

骨代謝マーカーと慢性腎臓病への応用

今西康雄

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : 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, 骨質

要 旨

骨代謝マーカーには、骨形成マーカー、骨吸収マーカー、および骨マトリックス関連マーカーがあり、①骨代謝状態の評価ないしは骨量減少危険度の評価、②骨折危険度の評価、③薬物治療の評価に用いられる。一方、慢性腎臓病（CKD）といった併存症がある場合には、骨代謝マーカーの解釈には注意が必要となる。近年、これら骨代謝マーカーは、代謝性骨疾患の評価のみではなく、生命予後や糖代謝とも関連することが示され、その臨床的役割は拡大しつつある。

はじめに

骨組織は、破骨細胞による骨溶解と骨芽細胞による骨形成により日々代謝されている。このような一連の過程は骨代謝回転と呼ばれる。特に閉経後女性では、骨代謝回転の亢進により骨量は減少し、骨強度が低下する。また、骨代謝回転が過剰に抑制されると、古くなった骨組織の改変が抑制され、微小骨折の蓄積の結果、骨強度が低下する。骨代謝マーカーは、このような骨代謝回転を評価するツールとして有用である¹⁾。

骨粗鬆症の診断と治療において、骨代謝マーカーは重要な役割を持つ。骨代謝マーカーは、骨密度測定とともに、骨粗鬆症の重要な評価法である。骨代謝マーカーには、骨芽細胞のマーカー（骨形成マーカー）、破骨細胞のマーカー（骨吸収マーカー）、および骨マトリックス関連マーカーの3種がある²⁾。骨形成マ-

ーカーと骨吸収マーカーは、それぞれ骨芽細胞や破骨細胞より直接放出され、その後肝臓や腎臓で代謝される³⁾ (図1)。そのため、肝機能障害や腎機能低下といった病態下では、骨代謝マーカーの解釈に注意が必要となる。

1 慢性腎臓病における骨粗鬆症

2001年にアメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）のコンセンサス会議において、骨粗鬆症が再定義された。その定義とは、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患⁴⁾とされ、さらに「骨強度」は「骨密度」と「骨質」の二つの要因から構成されることが示された。「骨強度」のほぼ70%を「骨密度」によって、残りの約30%は「骨質」によって規定されると考えられている。「骨質」とは、具体的には骨の構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などの、「骨密度」検査では直接測定できない骨の状態を指す。

我が国においては、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」が2015年度に改定され、脆弱性骨折の有無や骨密度ばかりではなく、大腿骨近位部骨折の家族歴といった遺伝的素因や、骨折リスクアセスメントツールであるFRAX[®]も、治療開始基準に盛り込まれた⁵⁾。

一般人口において、慢性腎臓病（CKD）の合併は骨折リスクを増加させることが報告されているが⁶⁾、維持透析患者（CKD 5D）において、大腿骨近位部骨折発症率が著しく増加することが、日本透析医学会統計

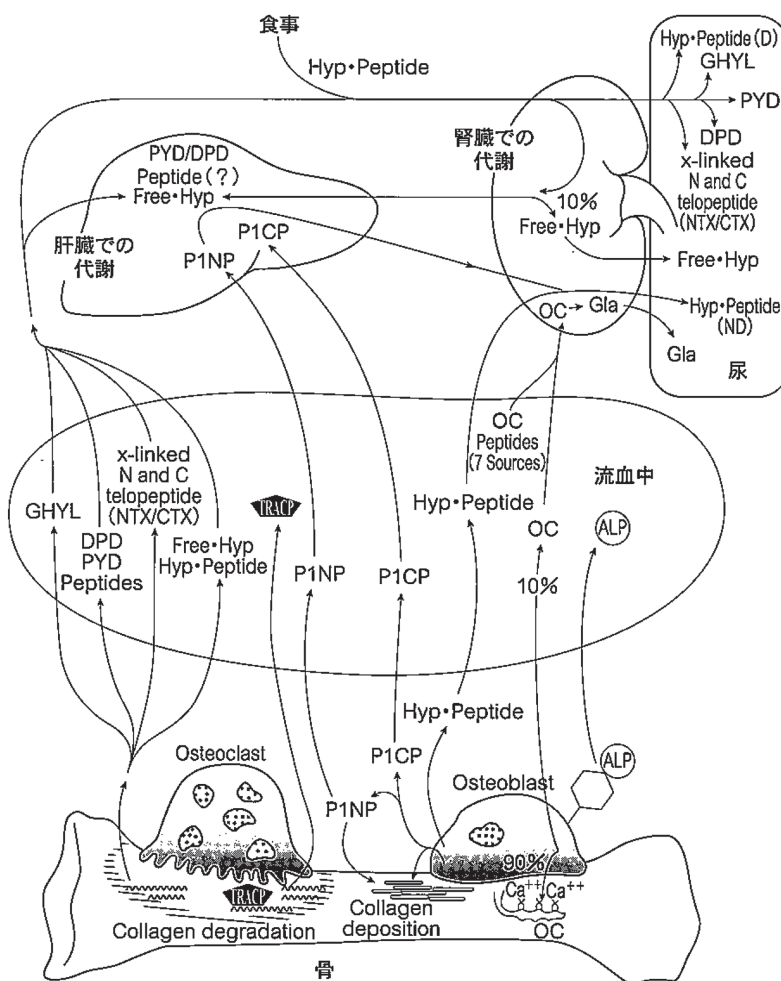


図1 骨代謝マーカーの合成と代謝

骨代謝マーカーは、骨芽細胞や破骨細胞で合成された後に血中へと放出され、肝臓・腎臓で代謝される。骨芽細胞の活動により産生される骨代謝マーカーは骨形成マーカー、破骨細胞の活動により産生される骨代謝マーカーは骨吸収マーカーと呼ばれる。(文献3より)

調査のデータにより示されている⁷⁾。

2 CKD 5D における骨脆弱性の要因

従来から、腎性骨異常栄養症 (ROD) が骨脆弱性をきたす要因としてクローズアップされていた。ROD は、骨粗鬆症のみならず嚢胞性線維性骨炎、骨軟化症、アルミニウム骨症などによる無形性骨、アミロイド骨症などが含まれる。ROD の組織分類として使用されるようになった TMV 分類 (表1) は骨形態計測に基づく分類で、ROD の評価法として重要である⁸⁾。かつては、2次性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎が CKD 5D における骨折の主たる要因であった。しかし治療法の進歩により、線維性骨炎の頻度はかなり低下している。

最近の CKD 5D における脆弱性骨折発症に対する後ろ向きコホート研究によると、女性であること、骨折

表1 骨形態計測に基づく TMV 分類

Turnover (骨回転)	Mineralization (石灰化)	Volume (骨量)
High (高)	Normal (正常)	High (高)
Normal (正常)	Abnormal (異常)	Normal (正常)
Low (低)		Low (低)

文献8より。

の既往、橈骨骨密度低下と共に、相対的副甲状腺機能低下症、ビタミン D 欠乏状態が、脆弱性骨折の独立した危険因子として報告されている⁹⁾。過度の骨代謝抑制による骨におけるマイクロダメージ蓄積が、脆弱性骨折の発症に繋がると考えられている。一方、骨密度と骨折率との間には、弱い相関しか認められない¹⁰⁾。CKD における脆弱性骨折の要因として、骨密度低下よりもむしろ骨質の低下が危惧されている¹⁾。

骨質低下の原因としては、CKDに伴う高ホモシスチン血症により¹¹⁾、骨組織中のI型コラーゲンの非生理的架橋であるペントシジン架橋が増加し、骨脆弱性を呈すると考えられている¹²⁾。特にCKD 5Dにおける骨質低下の原因としては、ペントシジン架橋増加による骨弾性低下も一因であることが報告されている¹³⁾。

3 骨代謝マーカーガイドライン

骨代謝マーカーが、骨粗鬆症の臨床の場で求められる役割としては、

- ① 骨代謝状態の評価ないしは骨量減少危険度の評価
- ② 骨折危険度の評価
- ③ 薬物治療の評価

があげられる³⁾。

我が国においては、骨代謝マーカーの臨床使用の指標としてガイドラインが整備され、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」では、骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカーの評価法や、骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の治療効果判定法について記載されている⁵⁾。

4 骨代謝マーカー

4-1 骨形成マーカー

骨形成マーカーとして、骨型アルカリホスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase; BAP)、オステオカルシン (osteocalcin; OC)、I型プロコラーゲンNプロペプチド (N-terminal propeptide of type 1 procollagen; P1NP)、I型プロコラーゲンCプロペプチド (C-terminal propeptide of type 1 procollagen; P1CP) があげられる。

BAP、OCは骨芽細胞において発現しているが、BAPは骨基質の成熟期、OCは骨石灰化の時期にそれぞれ発現が高まることから、ある程度成熟した骨芽細胞のマーカーといえる¹⁴⁾。一方、I型コラーゲン合成の過程で産生されるP1NPとP1CPは骨形成における比較的早期のマーカーであり、骨基質形成能を反映する。

我が国のCKD 5D患者において、BAPは大腿骨や前腕骨骨密度よりも、骨折の予測能が優れていることが示されている¹⁵⁾([図2](#))。また、血清アルカリホスファターゼ (ALP) そのものは、PTHとともに大腿骨骨折のみならず、心血管死亡、全死亡の予測因子でもあ

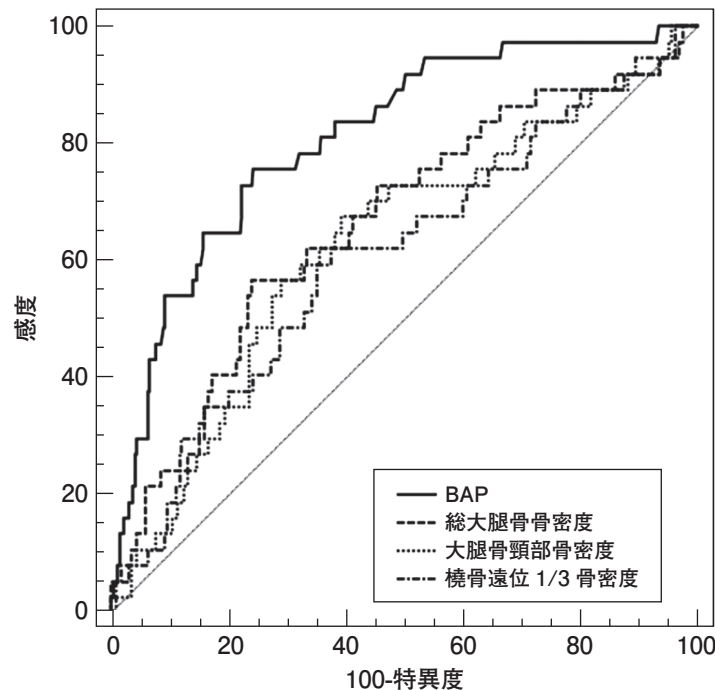


図2 全骨折におけるROC曲線

我が国におけるCKD 5D患者485名の5年間にわたる観察研究において、BAPは総大腿骨骨密度、大腿骨頸部骨密度、橈骨遠位1/3骨密度よりも全骨折の予測能が優れていた。(文献15より)

る¹⁶⁾。

骨芽細胞で合成される OC は、ビタミン K 依存的にグルタミン酸残基 (Glu) が γ カルボキシグルタミン酸残基に変換 (Gla 化) され、ヒドロキシアパタイト中のカルシウムと結合可能な状態となる。ビタミン K 不足においては OC が十分に Gla 化されず、低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) として血中に放出される。動物実験では、OC が糖代謝や脂質代謝に影響することが示されている^{17,18)}。血清 ucOC 濃度が 2 型糖尿病患者の空腹時血糖や体脂肪量と関連することが示されているが¹⁹⁾、CKD 5D 患者においても同様の関係が報告されており²⁰⁾、骨と糖代謝の関連が示されている。

4-2 骨吸収マーカー

デオキシピリジノリン (deoxypyridinoline; DPD)、I 型コラーゲン架橋 N テロペプチド (N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen; NTX)、I 型コラーゲン架橋 C テロペプチド (C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen; CTX) は、I 型コラーゲンの分解過程で放出され、破骨細胞による骨吸収を反映する。骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase-5b; TRACP-5b) は、破骨細胞のマーカー酵素であり、破骨細胞の形成に伴い

分泌される。

4-3 骨マトリックス関連マーカー

ペントシジン、ホモシステインは、易骨折性と関連することが示されており、骨マトリックス関連マーカーとして分類されている²⁾。現在これらマーカーの知見が集まってきており、今後の臨床応用が期待される。

4-4 新規の骨代謝マーカー

近年、新たに骨代謝マーカーの候補が多く報告されている²¹⁾。スクレロスタチンは骨細胞で産生されるタンパクで、骨芽細胞の古典的 Wnt- β カテニンシグナルを阻害することにより骨形成を抑制する。健常な 50 歳以上の閉経女性において、血清スクレロスタチン濃度高値は、骨密度とは独立した骨折のリスク因子であると報告されている²²⁾。一方、CKD 5D 患者においては、スクレロスタチンは骨密度と相関する²³⁾。

破骨細胞前駆細胞に発現する receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) と、骨芽細胞などの骨髄間葉系細胞に発現する RANK ligand (RANKL) とが結合し、破骨細胞が形成される。一方、骨髄間葉系細胞は RANKL のデコイ受容体であるオステオプロテジェリン (OPG) を分泌し、RANKL の RANK への結合を阻害し、破骨細胞形成を抑制する。OPG は、慢性心

表 2 骨代謝マーカーの基準値, カットオフ値, 異常高値, 最小有意変化

項目	基準値	測定法	カットオフ値		異常高値			最小有意変化 (%)
			骨量減少	骨折	閉経前	閉経後	男性	
尿 DPD	2.8~7.6 ^{†1} nmol/mmol·Cr	EIA	5.9	7.6	7.6<	13.1<	5.6<	23.5
尿 NTX	9.3~54.3 ^{†1} nmolBCE/mmol·Cr	EIA	35.3	54.3	54.3<	89.0<	66.2<	27.3
尿 CTX	40.3~301.4 ^{†1} μ g/mmol·Cr	EIA	184.1	301.4	301.4<	508.5<	299.0<	23.5
血清 BAP	2.9~14.5 ^{†2} μ g/L	CLEIA	—	—	14.5<	22.6<	20.9<	9
	7.9~29.0 ^{†2} U/L	EIA	21.1	29.0	29.0<	75.7<	44.0<	—
血清 P1NP	14.9~68.8 ^{†1} μ g/L	RIA	—	—	64.7<	79.1<	66.8<	12.1
	16.8~70.1 ^{†2} μ g/L	ECLIA	—	—	—	—	—	27.1
血清 NTX	7.5~16.5 ^{†3} nmolBCE/L	EIA	13.6	16.5	16.5<	24.0<	17.7<	16.3
血清 CTX	0.100~0.653 ^{†1} ng/mL	EIA	—	0.653	0.653<	1.030<	0.845<	23.2
血清 TRACP-5b	120~420 ^{†2} mU/dL	EIA	309	420	420<	760<	590<	12.4
血清 ucOC	3.94 ^{†2,4} ng/mL	ECLIA	—	4.5	—	—	—	32.2

†1: 30~44 歳の閉経前女性, †2: 添付文書資料より, †3: 40~44 歳の閉経前女性, †4: 基準値としては設定されておらず, カットオフ値 4.5 ng/mL が用いられている。

骨量減少カットオフ値: 閉経前女性平均+1.0SD に相当, 骨折カットオフ値: 閉経前女性平均+1.96SD に相当, 異常高値: 原発性骨粗鬆症以外の骨疾患も考慮する。

(注) 最小有意変化: 有意な変化があったと判断するのに必要な最小の変化。(文献 5 より)

表3 骨代謝マーカーの腎機能に対する影響の有無

マーカー	腎機能低下の影響
骨形成マーカー	
OC	(+)
BAP	(-)
P1NP	(-)
骨吸収マーカー	
PYD	(+)
DPD	(+)
NTX	(+)
CTX	(+)
TRACP-5b	(-)
骨マトリックス関連マーカー	
ucOC	(+)

腎機能低下：CKD ステージ3以上のこと。

(+)：影響を受けやすい，(-)：影響を受けにくい。
(文献2より)

不全患者や急性冠症候群罹患後の患者における骨病変の予測に有用であることが示されている^{24, 25)}。

5 CKDにおける骨代謝マーカー評価法

骨粗鬆症患者の診断と治療効果の判定においては、骨密度と共に骨代謝マーカーの測定が推奨される。それぞれの骨代謝マーカーの基準値、カットオフ値、異常高値、最小有意変化が示されている⁵⁾(表2)。CKDは血清クレアチニン、尿中クレアチニン排泄量に影響するため、尿中クレアチニンで補正する必要がある骨代謝マーカーの解釈には、注意が必要となる。BAP、P1NP、TRACP-5bは腎機能低下の影響を受けにくい²⁾ため、CKD患者においても有用性が高いことが報告されている²⁾(表3)。

おわりに

骨代謝マーカーは、CKDにおける骨病変の評価のみならず、生命予後とも相関する。今後、骨代謝マーカーの測定がCKD診療の一助となることが期待される。

文 献

- 1) 日本骨粗鬆症学会生活習慣病における骨折リスク評価委員会：生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド。東京都：ライフサイエンス出版，2011。
- 2) 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会：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 2012; 20(1)：31-55。
- 3) 西澤良記：日常検査における骨代謝マーカー測定の意義。西澤良記，三浦雅一，稲葉雅章編，骨代謝マーカー 改訂版—これだけは知っておきたい骨代謝マーカーの基礎と適正使用法—。大阪市：医薬ジャーナル社，2010；6-21。
- 4) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6) : 785-795。
- 5) 日本骨粗鬆症学会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2015年版。東京都：ライフサイエンス出版，2015。
- 6) Hippisley-Cox J, Coupland C : Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom : prospective open cohort study. BMJ 2012; 344 : e3427。
- 7) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2013; 31(3) : 315-321。
- 8) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. : Kidney Disease : Improving Global O 2006 Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69(11) : 1945-1953。
- 9) Ambrus C, Almasi C, Berta K, et al. : Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. Int Urol Nephrol 2011; 43(2) : 475-482。
- 10) KDIGO, Group KDIGOKC-MW : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; Suppl (113) : S1-130。
- 11) Saito M, Marumo K : Collagen cross-links as a determinant of bone quality : a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporos Int 2010; 21(2) : 195-214。
- 12) Saito M, Marumo K, Soshi S, et al. : Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. Osteoporos Int 2010; 21(4) : 655-666。
- 13) Mitome J, Yamamoto H, Saito M, et al. : Nonenzymatic cross-linking pentosidine increase in bone collagen and are associated with disorders of bone mineralization in dialysis patients. Calcif Tissue Int 2011; 88(6) : 521-529。
- 14) Stein GS, Lian JB, Stein JL, et al. : Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation. Physiol Rev 1996; 76(2) : 593-629。
- 15) Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. : Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(1) : 345-351。
- 16) Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. : A higher se-

- rum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1532-1538.
- 17) Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. : Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3) : 456-469.
- 18) Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. : Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(13) : 5266-5270.
- 19) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. : Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011; 22(1) : 187-194.
- 20) Okuno S, Ishimura E, Tsuboniwa N, et al. : Significant inverse relationship between serum undercarboxylated osteocalcin and glycemic control in maintenance hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2013; 24(2) : 605-612.
- 21) Garnero P : New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* 2014; 66 : 46-55.
- 22) Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, et al. : High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women : the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res* 2012; 27(12) : 2592-2602.
- 23) Ishimura E, Okuno S, Ichii M, et al. : Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11) : 4315-4320.
- 24) Chen YH, Wu YW, Yang WS, et al. : Relationship between bone mineral density and serum osteoprotegerin in patients with chronic heart failure. *PLoS One* 2012; 7(8) : e44242.
- 25) Silva HC, Pinheiro MM, Genaro PS, et al. : Higher prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with recent coronary events independently of BMD measurements. *Bone* 2013; 52(2) : 562-567.