



The Japan Society for Menopause
and Women's Health



DSファーマ
バイオメディカル

第31回 日本女性医学学会学術集会

ランチオンセミナー6

骨粗鬆症診療 における 骨代謝マーカー 測定の有用性

座長

太田 博明 先生

国際医療福祉大学 臨床医学研究センター教授

演者

望月 善子 先生

もちづき女性クリニック

日時

平成28年11月6日(日)
12:00~12:50

会場

ウェスティン都ホテル京都
第2会場 (瑞穂の間2)

大日本住友製薬グループ

共催 DSファーマバイオメディカル株式会社



座長 太田 博明 先生
国際医療福祉大学 臨床医学研究センター教授



演者 望月 善子 先生
もちづき女性クリニック

骨粗鬆症は、「骨強度の低下によって骨折のリスクが高くなる骨障害」と定義される、骨の病気です。

現在、70代の女性であれば2人に1人が骨粗鬆症と診断される時代であり、推定患者数が1,280万人、そのうち女性が980万人と報告されています。椎体圧迫骨折を起こした後、何度も骨折を繰り返し、大腿骨頸部骨折を引き起こすと最終的に寝たきりになる可能性があります。寝たきりにならないためには、骨折する前からの骨粗鬆症治療が必要であり、いかにして骨粗鬆症を見つけるか、喫緊の課題と考えられています。

● 骨粗鬆症の診断

骨粗鬆症は、骨密度と脆弱性骨折の有無で診断します。脆弱性骨折のうち、椎体骨折または大腿骨近位部骨折があれば骨粗鬆症と診断しています。また、その他の脆弱性骨折があっても骨密度がYAM (Young Adult Mean) の80%未満の方、脆弱性骨折がなくても70%以下の方を骨粗鬆症と診断します(表1)。まず、しっかりと骨粗鬆症の診断をすることが骨粗鬆症診療のスタートラインになります。なお、骨代謝マーカーは骨粗鬆症の診断には用いられない(補助診断)ということは重要なポイントです。

表1 骨粗鬆症の診断

- 骨密度と脆弱性骨折の有無で診断する

I. 脆弱性骨折あり

1. 椎体骨折または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折があり、骨密度がYAMの80%未満

II. 脆弱性骨折なし

骨密度がYAMの70%以下または-2.5SD以下

骨量減少: 骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合

YAM: 若年成人平均値(腰椎では20~44歳、大腿骨近位部では20~29歳)

骨代謝マーカーは骨粗鬆症の診断には用いられない

● 骨密度検査

高齢者では椎体のOA変化などにより正確な測定ができないことがあります。その場合は大腿骨近位部の骨密度で評価する必要があります。さらに大腿骨近位部や椎体での測定で評価できない場合は前腕骨で評価することになります(表2)。骨密度の測定ができないクリニックの先生方も少なくないと思いますが、日本骨粗鬆症学会では近隣の基幹病院との連携による骨密度の測定を推奨しており、骨粗鬆症患者の早期発見に努めていただきたいと思います。

● 骨密度と骨代謝マーカー

骨代謝マーカーの目的は骨粗鬆症の診断ではなくリスクの評価になります。リアルタイムな骨代謝を反映しているのが骨代謝マーカーで、骨密度は骨局所の評価が可能です。マーカーは全身骨の平均的な評価に用います。また、骨密度の測定は施設に制限がありますが、骨代謝マーカーは検査施設に依頼することにより、容易に測定できます。治療効果判定に関しては骨密度では1~2年ほどかかりますが、骨代謝マーカーは1~6ヶ月とより短い期間で判定ができます(表3)。

表2 骨密度検査の特徴

椎体DXA

- ・変形性脊椎症の影響を受ける
- ・大動脈の石灰化を除外できない
- ・65歳以上での正確な測定が困難な場合が多い

大腿骨近位部DXA

- ・高リスク症例の検出に役立つ
- ・大腿骨近位部骨折の相対リスクを最も予測可能
- ・大腿骨近位部骨密度は椎体骨折をはじめ、あらゆる骨折の予測に優れる

※大腿骨近位部、椎体での測定が良好にできない場合は前腕骨で評価

表3 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	過去の骨代謝の総決算	リアルタイムな骨代謝
評価の対象	骨局所の評価が可能	全身骨の平均評価
測定	施設に制限あり	簡便
治療効果判定	1~2年後	1~6ヵ月後

整・災外47:327-336,2004

骨粗鬆症診療における、 骨代謝マーカー測定の意味と 使用の実際

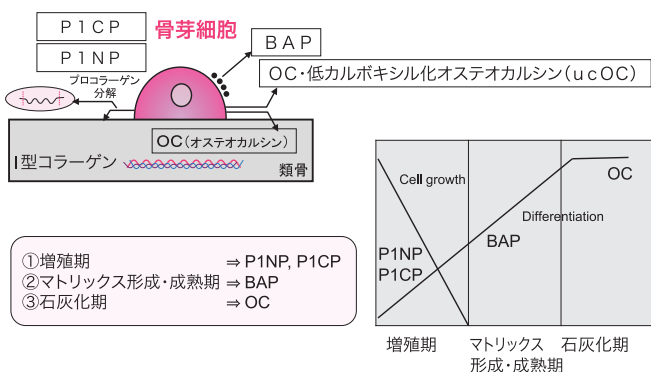
骨代謝マーカーには、大きく分けて骨形成マーカーと骨吸収マーカーがあります。骨形成マーカーは骨芽細胞の成熟度によって産生されるものが異なるといわれています。骨芽細胞の増殖・分化の過程は大きく分けて増殖期、マトリックス形成・成熟期、石灰化期の3期に分かれますが、各々の時期で出現する骨形成マーカーが変わってきますので、薬剤の種類によってどのマーカーを使うのかも加味する必要があります。例えば増殖期であればP1NP、P1CP、マトリックス形成・成熟期であればBAP、最新の石灰化期ではOCを測定すれば良いとガイドラインにも記載されています(図1)。一方、骨吸収マーカーは破骨細胞の機能を知るためのマーカーで、大きく二つのグループに分けられます。NTXやCTXは破骨細胞が壊れて血中に出てきたコラーゲン産物を測っており、TRACP-5bは破骨細胞の活性そのものを測定する酵素です(図2)。

● 骨代謝マーカー測定の意味

骨代謝マーカー測定の意味として、将来の骨量減少の予測、骨折リスクの評価、治療効果判定とモニタリング、治療アドヒアランス向上ならびに休薬期間中のモニタリングなどがあげられます。

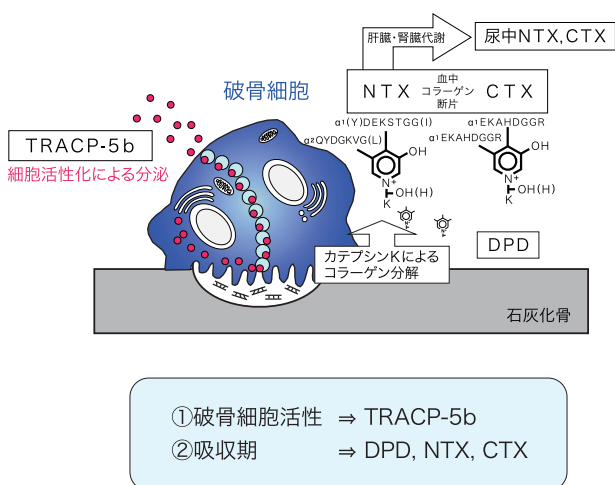


図1 骨形成マーカー



	略称	由来	測定法	サンプル
Osteocalcin	OC	骨、血小板	ELISA, RIA	血清
Bone specific alkaline phosphatase	BAP	骨	ELISA, RIA	血清
Procollagen type 1 N-propeptide	P1NP	骨、軟部組織、皮膚	ELISA, RIA	血清
Procollagen type 1 C propeptide	P1CP	骨、軟部組織、皮膚	ELISA, RIA	血清

図2 骨吸収マーカー



	略称	由来	測定法	サンプル
ピリジノリン	PYD	I型コラーゲン内部骨格	ELISA	尿
デオキシピリジノリン	DPD	I型コラーゲン内部骨格	RIA	尿
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	I型コラーゲンN末端部	ELISA, RIA	尿、血清
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	I型コラーゲンC末端部	ELISA, RIA	尿、血清
I型コラーゲンC-テロペプチド	ICTP	I型コラーゲンC末端部より生成	RIA	血清
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ	TRACP 5b	破骨細胞から分泌される酵素	ELISA, RIA	血清(血漿)

「骨代謝マーカーと骨折リスク」

骨形成マーカーであるPINPが1 SD上昇すると将来の骨折リスクが23%増加し、血清CTXが1 SD上昇すると骨折リスクが18%増加するとのメタ解析結果があります。種々の骨折を区別していない、既存骨折をどう考慮するか等、課題はありますが骨代謝マーカーと骨折には関連性があるのではないかと捉えられています(図3)。近年、WHO(世界保健機関)が開発した、骨折発生のリスクを判定する評価法であるFRAX®(fracture risk assessment tool; フラックス)が診療に用いられるようになりましたが、骨代謝マーカーはFRAX®の中には入っておりません。

「治療効果判定とモニタリング」

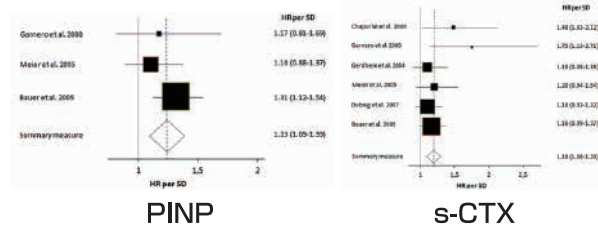
ビスホスホネート製剤の場合:アレンドロネートを10年間投与した時に、尿中NTX値がどのように変化していくのかを検討した報告では、投与1年後に尿中NTXは著減し、その後も減少は維持されています。また、5年後に投与を中断した群においてもマーカーの値は上昇せず、骨吸収抑制は維持されています(図4)。したがって、一旦ビスホスホネート製剤を休薬しても一定期間骨代謝は維持できるのではないかと推測できます。ビスホスホネート製剤による非定型大腿骨骨折といった有害事象を回避するために、こうしたマーカーの動きを活用することは良い方法かもしれません。



デノスマブの場合:ビスホスホネート製剤とは異なった作用メカニズムの骨吸収抑制剤であるデノスマブについても検討されています。デノスマブを2年間投与すると、腰椎骨密度は約6%、大腿骨近位部骨密度は約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ってしまいます。この時、血清CTX値は1ヵ月後から顕著に抑制されており、PINPも若干遅れて低下しますが、投与中止後は速やかに上昇すると報告されています。(図5)。

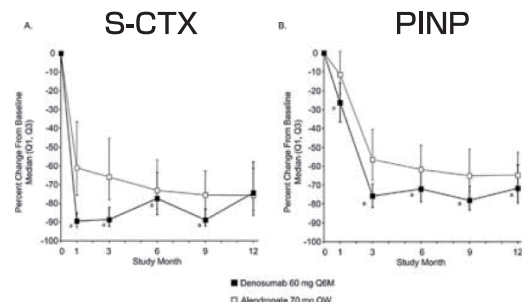
ラロキシフェンの場合:SERMでは骨密度の増加を捕らえにくいと言われていますが、そういった時に骨代謝マーカーでSERMの効果を評価することは非常に有用だと思います。海外の大規模臨床試験であるMORE試験と国内のブリッジング試験において、尿中CTX値は有意に低下し、閉経前の正常範囲内になりました(図6)。

図3 骨代謝マーカーと骨折リスク



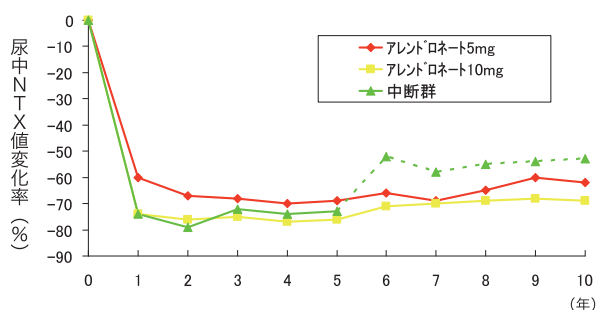
(Johansson H et al. Calcif Tissue Int. 94:560, 2014)

図5 デノスマブ治療時のモニタリング



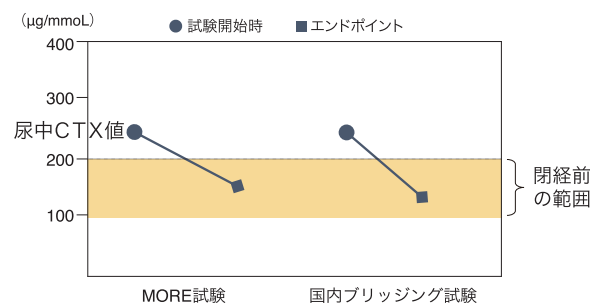
(Brown JP et al. JBMR 24:153-161, 2009)

図4 アレンドロネート10年間投与時の尿中NTX値の変化



(Bone HG et al. N Engl J Med 350:1189, 2004)

図6 ラロキシフェン60mg/日投与時の骨代謝



(Delmas PD et al. JCEM 87:3609-3617, 2002
Morii H et al. Osteoporos Int 14:793-800, 2003)

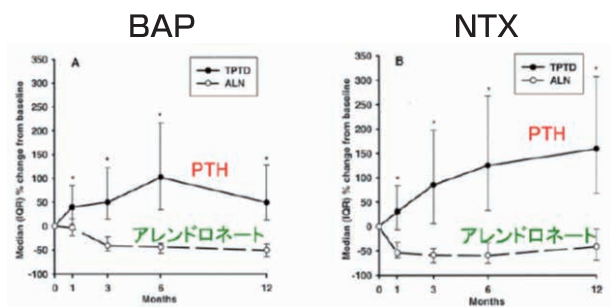
PTH製剤の場合:骨形成促進剤であるPTHについても検討されています。ビスホスホネート製剤とPTH製剤ではマーカーの変動は異なります。NTXとBAPの変化をみますと、NTXやBAPはアレンドロネートで低下し、PTH製剤では増加が認められています(図7)。

「治療アドヒアランス向上」

骨粗鬆症治療ではどの薬剤も長期にわたって使用しなければならぬことから、服薬遵守が重要なテーマになります。薬剤のアドヒアランスについて骨代謝マーカーの測定値を患者さんに示すことで、服薬継続率がどのように変化するのが検討されています。

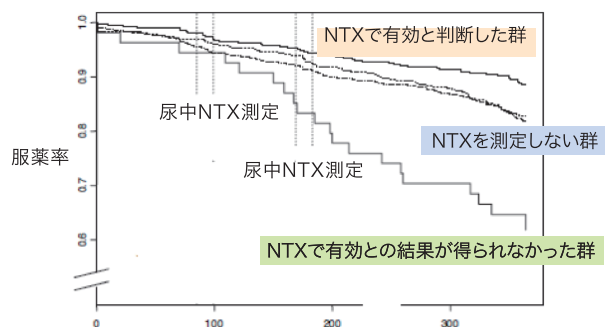
リセドロネート治療において尿中NTXで有効との結果が得られなかったグループでは、服薬を止めてしまうケースが多く見られ、尿中NTXで有効と判断されたグループでは、マーカーを測定しなかったグループよりも継続率は高いことが認められました(図8)。アドヒアランス向上のために骨代謝マーカーを利用することも、有用なツールとして期待できるのではないのでしょうか。

図7 ビスホスホネートとPTHとの比較



(Body JJ et al.: JCEM 87:4528,2002)

図8 骨代謝マーカーと服薬継続率



(Delmas PD et al. JCEM 92:1296, 2007)

「マーカー測定のタイミングと評価」

骨代謝マーカーの測定のタイミングとして、1回目は骨粗鬆症を疑って、あるいは診断を確定して治療薬を選択するときに測定します。2回目は治療を開始して骨密度ではまだ評価ができないので、その薬剤が効いているかどうか6ヵ月以内に1回測ることが保険で認められています。3回目以降は保険の絡み等もあり、骨形成マーカーと骨吸収マーカーで若干異ってくるかと思われます。治療効果判定として最小有意変化(MSC: minimum significant change)があります。MSCとは各骨代謝マーカーの日間変動を2倍することで求められる値ですが、薬剤治療前後でMSCを超えて変化した場合に有意な変化であると判定されます。(表4)。

薬物治療で骨代謝マーカーが有意な変化を示さなかったときにどうするかということですが、患者がしっかりと服薬を遵守していたかどうかポイントになります。加えて骨代謝に影響する様々な疾患が合併していないか確認することは重要です。さらに検体採取に関連した原因についても考えておく必要があります(表5)。

表4 測定のタイミングと評価方法

■ 1回目:骨粗鬆症疑い、あるいは診断確定時

その時点での骨代謝回転、今後の治療効果をはかるベース

■ 2回目:治療開始(初回測定)から6ヵ月以内

基準値との比較並びに最小有意変化(MSC)による治療効果判定、将来の骨密度増加効果を予測

■ 3回目以降:骨形成マーカーと骨吸収マーカーで異なる

骨形成マーカー:縛りなし

骨吸収マーカー:治療方針を変更した場合、変更から6ヵ月以内

*ただし、TRACP-5b、CTX は摘要欄に前回測定日を記載する必要あり。

MSC:各代謝マーカーにおいて2倍にすることで求められる値。変化率で見て、最低限これ以上変化していれば有意な変化とされる。

表5 薬物治療で骨代謝マーカーが有意な変化を示さないとき…

1. 変動、検体採取に関連した原因

- 検体採取時刻が異なっていた
- 長期にわたる測定誤差
- 測定間隔が短すぎた
- 測定を依頼した検査センターが変更になった

2. 正しい服薬が実際に守られていない、あるいは不十分

3. 続発性骨粗鬆症を惹起する他の疾患の合併

TRACP-5bは、骨吸収の状態を正確かつリアルタイムに測定できる使いやすい骨代謝マーカーです。

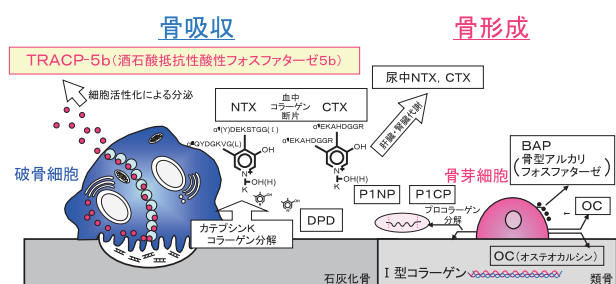
骨代謝マーカーには多くの種類がありますが、望ましい骨代謝マーカーの条件として「早期に変化し、変化の幅が大きい」こと、「測定データが安定して薬剤の効果が正確に予測できること」が挙げられます。さらに、マーカーによっては日内変動もあることから検体採取時間に制限がないことも重要なポイントです。TRACP-5bは破骨細胞の活性化(骨吸収の亢進)に伴い、分泌が増加する酸フォスファターゼであり、破骨細胞の活性そのものを見ているマーカーです。血中では数日で分解されるため、骨吸収の状態を正確にリアルタイムに反映するとされており、血中の日内変動・日間変動が非常に小さいマーカーです(図9)。

● TRACP-5bの特徴

TRACP-5bの特徴をまとめました。TRACP-5bは測定変動が非常に小さく、血液で測定でき食事の影響もありません。また、腎機能低下の影響を受けませんので、CKDの割合が多くなる70歳以上の高齢者においても使いやすいマーカーと考えられます(表6)。

図9 TRACP-5bとは

TRACP-5bは、破骨細胞の活性化(骨吸収の亢進)に伴い、分泌が増加する酸フォスファターゼです。コラーゲンの代謝産物であるNTXやCTXとは全く異なる、骨吸収マーカーです。



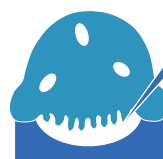
骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012年版より

● TRACP-5bによる薬効評価

各種の薬物治療における骨吸収マーカーの推移を比較すると、TRACP-5bは女性ホルモン、ビスホスホネート、ラロキシフェン治療開始後1ヵ月からMSCを上回る有意な減少を示し、それが維持されています(図10)。また、SERMであるバゼドキシフェンによる治療においてもTRACP-5bは6ヵ月後に有意な変化を示し、エルカトニンにおいても有意な変化がみられました。さらに最近上市されたイバンドロネート(1回/月製剤)やデノスマブにおいても有意な抑制が報告されています。すなわち、薬物治療早期から大きな変化を示し、治療効果を早期に正確に測ることが可能なわけです。

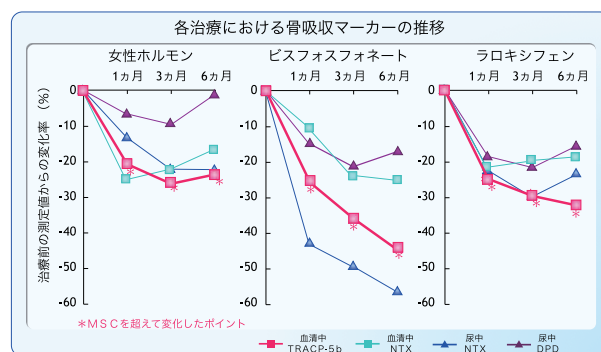


表6 TRACP-5b 特徴



- 破骨細胞(骨吸収)に特異的
- 骨代謝の小さな変化を鋭敏に捉える
- 測定変動が小さい
- 血液で測れる
- 食事の影響がない
- 腎機能低下の影響を受けない
- 日常診療での検体の取り扱いで安定

図10 TRACP-5bによる薬効評価



● TRACP-5bの検体の取り扱い

TRACP-5bに関しては検体の取り扱いについても詳細に検討されています。全血検体はできるだけ冷蔵保存して、速やかに検査センターに送ります。長期間保存する場合には、血清分離後-80℃で保存することで、24ヶ月間は安定性が保たれます(図11)。

これからの骨粗鬆症のために、骨代謝マーカーに期待すること。

骨吸収抑制薬の治療効果判定はガイドラインにも記載されていますが、基準値内に達しないときには薬物の再検討、基準値内に維持される時は現在の治療を継続します。基準値の下限値を下回る時は休薬や中止など薬物を調節する必要があります(図12)。

骨粗鬆症の治療薬は服薬の脱落が多いことも事実です。患者さんのみならず医療者も治療の必要性を理解することが大切です。脱落防止の対策として、様々な投薬方法の治療薬が上梓されていますが、骨代謝マーカーによりしっかりと骨代謝の評価をすることは非常に有効な方法と考えられます(表6)。

骨粗鬆症診療では、骨密度及び骨代謝マーカーによるモニタリングが治療の両輪であると考えます。骨代謝マーカーは、客観的な指標として治療効果判定に利用でき、骨密度より早期に変化するため、患者のアドヒアランスの向上に有用です。



図11 TRACP-5bの検体の取り扱いについて

検討から求められた血清中TRACP-5bの安定性の目安は	●室温	: 8時間
	●2℃~8℃	: 2日間
	●-20℃~-30℃	: 1ヶ月
	●-80℃	: 24ヶ月
	●凍結融解	: 3回

- ✓ 全血検体はできるだけ冷蔵保存に
- ✓ 全血状態での保存はできるだけ短時間に
- ✓ できるだけ速やかに血清分離を
- ✓ 血清分離後は、速やかに凍結を
- ✓ 長期間保存する場合は、-80℃で

(望月善子 骨代謝マーカー改訂版 医薬ジャーナル 2010, pp89-92)

表6

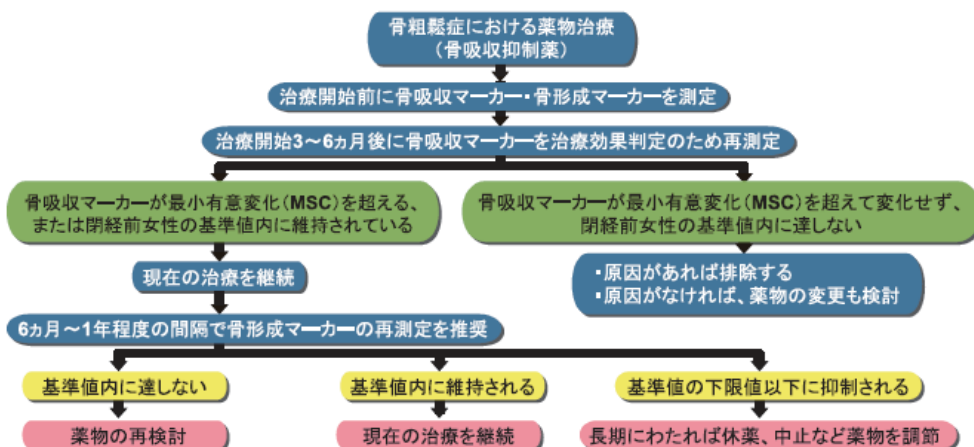
●服薬の脱落が多い理由

- ・治療必要性の理解不足(患者・医師)
- ・薬剤の副作用が怖い(調剤薬局)
- ・服薬方法が複雑(ビスフォスフォネート)
- ・治療効果がわからない(評価できない)
- ・薬剤数が多い

●脱落防止の対策

- ・EBMのある薬剤を使う(有効な薬であれば服用希望)
- ・週1回・月1回・6ヶ月1回・年1回投与
- ・初期の中断を防ぐ努力(3~6ヶ月)
- ・骨密度・骨代謝評価=骨代謝マーカー
- ・服用再開のために、検診などでの骨密度測定
- ・長期的な中断予防

図12 骨吸収抑制薬の治療効果判定



コメント

もちづき女性クリニック

望月 善子 先生

骨粗鬆症は「骨の病気」です。骨折で寝たきりにならないためにも、まずは骨粗鬆症を診断し、治療を開始することが私たち医師にとっての重要な課題といえます。骨代謝マーカーはリアルタイムな骨回転状態を知ることができる「リスク評価ツール」であり、治療の効果判定や将来の骨量減少予測に活用できます。また、早期に変化することから患者アドヒアランスの向上にも有効です。

骨吸収マーカー

トラップ ファイブ ビー

TRACP-5b

骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼキット

オステオリンクス®「TRAP-5b」

骨粗鬆症の診断補助として、また
治療経過観察時の補助的指標として

体外診断用医薬品

日本標準商品分類877435
承認番号 22000AMX00076000

健保適用 160点

区分番号:D008「23」
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ
(TRACP-5b)

日内変動が小さく、
採血時間に制約がない

腎機能低下・透析の
影響を受けない

測定変動が小さく、
骨代謝の変化を
鋭敏にとらえる

2017年2月作成

TRACP-5bは破骨細胞に特異性が高く骨吸収状態を鋭敏に反映します。

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

〒564-0053 大阪府吹田市江の木町33番94号

TEL 06-6337-5941 FAX 06-6337-6020

学術問合せ TEL 0120-96-5953 (平日 9:00~17:30)

URL : <http://www.dspbio.co.jp>