

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)の解説

骨代謝は日々変化しているため、骨密度(BMD)が同じであっても骨の状態が同じとは限らない。骨代謝マーカー(骨形成マーカー、骨吸収マーカー、骨マトリックス関連マーカー)は検査時点での状態を鋭敏に反映し、BMDのように半年から1年の観察期間を待たずに、骨代謝回転を臨床的に評価できるツールとなる可能性がある。

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年版では、保険適用となっている骨代謝マーカーについて解説し、薬物治療の効果判定も検討されており、本稿ではこれらについて概説する。



みうら まさかず
三浦 雅一
北陸大学薬学部長 兼
大学院薬学研究科長

はじめに

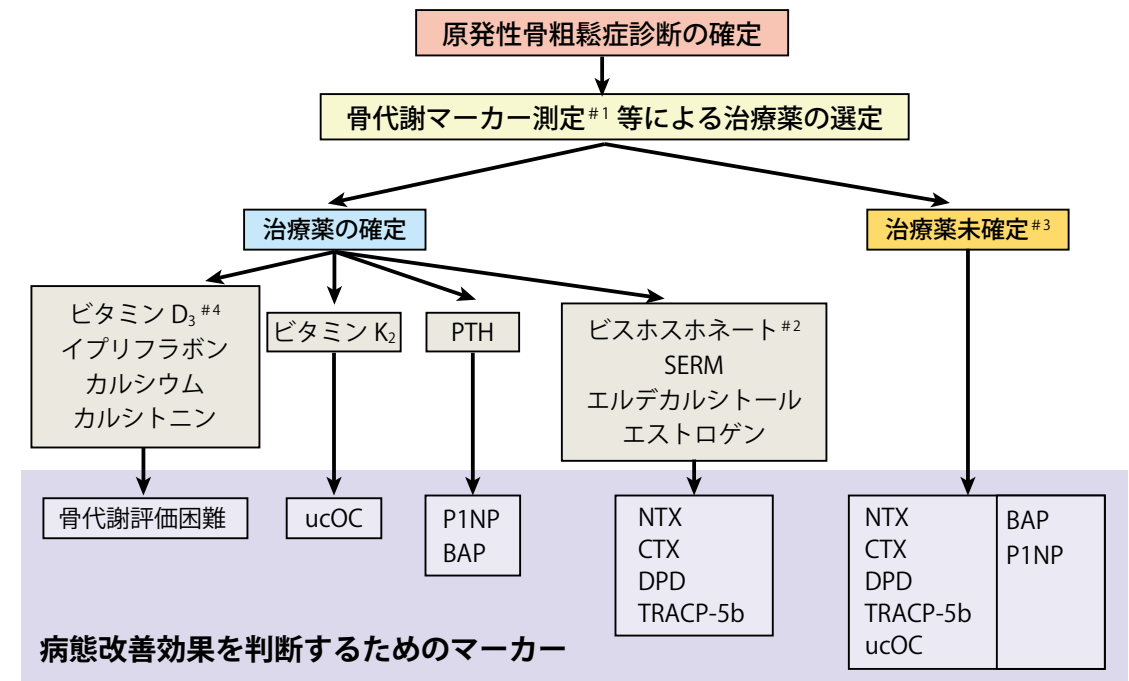
骨粗鬆症の予防と効果的な治療がなされれば、骨粗鬆症患者さんのQOL維持や骨折に対する医療費負担の軽減が可能となる。このためには、骨粗鬆症の早期診断と既に罹患してしまった骨粗鬆症に対する効果的な治療、およびより精度の高い治療モニタリング、そして骨折に対する危険度の評価が必須事項となる。現時点では、このような要件を備えた臨床検査として、骨代謝マーカーのような動的なマーカーがある。骨の代謝は日々動的に変化しているため、同じ骨密度(BMD)であっても代謝状態は異なり、病的な意義も異なる。このため、BMD測定を動的マーカーとするためには、半年ないし1年の観察期間をおいた再測定を待たなければならないが、骨代謝マーカーは現時点での骨代謝状態を鋭敏に反映する。

一方、骨代謝マーカーを薬物選択の指針として用いることも考えられ、薬物選択に迷う場合には骨代謝マーカーを用いることで、より適切な選択が可能となることもある。なお、薬物治療による病態改善効果を判断するためにも、できる限り診

断時に骨代謝状態を評価することが推奨される(図1)。

骨芽細胞や破骨細胞の特異的酵素活性に対する高感度・特異度の測定を開発することに加えて、骨のリモデリング機構に伴う骨コラーゲン代謝が理解されるようになってから、コラーゲン代謝に関わる産物の定量による骨代謝マーカーが新規に開発されてきた。このように、骨代謝マーカーは骨代謝回転を臨床的に評価できるツールとしてのポジションを得てきており、骨代謝回転の評価を臨床的に評価する手段は骨代謝マーカー以外にないとされている。現時点では、骨代謝マーカーは骨粗鬆症診療においては必要不可欠な臨床検査項目に成長し、さらに発展を続けている。

図1 骨粗鬆症の薬物治療における骨代謝マーカー測定



#1: ビスホスホネート服用者は少なくとも6ヵ月、その他の骨粗鬆症治療薬は1ヵ月間休薬してから測定する。テリパラチドによる治療については未確立。骨折発生時に時間は24時間以内の測定。
#2: 長期ビスホスホネート治療予定者は、骨吸収マーカーとBAPあるいはP1NPを測定。
#3: 吸収マーカーと形成マーカーを各1種類測定する。
#4: エルデカルシトールを除く。

「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」より引用一部加筆

ガイドライン策定の基本方針

2012年版ガイドラインは、以下3点の基本方針により提案された。

- 骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の持つ意義について概念的な紹介を行う。
- 骨粗鬆症に対し2004年度版ガイドライン策定以降に測定法が変更された、あるいは新規に保険適用となった骨代謝マーカーを中心に2004年度版ガイドラインに加筆し、参照値を具体的な数値として提案する。
- 提案される数値は日本人における報告をすべて同等に扱い、各マーカーはできるだけ同時に検討された数値を採用する。

骨粗鬆症と骨代謝マーカーの測定法(表1)

コラーゲンのヒドロキシピリジニウム架橋であるデオキシピリジノリン(DPD)は、線維原性コラーゲンの細胞外成熟中に形成され、成熟コラーゲンの分解の際に放出される。DPDの測定値には、新しく合成された直後のコラーゲンの分解は関与せず、食事の影響も皆無で骨組織に高い特異性を示す。DPDは尿中では遊離成分(約40%)およびペプチド結合成分(約60%)として存在する。また、I型コラーゲン架橋テロペプチドの測定についても感度の高い免疫測定が開発され、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(uNTX)や尿中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(uCTX)

表 1 骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカー

マーカー	略語	検体	測定方法	備考
骨形成マーカー オステオカルシン	OC	血清	IRMA・ECLIA	IRMA: intact OC: 未承認 ECLIA: N-Mid OC: 未承認
骨型アルカリフォスファターゼ I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	BAP P1NP*	血清 血清	EIA・CLEIA RIA・ECLIA	RIA (intact P1NP) ECLIA (total P1NP): 未承認
骨吸収マーカー ピリジノリン デオキシピリジノリン I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b	PYD DPD NTX CTX TRACP-5b	尿 尿 血清・尿 血清・血漿・尿 血清・血漿	HPLC HPLC・EIA・CLEIA EIA・CLEIA EIA・ECLIA EIA	未承認 HPLC: 未承認 CLEIA (尿): 未承認 ECLIA (血清): 未承認・開発中
骨マトリックス関連マーカー 低カルボキシ化オステオカルシン ペントシジン**	ucOC —	血清 血漿・尿	ECLIA HPLC・EIA	HPLC: 未承認 EIA: 未承認・開発中
ホモシステイン**	HCY	血漿・尿	HPLC・酵素・CLIA	HPLC・酵素・CLIA: 未承認

IRMA: immunoradiometric assay, ECLIA: electrochemiluminescent immunoassay, EIA: enzyme immunoassay, CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay, RIA: radio immunoassay, HPLC: high performance liquid chromatography, CLIA: chemiluminescent immunoassay

酵素: 一般的に幅広く臨床検査で利用されている汎用自動分析機に対応可能。
ホモシステイン: 「タンパク結合型 + 遊離酸化型 + 遊離還元型」の総ホモシステインを示す。HPLC では保険適用 (ホモシステイン尿症, 葉酸・ビタミン B₁₂ 欠乏): 保険点数 320 点。
* P1NP および ICTP は最近, P1NP および ICTP とアラビア数字「1」が数字の「1」として記載されることが多い。
** 骨量減少や骨折リスクとなるエビデンスがさらに集積されれば期待されている骨質マーカー。

「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」より引用

の測定キットがそれぞれ発売された。遊離型の DPD と NTX, CTX などの架橋部位を含むコラーゲンテロペプチドは、現在のところ骨吸収評価のための有用な臨床指標であることが確認され、簡便な免疫測定法が 1990 年代より開発されてきた。それらの尿中レベルはクレアチニン排泄量によって補正され、骨吸収の程度が評価される。わが国でも免疫測定法を用いた I 型コラーゲン架橋とその関連の測定について、骨粗鬆症をはじめ骨・カルシウム代謝異常、転移性骨疾患を対象疾患として臨床治験が行われ、多くの臨床成績が蓄積された。その結果、1999 年 12 月に骨代謝マーカーとして、骨粗鬆症を適用症として DPD と NTX の保険適用がわが国で初めて承認された。これらの測定はおのおのオステオリンクス DPD, オステオマークという測定キットを用いるが、いずれも尿を用いた酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) で

あり、骨吸収マーカーに分類されているものである。2003 年には、これらに続いて尿中 CTX (uCTX) がフレライザ® β クロストラプス® という測定キットを用いた測定で保険適用となった。このように尿中の遊離 DPD やテロペプチドの測定が日常診療で普及してきたが、NTX と CTX は血中での測定も可能であり、血清 NTX (sNTX) がオステオマーク NTx 血清, 血中 (血清・血漿) CTX (sCTX) がフレライザ® β クロストラプス® -N のキット名でそれぞれ保険適用となった。さらに、破骨細胞内酵素として知られている酒石酸抵抗性酸フォスファターゼのアイソザイムである骨型酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b (TRACP-5b) の血中 (血清および血漿) 測定が可能となり、オステオリンクス® 「TRAP-5b」として 2008 年に保険適用となった。骨形成マーカーは、骨芽細胞の分化の各段階に

において骨芽細胞から直接または間接的に産生される物質であり、骨芽細胞機能および骨形成のさまざまな局面を現し、ほとんどが血中の値として測定される。その一つであるアルカリフォスファターゼ (ALP) は、類骨形成および石灰化作用において重要な役割を果たす酵素である。総 ALP の血清プールは、肝臓、骨、腸、脾臓、腎臓、胎盤といったさまざまな組織由来のいくつかのアイソザイムからなる。正常な肝機能を有する成人では、血清中の総 ALP 活性の約 50% が肝臓に由来し、50% は骨に由来する。骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) の免疫測定は、骨吸収マーカーと同様に骨代謝の異常を来す疾患で広く実施可能である。これまで、いくつかの BAP の定量法がわが国でも検討されてきたが、BAP の免疫測定が骨粗鬆症を含めた骨代謝異常ですでに保険適用になり、オステオリンクス® BAP (酵素免疫測定法: EIA), アクセス オスターゼ (化学発光酵素免疫測定法: CLEIA) の 2 つの測定キットを用いた測定が臨床で用いることができる。また、骨芽細胞で合成・分泌された I 型コラーゲンがペプチダーゼの作用により切断・放出される代謝産物である I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP) も測定可能となり、プロコラーゲン Intact P1NP のキットによる測定が 2010 年に保険適用となった。骨芽細胞から分泌される骨特異的非コラーゲンタンパクとしてオステオカルシンがよく知られている。このオステオカルシンは、分子中にグルタミン酸残基があり、この部分がビタミン K 依存性カルボキシラーゼの作用により γ カルボキシル化される。骨中のビタミン K が不足すると、この γ カルボキシル化が十分に起こらず、その分子中のグルタミン酸は γ カルボキシグルタミン酸に変換されない。このような骨マトリックス関連マーカーであるオステオカルシンを低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) と呼ぶ。これも測定が可能となり、ピコルミ® ucOC のキットによる測定が 2007 年に保険適用となった。

このように各種骨代謝マーカーが骨粗鬆症診療で測定可能となったが、その測定についてはいくつかの保険診療上の制約がある。骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の主な目的は、臨床的に骨粗鬆症と診断された患者さんの骨代謝状態を評価し、治療薬の選択と治療効果を判定することであり、このことを反映して骨吸収マーカーについては治療開始時と開始後 6 ヶ月以内に 1 回限り、治療効果評価のための測定が認められている。なお、骨吸収マーカーのうち DPD, NTX, TRACP-5b の測定を併用して行うことは認められていない。さらに最近では、測定法技術の進歩は目覚しく、全自動免疫測定法装置による測定が日常臨床検査でも汎用化されつつある。

骨代謝マーカー測定による各種評価の判定

骨粗鬆症に起因する骨折が予防可能となった現在、骨粗鬆症診療においては 3 つの評価が必要である。第一に行うべきは、個々の患者さんが有する骨折リスクの評価であり、それに基づく薬物療法導入の可否の決定、第二には適切な薬剤選択の評価であり、そして第三には治療効果の評価である。骨代謝マーカーはどのような施設であっても、測定により簡単にその数値を知ることができる。また、骨代謝マーカーは BMD, 骨折, QOL に比べて、より早期に変化し、またその変化の程度も著しいという特徴を持つ。さらに、治療初期の骨吸収マーカーの低下は長期の骨折リスクの低下を反映していることが報告されている。すなわち、骨代謝マーカーの推移の適正な評価は、治療を継続するか否かの判断根拠を最も早期に与えてくれる。骨吸収抑制薬による骨折リスクの低下を BMD の増加のみで評価した場合に、過小評価となることで説明できることが最近明らかになってきており、BMD が測定できる環境においても骨代謝マーカーの測定は骨折リスク低下を評価する上で BMD

測定を補完する必須のツールとしての役割が確立されたといえる。

1) 骨代謝マーカーを用いた薬剤の選択 (図2)

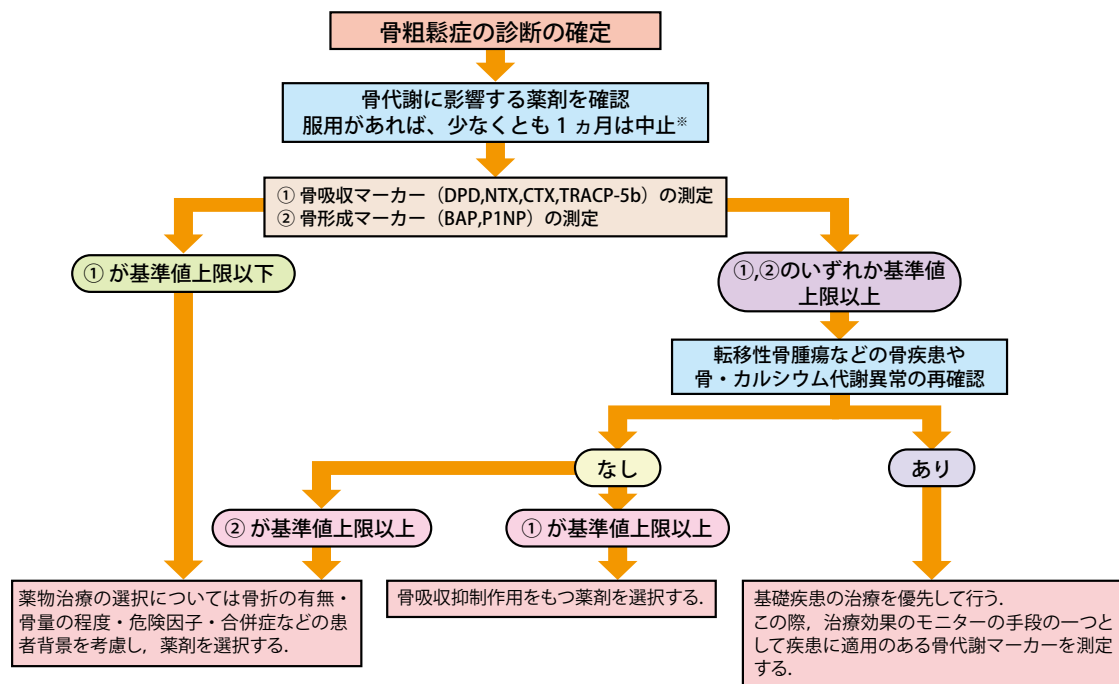
骨代謝マーカー、特に骨吸収マーカーである DPD, NTX, CTX, TRACP-5b の測定値は、治療薬を選択する一つの根拠となり、基準値の上限以上の高値を呈する患者さんの薬剤選択については、ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)、エストロゲン、活性型ビタミン D3 (特にエルデカルシトール) など骨吸収抑制作用を有する薬剤が推奨される。

2) 効果判定が可能な骨代謝マーカーと治療薬剤の組み合わせ (図3)

骨代謝マーカーのベースライン値のみでは薬物療法の効果の予測は困難であり、治療開始から一定

期間後に再測定を行い、ベースライン値からの変化を評価することにより薬物治療効果のモニタリングを行う。薬物療法により、骨代謝マーカーのベースライン値からの有意な変化が認められた時のみ、骨代謝に変化があり薬剤効果が発揮されていると判定できる。個々の患者さんにおけるビスホスホネート, SERM, エストロゲンの効果は, DPD, NTX, CTX, TRACP-5b, BAP, PINP のいずれでも判定可能である。活性型ビタミン D3 (特にエルデカルシトール) の効果も NTX や BAP で判定可能である。PTH 製剤 (連日皮下投与製剤) の効果判定も, PINP で判定可能である。その他の治療薬については、これらの骨代謝マーカー測定による判定は容易ではない。なお、アレンドロネートなどのアミノ基を含有するビスホスホネートを用いた治療では、尿中遊離 DPD の変化はテロペプチドに比較して小さいことが知られている。

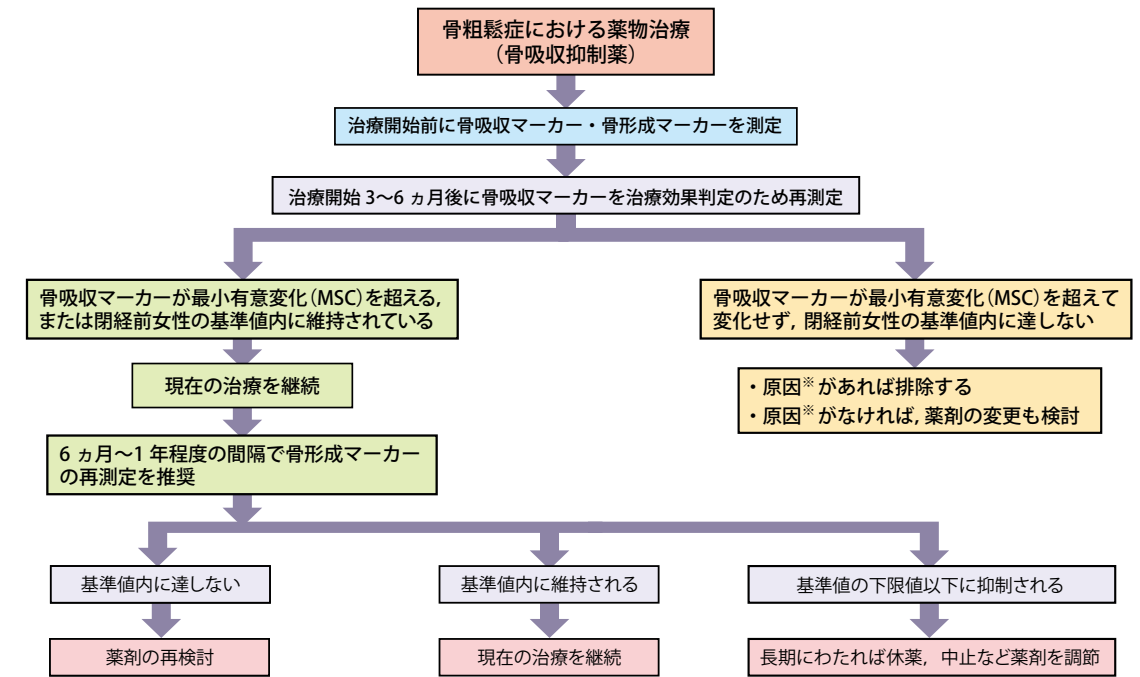
図2 骨粗鬆症治療薬剤の選択時における骨吸収マーカーと骨形成マーカーの測定



*ビスホスホネートでは少なくとも3カ月の中止後。ビスホスホネート製剤 (エチドロン酸ナトリウム・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・パセドキシフェン), 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。

「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」より引用

図3 骨吸収マーカーを用いた骨吸収抑制薬の治療効果判定



*さまざまな変動・検体採取に関連した原因、正しい服薬が実際に守られていない、あるいは不十分、治療薬自体が骨代謝を変化させにくい、続発性骨粗鬆症を惹起する他の疾患の合併

「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」より引用一部加筆

今後の課題

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 年版においては、現時点で保険適用となっている骨形成マーカー (BAP, PINP), 骨吸収マーカー (DPD, sNTX・uNTX, sCTX・uCTX, TRACP-5b), 骨マトリックス関連マーカー (ucOC) について可能な限り提示し

ている。効果判定が検討された薬物治療については、本邦で承認されている薬剤に限っている。また、ガイドラインの提案については、原発性骨粗鬆症、特に閉経後骨粗鬆症を想定したものである。従って、基礎疾患や薬剤によって誘発される続発性骨粗鬆症へ適用の拡大ができるかを検討することも今後の課題の一つといえる。

参考文献

日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会 (委員長: 西澤良記, 副委員長: 太田博明, 副委員長 (事務局): 三浦雅一): 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). Osteoporosis Japan 20: 31-55, 2012

略歴 三浦 雅一 (みうら まさかず)

1993年 株式会社三菱油化ビシーエル入社 [研究開発部分子生体情報研究グループリーダー、総合企画室/研究開発部戦略企画ユニットマネージャー、CEO Officeシニアマネージャーなど歴任]
1997年~2000年 国立健康・栄養研究所協力研究員 (老人健康栄養部)
2001年~2008年 東京大学大学院医学系研究科非常勤講師 (発達医学)
2004年~2008年 京都大学大学院医学研究科非常勤講師 (知的財産経営学)
2008年 三菱化学メディエンス株式会社退職
2008年 北陸大学薬学部教授 (生命薬学講座臨床解析学分野)
2009年 薬学部大学院薬学研究科教授
2010年 北陸大学骨を守る会代表
2011年 北陸大学エクステンションセンター長
2012年 薬学部長 兼 大学院薬学研究科長