

◎原 著

QCTにより測定した骨塩量と骨代謝マーカーについての検討

梶本和宏, 光延文裕, 御船尚志, 横田 聡, 保崎泰弘, 谷崎勝朗,
中井睦郎¹⁾, 穉山恒雄¹⁾

岡山大学附属病院三朝分院内科
同放射線室¹⁾

要旨：当院内科に通院または入院中の女性患者24例（57～89才，平均71.8才）を対象とし，定量的QCT法による骨塩量測定と同時に血中骨代謝マーカーを測定し検討を行った。年齢についての検討では，カルシウム（Ca）が70才台で60才台に比べ有意に高値であった以外は年代による有意差は認められなかった。オステオカルシン（OC）とイオン化Ca（Ca²⁺）との間に $r=-0.50$, $p<0.01$ の有意の逆相関を認め，OCとBody mass indexとの間に有意の正の相関（ $r=0.41$, $p<0.05$ ）を認めた。平均骨塩量と各生化学parameterとの間には有意な相関はみられなかった。副腎皮質ステロイド剤（ステロイド）投与群では非投与群に比べ，投与群でALP骨型アイソザイム（ALP₃）高値，OC低値の傾向がみられた。またステロイド投与症例はすべてOC値が8.4ng/ml以下であり，ステロイドによる骨粗鬆症誘発の機序として骨形成の抑制が関与している可能性が考えられた。今後骨塩量と骨代謝マーカーとの関連について，若年者を含めた検討が必要と考えられた。

索引用語：骨粗鬆症，骨塩量，オステオカルシン，骨型アルカリフォスファターゼ，イオン化カルシウム

Key words：Osteoporosis, Bone mineral density, Osteocalcin, alkaline phosphatase (bone type isozyme), ionized calcium

はじめに

本邦にも高齢化社会が到来し，老年者特有の疾患が問題となってきており，骨粗鬆症もそのひとつである。本症は加齢や女性の閉経に伴って出現し，僅かな外力により骨折をきたし得る疾患であり，本邦の本症罹患患者数は500万人にもものぼると推定されている¹⁾。

我々は1991年よりQCT（quantitative computed tomography）法により腰椎骨塩量（Bone

mineral density，以下BMD）を測定し報告している²⁻⁶⁾。BMDと血液臨床検査値（アルカリフォスファターゼ（ALP）、カルシウム（Ca）およびリン（P））との関連についても検討し，有意の相関はなかったと報告している⁵⁾。今回，ALPアイソザイム，イオン化カルシウム（Ca²⁺），および骨芽細胞で合成され骨形成に関与していることが知られているオステオカルシン（osteocalcin：OC）を測定し，BMDとの関連について検討したので報告する。

対象と方法

当院内科に通院または入院中の女性患者の内、定量的QCT法によるBMD測定と同時に、血中生化学検査をすることができた24例を対象とした。対象患者の年齢は57～89才（平均71.8才，中央値73才）であった。対象患者の基礎疾患（主病名）は、気管支喘息8例，高血圧症7例，動脈硬化症3例，変形性関節症2例，慢性気管支炎2例，慢性関節リウマチ1例，胃潰瘍1例であった。対象24例のうち，腰痛の訴えのあった症例は13例あり，また基礎疾患の治療のため副腎皮質ステロイド剤（以下ステロイド）の内服を要していた症例は7例（気管支喘息5例，慢性関節リウマチ1例，慢性気管支炎1例）であった。その投与量はprednisolone 2.5-7.5mg/dayであった。測定した血中生化学マーカーは，Ca，Ca²⁺，ALP，ALPアイソザイム，OCの5項目であった。ALPアイソザイムのうち，3型アイソザイムを骨型アルカリフォスファターゼ（ALP3）とした。ALP3は百分率で表されるため，総ALP値とALP3（%）の積を100で除した値を以下ALP3値とした。OCはIRMA法⁷⁾で測定した。

QCTの測定は，X peed（東芝製X線CT），B-MASファントム（京都科学製）を用いて行った。BMDは第2～第4腰椎までを測定し，その相対平均をmg/cm³（CaCO₃相当量）で表し，平均BMD（mBMD）とした。

平均値の差の検定は，Student unpaired t-test

を用い，相関関係には相関係数rを使用した。p<0.05を有意差ありとした。

結 果

1) 年齢についての検討

対象症例を50才台，60才台，70才台，80才台の4群に分けて検討を行った。Caにおいて70才台で60才台に比べ有意に高値であった以外は，Ca²⁺，ALP，ALP3およびOCについて年代による有意差は認められなかった。mBMDは高齢になるにつれて低値の傾向がみられたが，各年代間に有意差はみられなかった（Table 1）。

2) 腰痛の有無に関しての検討

対象患者のうち，retrospectiveにカルテ上に腰痛の訴えの記載の有無により，腰痛あり（腰痛+群）13例と腰痛なし（腰痛-群）11例の2群に分類して検討した。平均年齢は腰痛+群においてやや高齢の傾向であったが有意差なく，Ca，Ca²⁺，ALP，ALP3には差はみられなかった。腰痛+群でOCやや高値，mBMDやや低値の傾向であったが，有意差はみられなかった（Table 2）。

3) ステロイド投与の有無についての検討

対象症例のうちステロイド投与していた（PSL+群）7例と投与していなかった（PSL-群）17例に分類して検討した。PSL+群でPSL-群に比べ年齢が有意に若かった。Ca，Ca²⁺，ALPおよびmBMDには両群間に差がみられなかった。有意差はみられなかったが，PSL+群

Table 1

Age (y.o)	Ca (mg/dl)	Ca ²⁺ (mEq/L)	ALP (IU/ml)	ALP3 (IU/ml)	OC (ng/ml)	mBMD (mg/cm ³)	BMI (kg/m ²)
50-60 n=2	9.05±0.21	2.52±0.04	84.5±12.0	64.1±12.5	7.15±0.21	90.4±107.7	21.1±1.2
60-70 n=8	8.85±0.28	2.49±0.06	97.5±33.9	43.4±9.1	9.38±2.36	97.4±34.4	23.3±2.8
70-80 n=8	9.34±0.57	2.56±0.07	84.4±14.4	39.5±9.9	7.24±2.06	84.6±23.8	21.0±1.7
80- n=6	9.25±0.60	2.58±0.12	98.5±28.7	47.4±25.9	8.72±3.29	74.5±38.8	22.2±2.3

mean±SD, OC:Osteocalcin, mBMD: mean bone mineral density, BMI: body mass index

*:p<0.05,

Table 2

Lumbago	Age (y.o)	Ca (mg/dl)	Ca ²⁺ (mEq/L)	ALP (IU/ml)	ALP3 (IU/ml)	OC (ng/ml)	mBMD (mg/cm ³)	BMI (kg/m ²)
+ n=13	74.2±8.2	9.14±0.53	2.54±0.06	93.0±20.5	46.8±16.2	8.64±2.72	79.0±36.3	21.6±2.5
- n=11	69.0±7.5	9.12±0.43	2.54±0.11	91.5±29.2	42.4±14.4	7.93±2.03	96.0±36.2	22.6±2.0

mean±SD, OC:Osteocalcin, mBMD: mean bone mineral density, BMI: body mass index

Table 3

Steroid	Age (y.o)	Ca (mg/dl)	Ca ²⁺ (mEq/L)	ALP (IU/ml)	ALP3 (IU/ml)	OC (ng/ml)	mBMD (mg/cm ³)	BMI (kg/m ²)
+ n=7	64.9±7.8*	9.03±0.28	2.54±0.11	86.3±9.5	50.2±14.1	6.89±1.27	87.1±41.5	22.1±2.5
- n=17	74.7±6.6*	9.17±0.55	2.54±0.07	94.8±28.6	42.6±15.6	8.90±2.58	86.7±35.3	22.1±2.2

mean±SD, OC:Osteocalcin, mBMD: mean bone mineral density, BMI: body mass index

*: p<0.01

でALP 3 高値, OC 低値の傾向がみられた (Table 3)。

4) オステオカルシン値についての検討

OC値により対象症例を4群 (7 ng/ml未満, 7 ng/ml ≤ OC < 8 ng/ml, 8 ng/ml ≤ OC < 10 ng/ml, 10 ng/ml以上) に分けて検討を行った。4群間に年齢, Ca, ALP, ALP 3, mBMDについては有意差は認められなかった (Table 4)。OCが7 ng/ml未満の群に比べ10 ng/ml以上および7 ng/ml以上8 ng/ml未満の群でCa²⁺は有意に低値だった (Fig. 1)。

そこでOCとCa²⁺との相関を検討すると r = -0.50, p<0.01の有意の逆相関を認めた (Fig. 2)。OCとBody mass index (BMI: 体重(kg)/身長(m)²) との間に有意の相関 (r = 0.41, p<0.05) を認めた (Fig. 3) が年齢, 身長, 体重, mBMDおよび他の生化学的parameterとOCの間には有意の相関は認められなかった。また対象症例のうち, ステロイド投与症例はOC値が8.4 ng/ml以下であり, OCが9.0 ng/ml以上の症例ではステロイド投与症例はなかった。

Table 4

OC (ng/ml)	Age (y.o)	Ca (mg/dl)	Ca ²⁺ (mEq/L)	ALP (IU/ml)	ALP3 (IU/ml)	mBMD (mg/cm ³)	BMI (kg/m ²)	Steroid (+)
7< n=6	73.7±4.9	9.43±0.60	2.62±0.08**	80.8±9.8	36.6±6.7	79.5±16.3	21.2±2.3	2/6(33%)
7-8 n=8	70.5±10.9	8.98±0.33	2.53±0.05*	91.5±11.6	50.4±13.3	91.9±43.7	21.5±1.8	4/8(50%)
8-10 n=4	71.0±6.5	9.30±0.46	2.52±0.11	108.3±41.2	41.6±10.3	108.1±44.1	23.3±1.3	1/4(25%)
10≥ n=6	72.3±7.5	8.92±0.34	2.49±0.05**	94.2±27.6	47.7±22.2	73.2±29.5	22.9±2.7	0/6(0%)

mean±SD, OC:Osteocalcin, mBMD: mean bone mineral density, BMI: body mass index

*: p<0.05, **: p<0.01

Table 5

mBMD (mg/cm ³)	Age (y.o)	Ca (mg/dl)	Ca ²⁺ (mEq/L)	ALP (IU/ml)	ALP3 (IU/ml)	OC (ng/ml)	BMI (kg/m ²)
80- n=13	70.7±8.1	9.11±0.27	2.55±0.08	94.5±26.5	44.5±12.6	7.60±2.09	21.8±2.2
-80 n=11	73.2±9.3	9.15±0.66	2.53±0.09	89.6±22.6	45.2±18.4	9.15±2.59	22.4±2.3

mean±SD, mBMD: mean bone mineral density, OC: Osteocalcin, BMI: body mass index

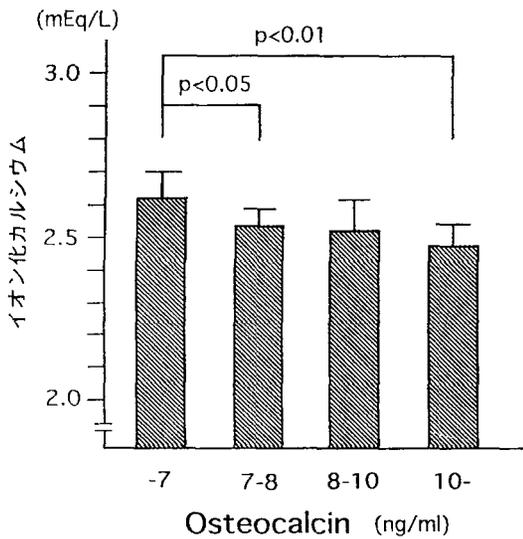


Fig. 1. 血中オステオカルシン値別の血中イオン化カルシウム値の比較

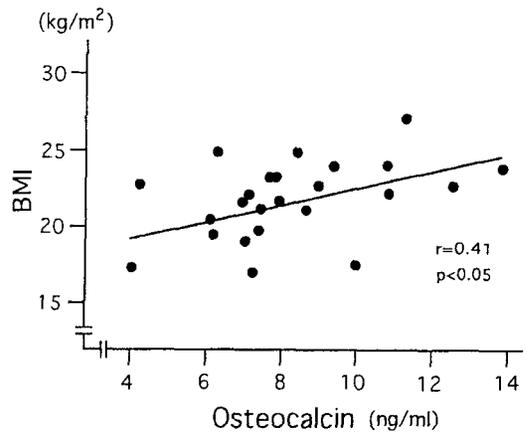


Fig. 3. 血中オステオカルシンとBody mass index (BMI) との相関

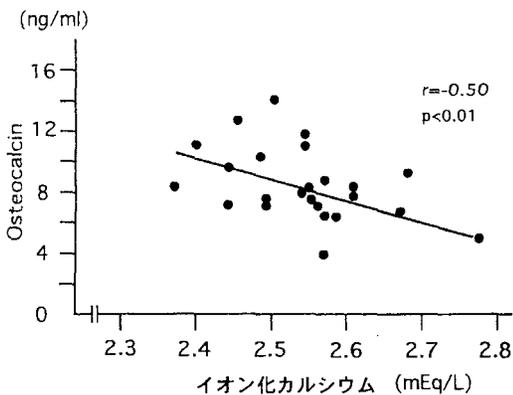


Fig. 2. 血中オステオカルシンと血中イオン化カルシウムとの相関

5) 平均骨塩量についての検討

mBMDと各生化学parameterとの間には有意な相関はみられなかった。mBMDが80mg/cm³以上および80mg/cm³未満の2群に対象症例を分けて検討したが、有意差が認められた項目はなかった。有意差はなかったものの、mBMDが高値の群でALP高値、OC低値の傾向が窺われた (Table 5)。

考 察

近年高齢化社会の到来により骨粗鬆症が注目されている。骨粗鬆症では、全身的な骨量の減少と骨微細構造の変化により、骨の脆弱性が高まり、骨折特に大腿骨頸部骨折や腰椎圧迫骨折を生じやすくなることが知られている。

本症は原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分類され、前者は退行期骨粗鬆症と小児や若年者に発症する原発性若年性（若年成人性）骨粗鬆症に分類される。退行期骨粗鬆症は加齢にともない出現するが、女性では閉経にともない出現することが知られており、Riggsら⁸⁾は退行期骨粗鬆症をI型（閉経後骨粗鬆症）とII型（老人性骨粗鬆症）に分類し、I型はエストロゲン不足にともなう骨吸収の亢進が病因の主体をなし、II型はCa代謝異常が主因となり、二次性副甲状腺機能亢進症を惹起し、いずれも骨量が減少すると報告している。またI型は高代謝回転型、II型は低代謝回転型骨粗鬆症とも表現されている¹⁾。

近年非侵襲的に骨塩量が測定できるようになり、骨折をきたす前に内科的に本症の診断が可能となっている。また女性の腰椎圧迫骨折者の90%は骨塩量が $125\text{mg}/\text{cm}^2$ であり、骨折者の50%を含む骨塩量 $60\text{mg}/\text{cm}^2$ 以下では腰椎の形態が正常な者はほとんど存在しないことが報告⁹⁾されており、また我々も腰椎体変形者の90%は骨塩量 $125\text{mg}/\text{cm}^2$ 以下に存在し、骨塩量 $70\text{mg}/\text{cm}^2$ では50%に変形がみられ、 $125\text{mg}/\text{cm}^2$ 以下が腰椎体骨折の危険域と考えられると報告⁶⁾している。従って骨塩量を定量することにより骨折準備状態ともいえる患者を発見し、骨粗鬆症の治療および骨折の予防を考慮することができる。我々は1991年より定量的QCT法により骨塩量を測定し、手根骨骨塩量との相関の検討²⁾、年齢、身長、体重およびステロイド投与との関連^{3, 5)}、経時的变化^{4, 5)}、治療との関連、血中ALP、Ca、Pとの相関⁵⁾および椎体変形との関連⁶⁾について検討し報告している。

骨粗鬆症の病態を解析する上で、また本症の骨折の危険性を予知していく上で、骨代謝回転を評価することが重要であり、最近血液や尿を用いたいわゆる骨形成および骨吸収マーカーを用いた検討が行われている。以前我々は血中ALP、Ca、Pと骨との関連を検討したが、有意の関連は認められなかった⁵⁾。これは対象疾患の中に明らかなCa代謝異常や二次性骨粗鬆症を含まなかったためと考えられ、老人性骨粗鬆症研究班の骨粗鬆症診断基準においても骨粗鬆症の血清中ALP、Ca、Pは

正常範囲にあり、それらに異常がみられるときはむしろ他の代謝性疾患を考えるべきとされていることと一致する成績と考えられた。またALPは肝機能に左右されるため、骨代謝の指標としては特異性が低いと考えられた。そこで今回我々は、骨形成マーカーとして広く認識されているオステオカルシン（OC）に注目し、骨型アイソザイムとされている3型ALP（ALP3）およびイオン化カルシウム（ Ca^{2+} ）と骨塩量などとの関連を検討した。

OCは分化した骨芽細胞により産生分泌されるペプチドであり、39個のアミノ酸よりなる。その分子内に2～3個のglutamateを持ち、ビタミンK依存性にカルボキシル化され、 γ -carboxy-glutamic acid（ γ -Gla）となり、多くは骨基質中に取り込まれ、約1/3が血中に放出される¹⁰⁾。当初Priceら¹¹⁾によりRIA法によるOC測定法が開発されたが、血中のintactなOCはIRMA法⁷⁾等で測定され、骨形成能を反映するといわれている¹⁰⁾。しかし血中には骨中に取り込まれたOCが骨吸収の過程でfragmentとして血中に放出されるため、totalのOCを測定すると骨形成能と骨吸収能の両方を認識してしまうことになるといわれている¹⁰⁾。今回我々の検討はIRMA法で行ったが、年齢との間には明らかな関連性を認めず、血中OCを指標とした限りでは高齢者でも骨形成能は低下しないことが窺われた。Eastellら¹²⁾は血清中OCをRIA法で測定し、高齢者では若年者よりもOCが高値であることを報告している。Eastellらの結果においても50才以上の対象のOC値は年齢による差がみられず、この結果の違いは我々の今回の対象患者がすべて57才以上であったことが関係していると考えられ、今後若年者も含めた検討が必要と考えられた。またEastellらのOC値は、OC fragmentを含めたtotalのOC値である可能性も考えられ、intact OC値とは結果が幾分異なるかも知れないと考えられた。

人体内のCaは99%が骨にあり、血中の存在するのは僅かではあるが、血中Caは極めて狭い一定の範囲に保たれている。血中Caのうち約50%が Ca^{2+} として存在し、細胞機能や骨代謝の維持

に必須の役割を果たしていると考えられている。今回血中OCとCa²⁺との間に有意の負の相関が認められたことから、Ca²⁺の骨代謝における作用は、骨形成と相反する作用すなわち骨吸収との関わりが考えられ、興味深い結果と考えられた。また血中OCとBMIとの間に有意の正の相関が認められ、骨に対する重力負荷が骨形成を促進していることが窺われた。

更に興味あることに基礎疾患に対し持続的にステロイド剤を投与していた症例はすべて血中OC値が低値であった。長期ステロイド投与により骨塩量が低下することは既に報告している^{3, 5)}が、ステロイドによる骨粗鬆症誘発の機序として骨形成の抑制が関与している可能性が考えられた。

今回の検討において骨塩量と各生化学マーカーとの関連に興味をもたれたが、有意の関連はみられなかった。文献的には血清OCと腰椎骨塩量との間に負の相関がみられる¹⁰⁾との報告があるが、まだ一定の見解には至っていない。測定法の違いや、対象症例の違いにも関連している可能性も考えられる。今後若年者も含めて症例を積み重ね検討を続け、骨粗鬆症の病態を解析すると同時に、本症の予防、早期発見および適切な治療につなげていきたい。

結 論

当院内科に通院または入院中の女性患者24例(平均71.8才)を対象とし、定量的QCT法によるBMD測定と同時に血中生化学マーカーを測定し検討を行った。

- ① 年齢についての検討では、Caが70才台で60才台に比べ有意に高値であった以外は年代による有意差は認められなかった。
- ② ステロイド投与群では非投与群に比べ年齢が有意に若く、投与群でALP 3高値、OC低値の傾向がみられた。
- ③ OCとCa²⁺との間に $r = -0.50$, $p < 0.01$ の有意の逆相関を認め、OCとBody mass indexとの間に有意の正の相関($r = 0.41$, $p < 0.05$)を認めた。
- ④ 対象症例のうちステロイド投与症例はすべて

OC値が8.4ng/ml以下であり、ステロイドによる骨粗鬆症誘発の機序として骨形成の抑制が関与している可能性が考えられた。

- ⑤ 平均骨塩量と各生化学parameterとの間には有意な相関はみられなかった。

文 献

1. 松本俊夫 骨粗鬆症の診断と予防。日本医事新報 No3715 : 3 - 8, 1995.
2. 中井睦郎, 奥田博之, 穠山恒雄, 他 手指骨骨塩量と腰椎骨塩量の相関と診断への応用。岡大三朝分院研究報告 62 : 99 - 105, 1991.
3. 本家尚子, 草浦康浩, 谷水将邦, 他 QCTによる骨塩量測定と骨粗鬆症のリスクファクター。岡大三朝分院研究報告 63 : 30 - 33, 1992.
4. 平松順一, 瓦家正志, 横田 聡, 他 QCTによる骨塩量測定とその経時的変化による骨粗鬆症の治療効果判定。岡大三朝分院研究報告 64 : 71 - 74, 1993.
5. 梶本和宏, 高田一郎, 横田 聡, 他 QCTによる経時的3回の骨塩量測定と骨粗鬆症治療についての検討。岡大三朝分院研究報告 65 : 69 - 76, 1994.
6. 中井睦郎, 穠山恒雄, 梶本和宏, 他 椎体変形と腰椎海綿骨骨塩量の関連。岡大三朝分院研究報告 65 : 115 - 117, 1994.
7. 川口 浩, 松本俊夫, 黒川高秀, 他 Monoclonal抗体を用いたtwo-site immunoradiometric assay (IRMA)による血清BGP濃度の測定。ホルモンと臨床 38 : 1291 - 1296, 1990.
8. Riggs BL, and Melton III LJ, Involutional osteoporosis. N Engl J Med. 314 : 1676 - 1686, 1986.
9. 森田睦司, 福永仁夫, 山本逸雄 骨ミネラル量測定の臨床的意義。日本放射線技術学会誌 46 : (7) 903 - 910, 1990.
10. 富田明夫, 米田正弘 血清BGP (osteocalcin)の読み方。Bone 3 : (1) 109 - 114, 1989.
11. Price PA, Otska AS, Poser JW, et al.

Characterization of a gamma carboxy-glutamic acid-containing protein from bone. Proc Natl Acad Sci USA 73 : 1447-1451, 1976.

12. Estell R, Delmas PD, Hodgson SF, et al. Bone formation rate in older normal women : Concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium, and biochemi-

cal markers. J Clin Endocrinol Metab 67 : 741-748, 1988.

13. Delmas PD, Wahner HW, Mann KG, et al. Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone Gla-protein. J Lab Clin Med 102 : 470-476, 1983.

Study on the relationship between the bone mineral densities measured by QCT and biochemical parameters.

Kazuhiro Kajimoto, Takashi Mifune, Fumihito Mitsunobu, Satoshi Yokota, Yasuhiro Hosaki, Yoshiro Tanizaki, Mutsuro Nakai¹⁾ and Tsuneo Akiyama¹⁾

Division of Medicine, Division of Radiology¹⁾, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School

Abstract : Bone mineral densities (BMD) were measured with QCT (quantitative computed tomography) in 24 females aged 57 to 89 years old to evaluate about relationship between BMD and biochemical parameters on bone metabolism (calcium : Ca, ionized calcium : Ca²⁺, alkaline phosphatase : ALP, bone type isozyme of alkaline phosphatase : ALP 3 and osteocalcin : OC) in blood. As for exception that Ca was significantly higher in patients aged of 60's in comparison with

those of 70's in the examination with regard to age, no significant differences were observed. Significant opposite correlation ($r = -0.50$, $p < 0.01$) between OC and Ca²⁺ and significant positive correlation ($r = 0.41$, $p < 0.05$) between OC and body mass index were observed. No significant correlation was observed between mean BMD and biochemical parameters. A trend of higher ALP 3 and lower OC was observed in adrenocortical steroid (steroid) administration group in comparison with patients with no steroid therapy. Also in steroid administration group, OC value was below 8.4 ng/ml in all patients. Thus, it was suspected that the suppression of bone formation was related to the mechanism of osteoporosis induced by steroid.

Then, the further studies on the relationship of BMD and these biochemical parameters including those of younger cases were considered necessary to clarify the mechanism of osteoporosis.