

第30回 日本女性医学学会学術集会

モーニングセミナー ③

骨粗鬆症診療における 骨代謝マーカーの有用性

～ 新ガイドラインをふまえて ～

日時 平成27年11月8日(日)

会場 メルパルク名古屋 第3会場「平安」

座長 望月 善子 先生

獨協医科大学医学部産科婦人科 教授

演者 茶木 修 先生

横浜労災病院産婦人科 部長

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 望月 善子 先生
獨協医科大学医学部産科婦人科 教授



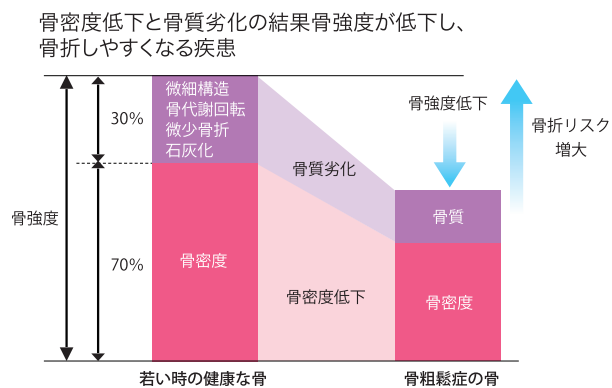
演者 茶木 修 先生
横浜労災病院産婦人科 部長

骨粗鬆症について 簡単におさらいします。

骨粗鬆症は骨密度の低下と骨質の劣化の結果、骨強度が低下して骨折しやすくなる疾患です(図1)。近年、人口の高齢化とともに骨粗鬆症が原因となる骨折の頻度が増え、それが原因で介護・支援が必要になる高齢者の増加など、今や大きな社会問題にもなっています。

骨強度の7割は骨密度によって、残りの3割は骨質によって決定され、骨質は微細構造や骨代謝回転、微小ダメージの蓄積などの骨基質の特性によって規定されています(図2)。これらを評価する検査法として骨生検がありますが、患者さんへの侵襲を考えると一般臨床の場では困難です。それに代わって、比較的簡易な方法で正確に臨床応用できるのが、骨代謝マーカーを用いた骨代謝回転での評価になります。

図1 骨粗鬆症の概念図1



骨強度の7割は骨密度によって、残りの3割は骨質によって規定される。

図2 骨粗鬆症の定義

(2000年 NIHコンセンサス会議)

骨強度の低下を特徴とし、
骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患

$$\text{骨強度} = 70\% \text{ 骨密度} + 30\% \text{ 骨質}$$

骨密度：単位面積または単位体積あたりのミネラル量

骨質：微細構造・骨代謝回転・微小ダメージの蓄積・石灰化の程度及びコラーゲンなどの骨基質の特性

骨代謝マーカーによる骨代謝回転での評価

骨の強度をアップさせるには、 骨代謝を制御することが 重要です。

ヒトの骨では、破骨細胞が古い骨を破壊して吸収する骨吸収と、破壊された場所に骨芽細胞が新しい骨を作る骨形成が行われており(骨のリモデリング)、この骨代謝のバランスがとれていることで骨の強度が保たれています(図3)。骨のリモデリングが亢進することで骨微細構造の劣化、骨梁幅や骨梁数の減少、二次石灰化度の低下が生じてきますが、それらを規定しているのが骨代謝です。ですから、骨の強度をアップさせるには、この骨代謝を制御することが重要で、治療によって骨代謝を抑制することにより、骨折のリスクが減るといった報告が数多くなされています。例えば、リモデリングによって骨が破壊されていく状態のときに骨吸収抑制剤を投与すると、破壊のスピードが低下し、リモデリングユニット数も低下することなどから、石灰化する時間が十分稼げ、これによって骨密度が上昇し、骨質の改善が望めるのです(図4)。

図3 骨のリモデリング

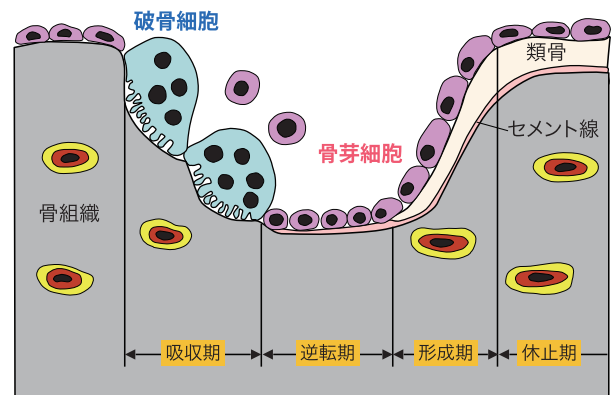
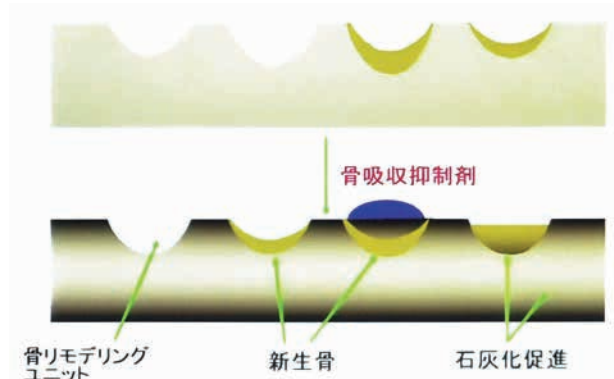


図4 骨吸収抑制剤によるBMD増加は
骨リモデリングユニット(BMU)の減少と
石灰化の持続化によりもたらされる

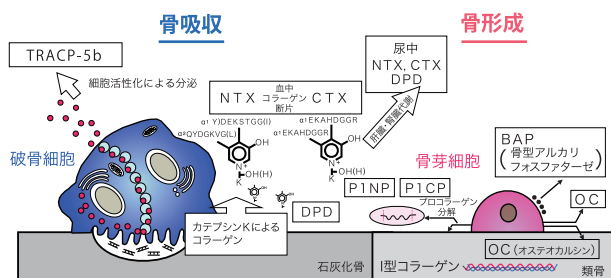


全てのマーカーは、病気の病態や程度を知り、治療戦略や効果判定に用いられます。骨代謝も同じです。

骨代謝マーカーは、骨芽細胞や破骨細胞の産生する酵素や蛋白質コラーゲンの代謝産物から形成され、骨形成や骨吸収の指標になります。破骨細胞は骨を壊す際にカテプシンK、TRACP-5bといった酵素を分泌し、カテプシンKによってコラーゲンが分解されてNTX、CTX、DPDが産生され、骨芽細胞からは骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)あるいはPICP、P1NPといったプロコラーゲンが産生されます(図5)。これらを測定することによって、骨を作るスピードや骨が壊れるスピード、骨を壊す勢いなどが分かります。P1NPやP1CPは増殖期の把握に適し、マトリックス形成や成熟期にはBAP、石灰化の観察にはオステオカルシンが適しています。また、骨吸収の面では、破骨細胞の活性そのものをみるにはTRACP-5b、吸収期の勢いを観察するにはDPD、NTX、CTXが良いとされています。

図5 骨代謝マーカーの評価から分ること

骨代謝マーカーは、骨芽細胞や破骨細胞の産生する酵素や蛋白質コラーゲンの代謝産物から形成され、骨形成や骨吸収の程度の指標となります。



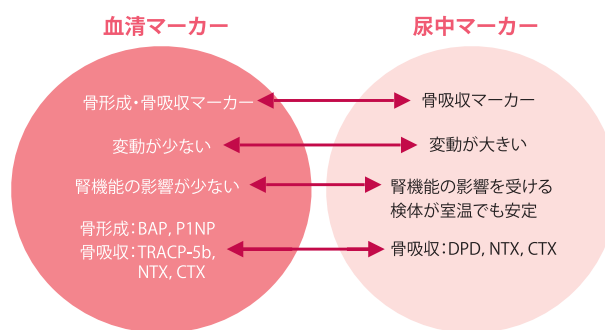
骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2012年版)に準拠した骨代謝マーカー早分かりQ&A

治療時におけるマーカーのメリットは比較的侵襲で全身的な骨代謝の状態を知ることができることです。

骨密度は検査時点での骨折の危険性を示す最良の指標で、骨粗鬆症の主たる診断方法として活用されています。しかし、治療が開始され、経過観察を行う際には比較的大きな骨密度変化がないと確実に把握できないため、再測定には半年~1年の観察期間が必要とされます。それに対して骨代謝マーカーは、比較的侵襲で全身的な骨代謝の状態を知ることができ、検査時点での骨代謝状態を鋭敏に反映し、薬物治療のモニターが可能で(表1)、骨代謝マーカーには、血清マーカーと尿中マーカーがあります。尿中マーカーはコラーゲンの代謝産物の尿中濃度を測定することで骨吸収の程度を評価しますが、血清マーカーに比べて検体は安定している反面、日内および日差間、季節間での変動が大きく、腎機能の影響を受けます(図6)。血清マーカーには骨形成マーカーとしてBAPとP1NP、骨吸収マーカーとしてTRACP-5b、NTX、CTXがあり、尿中マーカーには骨吸収マーカーとしてDPD、NTX、CTXがあります。

図6 血清マーカーと尿中マーカーの特徴

骨粗鬆症治療における血清マーカーと尿中マーカーの比較



骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2012年版)に準拠した骨代謝マーカー早分かりQ&A

表1 治療時における骨代謝マーカーのメリット

骨粗鬆症治療における臨床検査とその特徴

	骨密度測定法	骨代謝マーカー	骨の生検
長所	検査時点での骨折の危険性を示す最良の指標。骨粗鬆症の診断の主たる方法として活用されている。	非侵襲的で、全身的な骨代謝状態を知る事が出来る。現時点での骨代謝状態を鋭敏に反映し、薬物治療のモニターが出来る。	直接骨組織を採取することで、骨の動態を把握。
短所	比較的大きな骨密度変化(2~4%)がないと確実に把握出来ないため、再測定には半年から1年の観察期間が必要。	海綿骨と皮質骨を鑑別出来ない。	侵襲的である。組織採取部位の局所における骨変化を示すので、全身的な骨所見をみるには不適切な場合もある。

骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2012年版)に準拠した骨代謝マーカー早分かりQ&A

実際にどうやって使うか 考えてみましょう

骨代謝マーカー測定のための目的は、まず現時点における骨代謝の状況を知ること、それに合わせた効果的な治療の選択ができること、次に、治療薬の効果を確認することです。

治療薬の選択

骨粗鬆症の診断確定後、骨代謝に影響する薬剤や疾患がないかを確認し、骨吸収マーカー（DPD、NTX、CTX、TRACP-5b）と骨形成マーカー（BAP、P1NP）を測定します。例えば、骨吸収マーカーが基準値上限以上の高値を呈する患者さんには、骨吸収抑制作用を持つ薬剤を推奨し、基準値上限以下では骨折の有無・骨量の程度・危険因子・合併症などの患者背景を考慮して薬剤を選択します（図7）。

治療薬の効果判定

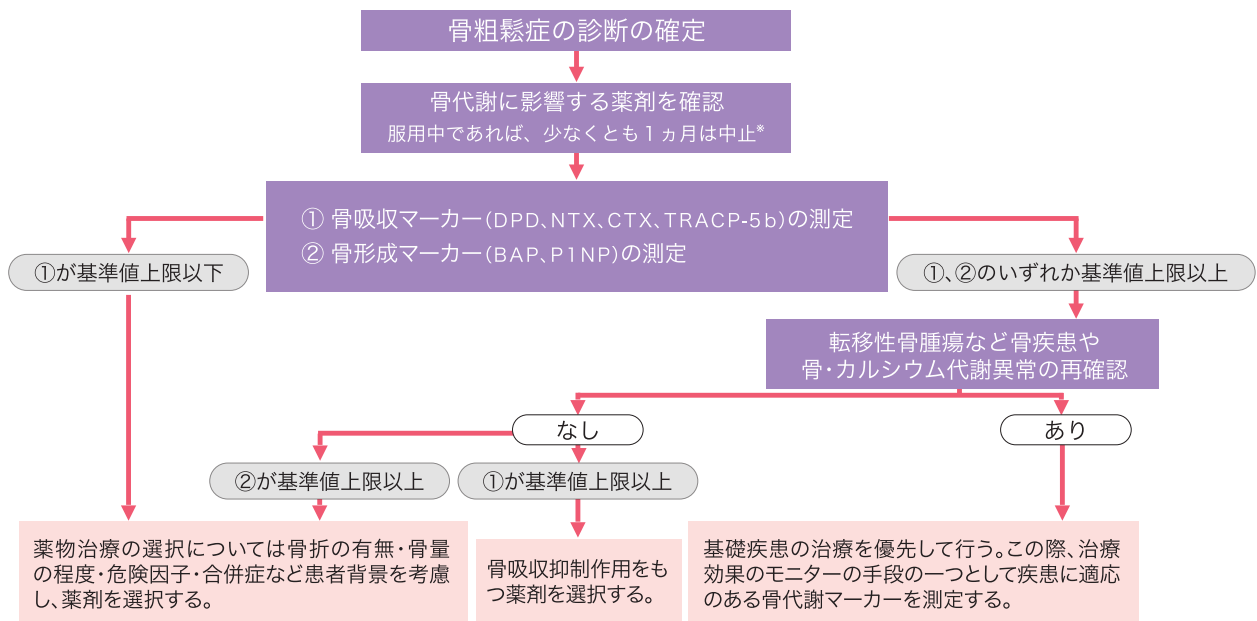
治療薬の効果判定に際しては、下記の事項に留意します。

- 骨代謝に影響を与えない活性型ビタミンD₃やイプリフラボン、カルシトニン、カルシウムでは骨代謝評価は困難であり、ビタミンK₂を投与した場合は、充足されたかどうかを見るにはucOCが有用です。

- 骨形成促進作用のあるPTHを投与した場合は、骨形成マーカーであるP1NPあるいはBAPを測定します。
- ビスホスホネート、SERM、エストロゲン、デノスマブ、ビタミンD誘導体であるエルデカルシトールについては、骨代謝を抑制する薬剤であることから骨吸収マーカーを測定します。

骨代謝マーカーに有意な変化が認められない場合には、様々な原因が考えられます。治療開始時と開始後の測定の時刻が異なっているときや測定間隔が短すぎたときには、有意な変化が見られないことがありますし、マーカーの中には季節によって影響を受けるものもあります。また、正しい服薬が守られていない場合も問題になることから、服薬状況を確認する必要があります。服薬状況に問題がなければ、薬物に対する反応性が低いと判断し、薬物の変更等を検討します。

図7 骨代謝マーカーの使用法① 骨粗鬆症治療薬の選択時における骨代謝マーカーの測定



*ビスホスホネートでは少なくとも3ヵ月の中止後。

ビスホスホネート製剤(エタドロン酸二ナトリウム・アレンドロン酸ナトリウム水和物・リセドロン酸ナトリウム水和物・ミノドロン酸水和物)、SERM(ラロキシフェン・バゼドキシフェン)、エストロゲン製剤(エストラジオール・エストリオール)、カルシトニン製剤(エルカトニン・サケカルシトニン)、活性型ビタミンD₃製剤(エルデカルシトール)が骨吸収抑制作用をもつことが知られている。

測定値に影響する因子

骨代謝マーカーには、NTXやCTXなど腎機能の影響を受けるマーカーがあります。それに対して、TRACP-5bは比較的影響を受けないので、安定して測定することができます。また、骨代謝マーカーの測定値は男女で違ってくることが知られており、閉経しているか、していないかによっても異なってきます。現在、マーカーの設定は、30～44歳の健康な閉経前女性の平均値を基準としていますが、平均値よりも患者の骨吸収マーカーが+1.0SD高い場合は、骨量低下のリスクがあるので、注意が必要です(表2)。また、閉経前女性と閉経後女性であまりにも高い値が出るようであれば、骨粗鬆症よりも転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症などの骨・カルシウム代謝異常の存在が疑われます。

測定時期

骨吸収マーカーは骨吸収抑制剤を使用した際に測定しますが、治療開始時と治療開始から3～6カ月の間隔をあけて2回目を測定し変化率を算出することが推奨されています。一方、骨形成マーカーは変化がやや遅れるため、治療開始後6カ月後程度の間隔をあけて2回目を測定して変化率を算出します。骨形成促進薬であるPTH製剤を使用している場合では、投与後の変化はBAPよりP1NPの方が大きく、2回目の測定は治療開始から4カ月が良いとされています(図8)。なお、骨代謝マーカーの測定は保険上の制約が強い検査項目であることから、骨吸収マーカーは治療開始時に1回、治療開始後3～6カ月後に1回と計2回しか測定できません。骨形成マーカーについても同様に扱われるのが現状です。

表2 骨代謝マーカー測定値の解釈①

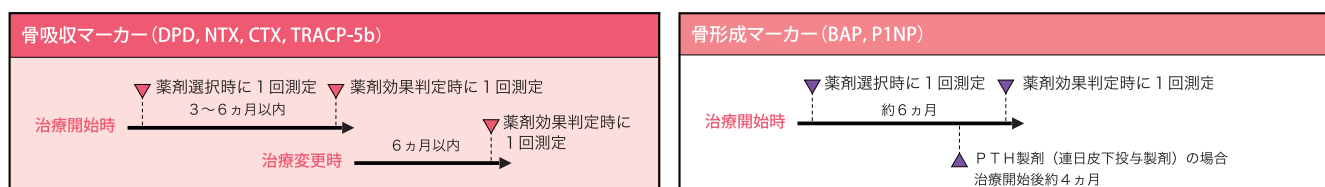
マーカーの種類 (測定法)	検体	基準値	設定根拠
骨形成マーカー			
BAP (CLEIA) *	血清	2.9～14.5 μg/L	閉経前女性
BAP (EIA) **	血清	7.9～29.0 U/L	30～44歳, 女性
P1NP	血清	17.1～64.7 μg/L	30～44歳, 女性
骨吸収マーカー			
DPD**	血清	2.8～7.6 nmol/mmol・Cr	30～44歳, 女性
sNTX**	血清	7.5～16.5 nmol BCE/L	40～44歳, 女性
uNTX**	尿	9.3～54.3 nmol BCE/mmol・Cr	30～44歳, 女性
sCTX	血清	0.100～0.653 ng/mL	30～44歳, 女性
uCTX**	尿	40.3～301.4 μg/mmol・Cr	30～44歳, 女性
TRACP-5b*	血清	120～420 mU/dL	30～44歳, 女性
骨マトリックス関連マーカー			
ucOC*	血清	3.94 ng/mL (基準値としての設定はなされておらず カットオフ値4.5 ng/mLが臨床検査値 としては汎用されている。)	44歳以下女性の基準範囲上限値 (原発性骨粗鬆症の診断基準を満たす 骨粗鬆症患者を対象に骨折リスクを考慮 したビタミンK不足濃度を用いてカット オフ値を算出)

* キットメーカーの添付文書あるいはメーカー社内資料に記載されている内容。
** 骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2004年版の記載内容。

骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2012年版)に準拠した
骨代謝マーカー早分かりQ&A

図8 骨代謝マーカーが有意な変動を示す時期

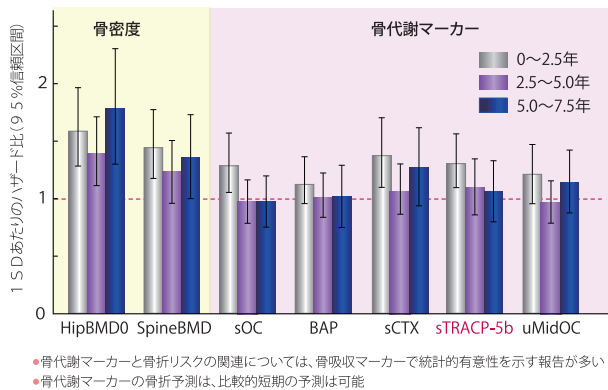
効果判定における適切な骨代謝マーカー測定時期



骨代謝マーカで将来の骨折の予測が出来るか？ ということです。

さらに、骨代謝マーカに期待されることとして、将来の骨折の予測が出来るかということがあります。例えば大腿骨近位部の骨密度を測定することにより、0~2.5年以内から5.0~7.5年における骨折リスクを予測できます。一方、骨代謝マーカでも評価することはできますが、血清CTXで2.5年以内、TRACP-5bでも2.5年以内であり、どのマーカを使っても5年以上先のことは予測できません(図9)。骨代謝マーカは、現時点での骨代謝の状態を反映するものであり、1~2年程度であれば予測因子になり得ますが、5年先10年先を表すものではないのです。ですから、実際の臨床の間では骨密度と骨代謝マーカの両方を測定することで、将来の骨折リスクが高い群をより詳細に分けることが重要とされています。

図9 骨代謝マーカ・骨密度の骨折リスク予測

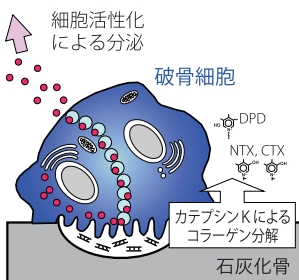


第13回日本骨粗鬆症学会「骨代謝マーカの骨折予測について」藤原佐枝子

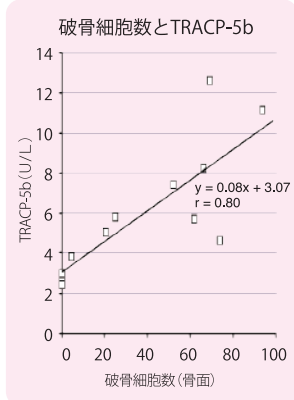
図10 TRACP-5bは、骨吸収状態を鋭敏に反映します。

骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRACP-5b)は、破骨細胞(=骨吸収)に特異性が高いマーカです。

TRACP-5b



矢嶋息吹:日本透析医学会雑誌, 40,suppl.,517,2007



TRACP-5bは、骨吸収の状態を正確かつリアルタイムに反映します。

TRACP-5bの特徴

TRACP-5bは、腎機能低下の影響や食事の影響を受けず、日内変動・日間変動が少なく使いやすいマーカで、骨吸収の状態を正確にかつリアルタイムに反映します。それは、TRACP-5bが破骨細胞の活性化に伴って細胞から分泌されることから、破骨細胞の数に相関してTRACP-5bが増加するためといわれています(図10)。また、血清中TRACP-5bは、男性では年齢の影響を受けませんが、女性では影響を受けます。これは、女性ではエストロゲンが分泌されている閉経前の状態では骨代謝が低く抑えられており、閉経後にエストロゲンが減少すると、高回転型の骨代謝になることを表しています。基準とされている最低ラインが120 mU/dL、上限が420mU/dLの間に収まれば、骨代謝が安定している状態と考えられますが、閉経後の女性で高値の場合は高回転型の骨代謝で、骨吸収が亢進している状態とされます(図11)

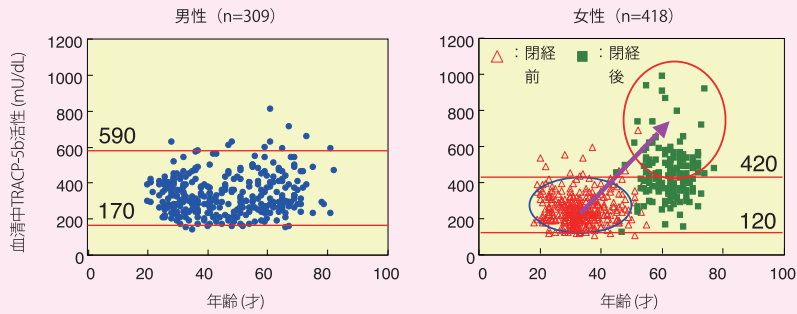
TRACP-5bの実際

TRACP-5bは感度が良く、治療効果を捉えやすいマーカであることから、骨代謝をマイルドに抑制する薬剤に対しても、TRACP-5bを用いて効果判定をすると明らかに抑制されていることがわかります。例えば、SERMの一種であるバゼドキシフェンは、骨代謝をマイルド(生理的な範囲)に抑制する薬剤ですが、TRACP-5bを用いて効果判定をすると、有意な変化が認められます(図12)。

また、各種の治療における骨吸収マーカの推移を比較すると、女性ホルモンによる治療後、同一患者から得られた検体をTRACP-5bで評価すれば、全ての時点で最小有意変化(MSC)を超えています。一方、血清中NTXは一見低下しているように見えますが、これはMSCを超えていないので有意な変化を示していません。また、ビスホスホネートによる治療では、さらに明確に分かります。TRACP-5bでは1ヵ月目、3ヵ月目、6ヵ月目と早期から明らかな低下が見られ、尿中NTXではさらに抑制しているように見えますが、有意差は認められません(図13)。

MSC:各代謝マーカにおいて検討された日内変動を2倍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。

図11 年齢とTRACP-5b



西沢良記 他:医学と薬学 54:709-717, 2005

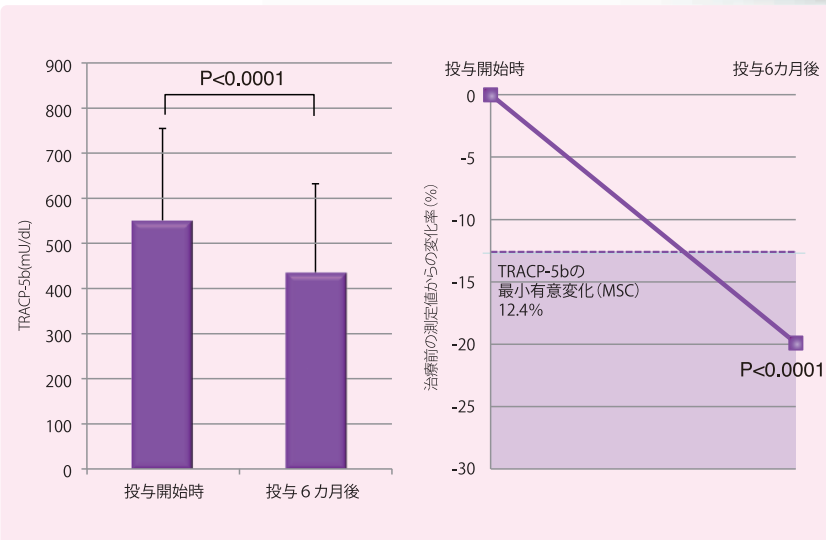
TRACP-5bの基準値

女性:120~420 mU/dL (YAM値) 男性:170~590 mU/dL

図12 TRACP-5bは、治療効果を捉えやすいマーカーです。

バゼドキシフェン治療において、TRACP-5bは有意な変化を示しました。

バゼドキシフェン治療におけるTRACP-5bの変化

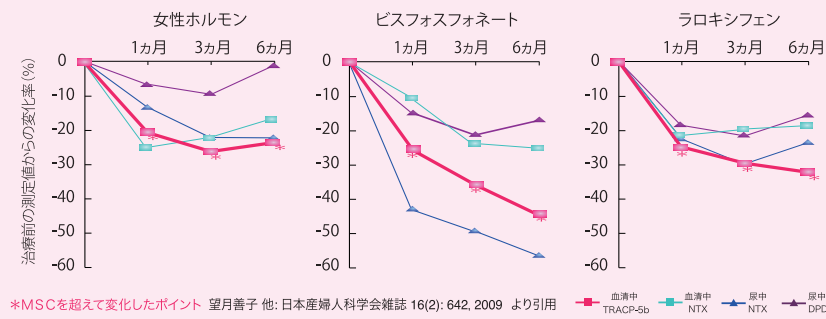


対象・方法:原発性骨粗鬆症または骨折リスクありの患者51例に対しバゼドキシフェン20mg/日を6か月間投与し、投与前後のTRACP-5bを比較検討した。楊 鴻生 他: Osteoporosis Japan 23(2): 119-206,2015

図13 TRACP-5bは、治療早期から大きな変化をします。

TRACP-5bは、女性ホルモン、ビスフォスフォネート、ラロキシフェン治療開始後1ヵ月目からMSCを上回る変化を示し、3ヵ月、6ヵ月と安定した推移を示しました。

各治療における骨吸収マーカーの推移



*MSCを超えて変化したポイント 望月善子 他:日本産婦人科学会雑誌 16(2): 642, 2009 より引用

コメント

横浜労災病院産婦人科 部長

茶木 修 先生

骨粗鬆症診療において骨代謝マーカーは診断・薬物選択・治療効果判定に有用です。測定する骨代謝マーカーはどれを使ってもいいと思いますが、感度や測定誤差、日内変動を考慮すれば血清マーカー、その中でも形成マーカーであればP1NP、吸収マーカーであればTRACP-5bが望まれます。一方、マーカーによっては保険診療上の制約が存在します。これらの骨代謝マーカーを十分に理解し利用することで骨粗鬆症の治療効果を上げることが可能だと思います。

骨吸収マーカー

トラップ ファイブ ビー

TRACP-5b

血中TRACP-5b測定キット

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

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

学術・企画推進部

〒564-0053 大阪府吹田市江の木町33番94号

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

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