

呼吸器科疾患の診療における 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、 血清中低カルボキシル化オステオカルシン測定の見解

藤原 清 宏

IRYO Vol. 65 No. 4 (212-215) 2011

要 旨

2007年8月1日から2010年6月30日において静岡富士病院の呼吸器外来を受診し、骨粗鬆症の合併した79例を対象とした。骨代謝マーカー（→216pを参照）である尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen : NTX）、血清中低カルボキシル化オステオカルシン（undercarboxylated osteocalcin : ucOC）を測定した。尿中 NTX、血清中 ucOC とともに年齢と相関して上昇した。尿中 NTX と血清中 ucOC は正の相関を示した。尿中 NTX と血清中 ucOC が高値を呈した症例は、肺非結核性抗酸菌症の症例、慢性呼吸不全で在宅酸素療法を施行している症例、逆流性食道炎の症例、前立腺癌でホルモン療法中の症例、胃癌で胃切除後の症例が挙げられた。内服治療としては、活性型ビタミン D₃製剤、ビタミン K₂製剤を用いた。

キーワード 呼吸器疾患、尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、
血清中低カルボキシル化オステオカルシン

はじめに

骨粗鬆症は骨脆弱により大腿骨近位部骨折、脊椎骨折などの骨折を引き起こし、その結果、日常生活活動（ADL）、生活の質が低下し、自立が損われる。日本では骨粗鬆症の患者は、女性では600万人から900万人、男性では100万人から200万人と推定されていて¹⁾、骨粗鬆症を基盤とする骨折予防は重要な課題である。骨代謝マーカー（→216pを参照）は骨

粗鬆症患者診断時の病態評価による治療方針の決定のみならず治療効果の判定にも有用とされている²⁾。静岡富士病院は主として呼吸器疾患を取り扱っているが、地域のかかりつけ医の役割も担っており、骨粗鬆症への対応も留意している。今回、呼吸器疾患における骨代謝マーカーである尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen : NTX）、血清中低カルボキシル化オステオカルシン（undercarboxylated

国立病院機構静岡富士病院 呼吸器科 医師

別刷請求先：藤原清宏 国立病院機構静岡富士病院 呼吸器科 〒418-0103 静岡県富士宮市上井出814

（平成22年8月2日受付、平成23年2月4日受理）

The Investigation of Urinary Levels of Cross-linked N-terminal Telopeptides of Type I Collagen and Serum Levels of Undercarboxylated Osteocalcin Measurement in the Medical Treatment of Respiratory Disease

Kiyohiro Fujiwara, NHO Shizuoka Fuji Hospital

Key Words: respiratory disease, urinary levels of cross-linked N-terminal telopeptides of type I collagen, serum levels of undercarboxylated osteocalcin

osteocalcin : ucOC) について検討した.

対象と方法

2007年8月1日から2010年6月30日までに当院で診療を行った骨粗鬆症を合併する呼吸器疾患を有する症例で、高度の腎機能障害例1例と肺がんによる骨転移を有する1例を除外した79例を対象とした.

骨粗鬆症の診断には、脆弱性骨折ある者、また、脊椎単純X線像から骨量減少(骨萎縮度I度)および骨粗鬆症(骨萎縮度II度以上)の判定を用いた³⁾.

骨代謝マーカーとして、酵素結合免疫吸着測定法による尿中 NTX、電気化学発光免疫測定法による血清中 ucOC を測定した.

統計的分析: 相関係数はピアソンの相関係数を用い、危険率5%未満を統計学的に有意と判定した. また個々のデータは平均±SD で表した.

結 果

年齢は62歳から94歳 (75.6 ± 22.3), 男性46例, 女性33例であった.

呼吸器疾患の内訳は、慢性閉塞性肺疾患23例, 肺非結核性抗酸菌症17例 (*Mycobacterium avium complex* 症15例), 間質性肺炎7例, 気管支喘息7例, 市中肺炎・肺化膿症・膿胸の加療後経過観察中6例, 気管支拡張症5例, 肺癌術後3例, 胸郭形成術後3例, その他8例であった.

慢性呼吸不全のため在宅酸素療法(HOT)を行っていたのは12例であった. ステロイド内服を行っていたのは5例で、ステロイド吸入を行っていたのは19例で、両者併用は3例であった.

全症例における尿中 NTX、血清中 ucOC は、年齢と有意な相関があり、それぞれ $48.8 \pm 28.3 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$ ($r=0.464$, $y=4.40+0.59x$, $p<0.001$), $5.60 \pm 5.12 \text{ ng/ml}$ ($r=0.336$, $y=-0.23+0.08x$, $p<0.01$) であった.

全症例における尿中 NTX と血清中 ucOC は有意な正の相関があった ($r=0.578$, $y=0.48+0.10x$, $p<0.001$) (図).

閾値については尿中 NTX は $35.3 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$ 以上は骨量減少, $54.3 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$ 以上は骨折リスクとされている²⁾. 血清中 ucOC は 4.50 ng/ml 以上はビタミン K_2 製剤の適応とされ

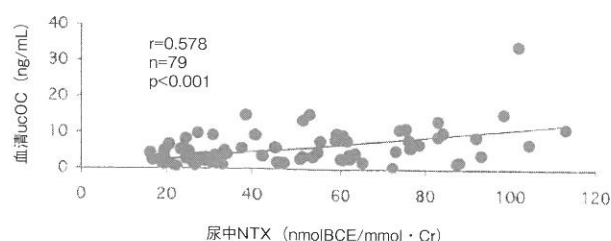


図 尿中 NTX と血清 ucOC 正の相関あり

ている⁴⁾.

骨代謝マーカーが基準値より高値のものを挙げる. 肺非結核性抗酸菌症の症例は、平均70歳で尿中 NTX $57.2 \pm 24.6 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$, 血清中 ucOC $8.27 \pm 7.59 \text{ ng/ml}$ であった. HOT 症例は、平均77歳で尿中 NTX $57.0 \pm 25.3 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$, 血清中 ucOC $5.14 \pm 4.05 \text{ ng/ml}$ であった. 逆流性食道炎の症例は、平均75歳で尿中 NTX $57.5 \pm 14.2 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$, 血清中 ucOC $8.76 \pm 4.79 \text{ ng/ml}$ であった. 前立腺癌でホルモン療法中の症例は、平均77歳で尿中 NTX $62.5 \pm 22.9 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$, 血清中 ucOC $6.12 \pm 4.73 \text{ ng/ml}$ であった. 胃癌で胃切除後の症例は、平均83歳で尿中 NTX $100.1 \pm 2.3 \text{ nmol BCE/mmol} \cdot \text{Cr}$, 血清中 ucOC $24.77 \pm 13.35 \text{ ng/ml}$ であった. 以上から、当院における呼吸器疾患の症例は後期高齢者が多いが、肺非結核性抗酸菌症の症例は他の疾患より年齢が若干低かった.

当院は呼吸器疾患を中心としたかかりつけ医のため、呼吸器疾患の治療薬が元々あり、平均観察期間484日間において活性型ビタミン D_3 製剤、ビタミン K_2 製剤の服薬継続率はきわめて高く、経済的理由で1例のみ内服を拒否された. 活性型ビタミン D_3 製剤は76例、ビタミン K_2 製剤は31例が内服していた. 副作用は認めなかった.

骨粗鬆症による背部痛は41例にあり、活性型ビタミン D_3 製剤、ビタミン K_2 製剤の内服により、21例、51.2%に効果があり、背部痛は軽減した. また、平均観察期間484日間において内服開始後に新規骨折を発症した症例はなかった.

考 察

骨粗鬆症は、高齢者に多く、臨床症状がともなわないと見過ごされる可能性があり、呼吸器疾患で診療している患者の治療過程で診断されることも多い. Gluck ら⁵⁾は呼吸器疾患を扱う医師は、ステロイド

を投与されていない患者でも、呼吸器疾患自体がリスクとなり、骨粗鬆症に精通するべきとしている。骨代謝マーカーについては、患者に骨粗鬆症の病識を与え、治療の必要性を理解するのに役立つと三木⁶⁾は述べている。

呼吸器疾患において尿中 NTX と血清中 ucOC が高値を呈する原因として、一つは炎症性サイトカインが挙げられる。炎症性サイトカインは骨におけるコラーゲン産生を抑制し、骨吸収を促進するとされている⁷⁾。Shea ら⁸⁾は、男女ともに高齢者において炎症性サイトカイン値が上昇している時では、ビタミン K は不足状態であり、血清中 ucOC が高値になるとしている。肺非結核性抗酸菌症では、抗酸菌による炎症性サイトカインが尿中 NTX や血清中 ucOC の高値を引き起こしている可能性が考えられた。HOT 症例においては、活動性の低下と不動が尿中 NTX の高値を引き起こしているものと推測される。Nierman ら⁹⁾によると、慢性に重篤な患者は、不動性により骨吸収が亢進して、尿中 NTX が上昇し、さらに日光浴ができないこと、腸管、肝、腎の機能低下によりビタミン D 欠乏が認められるとしている。なお、HOT の有無にかかわらず、呼吸器疾患においても長期にわたるステロイドの全身投与を必要とする場合、骨粗鬆症の副作用に留意すべきであるが、今回の検討では長期で多い量を用いた症例はなかった。家田ら¹⁰⁾によると吸入ステロイド薬の使用は、高齢者において推奨用量で使用すれば、長期投与しても骨折のリスクは増大しないとしている。今回、呼吸器疾患の症例における検討では尿中 NTX と血清中 ucOC の濃度は正の相関を示しており、骨粗鬆症におけるビタミン K 不足にも留意すべきものと考えられ、血清中 ucOC の濃度がカットオフ値以上であれば、ビタミン K₂製剤の投与を検討すべきと考えられた。なお、Aonuma ら¹¹⁾は閉経後の骨粗鬆症の高齢女性において、血清中 ucOC と血清中 NTX は正の相関があることを初めて報告している。

ま と め

呼吸器疾患に合併する骨粗鬆症について当院の79例について検討した。尿中 NTX と血清 ucOC は相関し、それらのマーカーが高値を呈する疾患としては、肺非結核性抗酸菌症や慢性呼吸不全による HOT 施行例が挙げられ、活性型ビタミン D₃製剤、

ビタミン K₂製剤の内服を行った。

〔文献〕

- 1) 西沢良記. 骨粗鬆症とはどのような疾患か再診の定義について教えてください。また、わが国の骨粗鬆症の患者さんはどのくらいかを教えてください。In: 西沢良記, 中村利孝編. ～かかりつけ医でみる～骨粗鬆症 Q&A. 東京: 先端医学社; 2010: p10-14.
- 2) 岡崎 亮. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの臨床的意義-測定によりなにがわかるか. In: 福本誠二. 別冊・医学のあゆみ骨粗鬆症-臨床と研究の最新動向. 東京: 医歯薬出版; 2008: p89-93.
- 3) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版). 日骨代謝誌 2001; 18: 76-82.
- 4) 白木正孝. 血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) -骨粗鬆症診療における意義. リウマチ科 2009; 41: 491-6.
- 5) Gluck O, Volice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. Chest 2004; 125: 1859-76.
- 6) 三木隆己. 治療効果の評価と管理における骨代謝マーカーの有効利用について教えてください。In: 西沢良記, 中村利孝編. ～かかりつけ医でみる～骨粗鬆症 Q&A. 東京: 先端医学社; 2010: p 117-121.
- 7) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第3版. 東京: メディカルレビュー社; 2009.
- 8) Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B et al. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. Am J Clin Nutr 2008; 88: 356-63.
- 9) Nierman DM, Mechanick JI. Biochemical response to treatment of bone hyperresorption in chronically critically ill patients. Chest 2000; 118: 761-6.
- 10) 家田泰浩, 長坂行雄. 吸入ステロイド性と骨粗鬆症. In: 鈴木康夫. 続発性骨粗鬆症ステロイド性骨粗鬆症と関節リウマチに伴う骨粗鬆症. 東京: 医薬ジャーナル社; 2008: p47-57.

- 11) Aonuma H, Miyakoshi N, Hongo M et al. Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption. Tohoku J Exp Med 2009 ; 218 : 201-5 .
-

The Investigation of Urinary Levels of Cross-linked N-terminal Telopeptides of Type I collagen and Serum Levels of Undercarboxylated Osteocalcin Measurement in the Medical Treatment of Respiratory Disease

Kiyohiro Fujiwara

Abstract The subjects were 79 cases that we treated for respiratory disease who had osteoporosis in the Shizuoka Fuji Hospital from August 1, 2007 to June 30, 2010. We measured urinary NTX and serum ucOC as biochemical markers of bone turnover. Both of urinary NTX and serum ucOC correlated with age together and increased. Urinary NTX and serum ucOC showed a positive correlation. The diseases in which the that urinary NTX and serum ucOC showed high levels were pulmonary nontuberculous acid-fast bacterium disease, chronic respiratory failure that required home oxygen therapy, reflux oesophagitis, prostate cancer during hormonal therapy and postoperative gastric cancer. For the treatment provided as the family doctor, we used active form vitamin D₃ formulation and vitamin K₂ formulation.