

# 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(2004年度版)

日本骨粗鬆症学会

骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会

## はじめに

### 1 骨粗鬆症の定義と現時点での概念

骨粗鬆症の定義は、1993年に香港で開催されたコンセンサス会議で合意されたものが国際的に変更されることなく使用されてきた(骨量の低下と骨微細構造の劣化を特徴とし、骨強度が低下し、骨折リスクが増加した状態、と骨粗鬆症は定義されていた)。その後2000年の米国国立公衆衛生研究所(NIH)のコンセンサス会議でようやく大幅に変更されるに至った<sup>1)</sup>。それによれば、骨粗鬆症とは「骨折リスクを増すような骨強度上の問題(compromized bone strength)をすでにもっている人に起こる骨格の疾患」であるとされた。骨強度は、骨密度(bone mineral density: BMD)と骨の質(bone quality)が統合されて決定される。骨密度は、単位面積または単位体積あたりのミネラル量で表現され、現在の骨密度はその個人のピーク骨量とそこからの減少速度で規定されている。一方、骨の質とは、骨の微細構造、骨代謝回転、微小ダメージの蓄積、石灰化の程度およびコラーゲンなどの骨基質の特性により規定されている<sup>2,3)</sup>。現時点では、骨の質の問題は、生化学的骨代謝マーカーによる骨代謝回転の評価以外に臨床的には評価する手段がないとされている。以上のような定義上の変化については、日常診療でしばしば経験するようにBMDが低くないのに発生する骨折の問題や、治療によりBMDが著しく増加する薬剤と中程度にしか増加しない薬剤間で骨折リスクの抑制率が変わらないというエビデンス<sup>4)</sup>が得られることから改定に至ったと考えられる。

### 2 骨粗鬆症診療の変遷

このように骨粗鬆症の疾患概念が大きく変化してきたことに呼応して、骨粗鬆症診療の現場でも次々と新しい診療技術が取り入れられてきた。躯幹骨BMD測定が可能であるDXA法の導入により、より精密な診断基準が考案され<sup>5)</sup>、骨代謝マーカーの保険診療への導入により、骨の質の問題に立ち入ることができるようになった。さらに、各種

の骨吸収抑制薬の導入により、骨粗鬆症による骨折の予防がより効率的に行えるようになった<sup>6)</sup>。

今後わが国における骨粗鬆症診療は、骨粗鬆症の治療にとどまらず、理想的な骨量頂値の形成へのアプローチ、骨量減少の段階からの骨折または骨粗鬆症罹患リスクの評価を行うべきか否かの問題、骨粗鬆症におけるQOLの維持増進の対応策などが求められていくであろう。すなわち、骨粗鬆症の総合的診療体制の確立に向けての不断の努力が必要である。

### 3 骨代謝マーカーの測定意義に関する考え方の変遷

このような現状において、骨代謝マーカーの測定意義は当初考えられていたBMDに替わる指標としての意義から、骨の質を評価し<sup>7)</sup>、将来の骨折リスク評価を行いうる手段としての意義が強調されるようになった<sup>8~10)</sup>。また、最近導入された骨吸収抑制薬は骨代謝回転を強力に抑制するため、骨代謝マーカーの測定はこれらの薬剤効果の有効な評価手段となりつつある<sup>11,12)</sup>。

このように骨代謝マーカーの利用は、骨粗鬆症の日常診療において重要な位置を占めるようになってきたにもかかわらず、わが国での利用実績はまだ十分ではない<sup>13)</sup>。これは、骨代謝マーカー測定の実際にあたって、わが国に海外のような具体的な臨床指針<sup>14~16)</sup>が存在しないことが大きな理由になっているものと考えられた。そこで、日本骨粗鬆症学会では、2001年に初めて「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」を作成した。その後も骨代謝マーカーの新たな臨床での位置付け、新規骨粗鬆症治療薬や骨代謝マーカーの臨床応用などのより臨床の現場に即したものとして活用されることを目指し、ここに2004年度版のガイドラインを提案するに至った。

### 4 ガイドラインの変遷

これまでのガイドラインの策定作業過程を振り返ると、2001年度版<sup>17)</sup>から2002年度版<sup>18)</sup>までは、骨代謝マーカーとBMDの推移の関連が強く意識され、それが具体的な使用に反映されていた傾向があった。しかし、今回の改定によりこの点に関して大きな転換が計られている。すなわち、骨吸収マーカーと骨形成マーカーという用語から想像されたことは、異なった局面を有意に反映する2種類の骨代謝マーカーの比率の推移でBMDの推移が規定されているであろう、というものであった。しかし、このことは後述するように比較的若年者では証明できても、老年者や骨粗鬆症患者では証明できなかった。ここに至って、骨粗鬆症患者における骨代謝マーカーの臨床的意義そのものを再評価する必要性が意識されるようになった。つまり、結論的には骨粗鬆症診療におけるBMD測定と骨代謝マーカー測定は、おのおの骨強度に関して、異なった二つの側面を観察する手段であるということである。NIHのコンセンサス会議での声明<sup>1)</sup>にもあるように、これら二つの要因はそれぞれが独立した骨強度関連指標であり、少なくとも骨粗鬆症においては互いに関連しあう必然はない。逆にいえば、薬物治療によって

表1 骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカー（2004）

マーカー	略語	検体	測定法	骨粗鬆症で 算定される保険点数
骨吸収マーカー				
デオキシピリジノリン*	DPD	尿	ELISA	190点
型コラーゲン架橋N-テロペプチド*	NTX	尿	ELISA	180点
型コラーゲン架橋N-テロペプチド*	NTX	血清	ELISA	180点
型コラーゲン架橋C-テロペプチド*	CTX	尿	ELISA	190点
型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	血清	ELISA, ECLIA	
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ	TRACP	血清	酵素活性, ELISA など	
骨形成マーカー				
骨型アルカリフォスファターゼ*	BAP	血清	EIA, IRMA	190点
オステオカルシン	OC	血清	IRMA など	
型プロコラーゲン-N-プロペプチド	PINP	血清	RIA, ECLIA	
型プロコラーゲン-C-プロペプチド	PICP	血清	RIA	

\*：骨粗鬆症で保険適用の測定

RIA：radioimmunoassay（放射免疫測定法）

ELISA：enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）

EIA：enzyme immunoassay（酵素免疫測定法）

IRMA：immunoradiometric assay（免疫放射定量測定法）

ECLIA：electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定法）

BMDと骨代謝回転の変化が乖離する現象は骨粗鬆症の臨床像を特徴付けるものと考えられる。

## I. ガイドライン策定の基本方針

本ガイドラインは、以下の3点の基本方針により提案されたものである。

- ・骨粗鬆症において骨代謝マーカーのもつ意義について概念的な紹介を行う。
- ・骨粗鬆症に対し保険適用となった骨代謝マーカーと今後適用となることが期待されるマーカーについて参照値を具体的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。参考として海外データも分析する。

## II. 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（図1）。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。尿中ではDPDは遊離成分（約40%）、およびペプチド結合（約60%）として存在する。また、尿中のI型コラーゲン架橋テロ

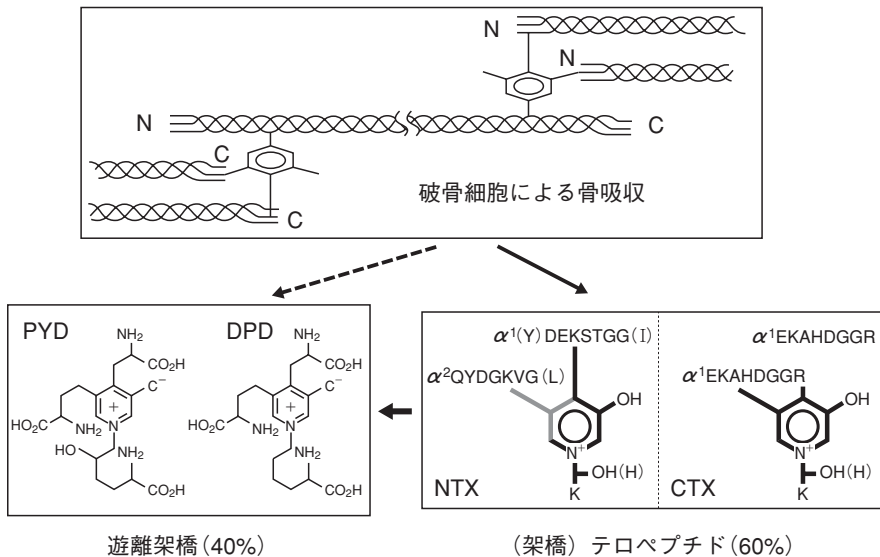


図1 I型コラーゲン架橋と骨吸収マーカー

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、I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) や I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) の測定キットが海外で発売された。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最良の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試験が行われ、多くの臨床成績が蓄積された。その結果、1999 年 12 月に、わが国で骨代謝マーカーとして初めて、骨粗鬆症を適用症として DPD と NTX の保険適用が承認された。これらの測定はおのおのオステオリンクス DPD<sup>TM</sup>、オステオマーク<sup>TM</sup> 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 がフレライザ クロスラプス<sup>TM</sup> という測定キットを用いた測定が保険適用となった。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 がオステオマーク NTx 血清<sup>TM</sup> のキット名で 2002 年に保険適用となった (図 2)。

骨形成マーカーは、骨芽細胞の分化の各段階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表し、ほとんどが血中の測定である (図 3)。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

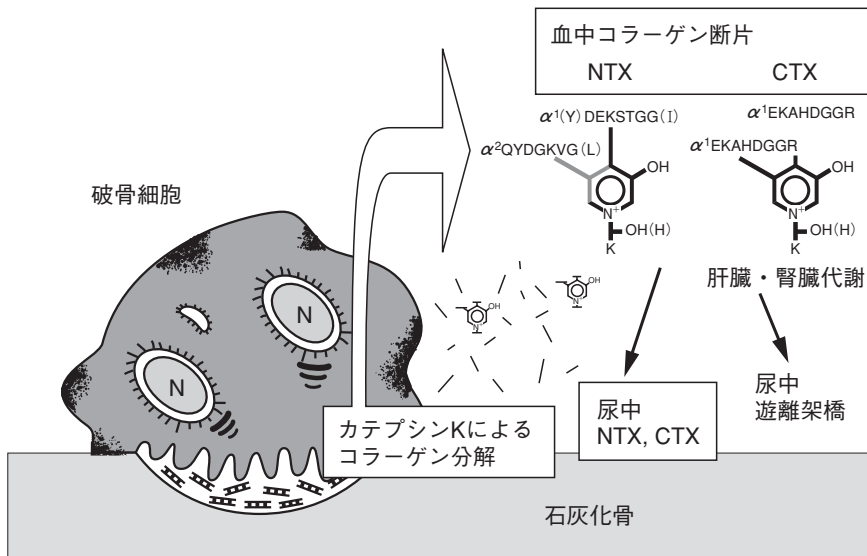


図2 骨吸収とI型コラーゲン架橋テロペプチドの体内動態

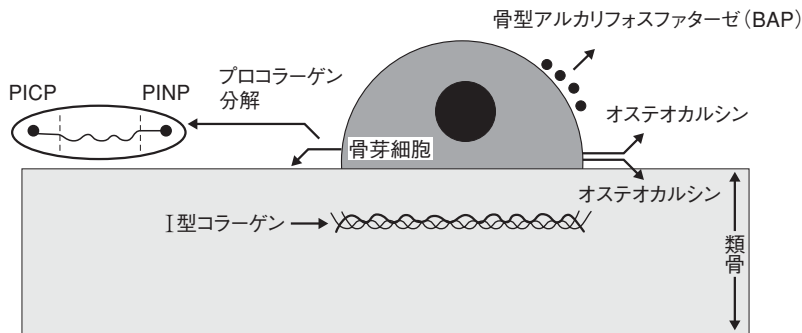


図3 骨形成マーカーと骨芽細胞

アイソザイムからなる。正常な肝機能をもった成人では、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、これらの骨吸収マーカーに先行して骨代謝の異常をきた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、オステオリクス BAP<sup>TM</sup>(酵素免疫測定法:EIA)、オスターゼ<sup>TM</sup>(免疫放射定量測定:IRMA)の二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。

このような各種骨代謝マーカーの骨粗鬆症診療で測定が可能となったが、骨代謝マーカー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の骨代謝状態の評価に

よる治療薬の選択と治療効果の判定であり、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ヵ月以内にそれぞれ1回にかぎり治療効果評価のための測定が認められている。また、骨吸収マーカー同士の測定を同時に行うことは認められていない。

血中マーカーのうち骨吸収マーカーである血清 CTX や骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP) についても将来の保険適用を目指した臨床的検討が始まっている。

付録 1 に、本学会が推奨する骨代謝マーカーの用語および略語を示した。

### III. 骨代謝マーカー測定による効果

骨粗鬆症に起因する骨折が有効に予防できるようになった現在、骨粗鬆症診療においては三つの評価が必要である。第一に行うべきは個々の患者が有する骨折リスクの評価であり、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。

骨折リスク評価においては、BMD、既存骨折の有無、骨代謝マーカーおよび年齢や転倒リスクの有無がその基準となる。薬剤選択においては、各種栄養障害の評価および骨代謝回転の程度の評価が重要な判断基準となる。また、特に、骨吸収抑制薬の治療効果評価には BMD の推移、骨代謝マーカーの推移および新規骨折の発生の有無や QOL の変動が重要な治療効果判定材料になる。このように骨粗鬆症診療の各段階において骨代謝マーカーは重要な判断根拠を与える。BMD測定もまた重要であるが、測定手段が限定され、方法も多様であることが最大の欠点であり、その点骨代謝マーカーはどのような施設であっても測定を検査センターに依頼すること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、早期に変化し、変化の程度も大きいという特徴をもち、治療初期の骨吸収マーカーの減少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<sup>19,20)</sup>。

すなわち、骨代謝マーカーの変化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 の増加で説明できるのはわずかであることが、最近明らかになってきており<sup>21)</sup>、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ツールとなりつつある。ただし、治療効果判定に関する骨代謝マーカーの意義は骨吸収抑制薬についてはおそらく成立するものの、その他の作用機序を有する薬剤に関しては十分評価されていない。

骨代謝マーカーの測定値は、BMD や既存骨折の有無とは独立した新規骨折の予測因子であるため、それらが高値を呈する患者においては、より骨折抑制効果の高い骨吸収抑制薬を使用する根拠を与える。骨代謝マーカーは、骨吸収抑制薬投与後、比較的大きな変化を示すため、この値の変化を患者に提示することにより治療コンプライアンスを高め、治療が有効である患者の治療からの脱落を回避できることも骨代謝マーカー使用

の利点となりうる<sup>22)</sup>。

#### IV. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用の実際

##### 1 検体の採取と取り扱い

個々の対象において骨代謝マーカーの測定値には、日内変動があることが知られている。したがって、早朝空腹時に採尿・採血を行うことが薦められる。しかしながら、尿中のDPD、NTX、CTXの測定や、血清の測定では食事の影響のある血清CTXを除きNTX、PINP、BAPの測定値については食事摂取で影響を受けないため、空腹で検体を採取する必要はない。尿中DPD、NTX、CTXの測定は、早朝第一または第二尿を用い、クレアチニンで補正した値を用いる。

薬物治療を目的に骨代謝の評価のため骨代謝マーカーを初めて測定する際には、骨・カルシウム代謝に影響のある薬物は、少なくとも1ヵ月前にはあらかじめ中止しておかなければならない(ビスフォスフォネートでは6ヵ月以上のwash outが必要である)。なお、すでに薬物治療中の患者で新たな治療薬を選択する可能性のある場合は現状の治療を継続したままで骨代謝の評価を行う。

同一患者で繰り返し測定する場合は、同じ時刻に検体を採取するなど、前回と同じ条件で取り扱わなければならない。

##### 2 基準値と異常値<sup>18,23)</sup>

骨粗鬆症では、その病態を反映して骨代謝マーカーで評価した骨形成の程度と骨吸収の程度が一致しない場合がある。多くの場合が骨吸収の程度が骨形成の程度より優位となる。したがって、診断が確定された患者においては介入前に骨粗鬆症の骨形成マーカーと骨吸収マーカーの両者を同時に測定することが望ましい<sup>24)</sup>。

骨代謝マーカーの基準値は、健常閉経前女性で確立された平均 $\pm$ 1.96標準偏差(SD)の範囲とする(表2)。骨代謝マーカーの高値すなわち、性や閉経の有無での層別の基準値を超える値を呈する場合は、転移性骨腫瘍や他の代謝性骨疾患、カルシウム代謝異常の存在の可能性もあるため、それらの検索が必要である(表3)。

また、3ヵ月以内に発生した新鮮骨折が存在する場合は局所の骨代謝の亢進を反映して骨代謝マーカーが異常値を示すことがあり注意すべきである<sup>25)</sup>。

##### 3 骨代謝マーカーを用いた骨量低下と骨折のリスクの評価

骨代謝マーカーの高値に反映される全身の骨代謝回転の亢進は、骨量や他の骨粗鬆症の危険因子とは独立した将来の骨量低下と関連する。骨形成マーカーの基準値上限以上の値、骨吸収マーカーの健常閉経前女性の平均値+1.0SD以上の値は、骨量低下のリスクが大きいことを示している(付録3を参照)。ただし、骨量がすでに低下している骨粗鬆症患者では、骨代謝マーカーを用いて将来の骨量の推移を予測することは証明できていない。

表2 骨代謝マーカーの基準値

骨吸収マーカー	DPD <sup>18)</sup>	2.8 ~ 7.6 nmol/mmol・Cr	(30 ~ 44歳,女性)
	NTX(尿) <sup>9)</sup>	9.3 ~ 54.3 nmolBCE/mmol・Cr	(30 ~ 44歳,女性)
	NTX(血清) <sup>23)</sup>	7.5 ~ 16.5 nmolBCE/L	(40 ~ 44歳,女性)
	CTX(尿) <sup>*</sup>	40.3 ~ 301.4 µg/mmol・Cr	(30 ~ 44歳,女性)
骨形成マーカー	BAP <sup>**18)</sup>	7.9 ~ 29.0 U/L	(30 ~ 44歳,女性)
	PINP <sup>23)</sup>	15.4 ~ 59.9 ng/mL	(40 ~ 44歳,女性)

骨代謝マーカーの基準値は、健常閉経前女性で確立された平均 ± 1.96標準偏差の範囲とする。

( )内は、データ収集された年齢の範囲を示す。

基準値には施設間差があることに注意する。

BCE: bone collagen equivalent(骨コラーゲン相当量)

\*: 論文投稿準備中, \*\*: EIAキットを用いた測定

表3 転移性骨腫瘍などの骨疾患や骨・カルシウム代謝異常を検索すべき骨代謝マーカーの測定値

		男性	閉経前女性	閉経後女性	単位
骨吸収マーカー	DPD <sup>18)</sup>	5.6 <	7.6 <	13.1 <	nmol/mmol・Cr
	NTX(尿) <sup>9)</sup>	66.2 <	54.3 <	89.0 <	nmolBCE/mmol・Cr
	NTX(血清) <sup>23)</sup>	17.7 <	16.5 <	24.0 <	nmolBCE/L
	CTX(尿) <sup>*</sup>	346.1 <	301.4 <	564.8 <	µg/mmol・Cr
骨形成マーカー	BAP <sup>**18)</sup>	44.0 <	29.0 <	75.7 <	U/L
	PINP <sup>23)</sup>	78 <	59.9 <	106.5	ng/mL

上記の骨代謝マーカーの測定値(平均 + 1.96標準偏差)以上の高値は、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る。

カットオフ値には施設間差があることに注意する。

BCE: bone collagen equivalent(骨コラーゲン相当量)

\*: 論文投稿準備中, \*\*: EIAキットを用いた測定

また、骨代謝マーカーの高値は、前向き疫学調査で骨粗鬆症に関連した骨折(脊椎骨折や大腿骨頸部骨折)のリスクの増加と関連していることが報告されている。骨吸収マーカーで健常閉経前女性の平均値 + 1.96SD, すなわち基準値の上限以上の値を示すものは、将来の骨折のリスクが高いと考えられる(表4)。

#### 4 骨代謝マーカーを用いた薬剤の選択(図4)

骨代謝マーカー、特に骨吸収マーカーであるDPD, NTX, CTX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の薬剤選択については、ビスフォスフォネート、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)であるラロキシフェン、エストロゲン、活性型ビタミンD<sub>3</sub>など骨吸収抑制作用を有する薬剤が推奨される。しかしながら、薬剤選択については、骨代謝マーカーの測定値と、患者背景、症状・合併症の有無、薬剤の禁忌、過去の治療歴などを総合して判断し選択すべきである。



表4 骨折(脊椎)のリスクが高いと予測される骨代謝(吸収)マーカーのカットオフ値

DPD(尿) <sup>18)</sup>	7.6	nmol/mmol・Cr
NTX(尿) <sup>18)</sup>	54.3	nmolBCE/mmol・Cr
NTX(血清) <sup>23)</sup>	16.5	nmolBCE/L
CTX(尿) <sup>*</sup>	301.4	μg/mmol・Cr

骨折リスクが高いと予測されるカットオフ値は、健康閉経前女性での平均+1.96標準偏差とする。

基準値には施設間差があることに注意する。

BCE: bone collagen equivalent(骨コラーゲン相当量)

\*: 論文投稿準備中

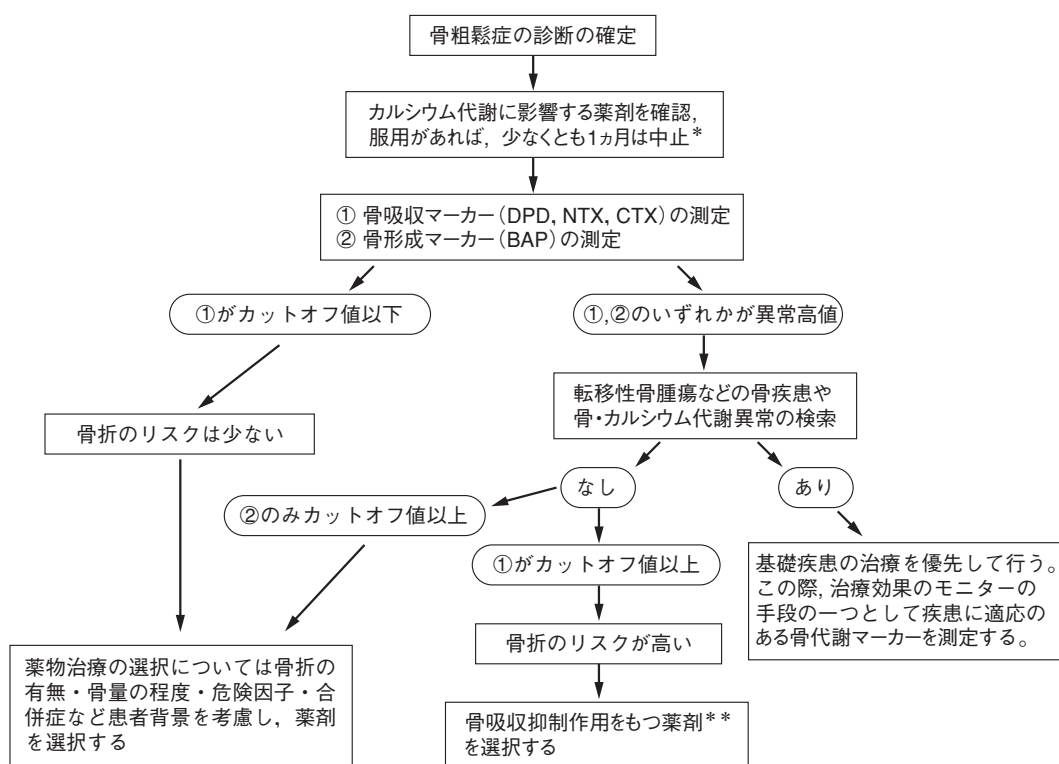


図4 骨粗鬆症の診断および治療薬剤の選択時における骨代謝マーカーの測定

\*: ビスフォスフォネートでは6ヵ月以上の中止期間が必要

\*\* : ビスフォスフォネート, SERM(ラロシキフェン), エストロゲン, カルシトニン, イブリフラボンが骨吸収抑制作用をもつことが知られている。

## 5 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の効果判定

### 1) 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

骨代謝マーカーの基礎値のみでは薬物療法の効果の予測は困難であり、基礎値からの変化により効果のモニタリングを行う。薬物療法により、骨代謝マーカーの基礎値から

表5 骨粗鬆症で保険適用の骨代謝マーカーの最小有意変化 (minimum significant change: MSC)

マーカー	測定方法	単位	MSC
血清 BAP	EIA	U/L	23.1
尿 DPD	ELISA	nmol/mmol・Cr	29.6
尿 CTX	ELISA	μg/mmol・Cr	51.1
尿 NTX	ELISA	nmolBCE/mmol・Cr	35.0
血清 NTX	ELISA	nmolBCE/L	14.2

MSCは閉経後骨粗鬆症患者の早朝の日差変動の2倍を示す(%)。  
 MSCの信頼性は、8%以下の危険率に相当する。  
 変動値には施設間差があることに注意する。

表6 骨粗鬆症の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に考えられる原因

1. さまざまな変動, 検体採取に関連した原因
  - ・治療開始時と開始後での測定時刻が異なっていた
  - ・長期にわたる測定誤差(季節変動, 患者の状態の変化など)
  - ・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
  - ・食事とのタイミング(ビスフォスフォネート)
  - ・服薬に対する不良なコンプライアンス
3. 治療薬自体が骨代謝を変化させにくい
4. 続発性骨粗鬆症を惹起する他の疾患の合併

の有意な変化が認められた時にのみ, 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。個々の患者におけるビスフォスフォネート, SERM, ホルモン(エストロゲン)補充療法の効果は, DPD, NTX, CTX, BAP, PINPいずれでも判定可能である<sup>26,27)</sup>。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困難である。なお, アレンドロネートなどのアミノ基を含有するビスフォスフォ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<sup>11,28)</sup>。

治療薬の効果判定は, 最小有意変化(minimum significant change: MSC)を超える変化を示すかどうかで判定すべきである。MSCは, 閉経後女性における早朝の日差変動の2倍を示す(表5)。さらに, 付録2には参考として, わが国で実施されたいくつかの研究で得られた骨代謝マーカーのMSCを示す。

検体採取時刻を同じにするなどの条件を変えずに測定を行ったにもかかわらず, 薬物治療により骨代謝マーカーの有意な変化が認められない場合には, 服薬状況をまず確認すべきである。また, 続発性骨粗鬆症を惹起する他の疾患が合併している可能性にも留意したい(表6)。ビスフォスフォネートでは, 服薬と食事の間隔を吸収に問題がないように十分な時間をあけているかを確認することも必要である。服薬状況に問題がなければ, 薬剤に対する反応が悪いと判断し, 用量の増加や薬剤の変更を検討する根拠となる。DPD, NTX, CTX, BAP, PINPの有意な変化が得られにくい治療薬については, 他の種類の骨代謝マーカー測定を実施することが検討されるべきである(ビタミンK<sub>2</sub>では, 非カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)が減少することが知られている)。

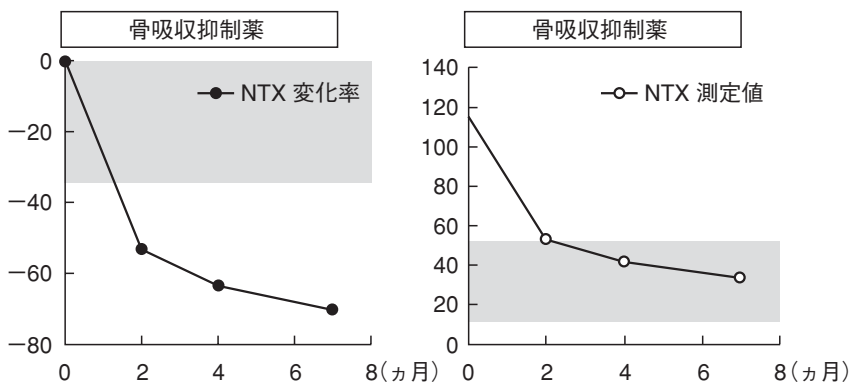


図5 骨粗鬆症患者に対する骨吸収抑制薬による尿中NTXの変化の表示  
 左:基礎値からの変化率(%),斜線部は最小有意変化(MSC)を示す。  
 右:NTXの絶対値(nmolBCE/mmol・Cr),斜線部は閉経前女性の基準値を示す。

## 2)効果判定における適切な骨代謝マーカの測定時期

骨吸収マーカであるDPD, NTX, CTXは,治療開始時と治療開始後から3~6ヵ月の間隔をあけて2回目の測定を実施し,変化率を算出する。骨形成マーカであるBAP, PINPの変化はやや遅れるため,治療開始時と治療開始後から6ヵ月の間隔をあけて2回目の測定を実施し,変化率を算出するとよい。保険では認められていないが骨吸収マーカの変動幅が大きい場合には治療開始前に2回以上測定し,平均値をベースラインとするのもよい。また,保険では認められていないが変化が不明確な場合は,3ヵ月後に再測定を実施し,確認することも必要であろう。

## 3)測定結果の表示について<sup>29)</sup>

骨代謝マーカの測定結果は2通りの方法で図示すると変化の解釈が容易となる。治療に反応した骨代謝マーカのレベルの変化率を計算し,基礎値からの変化としてプロットする。グラフには最小有意変化(MSC)を示す閾値も含めるとよい。また,同時に骨代謝マーカの測定の絶対値を閉経前女性から得られた基準値と一緒に図示するのもよい。このようにデータを図示すれば患者への説明がしやすいであろう。図5には,骨吸収抑制薬治療で尿中NTXを測定した際の治療効果判定のための結果を表示した例を示す。

## V. 今後の課題

本ガイドラインにおいては,現時点での保険適用となっている血清BAP,尿中DPD,血清と尿中NTX,尿中CTXだけでなく,将来保険承認されると予想される新しい骨代謝マーカのデータについても可能な限り提示した。効果判定が検討された薬物治療については,わが国で承認されている薬剤に限っている。また,本ガイドラインの提案については,検討された成績から原発性骨粗鬆症とくに閉経後骨粗鬆症を想定したもの

である。したがって、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。

また、ガイドラインの提案に至るまでの課題の検討において、骨代謝マーカの測定は限られた臨床検査センターで実施されたものである。しかしながら、臨床における骨代謝マーカの測定は、複数の臨床検査センターにおいて実施されるため、測定値の測定施設間での差・変動は少なからず認められており注意すべきである<sup>29,30)</sup>。初期に承認された骨吸収マーカについては試薬メーカーが自主的にコントロール調査を行い、施設間差を縮小する努力が継続されており、改善の方向に向かっている現状にある。さらに、骨形成マーカと骨吸収マーカをどのように差別化し有効に使い分けるか、効果判定のみならず骨代謝マーカの至適レベルの設定や男性や続発性骨粗鬆症に対するの応用なども将来的に解決すべきである。

この骨代謝マーカの適正使用ガイドラインは、あくまで保険適用の内容を逸脱しないよう配慮し提案されたものである。しかしながら、骨代謝マーカのより適正な使用を実現するためには、治療後の有効なモニタリングのために、それぞれの状況に応じた測定が必要であると認識されてきた。さらに、骨吸収抑制薬、特にアミノ基を含有するビスフォスフォネートでしばしば観察される過度の骨代謝の抑制が問題になっており、骨代謝マーカからみた骨代謝回転の目標値(絶対値の至適レベル)を閉経前女性の基準値の生理的な範囲内に維持することが骨強度を存続させるために重要であるという考えもある<sup>2,7)</sup>。この点に関してわが国でも臨床成績を積み重ねて検討されるべきであろう。

#### 委員会組織

西沢良記(委員長)	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学
中村利孝(副委員長)	産業医科大学整形外科
市村正一(委員)	杏林大学医学部整形外科
太田博明(委員)	東京女子医科大学産婦人科
串田一博(委員)	浜松医科大学整形外科
五來逸雄(委員)	国際医療福祉大学附属熱海病院産婦人科
白木正孝(委員)	成人病診療研究所
茶木 修(委員)	横浜市立大学医学部産婦人科
福永仁夫(委員)	川崎医科大学放射線医学(核医学)
細井孝之(委員)	東京都老人医療センター内分泌科
三木隆己(委員)	大阪市立大学大学院医学研究科老年内科学
中塚喜義(学術協力者)	日本イーライリリー株式会社リリーリサーチラボラトリーズ ジャパン
三浦雅一(学術協力者)	株式会社三菱化学ピーシーエル総合企画室

## 参考文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 2) Weinstein RS. True strength. J Bone Miner Res 2000;15:621-5.
- 3) Chesnut III CH, Rosen CJ for the Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. J Bone Miner Res 2001;16:2163-72.
- 4) Marcus R, Wong M, Heath III H, et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocrine Rev 2002;23:16-37.
- 5) Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. J Bone Miner Metab 2001;19:331-7.
- 6) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement of spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002;112:282-9.
- 7) Heaney RP. Is the paradigm shifting? Bone 2003;33:457-65.
- 8) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women; EPIDOS prospective study. J Bone Mineral Res 1996;11:1531-8.
- 9) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000;15:1526-36.
- 10) Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures; a prospective study. Osteoporos Int 2000;11:76-82.
- 11) Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M for the Alendronate Phase Osteoporosis Research Group. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. Osteoporos Int 1999;10:183-92.
- 12) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. Osteoporos Int 2003;14:793-800.
- 13) 西沢良記. 骨粗鬆症の診断と治療に関する調査. Osteoporosis Jpn 2003;11:631-43.
- 14) Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel. J Clin Densitom 1999;2:323-42.
- 15) Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. A position paper on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int 2000;10 (Suppl.6):S2-7.
- 16) Looker A, Bauer DC, Chesnut C III et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status, future directions. Osteoporos Int 2000;11:467-80.
- 17) 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(2001年度版). Osteoporosis Jpn 2001;9:255-71.
- 18) 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(2002年度版). Osteoporosis Jpn 2002;10:251-61.
- 19) Bjarnason NH, Sarker S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2001;12:922-30.
- 20) Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res 2003;18:1051-6.
- 21) Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. Bone (in press), 2004.
- 22) Delmas PD, Vrijens B, Roux C, et al. A reinforcement message based on bone turnover marker response influences long-term persistence with risedronate in osteoporosis: IMPACT study. J Bone Miner Res 2003;18(Suppl 2):S374.
- 23) 吉村典子, 中塚喜義, 斉藤真一ほか. 一般住民における血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) および血清 I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PINP) の性・年齢別基準値設定の試み. Osteoporosis Jpn 2002;10:539-44.
- 24) 斉藤真一, 中塚喜義, 正木秀樹ほか. 閉経後骨粗鬆症において骨量減少リスクからみた各種骨

- 代謝マーカーのカットオフ値による判定は一致するか？ Osteoporosis Jpn 2003;11:201-4.
- 25) 中塚喜義, 西沢良記. 重症骨粗鬆症への対応 - 骨代謝マーカーから - . Clinical Calcium 2001;11:1572-6.
  - 26) 中塚喜義, 三浦雅一, 三木隆己ほか. 血中骨代謝マーカーの選択と治療効果判定能 - 閉経後骨粗鬆症におけるホルモン補充療法への臨床応用 - . 日本骨代謝学会雑誌 2001;19:63.
  - 27) 三木隆己, 中塚喜義, 中弘志他. 閉経後骨粗鬆症における血清 I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (PINP) の測定 生化学的骨代謝マーカーのエチドロネート周期的間歇治療における効果判定能血清 I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PINP) 測定の利点 . Osteoporosis Jpn 2004;12:219-24.
  - 28) Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. J Bone Miner Res 1998;13:1431-8.
  - 29) Eastell R, Brainbridge PR. Bone turnover markers: their place in the investigation of osteoporosis. In: Osteoporosis: Pathophysiology and clinical management (eds by Orwoll ES, Bliziotes M). Humana Press Totowa, NJ, 2003. pp185-197.
  - 30) 中塚喜義, 河面健, 正木秀樹他. 生化学的骨代謝マーカー測定値の施設間差・変動 (第1報). ホルモンと臨床 2002;50:419-25.
  - 31) 市村正一. 骨代謝マーカー測定値の施設間差・変動の現状. Osteoporosis Jpn 2004;12:214-8.

付録1 骨代謝マーカーの用語と略語

骨形成マーカー	略語	コメント
オステオカルシン	OC	
低カルボキシル化オステオカルシンまたは 非カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	
アルカリフォスファターゼ	ALP	
骨型アルカリフォスファターゼ	BAP	
I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	PINP	Iはワンと呼ぶ
I型プロコラーゲン-C-プロペプチド	PICP	Iはワンと呼ぶ
骨吸収マーカー	略語	コメント
ヒドロキシプロリン	Hyp	yおよびpは小文字とする
ピリジノリン	PYD	
デオキシピリジノリン	DPD	
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	Xは大文字とする
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	Xは大文字とする
I型コラーゲン-C-テロペプチド	ICTP	Iはワンと呼ぶ
酸フォスファターゼ	ACP	
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ	TRACP	Cは大文字とする

解説

わが国で使用されている代表的な骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーの用語と略語を示す。用語と略語は、可能なかぎり、国際骨粗鬆症財団( IOF )科学諮問委員会に準拠した用語および略語とし、国際的な文献等でも幅広く利用できるように標準化し、わが国において臨床検査の慣用語句として幅広く利用されているものについては日常検査に即した用語と略語になるように統一した。

1)オステオカルシン

骨芽細胞の終末分化マーカーであるオステオカルシンは合成後にビタミン K に依存して 17, 21, 24 位の 3カ所のグルタミン酸が カルボキシル化を受け、カルボキシルグルタミン酸( Gla )へと変換される。このため、わが国では通常 BGP( bone gla protein )とも呼ばれている。最近、オステオカルシンの intact 分子および N-中間体の大きなフラグメントの両方を測定する分析法も報告されており、これらの測定も含めて略語として IOF は BGP ではなく OC を推奨している。そのためオステオカルシンの略語としては OC を用いること。

一方、Gla 残基を含まない非 Gla 化オステオカルシンは undercarboxylated osteocalcin を低カルボキシル化オステオカルシン、uncarboxylated osteocalcin を非カルボキシル化オステオカルシンと呼び、CSA-IOF に準拠し略語として ucOC を用いること。

2)アルカリフォスファターゼ

アルカリフォスファターゼ( ALP )は、肝臓、骨、胎盤、小腸、その他の臓器などの

アイソフォームからなる。骨に特異的な ALP アイソザイム(骨型 ALP)は、CSA-IOFでは略語として骨(型)ALPを用いているが、わが国では臨床検査で慣用的に用いられている BAP を使用すること。

### 3) I型プロコラーゲンプロペチド

I(ギリシャ文字のI(イチ)を示す)型プロコラーゲンプロペチドは、アミノ(N-)およびカルボキシル(C-)末端ペプチドを形成するI型コラーゲンから由来する。I型プロコラーゲンのアミノおよびカルボキシル末端プロペチドは、前者はI型プロコラーゲン-N-プロペチド、略語はPINP(ピーワンエヌピーと慣用的には呼ぶ)、後者はI型プロコラーゲン-C-プロペチド、略語はPICP(ピーワンシーピーと慣用的には呼ぶ)とした。

### 4)骨コラーゲン分解生成物

成熟コラーゲンの総アミノ酸の12~14%を構成するヒドロキシプロリンは略語にHyp、ヒドロキシピリジニウム架橋であるピリジノリンは略語にPYD、デオキシピリジノリンは略語にDPDを用いることとした。

架橋部位を含むコラーゲンテロペプチドおよびピリジニウム架橋は、現在骨吸収のマーカーと考えられている。I型コラーゲンNおよびC末端架橋は、前者はI型コラーゲン架橋N-テロペチド(略語としてNTX(NTX-I)とも略語として用いられることがあるが、骨に関してIは削除する)、後者はI型コラーゲン架橋C-テロペチド(略語としてCTX(CTX-I)とも略語として用いられることがあるが、骨に関してはIは削除する。また記載がなければ異性体を示す)として用いることとした。

マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)により生じるI型コラーゲンC末端架橋テロペプチドであるI型コラーゲン-C-テロペチドはCSA-IOFでは略語としてCTX-MMPを推奨しているが、すでに慣用的に広く使用されているICTR(ワンシーテーピーと慣用的には呼ぶ)を用いること。

### 5)酸フォスファターゼ

酸フォスファターゼは略語としてACP、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼは略語としてTRACPを用いる。ただし、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼには5a型(血小板と他の臓器)と5b型(破骨細胞)の二つのアイソフォームがあるため、破骨細胞特有の5b型は略語としてTRACP-5bを用いる。



付録2 わが国における骨代謝マーカの最小有意変化(MSC)の報告

マーカー	分類	検体	測定方法	単位	細井 <sup>1)</sup>	細井 <sup>2)</sup>	五来 <sup>3)</sup>	中塚 <sup>4)</sup>	三木 <sup>5)</sup>	茶木 <sup>6)</sup>
BAP	骨形成マーカー	血清	EIA	U/L	/	/	/	16.9	23.1	/
OC	骨形成マーカー	血清	IRMA	ng/mL	/	/	/	28.4	/	/
PINP	骨形成マーカー	血清	RIA	ng/mL	/	/	/	21.2	/	/
PICP	骨形成マーカー	血清	RIA	ng/mL	/	/	/	23.6	/	/
free DPD	骨吸収マーカー	尿	ELISA	nmol/mmol・Cr	22.5	45.7	61.2	27.3	29.6	/
total DPD	骨吸収マーカー	尿	ELISA	nmol/mmol・Cr	/	/	/	21.4	/	/
CTX	骨吸収マーカー	尿	ELISA	μg/mmol・Cr	/	66.4	/	28.9	51.1	/
NTX	骨吸収マーカー	尿	ELISA	nmolBCE/mmol・Cr	24.7	45.0	58.2	43.4	35.0	/
NTX	骨吸収マーカー	血清	ELISA	nMBCE/L	/	/	/	/	14.2	18.6

単位 (%)

- 1) 細井孝之. 骨代謝マーカの生物学的変動と有意変化. Osteoporosis Jpn 2001;9:283-7.  
コメント: 健康閉経後女性ボランティア(55~60歳)12名で, 0週, 2週, 4週の早朝に採尿した。サンプルはプールして測定した。
- 2) コメント: 1)と同じ検体を再測定したもの。サンプル採取時の都度測定を想定して再検討した。
- 3) 五来逸夫, 細井孝之. 骨代謝マーカの長期での有意変化について. Osteoporosis Jpn 2003;11:398-403.  
コメント: ホルモン補充療法中の閉経後女性ボランティア(58.2±9.5歳)46名。0ヵ月, 3ヵ月, 6ヵ月, 12ヵ月, 18ヵ月, 24ヵ月の来院時に採尿し, 都度測定を行った。
- 4) 中塚喜義, 三木隆己, 三浦雅一. 閉経後女性における骨代謝マーカの生物学的変動と最小有意変化の検討. Osteoporosis Jpn 2004;12:209-13.  
コメント: 健康閉経後女性(47~58歳)13名で, 30日間のうち任意の8日で午前9時に空腹で採尿, 採尿を行った。サンプルはプールして測定した。
- 5) 三木隆己, 中弘志, 今井弘子ほか. 骨代謝マーカによるアレンドロネートの治療モニタリングの程度評価可能か. Osteoporosis Jpn 2004;12:219-24.  
コメント: 閉経後骨粗鬆症(平均年齢65.1歳)23名。無治療期間の0ヵ月, 3ヵ月の早朝来院時に採尿した。BAP, free DPD, 尿NTXは随時測定し, CTX, 血清NTXはサンプルはプールして測定した。
- 6) 茶木修. NTX基準値作成のこころみ. Osteoporosis Jpn 2004;12(4):掲載予定.  
コメント: 血清NTX基準値の対象者は, 30~44歳, 健康婦人, 骨代謝に影響する疾患の既往, 合併はなく, 妊娠, 授乳婦も含まない。全例正常月経周期を有し, 午前8時~12時まで採尿, 凍結保存の後測定, 対数変換し, 平均値±2.81SDをはずれる症例は除外し, 最終的に除外例のなくなった87名で平均値, 標準値差, MSC, LSCを算出した。MSC, LSCの算出には閉経後健康女性8名の検体を用いて算出している。

付録3 骨代謝マーカのカットオフ値

		平均 + 1.0SD	平均 + 1.96SD	単位
骨吸収マーカー	DPD *	5.9	7.6	nmol/mmol・Cr
	NTX(尿) *	35.3	54.3	nmolBCE/mmol・Cr
	NTX(血清) **	13.6	16.5	nmolBCE/L
	CTX(尿) *	184.1	301.4	Mg/mmol・Cr
骨形成マーカー	BAP *	21.1	29.0	U/L
	PINP **	43.0	59.9	ng/mL

\*: 健康閉経前女性(30~44歳), \*\*: 健康閉経前女性(40~44歳)