

骨粗鬆症患者における血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 値—骨折がおよぼす影響—

田中孝昭 熊谷吉夫 斎藤 充
間 浩通 諸橋正行 服部英和
上野博嗣 原田 敦*

要旨 骨折がおよぼす骨粗鬆症患者の血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 値への影響を検索するため、骨折疑似モデルとして70歳以上の人工膝関節置換術症例における血清NTXの測定を行った。その結果、多くの症例は術後3-4週でピークを示し、6ヵ月後に術前の値に戻った。このことから、骨折がおよぼす骨粗鬆症患者の血清 NTX 値への影響は、3-4週間後が最も強いことが推察された。

(キーワード：骨粗鬆症，骨折，血清)

EFFECT OF FRACTURES ON THE SERUM LEVELS OF CROSS-LINKED COLLAGEN N-TERMINAL TELOPEPTIDE (NTX) IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Takaaki TANAKA, Yoshio KUMAGAE, Mitsuru SAITO,
Hiromichi HAZAMA, Masayuki MOROHASHI, Hidekazu HATTORI,
Hiroshi UENO and Atsushi HARADA*

Abstract In order to investigate the effect of fractures on the serum levels of cross-linked collagen N-terminal telopeptide (NTX) in patients with osteoporosis, serum levels of NTX in the patients who were treated with total knee arthroplasty were analyzed as a fracture model. The results showed that the serum levels of NTX in most of the patients peaked 3 to 4 weeks after surgery, and returned to the levels before surgery at 6 months. These results suggest that the effect of fractures on the serum levels of NTX may show up 3 to 4 weeks after fractures in patients with osteoporosis.

(Key Words : osteoporosis, fracture, NTX, serum levels of NTX)

目 的

骨吸収マーカーとして尿中の I 型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド (NTX) の臨床的有用性が報告されているが、クレアチニン補正の必要性や透析患者などでは測定できないといった欠点がある。そこで今回、骨粗鬆症患者に関する多施設共同研究結果の一部を用い、骨折を有する骨粗鬆症患者における血清 NTX 値の検討を行い、さらに、同一症例における骨折後の NTX 値の変

化を類推するため、人工関節置換術症例についても検討を加えたので報告する。

対象ならびに方法

本研究は平成15年3月当院倫理委員会承認後に開始した。対象は明らかな脆弱性骨折を有する75歳以上の女性骨粗鬆症患者で、ADLは車椅子以上、骨粗鬆症治療薬を内服していないものとし、関節リウマチ (RA) は除外した。初診時、胸腰椎部ならびに骨折部の X 線写真を

国立病院機構宇都宮病院 整形外科・臨床研究部

*国立長寿医療センター

別刷請求先：田中孝昭 国立病院機構宇都宮病院 整形外科

〒329-1193 栃木県河内郡河内町下岡本 2160

(平成17年7月13日受付)

(平成17年9月16日受付)

撮影後、血清 NTX の測定を行った。また、当施設で行ったセメントレス人工膝関節置換術症例のうち、同意が得られた70歳以上の女性に対しても、血清 NTX の測定を術前、術後1日、3日目、1、2、3、4、6、8、12、24週に行った。なお、術後の後療法は、2日目より continuous passive motion (CPM) を用いた関節可動域訓練を開始、2週より部分荷重、4週で全荷重とした。

結 果

脆弱性骨折を有する骨粗鬆症患者は192例で、75歳から79歳が50例、81から89歳が131例、90歳以上が11例であった。骨折部位は脊椎が145例と最も多く、以下、大腿骨頸部が54例、橈骨遠位端10例、肋骨8例、上腕骨頸部6例、脛骨4例、骨盤2例であった。初診時の血清 NTX 値は、7.0-88.5 nmol BCE/L、平均22.7で、これを年齢別に分けてみると、75-79歳では、7.0-67.6、平均19.9、80歳台では9.0-88.5、平均23.9、90歳以上では9.5-69.5、平均22.4 nmol BCE/L であり、年齢階級間に有意差は認めなかった(図1)。一方、人工膝関節置換術前後における血清 NTX 値の測定を行った症例は22例で、年齢は70歳から84歳、平均74歳であった。術前の NTX 値は、9.3から23.4、平均15.1 nmol BCE/L であり、骨折を有する75歳から79歳までの平均、19.9より低値であった。術後の血清 NTX の推移は、術翌日に minimum significant change (MSC) である14.2%以上増加したものは22例中5例であったが、術後3日目には15例、68%で増加していた。術後1週では、1例を除く21例に有意な増加が認められた(図2)。一方、ピークを示した時期は、術後1週が1例、2週が1例、3週が10例、4週が6例、6週が3例、8週が1例で、多くの症例は術後3-4週であった(図3)。ピーク時の血清 NTX 値は、16.4から34.2 nmol BCE/L で、増加率は11%から168%、平均62%であった。ピーク以降は、時間の経過とともに減少する傾向がみられたが、12週までは一時的に増加するケースもみられた。術後6ヵ月の時点で、術前の値+14.2%のレベルまでに低下したものは16例、73%で、残りの6例は低下傾向を示すものの、依然として高値を示していた。尚、術後

感染などの合併症による歩行障害を示した症例はなかった。

考 察

骨粗鬆症とは、骨強度の低下を特徴とし、易骨折性が增大する骨格疾患である。骨強度は骨密度と骨質の2要因により規定され、骨質は骨の微細損傷の蓄積、代謝回

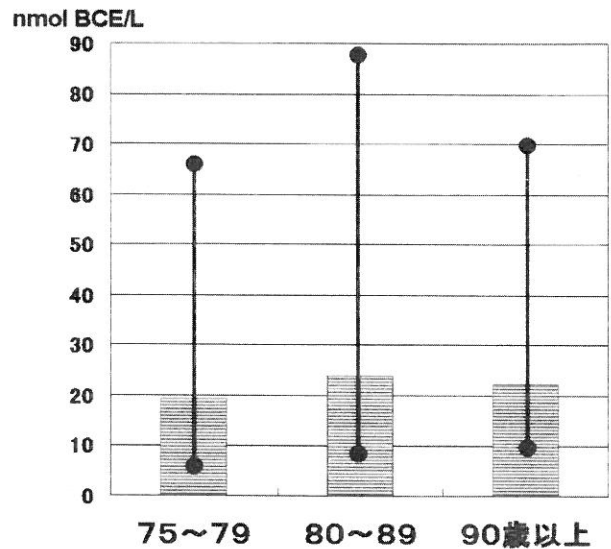


図1 75歳以上の脆弱性骨折を有する骨粗鬆症患者の血清 NTX 値：年齢階級間に有意差はみられない。バーは最小値と最大値を示す。

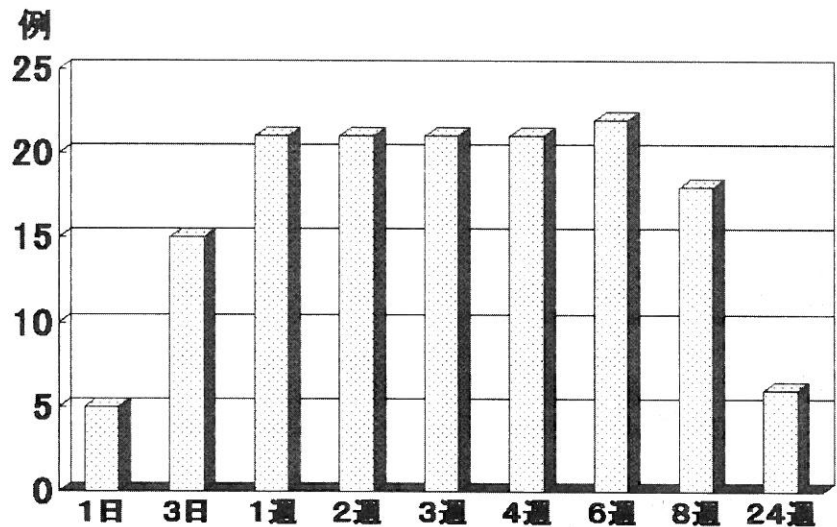


図2 人工膝関節置換術後に MSC 以上の増加を示した症例数の経時的推移：22例中21例が術後1週で優位な増加を示す。

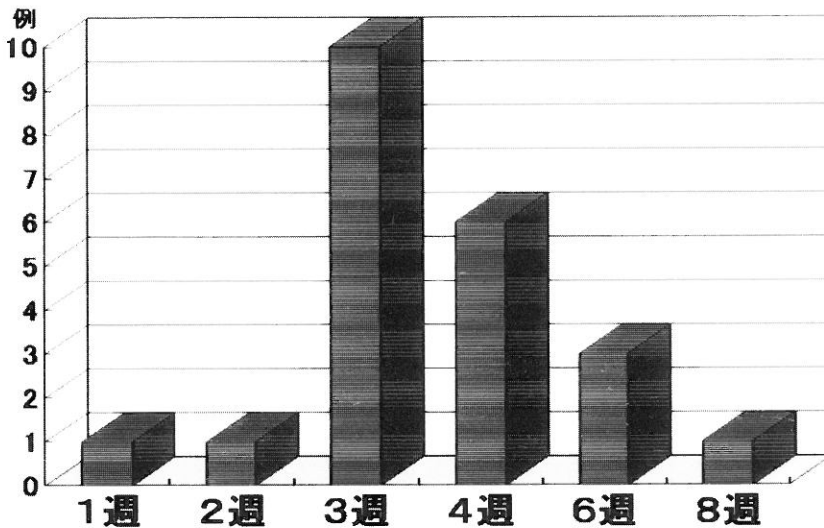


図3 人工膝関節置換術施行例における血清NTX値のピーク出現時期：術後3-4週が16例、72%と多くを占める。

転、石灰化度、コラーゲン基質の特性により規定されるものである¹⁾。近年、わが国の高齢化にともないその罹患患者数は増加している。骨粗鬆症の病態の把握や治療効果の判定、さらに最近では人工関節置換術後のルースニングの指標として骨代謝マーカーが用いられているが²⁾⁻⁴⁾、骨吸収マーカーとしては、尿中デオキシピジリノリン (Dpyr) や尿中NTXが測定されてきた。しかし、日内変動があることや、クレアチニン補正が必要なこと、さらに透析患者では測定できないといった欠点があった。こうした問題を解決するため、平成15年より血清NTXの測定が保険適応となったが、尿中のデータに比べるといまだ詳細な結果は不明である。そこで、今回、脆弱性骨折を有する骨粗鬆症患者、とくに臨床的に問題となる75歳以上の症例における血清NTXの検討を行った。その結果、70歳、80歳、90歳代の年齢階級間に有意差はみられなかった。血清NTX値が40 nmol BCE/L以上と高値を示したものは10例にみられたが、このうち4例は骨折後4週間以内に測定されたもので、2例は骨折日不明、残りの4例は骨折後数年経過したものと記載されていたが、3例は大腿骨頸部骨折と椎体骨折の既往があることから骨粗鬆症化が強い症例であり、不顕性骨折後間もない時期に測定された可能性は否定できない。このように骨粗鬆症化がきわめて著しい症例では、常に骨代謝マーカーにおよぼす骨折の影響を考慮しなければならないと同時に、NTX異常高値例では新たな骨折の発生をretrospectiveに推察することが可能である。今回の多施設共同研究データからは骨折日が不明な症例が含まれるため、骨折がおよぼす血清NTX値の変化を検

索することは困難であった。そこで、骨折に類似した事象として人工膝関節置換術症例における術前ならびに術後の経時的変化を検討した。この際、骨のリモデリングを阻害する可能性のあるセメントを用いた症例は除外した。これまで、骨折後約1週で尿中NTX値はピークになることが報告されているが^{5) 6)}、今回の人工関節置換術後の血清NTX値のピークは術後3-4週を示した例が多かった。しかし、術後3日目には15例、68%ですでに明らかな増加が認められた。このことは、術後3-4週が骨切り部の骨吸収のピークを示すのか、あるいは術後2週間の免

荷期間のおよぼす影響なのかは不明であるが、骨切り後、数週間後に骨代謝回転が最も亢進していることがわかった。一方、術前の骨代謝レベルにまでに復する期間は、従来報告されている骨折後の期間と同様に6ヵ月であり、骨折疑似モデルとして妥当なものと思われた。しかし、ピーク時の増加率が11%から168%とばらつきがみられたことや、免荷期間のおよぼす影響など、今後さらに詳細な検討を加えていく必要があると考える。

附記

本研究は、長寿医療研究委託費(14公-2)により行われた。

文 献

- 1) NIH consensus development panel : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285 : 785-795, 2001
- 2) 日本骨粗鬆症学会 : 骨粗鬆症診療における生化学的骨代謝マーカーの使用適正に関する方針. Osteoporosis Jpn 9 : 71-93, 2001
- 3) 吉村典子, 中塚喜義, 斉藤真一ほか : 一般住民における血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) および血清I型プロコラーゲンN末端ペプチド (PINP) の性・年齢別基準値設定の試み. Osteoporosis Jpn 10 : 539-544, 2002
- 4) Savarino L, Granchi D, Cenni E et al : Systemic cross-linked N-terminal telopeptide and procollagen I C-terminal extension peptide

- as markers of bone turnover after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg **87A** : 571-575, 2005
- 5) Ohishi T : Changes of biochemical markers during fracture healing. Arch Orthop Trauma Surg **118** : 126-130, 1988
- 6) 中野哲雄, 鶴上 浩, 越智龍弥 : NTX 値が異常上昇する最も頻度の高い原因は骨折である. Osteoporosis Jpn **10** : 192-195, 2002