

医学検査のあゆみ-13

骨粗鬆症検査

大阪市立大学大学院医学研究科 老年内科学 三 木 隆 己：山 川 義 宏
(老年内科・神経内科) Takami MIKI Yoshihiro YAMAKAWA



骨粗鬆症に関する検査には、骨粗鬆症かどうかの診断のための検査、二次性骨粗鬆症かどうかの鑑別のための検査、さらには骨代謝を評価する検査がある。骨粗鬆症診断の検査には脊椎レントゲン検査と骨密度測定がある。治療効果の評価のためには腰椎骨密度の測定をする必要がある。ただし、診断は末梢骨の骨密度測定でも可能である。鑑別のためには血清カルシウム、リン、アルブミン、ALPを測定し、補正カルシウム値を含むこれらの検査に異常値がある場合、あるいは男性骨粗鬆症の場合には積極的精査が勧められる。骨粗鬆症の病態検査には、骨コラーゲン代謝物の測定のみならず、骨芽細胞や破骨細胞活性にもとづいた骨代謝マーカーの測定がある。骨代謝マーカーの検査結果は、骨粗鬆症の診断や鑑別には役立たないが、骨粗鬆症病態の評価により、治療開始の決定や治療効果判断に役立つ。非グラ化オステオカルシンは骨のビタミンK欠乏の評価に役立つとされている。また、新規に健康保険で認められた酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ5b分画は破骨細胞活性の評価に役立つことが期待されている。



高齢化社会を迎え、骨粗鬆症骨折患者は増加している。骨折防止に有効な薬剤数が増えたが、病識に乏しいことや治療効果が明らかでないため治療を中断する患者の割合が多い。検査により骨折危険性の

程度を示し、病識を与えることが重要である。また、治療効果を示すことも重要である。医療費の自己負担増加とともに、検査や治療内容に対する患者の目も厳しくなってきた。いかに有効に検査をし、その結果を活用するかが重要になってきた。

骨粗鬆症に関する検査方法については、さまざまな雑誌で出版されている。ここでは、骨粗鬆症を疑った患者に、どのような検査をするかについて、臨床的立場から記載する。

I. 骨粗鬆症検査の目的と手順 (図1)

①骨粗鬆症の有無および程度を評価するために脊椎レントゲン検査と骨密度を検査する。②骨粗鬆症

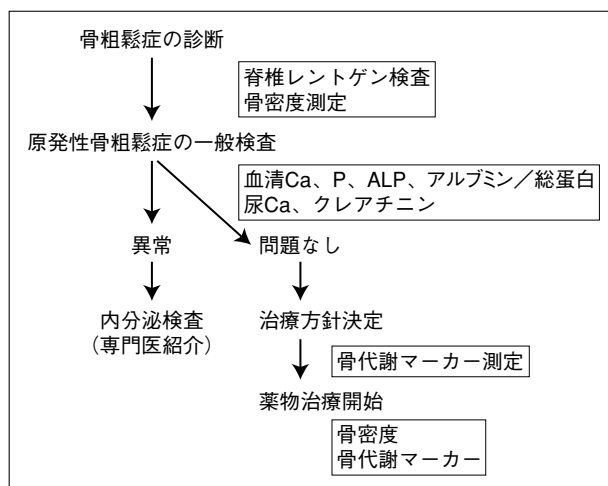


図1 骨粗鬆症検査の目的と検査

診断にはレントゲン検査と骨密度検査、鑑別診断にはカルシウム、リン、治療方針決定には骨代謝マーカー、コンプライアンス向上のためには、骨密度及び骨代謝マーカー検査が必要である。

と診断された場合は、原発性骨粗鬆症か、続発性骨粗鬆症かの鑑別のため、血清カルシウム、リン、総ALP、アルブミン、尿カルシウムおよびクレアチニンを検査する。異常であれば二次性骨粗鬆症の可能性を考え、専門医への紹介も考慮する。③治療をするかどうか、あるいはどの薬剤を投与するかの決定には、骨折危険因子の数のみならず、骨代謝マーカーの検査結果も参考となる。④治療を開始した場合、治療の脱落を防止するために骨密度測定や骨代謝マーカーを検査し、治療の有効性を明らかにする。⑤治療開始後は副作用の有無のみならず、過剰投与の可能性を考え、定期的に検査をする。

II. 診断のための検査

骨粗鬆症の診断には、脊椎のレントゲン検査と骨密度測定が必要である。脊椎骨折が存在すれば、骨密度診断の基準値が、若年者平均の80%未満に変わるため¹⁾、レントゲン検査による脊椎骨折の有無を検査する必要がある。脊椎レントゲン検査により骨折の有無を明らかにできるのみならず、腰椎骨密度検査にて評価可能な腰椎であるかどうかにも明らかにできる。

1) レントゲン検査：既存骨折の存在は骨密度の低値と同様に骨折のリスクとなる。そのために、正面および側面の脊椎レントゲン検査を実施する。側面像のみでも脊椎骨折判断は不可能ではない。椎体の前後比が75%、あるいは椎体の高さが上位あるいは下位椎体の高さの80%未満であれば骨折があると判断する。最近では目視により半定量的に評価し²⁾、判定が困難な場合には計測し、骨折の有無を評価する傾向にある。

骨粗鬆症の診断基準には、脊椎レントゲン検査による椎体の骨粗鬆化の有無でも診断できている¹⁾が、撮影条件やフィルムの現像条件により、判断が困難な場合もある。また、どの程度悪いかを数字で示すことができず、患者の病気に対する理解を得にくい。さらに、治療効果判定ができないことや国際的にはレントゲン検査のみによる骨粗鬆症の診断は認められていないこともあり、客観的に評価可能な骨密度検査に重点が置かれている。

2) 骨密度検査：さまざまな骨密度測定機器が骨粗鬆症診療で利用されている(表1)³⁾。腰椎のみならず末梢骨の骨密度検査でも、若年者平均値をもとに診断は可能である。一般の診断では、中手骨のレントゲン写真による Microdensitometry (MD) 法、Radioabsorptiometry (RA) 法、あるいは橈骨や踵骨の骨密度測定が広く利用されている。若年者平均の70%未満であれば骨粗鬆症と診断し、80%以上あれば問題なしと判断する。ただし70～80%の患者で、脊椎骨折があれば骨粗鬆症と診断する¹⁾。

骨粗鬆症の診断には、骨折に関係の深い骨強度を評価することが理想である。しかし、骨組織を採取する必要がある、また、検査によっては放射線被曝量が多くなる(表1)などの問題があり、骨密度や骨代謝マーカーを代用指標として利用している。すでに骨代謝が骨密度と独立した骨折危険因子であることは明らかにされている。海外では骨密度測定装置が普及していないことも考慮し、骨密度以外の骨折危険因子の評価をもとに、骨粗鬆症の診断をする試みもある⁴⁾。

原発性骨粗鬆症では海綿骨の骨密度が早期から減少するので、早期診断のために腰椎骨密度測定が勧められる。治療効果を判定しやすい部位でもある。ただし、大がかりな機器が必要であり、腰椎に変形

表1 骨量測定法の種類と精度、被曝線量³⁾

方法	測定部位	精度	被曝線量
二重X線吸収法	腰椎、大腿骨、橈骨、踵骨	1-3%	1-5 mrem
一重X線吸収法	橈骨、踵骨	1-3%	1 mrem
RA法 (MD法)	第二中手骨	1-2%	5 mrem
QCT	腰椎	2-4%	50 mrem
PQCT	橈骨	2-4%	5 mrem
QUS	踵骨 (頸骨、指骨)	3-4%	—

RA : Radioabsorptiometry

MD : Microdensitometry

QCT : Quantitative Computer Tomography

PQCT : Periperal Quantitative Computer Tomography

QUS : Quantitative Ultrasound

のないことが必須である。腰椎変形の有無が不明な場合、65歳以上の患者には原則として大腿頸部骨密度も検査することが勧められている⁵⁾。

最近急速に普及している超音波測定装置については、どの程度の減少が骨折の危険性を高めるのかについて十分な情報がないため、診断基準に採用されていない。しかし、骨粗鬆症に対する病識確保、あるいは骨粗鬆症のスクリーニングとしては重要であり、基準値も明らかにされている⁶⁾。現在骨粗鬆症の診断基準への導入についての検討中である。

Ⅲ. 鑑別診断のための検査

骨密度および、レントゲン検査により、骨粗鬆症と診断されても、その原因が内分泌異常などによる二次的な骨粗鬆症であるかどうかについて、鑑別が必要である。最小限必要な検査としては血清カルシウム、リン、ALPである。ALPについては、閉経後骨粗鬆症でも基準上限の1.5倍程度までの上昇を認めることが多いが、血清カルシウムやリンについては、基準を超える値を示した場合には、二次性骨粗鬆症を念頭に、副甲状腺ホルモンなどの積極的な鑑別が必要である。高齢者については低蛋白血症のために、見かけ上の低カルシウム血症を呈することがあり、アルブミンあるいは総蛋白により補正する必要がある。補正カルシウム値は、測定カルシウム(mg/dl)-(4-アルブミン(g/dl))にて求める。

男性の骨粗鬆症では、半数近くは二次性骨粗鬆症と言われている。そのため積極的な鑑別検査が必要である。甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、性腺機能亢進症、高齢者では骨髄腫、悪性腫瘍など

が主要な鑑別すべき疾患である。一方、閉経後女性の大部分が原発性骨粗鬆症であり、二次性骨粗鬆症を疑う根拠なしには、積極的にホルモン検査をすることは勧められない。なお、高カルシウム尿症の除外のため、尿中カルシウム/クレアチニン比を調べる。この比が0.3あるいは0.4を超えるのであれば、ビタミンD投与に慎重さが必要である。

ビタミン25D濃度については、基準値が設定されつつあるが、健康保険の関係で測定は困難である。血清カルシウムやリン濃度に問題がなければ積極的に、血清ビタミンD濃度を測定する必要はないと思われる。一方ビタミンK不足については、凝固に必要なビタミンK摂取量に比べ、骨に必要なビタミンK量は多いと考えられている。最近、非グラ化オステオカルシン(ucOC: Undercarboxylated osteocalcin)の測定⁷⁾が健康保険で認められた。骨粗鬆症治療前のucOC値が高い場合には、骨のビタミンK不足の根拠とされている。

Ⅳ. 骨代謝マーカーによる病態評価

骨代謝マーカーには、骨吸収マーカーと骨形成マーカーがあり(表2)、閉経早期からこれらの骨代謝マーカーは増加し、骨密度は低下する。カップリングしているために、これらの骨代謝マーカーは増加するが、骨粗鬆症患者では相対的に骨吸収が骨形成を上回り(図2)、時間経過とともに骨密度は減少する。これらのマーカーの基準値やカットオフ値のみならず最小有意変化(表1)については、明らかにされている⁸⁾。測定項目や測定回数には制限はあるものの、少なくとも一部のマーカーについ

表2 骨代謝マーカーの基準値、カットオフ、最小有意変化、異常高値(文献9をもとに作成)

項目	基準値	カットオフ	最小有意変化	異常高値
尿DPD	2.8～7.6 [#] nmol/mmol・Cr	7.6	29.6%	13.1<
尿NTx	9.3～54.3 [#] nmolBCE/mmol・Cr	54.3	35.0%	89.0<
尿CTX	40.3～301.4 [#] μg/mmol・Cr	301.4	51.1%	564.8<
血清BAP	7.9～29.0 [#] U/L	29.0	23.1%	75.7<
血清NTx	7.5～16.5 ^{#2} nmolBCE/L	16.5	14.2%	24.0<
血清TRAP5b	120～420 [#] μ/dl	—	16.2%*	—

: 30-44才の閉経前女性の基準値

#2 : 40-44才閉経前女性の基準値

カットオフ値：未閉経女性平均+1.96SDに相当する

カットオフ値を超える症例は骨折の危険性が高まるとされている。また、最小有意変化以上に抑制されれば、治療効果があったと判断する。異常高値を超える場合には二次性骨粗鬆症を考慮した診療が勧められる。⁸⁾

※：文献9より引用

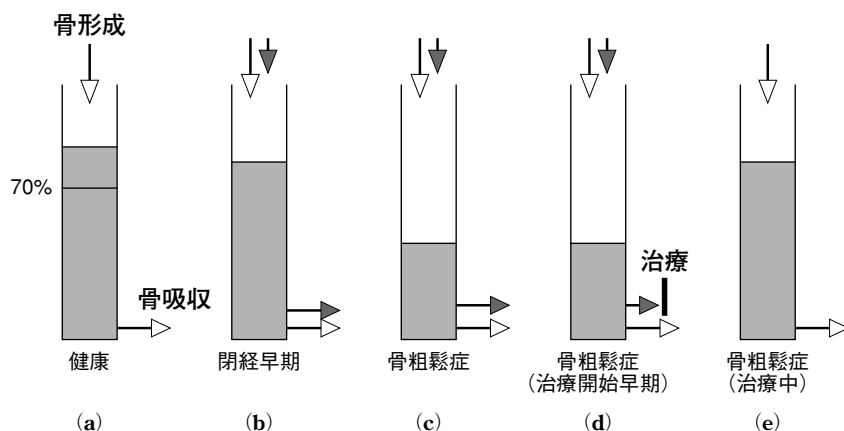


図2 骨粗鬆症の病態と治療による変化

閉経早期には骨吸収が亢進し、骨形成が代償的に増加するが不十分である (b)。この状態が長期間持続すると骨密度が若年者の70%未満に低下し、骨粗鬆症と診断される (c)。骨吸収抑制剤投与により骨吸収の亢進状態は改善する (d)。治療継続により、骨代謝の亢進は消失し、骨密度の低下も改善する (e)。

ては健康保険による測定が認められている。なお、骨形成マーカーは比較的安定しているが、骨吸収マーカーには日内変動が大きく、特に尿中マーカーはクレアチニンで補正する必要がある、測定変動が大きい。C末端テロペプチド (CTX) は食事の影響があり、絶食状態での検査が勧められる。最近、測定変動の少ない1型コラーゲンプロペプチド (P1NP) や酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画 (TRACP5b)⁹⁾ が健康保険適用に申請され、後者は認可された。

どの骨代謝マーカーも骨粗鬆症の鑑別には役立たないが、骨粗鬆症の病態を明らかにでき、今後の病気の進行をある程度予測し、患者のみならず主治医も骨粗鬆症に対する病識を深めるのに役立つ。また、治療薬選択や骨吸収抑制剤の治療効果の判断にも利用できる⁸⁾。さらに、骨密度とともに、患者の骨粗鬆症の病態を知ることにより、治療を開始するかどうかの決定に役立つ検査結果となる。

V. 治療効果判定の検査

骨粗鬆症治療の本来の目的である骨折の防止のためには、長期間の治療が必要である¹⁰⁾。ビスフォスフォネートなどの骨吸収抑制剤は少なくとも6カ月以上服用を継続し、50～60%以上の服薬率を保持する必要がある¹¹⁾。しかし、現実には、服用開始6カ月までに多くの患者が治療を中断している。週

1回薬の利用が可能となり、若干脱落率は改善したというものの、また多くの患者が治療中断している。治療中断を防止するためには、骨粗鬆症治療の必要性を教育することが重要である。また、骨粗鬆症治療により、骨密度が増加したり、骨代謝状態が閉経前の状態に戻ったなど、治療の有効性を明らかにできれば、治療継続率が改善すると思われる。事実、骨代謝マーカーの改善者では治療の脱落率が少ないと報告されている¹²⁾。

骨粗鬆症治療効果の評価には、骨密度あるいは骨代謝に対する治療効果をもとに評価するのが現実的である。自覚症状も重要ではあるが、骨粗鬆症検診に伴う無症状の患者には役立たない。骨粗鬆症治療薬の骨密度に対する効果を、個々の患者ベースで評価するには、測定機器、評価部位、さらには骨粗鬆症治療薬の種類に制限がある。つまり、骨粗鬆症治療薬の有効性を個々の患者で、評価するためには、ビスフォスフォネート剤を使うこと、腰椎骨密度を測定すること、腰椎に変形のないことが条件である。もちろん、骨密度の測定間隔を2年程度に広げるのであれば、末梢骨の骨密度評価でも有効性を確認できるかもしれないが、十分な科学的根拠はない。一方、ビスフォスフォネートによる治療効果を評価するには、骨代謝マーカーによる評価が現実的である。測定誤差の問題と健康保険適用回数の制限のために、多少の問題はあるが、骨吸収マーカーにより7～8割の患者において、治療の有効性を評価できる¹³⁾。

VI. 副作用チェックのための検査

原発性骨粗鬆症と考えて治療中に、血清カルシウムが上昇し、原発性副甲状腺機能亢進症が明らかになる症例が散見される。また、ビタミンD投与中に尿中カルシウムが過剰になることもある。そのため定期的なカルシウムおよびリンの検査が必要である。強力な骨吸収抑制剤治療の場合には、過剰な骨代謝の抑制を、骨形成マーカーを定期的にチェックすることが勧められる。健康保険の関係で、骨代謝マーカーを頻回に測定することは認められていないが、ALPの変化を定期的にチェックし、正常下限近くになったような場合には、BAPによる評価をするのも一案である。過剰な骨吸収マーカーの抑制が問題であるとの考えもあるかもしれないが、測定変動が大きいために判断が困難なことが多い。

おわりに

骨粗鬆症に関する検査の種類は、診断のための検査、鑑別診断のための検査、病態および治療効果判定のための検査に分けられる。診断や鑑別診断に関する検査は大きな進歩はないが、骨密度測定精度が改善し、末梢骨専用のCT機器のみならず、新しいソフトを用いることによりDXAによる骨密度測定にて臨床的に骨構造解析が可能になってきた。骨代謝マーカーは測定変動の大きいことや、健康保険適応の測定回数制限問題もあり、評価に困難を伴うこともある。ucOCやTRACPが健康保険適応となり、さらに測定変動の少ない新しいマーカーが申請中である。近い将来、血糖や血圧と同じように、骨代謝評価を基準とした骨粗鬆症診療が行われる可能性も考えられる。

文 献

- 1) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫他: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度版), 日本骨代謝学会誌 **18**: 76-82, 2001.
- 2) Genant HK., Wu CY., van Kuijk C., et al.: Vertebral fracture assesment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res **8**: 1137-1148, 1993.
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年度版, p.19-21, 2006.
- 4) Fujiwara S., Nakamura T., Orimo H., et al.: Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assesment tool (FRAXTM). Osteoporosis Int **19**: 429-435, 2008.
- 5) Leib ES., Lewiecki EM., Binkley N., et al.: Official position of the International Society for clinical densitometry. J Clin Densitom **7**: 1-6, 2004.
- 6) 萩野 浩: QUS の基準値, Osteoporosis Japan **13**: 31-35, 2005.
- 7) 西村 順, 荒井紀光, 藤松順一: 電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) による血清中 ucOC 測定キット「ピコルミ[®] ucOC」の性能検討, Clinical Calcium **17**: 1702-1708, 2007.
- 8) Nishizawa Y., Nakamura T., Ohta H., et al.: Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). J Bone Miner Metab **23**: 97-104, 2005.
- 9) 望月善子, 西沢良記, 大石 曜, 他: 新規に開発された血中酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ骨型アイソザイム (TRACP-5b) 測定キットオステオリックス「TRAP-5b」による日内および日間変動と最小有意変化の検討: 医学と薬学 **54**: 895-902, 2005.
- 10) FJ Penning-van Beest, JA Erkens, M Olson, RM Hering. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. Osteoporosis Int **19**: 511-517, 2008.
- 11) Siris ES., Harris ST., Rosen CJ., Barr CE., Arvesen JN., Abbott TA., Silverman S., Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases.: Mayo Clin Proc **81**: 1013-1022, 2006.
- 12) Delmas PD., Vrijens B., Eastell R., Roux C., Pols HA Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab **92**: 1296-1304, 2007.
- 13) 三木隆己, 中 弘志, 今井弘子, 他: 骨代謝マーカーによるアレンドロネートの治療モニタリング — どの程度可能か —, Osteoporosis Japan **12** (2): 219-224, 2004.