

高齢者における DXA 法による骨粗鬆症骨折閾値の設定 および骨代謝マーカー測定の有用性

三 松 興 道

東京医科大学整形外科教室
(指導: 三浦幸雄 主任教授)

【要旨】 二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry DXA) による骨検診の最終目的は、骨粗鬆症による骨折の危険を有する高齢者を検出、骨折を予防することである。しかし、高齢者では、一般的な測定部位である腰椎正面での測定は、加齢的变化のため評価が困難な場合が多い。今回、既往のない胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折例の腰椎正面および、我々の着目する非荷重骨である上腕骨近位の骨密度を測定し、骨折危険閾値をもとめその骨折閾値を当科で骨密度測定を行った骨折の既往のあるものを含む 1461 例に当てはめ、測定部位別の骨折検出能を感度、正確度、オッズ比、ROC 曲線などにより検討した。また骨折危険閾値を下回るにもかかわらず、骨折のない低骨密度の骨粗鬆症例、胸腰椎圧迫骨折例、大腿骨頸部骨折例について血中 intact osteocalcin (IOC), N-fragment osteocalcin (NOC), 尿中 pyridinoline (Pyr), deoxypyridinoline (D-pyr) を骨代謝マーカーとして測定した。これらの結果から、低骨密度の非骨折例、骨折例間での骨代謝環境の差異を検討した。

骨折例の骨密度の 90 パーセンタイル値より算出した測定部位別骨折危険閾値の検討結果から、上腕骨頭中心骨密度による骨折危険閾値は腰椎正面骨密度と同等以上の骨折検出能を有することがわかった。また骨代謝マーカーの計測では、骨粗鬆症による胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折例では Pyr, D-pyr が有意に高値であり、これらの症例では骨吸収優位の骨代謝環境が示唆された。以上の結果から、骨折の危険性を有する例の検出には、非荷重骨での骨折危険閾値の設定と骨代謝マーカー測定とを組み合わせることが有用であると考えられた。

緒 言

二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry 以下 DXA) による骨検診の最終目的は、骨粗鬆症に起因する骨折の危険を有する高齢者を検出、骨折を予防することである。しかし、骨密度測定法として、精度、再現性に優れる DXA も in vivo では様々な誤差や問題が認められる。特に骨折の頻度が増す高齢者において、一般的な測定部位である腰椎正面での測定は、加齢的变化の影響で正確な評価が困難な場合が多い。今回、過去に骨折の既往のない胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折例の腰椎正面および、我々の着目する非荷重骨である上腕骨近位の骨密度¹⁾を測定し、骨折危険閾

値をもとめ、各測定法の骨折検出能を検討した。また本研究より得た骨折危険閾値を下回るにもかかわらず、骨折のない症例を臨床に多く経験するため、骨折のない骨粗鬆症例、胸腰椎圧迫骨折例、大腿骨頸部骨折例それぞれで骨代謝マーカーを測定し、非骨折例、骨折例間での骨代謝環境および背景の差異を検討した。

対象および方法

1. 対 象

1) 骨密度測定は当科を検査ならびに治療目的にて訪れた女性 1461 例に対して施行した。男性例は検診希望者が少なく、また骨環境の差異も考慮し今回は対象から除外した。

1997 年 4 月 10 日受付, 1997 年 5 月 1 日受理

キーワード: 二重エネルギー X 線吸収測定法, 骨粗鬆症, 骨折閾値, 骨代謝マーカー。
(別刷請求先: 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学整形外科教室 三松興道)

表 1 各年齢層別骨密度測定結果

	Center BMD	Neck BMD	L 2-4 BMD
20 歳代 (n=16)	.712±.053	.759±.068	1.040±.133
30 歳代 (n=28)	.589±.235	.649±.204	.961±.146
40 歳代 (n=140)	.498±.224	.600±.204	.971±.145
50 歳代 (n=362)	.402±.187	.517±.170	.861±.140
60 歳代 (n=388)	.361±.175	.458±.168	.796±.148
70 歳代 (n=365)	.292±.146	.384±.133	.744±.168
80 歳代 (n=143)	.235±.127	.334±.142	.770±.163
90 歳代 (n=19)	.221±.145	.232±.154	.786±.306

t-test, *p<0.01, **p<0.001

40 歳以降で表のような有意差を認める。L 2-4.BMD においては 70 歳代より 80 歳代以降が有意に高値である。

2) 骨代謝マーカーの測定は、胸腰椎圧迫骨折 22 例、大腿骨頸部骨折 19 例に対して施行した。また対照として、今回得た骨折危険閾値を下回るにもかかわらず、骨折のない骨粗鬆症 20 例を任意に抽出して、同様に骨代謝マーカーの測定を行った。

2. 方法

1) 骨密度測定には Norland 社製 XR-26 (米国) を用い第 2～第 4 腰椎正面 (以下 L2-4 BMD=Bone Mineral Density)、上腕骨骨頭中心 (以下 Center BMD) 上腕骨頸部 (以下 Neck BMD) の骨密度を測定した。L2-4 BMD は一般的な腰椎正面測定用モードにて測定した。Center BMD, Neck BMD は仰臥位で、上腕を体側に寄せ前腕を腹部に置きリラックスさせた肢位で前後方向より研究用モードにて測定した。このモードではあらかじめ画像を取り込み、位置決めをして (scout scan)、次に解像度 1.0 mm×1.0 mm、走査速度毎秒 80 mm で測定 (measurement scan) を行った。過去の当教室での調査では、当院 DXA 装置の in vivo での変動係数 (=標準偏差/平均値) は Center BMD で 1.892%、Neck BMD では 1.378% と優れた再現性を示し実用の範囲内と思われた。

2) 骨折危険閾値の算出にはじめて骨折をきたした直後の DXA 測定よりそれぞれにもとめ、前述の当科で DXA 測定を行った女性 1461 例にあてはめ、感度、正確度、オッズ比、受信者操作特性曲線 (receiver operating characteristics curve 以下 ROC 曲線) により骨折の検出能を調査した²⁾³⁾。転落、交通事故等いわゆる高エネルギーによる外傷は対象から除外した。

3) 骨代謝マーカーの測定は、はじめて骨折をきたして入院した例で、入院翌朝の採血、早朝スポッ

ト尿採取を基本とし、骨折、安静臥床等の骨代謝への影響を配慮し、受傷後 72 時間以上経過した例は対象から除外した。骨形成系として血中 IOC を、骨吸収系として血中 NOC、尿中 Pyr, D-pyr を測定した。IOC, NOC は ELISA 法、Pyr, D-pyr は HPLC 法にて測定しスポット尿のためクレアチニン補正を行った。対照として骨代謝マーカーの測定を行った例は朝禁飲食にて来院させ 8 時 30 分頃採血ならびにスポット尿採取を行った。

結 果

1. 骨密度測定結果

(1) 各年齢層別の骨密度測定結果

各測定部位においても、骨粗鬆症診断基準検討委員会の報告の如く、40 歳代以降に有意な骨密度の減少を認めた。L2-4 BMD においては 70 歳代より 80 歳代以降が有意に高値であることが着目された (表 1)。1461 例 (24～91 歳、平均 63.9 歳) の測定例を 1995 年退行期骨粗鬆症新診断基準⁴⁾ (骨粗鬆症診断基準検討委員会による) により分類すると、

I. 骨量減少を伴い非外傷性椎体骨折を認める骨粗鬆症 307 例 (38～89 歳、平均 74.3 歳)。

II. 椎体骨折を認めないもののうち正常 455 例 (24～89 歳、平均 55.4 歳)、骨量減少 336 例 (31～89 歳、平均 62.5 歳)、骨粗鬆症 363 例 (38～91 歳、平均 67.8 歳) であった。

また、全測定例のうち過去に骨粗鬆症に起因する骨折の既往がなく胸腰椎圧迫骨折として測定したものの 85 例 (38～89 歳、平均 72.0 歳)、大腿骨頸部骨折 58 例 (57～89 歳、平均 78.3 歳)、既往症として圧迫骨折を有するもの 222 例 (47～89 歳、平均 74.2 歳)、頸部骨折を有するもの 39 例 (62～89 歳、平均

表 2 腰椎と上腕骨近位骨密度および各測定部位別骨密度と慈大分類との相関関係

	L 2-4 BMD	Center BMD	Neck BMD	
Center BMD	.498			数値は相関係数 (γ 値)
Neck BMD	.591	.896		
慈大分類	-.611	-.418	-.310	数値はスピアマンの順位相関による順位相関係数 (ρ 値)

各測定部位間には有意な正の相関関係を各測定部位と慈大分類との間には有意な負の相関関係を認めた。

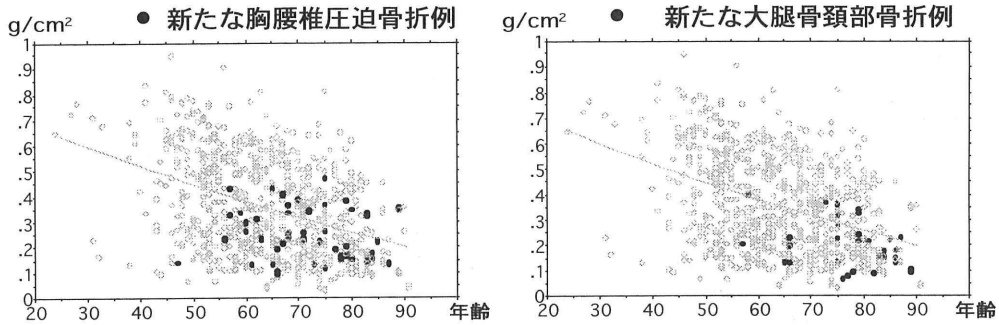


図 1 Center BMD の年齢的推移と胸腰椎圧迫・大腿骨頸部骨折の分布; Center BMD は年齢により漸減傾向を認める。40 歳代後半より胸腰椎圧迫骨折例が出現しており、BMD 0.400 以下の低骨密度のものに集中している。大腿骨頸部骨折例は 50 歳後半より出現し、0.400 以下の低骨密度のものに骨折者が認められる。

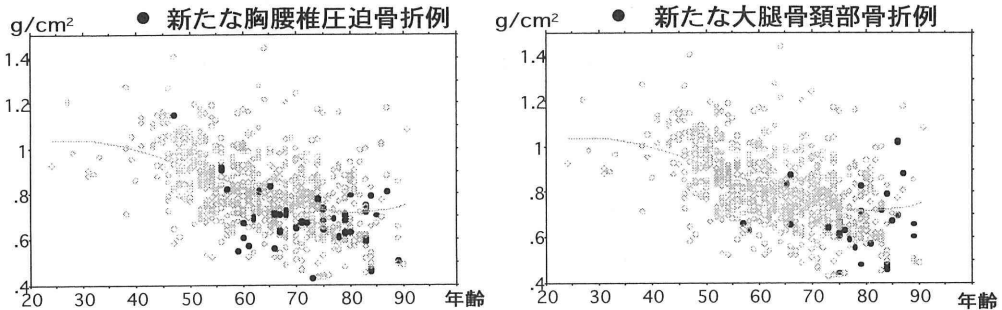


図 2 L2-4 BMD の年齢的推移と胸腰椎圧迫・大腿骨頸部骨折の分布; L2-4 BMD は 80 歳代以降でむしろ増加する傾向を認める。高齢者での脊椎の退行変性を反映したものと考えられる。胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折例は低骨密度のものに認められたが、80 歳以上の高齢者で高骨密度の例が散見される。

75.8 歳)であった。

(2) 腰椎と上腕骨近位骨密度および各測定部位別骨密度と慈大骨萎縮度分類との相関関係

各測定部位間には有意な正の相関関係を各測定部位と慈大骨萎縮度分類との間には有意な負の相関関係を認めた(表 2)。

(3) Center BMD の年齢的推移と胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折の分布

Center BMD と年齢の関係は 1 次の回帰式によ

く回帰しており、 $Y = .767 - .006 X$, $R = .403$, $P = 0.001$ で表され Center BMD は年齢により漸減傾向を認める。40 歳代後半より胸腰椎圧迫骨折例が出現しており、これはどの年齢層においても BMD 0.400 以下の低骨密度のものに集中している。大腿骨頸部骨折例は 50 歳後半より出現し、0.400 以下の低骨密度のものに骨折者が認められる(図 1)。

(4) L2-4 BMD の年齢的推移と胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折の分布

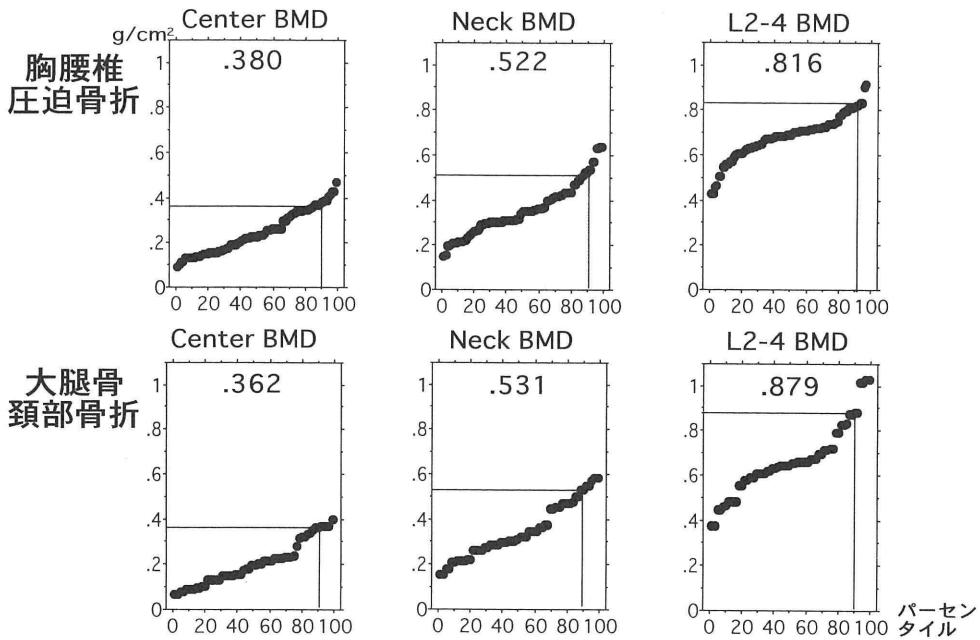


図 3 測定部位別骨折危険閾値;90 パーセンタイル値による。

表 3 骨折危険閾値による骨折検出能の測定法別評価

		感度	正確度	オッズ比
Center BMD	胸腰椎圧迫骨折	85.9	66.6	6.45
	大腿骨頸部骨折	88.7	64.2	5.28
Neck BMD	胸腰椎圧迫骨折	80.9	66.7	5.45
	大腿骨頸部骨折	75.5	59.8	4.37
L2-4 BMD	胸腰椎圧迫骨折	90.1	66.5	6.88
	大腿骨頸部骨折	70.4	57.8	3.62

有病率が少ないため判別能の評価には有病率に左右されない正確度ならびに Odds 比を用いた。

L2-4 BMD は 2 次の回帰式で、 $Y = 1.518 - .016X + .000075X^2$, $R = .462$, $p = 0.0001$ に比較的良好に回帰しており (図 2) 80 歳代以降ではむしろ増加する傾向を認める。これらは高齢者での脊椎の変形性変化、腹部大動脈の石灰化等の退行変性を反映したものと考えられる。胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折例は低骨密度のものに認められたが、80 歳以上の高齢者で高骨密度の例が散見される。これらも退行変性の影響が考えられた。

2. 骨折危険閾値の設定

骨折例の DXA での検査結果は分布が高値に裾を引く場合が多いため、個体の相対的位置を示すパーセンタイル値を用いるのが分布の特性を示す上で最も単純で危険が少ないと思われる。骨折をきたした

例の骨密度の最も汎用される 90 パーセンタイル値より算出したそれぞれの測定部位での骨折危険閾値は胸腰椎圧迫骨折で、Center BMD 0.380, Neck BMD 0.522, L2-4 BMD 0.816, 大腿骨頸部骨折で Center BMD 0.362, Neck BMD 0.531, L2-4 BMD で 0.879 であった (図 3)。

3. 各測定部位別骨折検出能

各種インデックスによる測定法の比較では、それぞれの骨折危険閾値によりカットオフした場合の感度は 70 から 90 台とおおむね良好である。有病率が低く、偽陽性率が高いため検査全症例のうち何例が正しく検査により測定できたかを示す正確度や、ケースコントロールスタディであるので疾患の発生率が低い場合相対危険度 (Relative risk) に近似する

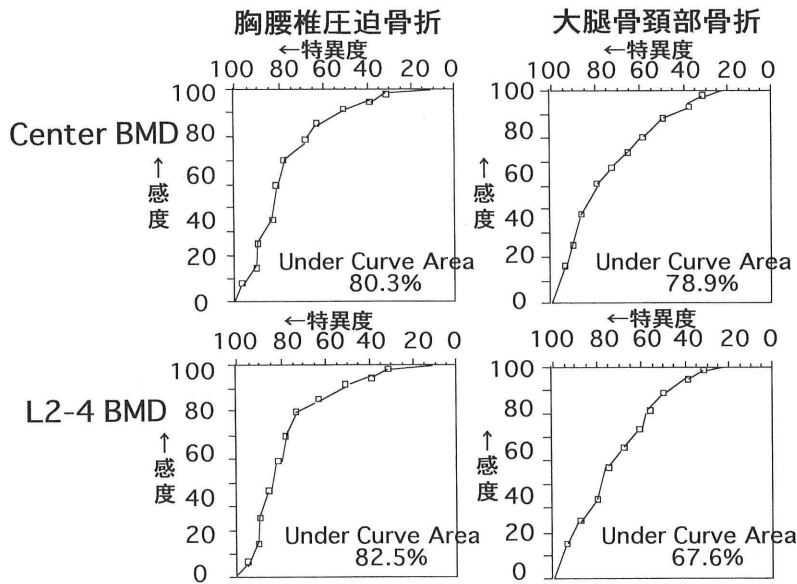


図 4 骨折危険閾値の ROC 解析; ROC 曲線とは、いくつかのカットオフ値水準での感度と特異度をプロットした点を結んだもので有病率に左右されず連続した結果をもつ検査法の測定能力を一見して判断可能である。

表 4 骨代謝マーカー測定被検者の背景

	非骨折群	圧迫骨折群	頸部骨折群
n	20	22	19
年齢	75.8±4.8	77.3±5.3	75.0±9.8
閉経後期間 (年)	21.6±8.9	26.5±6.5	22.2±7.9
身長 (cm)	151.2±5.1	150.1±6.5	149.4±6.1
体重 (kg)	49.8±6.9*	46.7±7.4**	42.0±6.8***
Center BMD	.290±.052*	.254±.134***	.301±.145**
Neck BMD	.390±.032*	.336±.090***	.389±.203**
L 2-4 BMD	.627±.049	.647±.145	.637±.159

* および ** t-test, p<0.01, 他 NS

大腿骨頸部骨折群にやや低体重の傾向があるが他はほぼ同等で骨密度は、胸腰椎圧迫骨折群で Center BMD, Neck BMD が低値を示す傾向を認めた。

といわれるオッズ比等も比較した。これらによると Center BMD が胸腰椎圧迫骨折においては L2-4 BMD と同等、大腿骨頸部骨折では L2-4 BMD にまさる検出能を有した (表 3)。

有病率に左右されずに連続した結果を持つ検査法の測定能力を一見して判断可能な ROC 曲線を使用した ROC 解析では (図 4), ROC 曲線の下部面積 (under curve area: ROC 曲線の下部面積で広いほど測定能力が高い) が胸腰椎圧迫骨折に対しては Center BMD で 80.3%, L2-4 BMD で 82.5% とほぼ同等で、大腿骨頸部骨折に対しては、L2-4 BMD

の 67.6% に比し、Center BMD が 78.9% とより測定能力が高い検査であると評価できる。

4. 骨代謝マーカーの測定結果

骨代謝マーカーを測定するにあたり、症例の背景を極力一致させるよう留意した。表 4 は、骨代謝マーカー測定被験者の背景であるが、大腿骨頸部骨折群にやや低体重の傾向を認めるものの、他はほぼ同等で骨密度は、胸腰椎圧迫骨折群で Center BMD, Neck BMD が低値を示す傾向を認めたが、L2-4 BMD には明らかな有意差は認められなかった。また、非骨折群は全例自宅において自立した社会生活

表 5 歩行スコアおよび判定結果 P.Lips らによる

	非骨折群	圧迫骨折群	頸部骨折群
1 介助または器具の支えによっても歩行不能	0	0	0
2 二人の介助でその間を, または一人と器具の支えで歩く	0	0	0
3 器具の支えと監督で歩く	0	0	2
4 監督なしで器具の支えを時に使い, 短距離を歩く (階段は補助が必要)	2	4	3
5 長距離を独立で歩く (路面・階段に関係がない)	18	18	14

非骨折群は全例自宅において自立した社会生活を送る例で, 胸腰椎圧迫骨折群には 2 例の健康な老人ホーム入所例を含み, 大腿骨頸部骨折群の 1 例に老人ホーム入所例, 2 例のナーシングホーム入所例を含む。

表 6 骨代謝マーカー測定結果

	非骨折群	圧迫骨折群	頸部骨折群
n	20	22	19
IOC	7.5±2.6	6.4±2.1	5.1±2.0
NOC	6.7±2.4	4.8±1.9	3.9±1.2
Pyr	30.2±8.2***	44.0±10.0*	46.3±14.6**
D-pyr	5.9±1.9***	8.8±5.8*	10.6±6.5**
Alp	70.0±12.1	66.8±21.0	74.3±18.9
Alb	43.0±4.0*	40.2±3.1**	38.1±4.0***
Creat	88.7±8.0	90.8±22.3	90.2±21.1

* および ** t-test, p<0.05, 他 NS

Pyr, D-pyr は非骨折群に比し有意に骨折群で高値を示した。

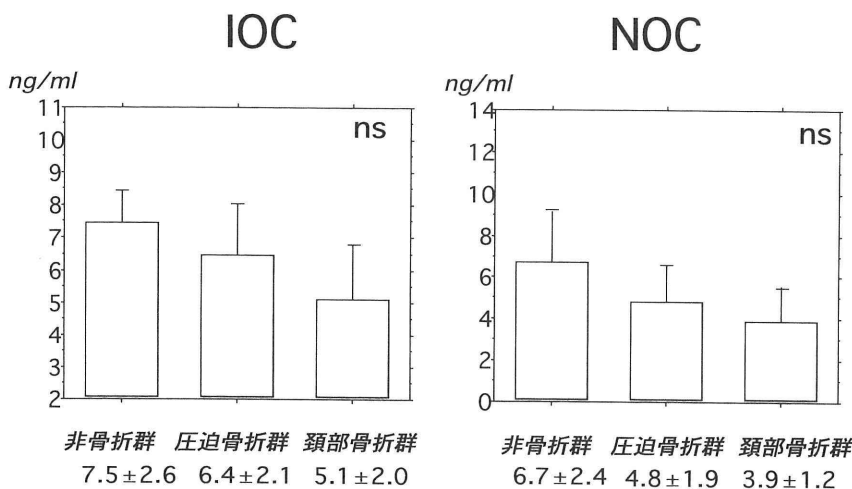


図 5 骨代謝マーカー測定結果;骨形成系 IOC, 骨吸収系 NOC ともに, 非骨折群に比し, 胸腰椎圧迫骨折, 大腿骨頸部骨折群は低値を示すものの有意差は認められなかった。

を送る例で, 胸腰椎圧迫骨折群には 2 例の健康な老人ホーム入所例を含み, 大腿骨頸部骨折群の 1 例に老人ホーム入所例, 2 例のナーシングホーム入所例を含むという差異を有した。それぞれの群を P.Lips らのいう歩行スコア⁵⁾ (表 5) で比較すると若干, 大腿骨頸部骨折群が劣り, 運動機能の低下の裏づけと

して, 血清アルブミン値の低下を示した (表 6)。血清アルカリフォスファターゼ, クレアチニン値に明らかな群間の差異は認められなかった。

IOC, NOC ともに, 胸腰椎圧迫骨折群で IOC 6.4±2.1 ng/ml, NOC 4.8±1.9 ng/ml 大腿骨頸部骨折群で IOC 5.1±2.0 ng/ml, NOC 3.9±1.2 ng/ml

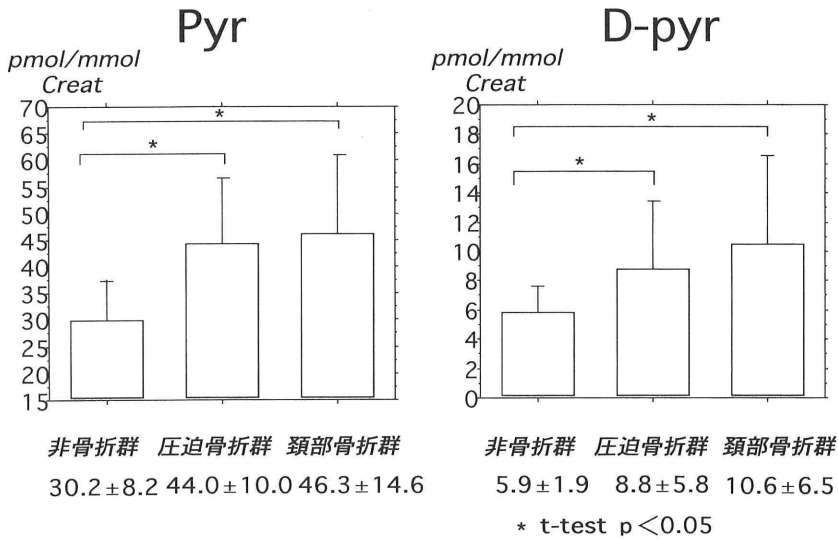


図 6 骨代謝マーカー測定結果 ; Pyr, D-pyr は有意に骨折群で高値を示したが, 胸腰椎圧迫骨折群, 大腿骨頸部骨折群間では, 有意差は認められなかった。

表 7 Pyr・D-pyr と骨密度との相関

		Center BMD	Neck BMD	L 2-4 BMD
非骨折群	Pyr	.129	.175	.042
	D-pyr	.227	-.009	.191
圧迫骨折群	Pyr	-.562	-.396	-.360
	D-pyr	-.448	-.665	-.585
頸部骨折群	Pyr	-.516	-.313	-.427
	D-pyr	-.311	-.162	-.555

数値は相関関係係数 (r 値)

骨折群においては胸腰椎圧迫骨折, 大腿骨頸部骨折群とも Center BMD, L 2-4 BMD との間に Pyr, D-pyr が高値な程骨密度が低いという, 弱い負の相関関係を認めた非骨折群では明らかな傾向は認められなかった。

ml と非骨折群の IOC 7.5 ± 2.6 ng/ml, NOC 6.7 ± 2.4 ng/ml に比し, 低値を示すものの有意差は認められなかった(図 5). Pyr, D-pyr, は非骨折群が Pyr 30.2 ± 8.2 pmol/nmol Creat. D-pyr 5.9 ± 1.9 pmol/nmol Creat. に比し胸腰椎圧迫骨折群で Pyr 44.0 ± 10.0 pmol/nmol Creat. D-pyr 8.8 ± 5.8 pmol/nmol Creat. 大腿骨頸部骨折群で Pyr 46.3 ± 14.6 pmol/nmol Creat. D-pyr 10.6 ± 6.5 pmol/nmol Creat. と有意に骨折群で高値を示したが, 胸腰椎圧迫骨折群, 大腿骨頸部骨折群間では, 有意差は認められなかった (図 6).

Pyr, D-pyr と各骨密度間の比較では, 骨折群においては胸腰椎圧迫骨折, 大腿骨頸部骨折群とも Cen-

ter BMD, L2-4 BMD との間に弱い負の相関関係を認めたが, 非骨折群では明らかな傾向は認められなかった (表 7).

考 察

1. 上腕骨近位での骨密度測定の有用性

DXA は任意の部位での測定が可能で, in vitro の測定精度は他の検査法と比較して卓越している。しかし骨の 3 次元的情報を欠く, 髄内脂肪の影響を受け易い, 骨折・変形・靭帯骨化等の影響を受けやすい, 体位・判定領域の差異で誤差を生じやすいなど in vivo においてはいくつかの問題点も残している⁶⁾⁷⁾。一般に骨密度の測定に際しては測定部位とし

て、最も関心のある領域を選択することが望ましいと思われる。従来の報告で再現性が高いといわれる腰椎正面は、60歳代前半以前の例においてはかなり信頼性が高いと思われる。しかし椎体、関節突起部の変形性変化、腹部大動脈の石灰化などがあった場合、実際よりも骨密度が高値に測定され、臨床上胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折などが危惧される高齢者等の測定においては、判定が困難な場合が少なくない。実際、今回の1461例の測定において、L2-4 BMDの回帰式は80歳代以降でむしろ増加する傾向を認めた。

これに比して、Center BMDでの測定は、肩関節が非荷重関節であるため加齢による変形性変化を受けにくく体格による影響も少ない、海綿骨が比較的豊富で椎体の骨密度とほぼ同等、軟部組織の影響を受けにくい、体位の保持がしやすく測定手技上の誤差が少ない、再現性が高い、椎体の骨密度との相関が高い、などの利点があり、種々の臨床応用が可能であると考えられた。

2. 骨折危険閾値の設定について

何を骨折危険閾値と設定するかに関しては、諸説議論の別れるところである。骨折をきたす危険性の高い例をいかに効率的に選別するかという目的で純粋に検査精度を考慮した場合、感度、特異度のバランスではROC解析により、70～80パーセント値を骨折閾値と設定した場合が効率的である。しかし、骨粗鬆症自体の診断を骨密度にて検出し、骨折例の有病率が少ないことから骨折危険閾値を設定し骨折例をさらに骨密度で検出しようとした場合骨折例、非骨折例両者で重複する例が多く特異度を診断上望ましい水準に設定すると感度が低すぎ、検査自体が無意味なものになってしまう。このような場合、統計学的に妥当な方法として、オッズ比、尤度(likelihood=サンプリング誤差の大きさがどの程度かを知る検定法)などを考慮し、広く骨折例を捕捉し感度を一定レベルに保つ意味で90パーセント値にカットオフ値を設定することが一般的に行われている。また、L2-4 BMDにおける胸腰椎圧迫骨折での90パーセント値は、当科におけるDXAでの若年成人(20～44歳)平均骨量の -2.0 S.D.に近似しておりこれは現在世界的に通用しつつあるWHOの定義による骨粗鬆症、Kanis⁹⁾らのいう骨粗鬆症あるいは確立された骨粗鬆症の診断基準の値よりも高値であるのに対し、Center BMDで

はL2-4 BMDよりも若干低値で、 -2.3 S.D.程度であった。

3. 骨折危険閾値による骨折検出能について

これらのことをふまえ、骨折危険閾値をそれぞれの測定法で得た値の90パーセント値をカットオフ値として採用した場合、感度、正確度、オッズ比などで、Center BMDが胸腰椎圧迫骨折においてはL2-4 BMDと同等、大腿骨頸部骨折ではL2-4 BMDにまさる検出能を有した。また、複数の検査の優劣を感度と特異度で相対的に評価する場合、両者はどちらかを優先すればどちらかが落ちるというトレードオフの関係にあり一見したところ比較は困難なため、ROC曲線によるunder curve areaを比較した。これらによってもCenter BMDは胸腰椎圧迫骨折においては、L2-4 BMDとほぼ同等で、大腿骨頸部骨折では、L2-4 BMDに比し、Center BMDはかなり優れると評価できた。実際に骨折の予測には、最大関心領域での骨密度測定が望ましいが、各症例に対し一度に多数の関心領域に対し測定を行うのは非現実的であると思われる。海綿骨優位な測定部位としては腰椎、踵骨、橈骨遠位、上腕骨骨頭が考えられるが、高齢者の腰椎での測定には前述のような誤差を認める。Cummings⁹⁾は大腿骨頸部骨折の評価は大腿骨頸部の骨密度がよいとしながらも、相対危険度などでみると踵骨が非常に優れるとしている。山梨¹⁰⁾は、大腿骨頸部骨折の評価に橈骨遠位の骨密度にて大腿骨頸部と同等の有用性を、鈴木¹¹⁾は、胸腰椎圧迫骨折の評価に橈骨遠位の骨密度で腰椎骨密度と同等の有用性を示した。当科における上腕骨骨頭中心部での骨折危険閾値設定は今回の調査で、胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折双方のリスク評価に有用であると判断された。

4. 骨代謝マーカー測定の有用性

(1) 骨代謝マーカー測定の目的

骨折危険閾値を下回るにもかかわらず、骨折の既往のない例を臨床上多く経験する。大腿骨頸部骨折においては、実際の転倒の有無という偶然性が一要因として骨折の機会を左右する可能性があると思われるが、胸腰椎圧迫骨折の場合、骨粗鬆症に起因する骨折としてはより純粋であるにもかかわらず、やはり低骨密度ながらも骨折の既往のない例が少なからず存在する。これら骨折群と非骨折群の骨代謝環境の差異を検討するため、骨代謝マーカーのうち従来のものより骨組織との特異性が高く、わずかな骨

回転の変動を鋭敏に反映するため近年特に注目される¹²⁾、血中 IOC, NOC, 尿中 Pyr, D-pyr を中心に測定した。

(2) osteocalcin (OC)

OC は骨蛋白の 1~2% を占める非コラーゲン蛋白で、骨、歯に特異的に存在し、骨芽細胞により分泌され骨に取り込まれると同時に一部が血中に放出され、その血中濃度は、骨形成を反映するとされている。しかし従来汎用されている標識免疫抗体法では、IOC 以外に骨吸収により骨から放出される雑多な OC のフラグメントも同時に測定しており、骨形成のみを反映しているとは言いがたい。Hosoda ら¹³⁾¹⁴⁾ は IOC 酵素免疫抗体法と N 末端 OC 酵素免疫抗体法を開発し、N 末端に対する抗体のみを用いた N 末端 OC 酵素免疫抗体法により IOC 以外に N 末端をもつ NOC も同時に測定されることから N 末端 OC 酵素免疫抗体法による OC 値から IOC 値を減じることより NOC 値が算出され臨床応用が可能となった。

(3) pyridinoline (Pyr), deoxypyridinoline (D-pyr)

尿中 Pyr, D-pyr はコラーゲンの成熟架橋物質で、コラーゲン分子内および分子間の安定性に関与し、Pyr は骨、軟骨に D-pyr は骨、歯に多く存在し、尿中 Pyr, D-pyr の大部分は骨由来とされその濃度が骨吸収をよく反映するとされている。ハイドロキシプロリンと異なり消化管からの吸収がないため食餌コラーゲンによる影響を受けず、また生体内で代謝されずに尿中に排泄されるなどの点から、より優れた骨吸収マーカーと思われる。

(4) 骨代謝マーカー測定のタイミングおよび測定例の背景

骨代謝環境の差異をできる限り正確に知るために骨代謝マーカー測定時期のタイミングと測定例の背景をいかに一致させるかの 2 点が特に重要であると思われる。運動量の低下は骨吸収の亢進をきたし、1 週間に 1%、6 カ月で 30% と著明に骨量を減少させることが知られている。本研究においては、はじめて骨折をきたして入院した例で、入院翌朝の採血、早朝スポット尿採取を基本とした。これは尿中 Pyr, D-pyr が健常者、骨粗鬆症患者の双方とも夜間から午前中にかけ高値を示し夜間に骨代謝の turn over が亢進していることが知られることから骨代謝マーカーの日内変動¹⁵⁾を考慮したためである。また骨

折、安静臥床等の骨代謝への影響を考慮し、受傷後 72 時間以上経過した例は対象から除外した。Akeson ら¹⁶⁾ の報告によると骨折後、連日の骨代謝マーカー測定の結果では OC, アルカリフォスファターゼ、アルブミンは始めのサンプリング後 1 日の時点ですでに減少しており、2~3 日で底辺に達し以後徐々に回復、アルカリフォスファターゼは入院時のレベルより高値となり、アルブミンは低値のまま経過するのに対し、尿中 Pyr, D-pyr は 1 週の間で変化が無かったという。彼らもまた骨折例での OC の低値を報告しているが、初日測定時の OC の低値が骨折による外傷により分泌されるコーチゾールの骨折後早い段階での大量の分泌によるものではないことは、その時点での OC とコーチゾール間に明らかな相関がなかったことにより示している。その後より、順次 OC はコーチゾールにより抑制的に影響を受けるとしている。しかし、彼等の研究においては入院後翌日に外科手術が行われており更なる外傷によるコーチゾールの分泌を招来していることを考えると、我々の IOC, NOC の 72 時間内(平均 32.5 時間、手術までは平均 4.2 日間)の測定は症例を涉猟する上で許される範囲内であろうと思われた。

患者背景の差異については、特に大腿骨頸部骨折群で歩行スコアが低値を示すものがあり若干の運動能力の差異を示し、その結果として血清アルブミン値の低下、低体重の傾向を示したが、その他骨代謝マーカーの数値を左右すると思われる肝機能、腎機能などには明らかな有意差は認められなかった。

(5) 測定結果についての考察

これらのことより我々の検索したデータは比較的純粋にそれぞれの群の骨代謝環境の差異を示していると評価できる。IOC の計測であるため、従来の諸家の研究におけるいわゆる OC 値よりも全体に低値であるが、今回の研究において IOC は明らかな有意差は認められなかったものの、胸腰椎骨折、大腿骨頸部骨折非骨折例よりも低値を示す傾向があり、一方 Pyr, D-pyr が有意に高値であり骨吸収優位の骨代謝環境が示唆された。NOC の動態については今だ不明な点が多く骨吸収マーカーとして疑問視する報告もある。本研究においては有意差は認めなかったものの胸腰椎骨折、大腿骨頸部骨折において低値を示すという、研究開始前の我々の予測とはむしろ相反する結果となり Pyr, D-pyr 値との解離を示した。アルカリフォスファターゼと IOC の解離につい

ではかねてより諸家の報告にある通りで、肝機能等の差異のみならず骨代謝のマーカーとしての特異性の低さ、精度の低さ等の問題のための解離であろうと思われた。また、従来測定時の骨密度は現在の通過点に過ぎず、一方マーカーの値は骨密度の向かう方向性を示すものであるため、双方の相関の有無を検討することは意味がないといわれていた。今回の調査でも骨折群においては胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折群とも Pyr, D-pyr と骨密度の間に弱い負の相関関係を認めたが、低骨密度の非骨折群においては骨代謝マーカーと骨密度との間になんら相関性を見いだすことはなかった。元来骨代謝マーカーの値は一定期間の骨量の推移との間に相関性を有するものであり、骨形成マーカーと骨吸収マーカーとの測定結果の重回帰分析により骨量減少の予測する報告¹⁷⁾もあることから、骨折例での測定結果は、更なる骨量減少を予測するもので、骨折群においては骨吸収優位の不調和な骨代謝環境で現在も骨密度の減少状態にあり、このことが骨の脆弱性を招来するものと思われた。

これらの結果より、非荷重骨である上腕骨近位の Center BMD により骨折危険閾値をもとめスクリーニングしたうえで骨代謝マーカーにより被験者の骨代謝環境を知ることが、高齢者における骨粗鬆症による骨折の危険性を有する例の検出ひいてはその予防に有用でないかと思われた。

結 語

1. Center BMD による骨折危険閾値は L2-4BMD と同等以上の骨折検出能を有することが分かった。
2. 骨粗鬆症による胸腰椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折例では Pyr, D-pyr が有意に高値で、骨吸収有意の骨代謝環境が示唆された。
3. 高齢者における骨粗鬆症による骨折の危険性を有する例の検出には、非荷重骨骨密度による骨折危険閾値の設定と骨代謝マーカー測定による低骨密度例での骨代謝環境の調査が有用であると考えられた。

謝 辞：稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました三浦幸雄教授に深謝致します。また多大な御協力をいただきました山本謙吾先生をはじめ整形外科科学教室の諸先生に謹んで感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は、第14回日本骨代謝学会、第4回日本骨粗鬆症研究会、第11回日本整形外科学会基礎学術集会等において発表した。

文 献

- 1) 三松興道, 土肥慎二郎, 香取庸一, 松村卓洋, 本山典哉, 山本謙吾, 今給黎篤弘, 三浦幸雄: 二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA 法) による肩関節 (上腕骨頭) 骨密度測定の有用性. *Osteoporosis Japan* 3: 229~231, 1995
- 2) 古川敏仁: カットオフ値を判定基準とした臨床検査の index による評価法. *SRL 宝函* 15: 21~35, 1991
- 3) 長谷川敏彦: Medical decision making いかにかに診断, 検査法を決定するか (4) 検査法を検査する 3. R-O-C 曲線とは. *臨床医* 12: 1054~1059, 1986
- 4) 折茂 肇, 杉岡洋一, 五来逸雄, 中村哲郎, 福永仁夫, 仏淵孝夫, 武藤芳照: 原発性骨粗鬆症の診断基準. *Osteoporosis Japan* 3: 669~974, 1995
- 5) Lips P, Ginkel FC, Netelenbos JC, Wiersinga AV, Vijgh WJF: Lower mobility and markers of bone resorption in the elderly. *Bone Miner* 9: 49~57, 1990
- 6) 賀川 武: Dual-energy X-ray absorptiometry による側面方向からの腰椎骨量測定. *日整会誌* 67: 49~57, 1993.
- 7) 山本吉蔵, 萩野 浩, 岸本英彰: 骨粗鬆症の病態・診断・治療. *整形外科* 45: 877~887, 1994
- 8) Kanis JA, Melton LJIII, Johnston CC, Nikolai K: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res* 9: 1137~1141, 1994
- 9) Cummings S R, Black D: Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: A review of findings from prospective studies. *Am J Med* 98: 24~28, 1995
- 10) 山梨晃裕, 串田一博, 山崎 薫, 小林 剛, 松林孝王, 高橋正哲, 谷口正和, 木村亮宏, 井上哲郎: DXA による橈骨骨密度測定. 大腿骨頸部骨折患者検討. *日本骨代謝学会雑誌* 13: 112, 1995
- 11) 鈴木基裕, 串田一博, 小林 剛, 松林孝王, 高橋正哲, 谷口正和, 木村亮宏, 井上哲郎: DXA による骨密度測定 脊椎骨折に対する測定部位別の診断の有用性について. *日本骨代謝学会雑誌* 13: 110, 1995
- 12) 川名幸一, 串田一博: 骨の生化学的マーカー. *MB Orthop* 7(9): 1~9, 1994
- 13) Hosoda K, Eguti H, Nakamoto T, Kubota T, Hanada H, Jindai S, Hasegawa R, Kiyoki M, Yamaji T, Siraki M: Sandwich immunoassay for intact human osteocalcin. *Clin Chem* 38: 2233~2238, 1994
- 14) 神崎 晋, 守分 正, 樋口讓二, 田中弘之, 久保俊英, 井上 勝, 栗原 信, 清野佳紀, 細田健治, 山地禎三:

- 骨形成の指標としての intact osteocalcin および propeptide 測定の意義. 日本骨代謝学会雑誌 **10**: 73~80, 1992
- 15) 青島宏枝, 串田一博, 高橋正哲, 川名幸一, 井上哲郎: 尿中ピリジノリンの日内変動の検討. 中部整災誌 **37**: 233~234, 1994
- 16) Akesson KM, Vergnaud P, Gineyts E, Delmas P., Obrant KJ: Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* **53**: 162~169, 1993
- 17) 三浦裕晃, 山本逸男, 游 逸明, 木下裕輔, 大田豊承, 大中恭夫, 森田陸司, 川口秀典, 岩崎和幸, 大谷正光, 梶並稔正, 梶並溢弘: 骨代謝マーカーと骨量減少予測. *Osteoporosis Japan* **3**: 342~344, 1995
- 18) Philip RD, Richard WD, John VM: Detection of prefracture spiral osteoporosis using bone mineral absorptiometry. *J Bone Min Res* **3**: 1~11, 1988
- 19) Podenphant J, Johansen JS, Thomsen K, Riis BJ, Leth A, Christiansen C: Bone turnover in spinal osteoporosis. *J Bone Min Res* **2**: 497~503, 1987

Prediction of fracture associated with osteoporosis in the elderly based
on the threshold of bone density for the risk of fracture
and the measurement of bone metabolism markers

Okimichi MITSUMATSU

Department of Orthopedic Surgery, Tokyo Medical College

(Director : Prof. Yukio MIURA)

The ultimate aim of bone examination with measurement of double energy X-ray absorptiometry (DXA) is to improve quality of life for aged persons by identifying those at risk of fractures associated with osteoporosis. However, DXA can cause errors and problems in vivo measurement. We often fail to precisely evaluate bone density in the spine, particularly in aged persons, because of the influence of various age-related changes, although this region is most commonly used for measurement. Thus we measured bone density also in the proximal region of the humerus, a non-weight-bearing bone, using patients with vertebral fracture or hip fracture, and the threshold of bone density for the risk of fracture was determined. This threshold was applied to 1,461 patients undergoing measurement of bone density, and the ability of each measurement to predict fracture was evaluated from the sensitivity, accuracy, odds ratio, and ROC analysis. Since we often encounter clinical cases with no fracture, despite their low bone densities below the threshold for the risk of fracture, we also measured intact osteocalcin, N-fragment osteocalcin, pyridinoline, and deoxypyridinoline as bone metabolism markers in patients with osteoporosis, vertebral fracture, or hip fracture, in order to clarify differences in environments of bone metabolism between non-fracture and fracture cases with low bone density.

The threshold, determined from the bone density in the center of the humeral head, was found to be equal or superior in predictive value to the bone density in the spine. The bone metabolism markers, pyridinoline, and deoxypyridinoline were significantly higher in fracture cases, suggesting that the metabolic environment in these patients was bone absorption dominant.

These results suggested that a combination of the threshold of bone density for the risk of fracture and the measurement of bone metabolism markers is useful to identify aged persons at risk for fracture associated with osteoporosis.

<Key words> Dual energy X-ray absorptiometry, Osteoporosis, Threshold of bone density for the risk of fracture, Bone metabolism markers.
