

特集

骨代謝 学術講演会報告

骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症診療の実際



市村正一先生のプロフィール

昭和55年慶応義塾大学医学部卒業後、慶応大学医学部整形外科、米国ワシントン大学、防衛医科大学校を経て、平成15年杏林大学医学部整形外科助教授として着任。
平成21年に医学部臨床教授、平成23年に医学部教授に就任。

■日時 平成24年10月24日(水) 19:00～20:30

■会場 広島医師会館 3階健康教育室

■座長 藤原佐枝子先生(広島原爆障害対策協議会
健康管理・増進センター副所長)

■講師 市村正一先生(杏林大学医学部教授)

■主催 広島市医師会臨床検査センター

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 0120-14-8734

【抄録】

骨代謝マーカーは今日骨粗鬆症診療における必須の検査項目になっている。本年「骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン」が8年ぶりに改訂され、既に臨床で使用されてい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) の基準値と最少有意変化 (MSC) などが新たに記載された。また、骨形成マーカーではI型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP) が記載され、さらに従来の吸収と形成マーカー以外に、骨マトリックス関連マーカーとして、低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) が分類された。

骨代謝マーカーは骨密度と異なり、現在の骨代謝状態をリアルタイムに評価でき、しかも簡便であるなどの特徴を持つ。ただし、骨粗鬆症の診断や治療開始時期の決定には未だ使用されていない。その臨床的に最も有用性の高い活用法は、薬物治療効果のモニタリングである。すなわち、治療薬の選択、治療効果の早期判定、服薬コンプライアンスの確認そして服薬継続率の向上などである。

しかし、骨代謝マーカーの測定には、検体の取り扱いや測定値の評価法など、留意すべき点がいくつかある。その一つには腎機能低下に影響され易いマーカーとされ難いマーカーがある。今回の改訂ではこの点についても新しく項目を追加したが、骨吸収マーカーの中ではTRACP-5bが腎機能の影響を受けにくいとされている。

今回の講演では、上記の臨床的観点からの各骨代謝マーカーの特徴を解説していただくとともに、骨粗鬆症診療における活用の実際についてもお話していただきました。

骨代謝マーカーの重要性

わが国の骨粗鬆症患者数は高齢化の進展に伴って年々増加しており、現在約1300万人と推測されています。骨粗鬆症に伴う骨折は高齢者の寝たきりの主要な原因であり、生活の質（QOL）を著しくそこなうばかりでなく、生命予後にも影響を与えます。しかし、実際に医療機関を受診しているのは全患者中20%程度に過ぎないとされ、さらに治療を開始した患者さんも、長期治療ゆえに意欲を失って治療を中断してしまうケースが非常に多いのが実情です。骨粗鬆症を糖尿病や高血圧と同様に生活習慣病と認識し、骨折を予防するために治療を継続することの重要性を医師自らが認識し、患者さんへ強く働きかける必要があります。

その際、骨代謝マーカーが有用なツールとなります。骨代謝マーカーは骨粗鬆症の原因となる骨代謝異常を診断することで適切な治療薬選択の指標となるだけでなく、治療開始後1か月から3か月といった早期に治療効果を明確に判定することが可能です。その効果を患者さんに説明することで、治療継続の意欲を継続させ、中途脱落を防止するのに有効です。

近年、新規の骨粗鬆症治療薬がいくつも登場し、患者さんに最適な治療の選択が可能となりつつあります。骨代謝マーカーを活用し、骨粗鬆症の的確な診断と、有効な治療の継続を推進されるよう推奨します。

<骨代謝マーカーの活用ポイント>

骨粗鬆症の診療に用いられる主な骨代謝マーカーには、「骨吸収マーカー」、「骨形成マーカー」があります。これら骨代謝マーカーの役割としては、骨粗鬆症の病態の評価、治療薬選択時の診断補助、薬物治療効果の評価が挙げられており、さらにガイドライン等では治療の必要性に対する患者さんの理解を高めたいときに用いることが推奨されています。このため骨代謝マーカーでは、次の特性を有しているものが望ましいとされています。

- 骨代謝状態を正確にリアルタイムに反映する
- 測定データが安定している
- 早期に変化し、変化の幅が大きい
- 検体採取時間に制限がない



座長：広島原爆障害対策協議会
健康管理・増進センター副所長
藤原 佐枝子 先生

特集

骨吸収マーカーの TRACP-5b は、2012年 2月に公表された「骨代謝マーカー適正使用ガイドライン」に新たに掲載され最近注目されているマーカーの一つです。破骨細胞活性を鋭敏に捉え、日内・日間変動といった測定変動は小さいマーカーであることから、治療の有効性を早期に評価することが可能です。また食事の影響がなく採血時間に制限がないため、上記の条件を満たすマーカーとして、骨密度測定とは独立した、病態把握・鑑別診断・治療薬選択の有効な手段として広く利用されています。そして、治療効果を早期に患者さんに説明できるという特性は、アドヒアランスの向上に期待されています。さらに、TRACP-5b は高齢者に多い腎機能低下の影響も受けないことで、高齢の患者さんの多い骨粗鬆症診療に適したマーカーであると言えます。

<骨代謝マーカーQ&A>

Q1) 骨代謝マーカーとは？

A1) 骨の新陳代謝（リモデリング）における、破骨細胞や骨芽細胞の活性化に伴い、血液中や尿中に出現してくる生化学成分であり、骨特異度の高いものがマーカーとして用いられています。

Q2) 骨代謝マーカーにはどんな種類がありますか？

A2) 骨代謝マーカーは、破骨細胞、骨芽細胞それぞれの活性を示す「骨吸収マーカー」、「骨形成マーカー」と骨質を評価する「骨マトリックス関連マーカー」とに分けられます。骨粗鬆症診療において保険適用が認められているマーカーには（表1）のものがああります。

表 1

マーカー名	保険点数
骨吸収マーカー TRACP-5b（血清）	160点
DPD（尿）	200点
NTX（血清、尿）	160点
CTX（血清、尿）	170点
骨形成マーカー BAP（血清）	170点
P1NP（血清）	170点
骨マトリックス関連マーカー ucOC（血清）	170点

表 2

	骨密度測定	骨代謝マーカー
長所	<ul style="list-style-type: none"> 骨粗鬆症診断の主要検査 検査時点及び将来の骨折リスクを示す 	<ul style="list-style-type: none"> 非侵襲的 簡便な検査 全身の骨代謝状態がわかる 将来の骨折リスクを予測 1か月から3か月で変動を見ることができる
短所	<ul style="list-style-type: none"> 変動を見るためには半年から1年以上必要 	<ul style="list-style-type: none"> 部位ごとの骨代謝状態を調べることは不可能

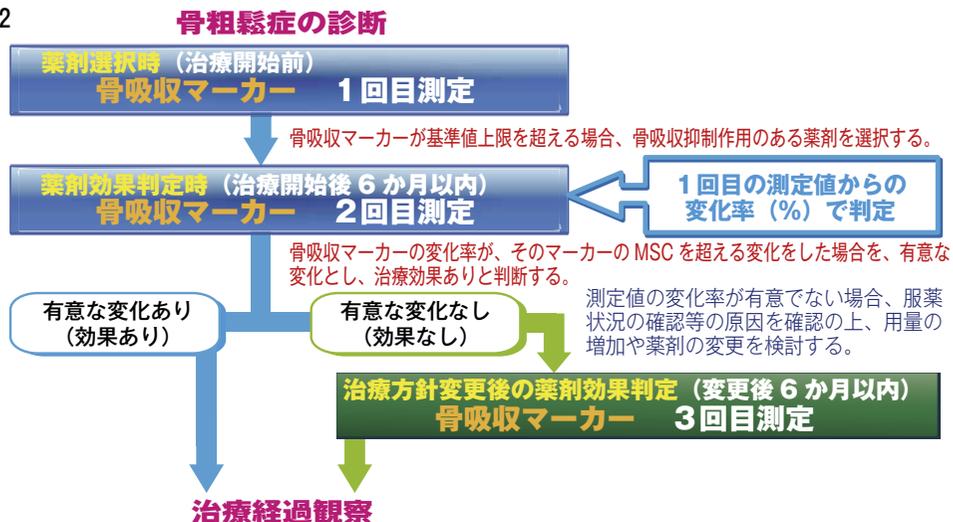
特集

Q6) 骨吸収マーカーの利用方法は？

A6) 骨粗鬆症と診断された患者さんに、治療薬選択のために1回目の骨吸収マーカー測定を行い、測定値が基準値上限以上の高値を示す場合、骨吸収抑制作用を有する薬物が推奨されます。治療開始後6か月以内に2回目の測定を実施し、1回目からの変化率が最小有意変化（MSC：Q7参照）を超えて変化した場合にはその変化は有意なものと考えられます。骨吸収マーカーがMSCを超えるまたは閉経前女性の基準値内に維持されている時には、薬物の効果が発揮されていると判定します。

一方、有意な変化が認められず、薬物に対する反応性が低いと判断された場合には、治療方針の変更を考慮します。そして、治療方針の変更を行った際には、変更後6か月以内に測定し、治療効果を再度判定していきます（図2）。

図2



Q7) 最小有意変化（MSC）とは？

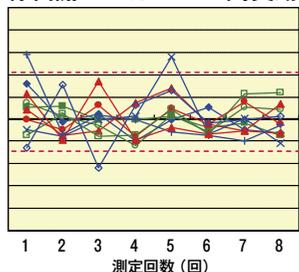
A7) 各骨代謝マーカーについて検討された日間変動を2倍することで求められる値のことを指します。骨代謝マーカー値の変化の判定基準の一つであり、治療前後でこの値を超えて変化した場合に、その変化は日間変動に起因するものではなく、治療による変化であると判定されます（表3、図3）。

表3 骨吸収マーカーのMSC

マーカー名	MSC (%)	マーカー名	MSC (%)
DPD (尿)	23.5	CTX (血清)	23.2
NTX (血清)	16.3	CTX (尿)	23.5
NTX (尿)	27.3	TRACP-5b (血清)	12.4

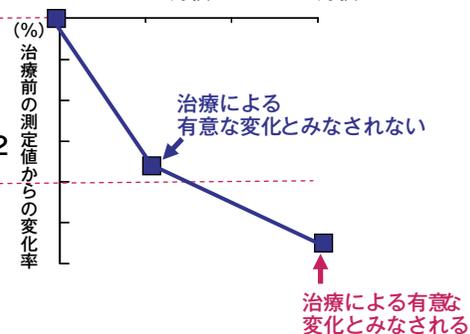
図3

骨代謝マーカの日間変動



日間変動
MSC :
日間変動 × 2

治療前値 1か月後 3か月後



Q8) 骨形成マーカの利用方法は？

A8) 骨形成マーカも骨吸収マーカ同様、骨吸収抑制薬の効果判定に利用できます。ただし、その変化はやや遅れて表れることから、治療6か月程度で2回目の測定をし、変化率を算出することが望ましいとされています。その後、治療を継続する際の長期モニターとして、6か月～1年程度の間隔で再測定することがガイドラインで推奨されています。また、骨形成促進薬であるPTH（テリパラチド）製剤治療においては、骨形成マーカ特にPINPの変化が大きいことから、治療効果判定に有用とされています。

Q9) 骨マトリックス関連マーカの利用方法は？

A9) 現在のところ骨粗鬆症診療で保険適用を受けているのはucOCのみです。ビタミンK₂製剤の選択および効果判定の補助として使用されます。

Q10) TRACP-5b（トラップファイブビー）とは？

A10) 今回新たにガイドラインに掲載された骨吸収マーカ TRACP-5b（トラップファイブビー：骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ）は、破骨細胞から特異的に血中に分泌される酵素であり、MSCの小さい鋭敏なマーカです（表3）。

食事摂取の影響を受けないため、空腹で検体を採取する必要はありません。また、腎機能低下の影響を受けず、クレアチニン補正の必要もないことから、高齢者に多い慢性腎臓病（CKD）併発患者さんにも有用なマーカです（表4）。

特集

表4 骨代謝マーカーの腎機能に対する影響の有無

マーカー名	腎機能低下の影響
骨形成マーカー	
OC	(+)
BAP	(-)
P1NP	(-)
骨吸収マーカー	
DPD	(+)
NTX	(+)
CTX	(+)
TRACP-5b	(-)
骨マトリックス関連マーカー	
ucOC	(+)

〔注釈〕腎機能低下：ステージ3、CKD以上のこと

(+)：影響を受けやすい、(-)：影響を受けにくい

Q11) どのような骨代謝マーカーを選択すればよいのですか？

A11) 前述のように骨代謝マーカーの有用性の高い活用法としては、治療薬の選択、薬剤治療効果の評価が挙げられます。治療薬の選択では、原発性骨粗鬆症の早期の段階から骨吸収亢進する例があり、このような患者では骨吸収抑制薬の積極的な投与が推奨されていることから、骨吸収マーカーの測定が参考となります。

薬物治療の効果の評価としては、骨吸収抑制薬の投与後短期間での評価には骨吸収マーカーが有用で、テリパラチドによる治療効果の評価や骨吸収抑制薬の投与後6か月を超えた時点では骨形成マーカーを測定するのもよいです。

骨吸収マーカーの優劣については様々な意見がありますが、これまでの報告は、尿中NTXやCTXを利用したものが多くです。TRACP-5bは日内変動が少ない、腎機能の影響がない(表4)などの特徴があります。

薬剤の効果は、骨代謝マーカーの変化により評価するので、日内変動が少ないマーカー、測定誤差の少ないマーカーは、軽度の変化でも有意な変化として評価できます。この種のマーカーとして血清BAP、TRACP-5bがあります。NTX、CTX、特にそれらの尿中測定では、変化率は大きいもののMSCが大きくなるため、変化の程度のわりに特異性が低くなります(表3)。

監修：藤原佐枝子(日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会メンバー)

公益財団法人 広島原爆障害対策協議会 健康管理・増進センター副所長