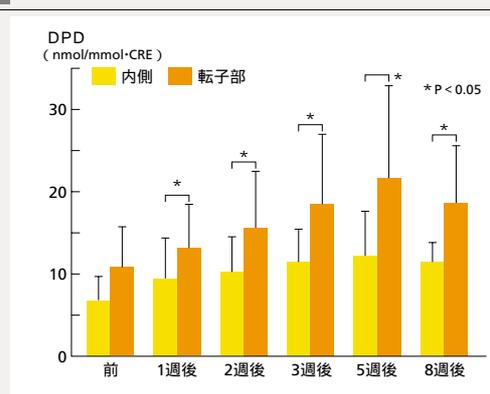


図2 大腿骨頸部骨折の骨接合術後のDPDの変化



骨折は、骨代謝マーカースに影響を及ぼす

骨折と骨代謝マーカースについては、足関節や手関節に関する報告が多く、骨形成マーカースは上昇するが骨吸収マーカースは上昇しないかあるいは上昇しても軽度である。しかし、骨折の治癒過程における骨癒合の経過は骨折によって異なり、骨代謝への影響も異なると考えられる。

大腿骨頸部骨折と骨代謝マーカースの変動

代表的な骨脆弱性骨折である大腿骨頸部内側骨折と転子部骨折について、骨代謝マーカースの変化を検討した。両骨折は隣接部位に発生するが、内側骨折では骨癒合が困難で人工骨頭が行われるのに対して転子部骨折は骨癒合が良好で、臨床経過は大きく異なっている。骨接合術後の総アルカリフォスファターゼ(ALP)は術後3週をピークに上昇し、ピーク時のALP値は内側骨折に比し転子部骨折で有意に高値であった⁴⁾。BAPおよびDPDなど骨吸収マーカースの変化パターンは両骨折で同じであり、すべてのマーカースで内側骨折より転子部骨折が有意に高値を示した(図2)。各マーカースには特有の変化パターンがあるが、転子部骨折などマーカースが高値になった場合はその変化が長期間継続する可能性が示唆された⁵⁾。

骨代謝マーカースの異常の原因として骨折が重要

近年、脊椎骨折には痛みを伴う臨床骨折と痛みのない形態骨折があることが明らかになってきており、注目を集めている。Vogtらの報告⁶⁾によれば、新規椎体骨折の多くは痛みのない形態骨折で患者自身も自覚していない。高齢者では、不顕性の骨折によって骨代謝マーカースの大きな変動が生じているケースが意外に多いのではないかとと思われる。

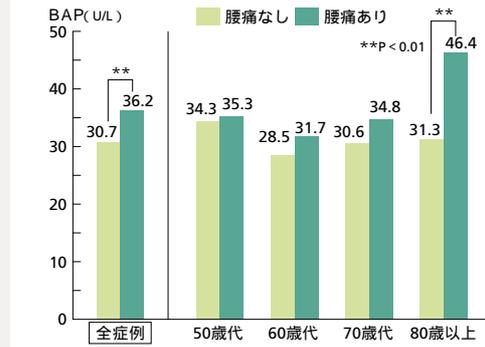
腰痛患者で骨代謝マーカースが上昇

腰痛を伴う骨粗鬆症患者では半数以上で脊椎骨折との報告もある。単純X線で骨粗鬆症と診断した50歳以上の女性患者を対象に、骨代謝マーカースの変化を測定前後約半年におけるカルテ上の腰痛の記載の有無別(強い痛みで体動困難な症例は除外)に解析した結果、腰痛ありの患者ではBAP(図3)および尿中NTXいずれも年齢とともに上昇が認められた¹⁾²⁾。Cookらは、骨粗鬆症患者の腰痛の半数以上は脊椎骨折が原因で、1/3の症例では骨シンチグラム上で脊椎骨折以外の骨折を合併していたと報告している⁷⁾。

脊椎骨折と骨代謝マーカースの変動

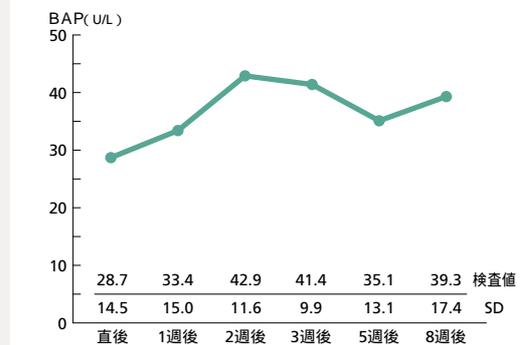
脊椎圧迫骨折と診断され入院加療を行った患者のうち、骨折後8週までに少なくとも4回以上骨代謝マーカースを測定し得た患者を対象に、骨代謝マーカースの変動を検討した。その結果、BAPは骨折後2週でピークに達しその後減少するも8週後には再び増加傾向を示した(図4)。骨折時MRIの低輝度の範囲や安静期間と骨代謝マーカースとの間に有意な相関は認められなかった。このことは、骨折自体が最も骨代謝マーカースに影響を及ぼしていることを示している⁸⁾。

図3 腰痛の有無別によるBAPの比較



文献1. より引用・改変

図4 脊椎圧迫骨折におけるBAPの変動



文献8. より引用・改変

図5 ビタミンDの不足と骨代謝マーカース



ビタミンDの不足と骨代謝マーカース(DPD)

大腿骨頸部骨折例などから、25(OH)Dが20ng/mL以下がビタミンD不足状態と考えられている。女性例を対象として20未満と20以上の症例に分けて、各骨代謝マーカースの変化を検討した結果、DPDが最もビタミンDの影響を受けていたとの興味深い知見が得られている(図5)。

骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの重要性

骨粗鬆症の診療において、骨代謝マーカーの測定は骨代謝状態の把握、治療効果の早期判定や骨折リスクの判定、さらには患者の病識や服薬コンプライアンスの向上に有効である。しかし、前述のように高齢者の骨粗鬆症では骨折が骨代謝マーカーに影響を及ぼす可能性が高く、骨代謝は必ずしも安定していない。骨粗鬆症の治療は長期にわたるため、必要に応じて骨代謝マーカーを繰り返し測定することが望ましい。

骨代謝マーカー測定の問題点

保険上、骨吸収マーカーについては治療前と治療後の2回、および薬剤変更後に1回の測定が認められているのみである。一方、骨の状態をみるには骨形成マーカーを6カ月に1回測定することが推奨されている。なお、保険に関し、骨吸収マーカーと骨形成マーカーとを同時に測定できない地域があるので注意が必要である。

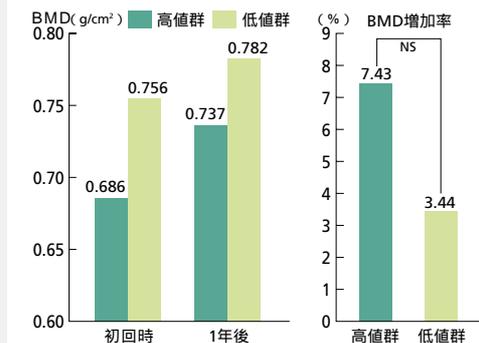
BAPは、骨粗鬆症における薬物治療の経過観察に有用なマーカー

BAPは、骨吸収マーカーと同様、経過観察に有益なマーカーである。骨吸収マーカーが測定できなくても、BAPにより経時的に骨病態を把握することが可能である。BAPは骨吸収マーカーと違い、測定回数に制限はなく、繰り返して測定することが可能である。このため、個人的には、保険外であっても初回にBAPを測定しておくことを提言したい。

BAPとビスフォスフォネートの効果

BAPはビスフォスフォネートの治療効果を予測できる可能性もある。ビスフォスフォネートで治療を行った骨粗鬆症患者82例を対象にBAPと1年後の腰椎骨密度(BMD)の変化を検討したところ、治療前BAPが高値の患者は低値の患者と比較すると、BMDの増加率が統計学的有意差はなかったものの約2倍とな

図6 ビスフォスフォネート治療におけるBAPの高値群と低値群のBMDの比較



ることが示された(図6)。一方、尿中NTXでは高値群も低値群もBMDの増加率に違いはみられなかった。したがって、少なくとも治療前BAPが低値の場合にはビスフォスフォネートによる骨密度増加作用は少ないことが推察される。

まとめ

高齢者の骨粗鬆症患者では骨代謝マーカーが異常に上昇したり、変動している可能性がある。その原因の一つに骨折が考えられる。高齢女性では、服薬コンプライアンス不良など服薬に関する問題以外の変動要素も考慮して骨代謝マーカーを評価する必要がある。骨粗鬆症をしっかりフォローするため、初回の検査でBAPを測定することはその後の評価に有用である。

[参考文献]

- 1) 上村幹男:骨粗鬆症治療 4:239-245, 2005
- 2) Kamimura M, Uchiyama S, et al. :J Bone Miner Metab 23 :495-500, 2005
- 3) Takahara K, Kamimura M, et al. :J Bone Miner Metab 22 :618-25, 2004
- 4) Nakagawa H, Kamimura M, et al. :J Orthop Sci 11 :135-159, 2006
- 5) 上村幹男, 中川裕之, 他:Osteoporosis Japan 13:355-360, 2005
- 6) Vogt TM, Ross PD, et al. :Mayo Clin Proc 75 :888-896, 2000
- 7) Cook GJ, Hannaford E, et al. :Scand J Rheumatol 31 :245-248, 2002
- 8) 外立裕之, 上村幹男, 他:Osteoporosis Japan 14:286-290, 2006

骨粗鬆症治療薬の

薬剤選択指標
薬剤効果判定

骨吸収マーカー
DPD
デオキシピリジノリン

体外診断用医薬品

オステオリンクス® [DPD]

DPC・イムライズ デオキシピリジノリンⅡ

〈尿中デオキシピリジノリンの測定〉

オステオリンクス® [DPD]
製造販売元 DSファーマバイオメディカル株式会社
海外製造元 Quidel Corporation

治療経過観察

骨形成マーカー
BAP
骨型アルカリフォスファターゼ

体外診断用医薬品

オステオリンクス® [BAP]

〈血清中骨型アルカリフォスファターゼの測定〉

オステオリンクス® [BAP]
製造販売元 DSファーマバイオメディカル株式会社
海外製造元 Quidel Corporation

お問い合せ先> DSファーマバイオメディカル株式会社
(旧 住友製薬バイオメディカル株式会社)

大阪: TEL 06-6229-5645 FAX 06-6228-6070
東京: TEL 03-5685-7280 FAX 03-5685-7285
URL: <http://www.dspbio.co.jp>

大日本住友製薬グループ