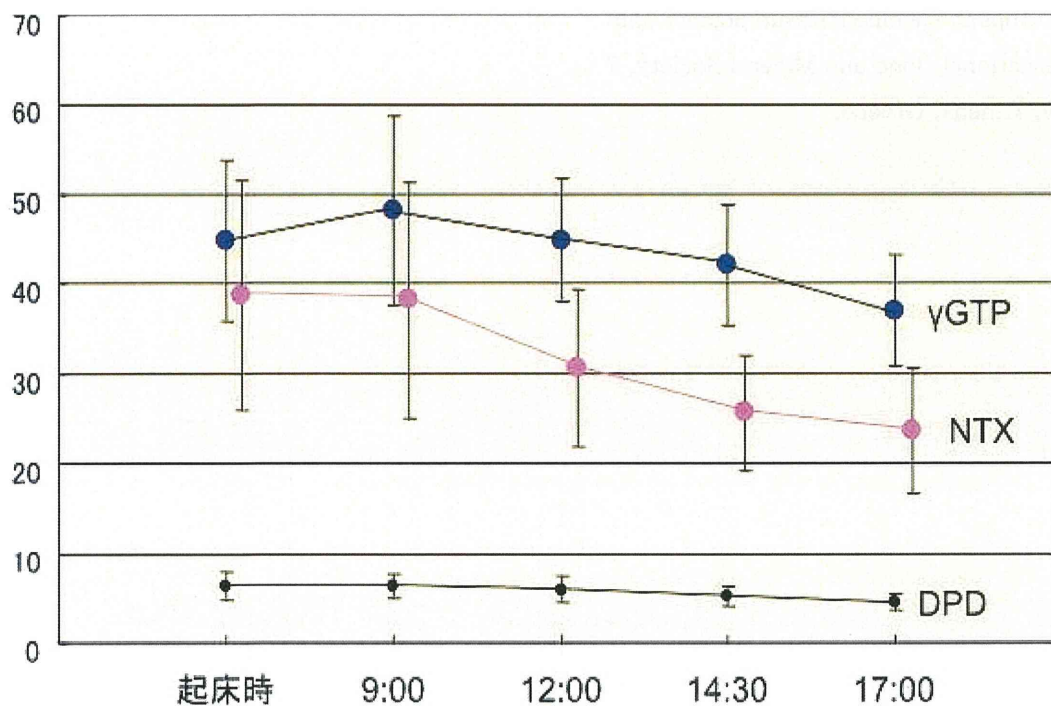


図表1 対象者の年齢、尿中 γ -GTP、DPD、NTX

	女子大学生グループ (102)	母親グループ (73)	グループ間の差 p値
年齢 (歳)	22.0 \pm 5.1	49.0 \pm 4.2	—
尿			
γ GTP IU/g CRE	53.4 \pm 16.1	47.3 \pm 11.7	p<0.0066
DPD nmol/mmol CRE	7.2 \pm 2.1	6.8 \pm 1.9	ns
NTX nmolBCE/mmol CRE	43.9 \pm 17.6	42.7 \pm 26.5	ns

平均 \pm 標準偏差
グループ間の差はt-検定

図表2 γ GTP、NTX、DPDの経時変化



γ GTP: IU/g CRE , NTX: nmolBCE/mmol CRE , DPD: nmol/mmol CRE

3. 腎尿細管上皮細胞の γ -GTP 分泌における フォルスコリンの効果

研究分担者 池田 義孝 (佐賀大学医学部・教授)

昨年に引き続きブタ由来腎尿細管上皮細胞(LLC-PK1細胞)を用いて、細胞内 cAMP レベルに影響する薬剤が γ -GTP の分泌に及ぼす効果を時間的推移の点から検討した。10 mM フォルスコリン 存在下で LLC-PK1 細胞を培養すると、細胞内で γ -GTP が誘導されることなく培地中における γ -GTP 活性が有意に上昇することが観察された。時間的推移を検討すると、この作用は非常にゆっくりとおこり、添加後約48時間から観察された。昨年度までに報告している活性型ビタミン D₃ による分泌の促進とは異なる機構と考えられるにも関わらず、両者は大変よく似た時間的推移を経ることが特徴的であった。

キーワード: フォルスコリン, 尿細管上皮細胞, γ -GTP, 分泌

A. 研究目的

生体における骨代謝の状態と尿中への γ -GTP 分泌との関連性を探ることを目的に、腎臓の近位尿細管上皮由来の細胞をモデルとして、 γ -GTP の培地中への遊離における細胞内 cAMP の関与について検討を行った。

B. 研究方法

ブタ腎近位尿細管上皮細胞株 LLC-PK1 細胞を用いて、活性型ビタミン D₃[1 α , 25(OH)₂D₃]、フォルスコリン、ジブチル cAMP の存在下で培養し、経時的に細胞および培地に分泌される γ -GTP 酵素活性を測定した。

C. 研究結果

これまで見出してきた活性型ビタミン D₃ による培地中への γ -GTP の分泌は、細胞

内での酵素活性の誘導によるものが主であり、それまで知られていた尿細管上皮細胞の膜表面タンパク質であるアルカリフォスファターゼとは発現増加パターンが異なっていた。ビタミン D₃ によって直ちに発現が上昇するのではなく、ゆっくりと酵素活性が上昇し、それとともに培地中への分泌が増加すると考えられた。

一方、PTH によりマウス尿中に γ -GTP 活性が増加することが報告されており、生体内で γ -GTP 活性が最も高い腎近位尿細管上皮のモデルとしての LLC-PK1 細胞を用いた検討を行っている。この細胞は PTH 受容体を発現していないので、PTH の作用をミミックするために、この受容体刺激におけるセカンドメッセンジャーである cAMP を増加させることが知られているフォルスコリンとジブチル cAMP を用いて検討した。その結果、フォルスコリンを培

養系に添加すると、ビタミン D₃ の場合に匹敵するレベルで培地中への分泌が増加することを見出した。

ビタミン D₃ による変化と比較するために、時間的な推移を検討した。その結果、フォルスコリンによる培地中の γ -GTP 活性の増加のパターンはビタミン D₃ によるものと非常によく似た経時的な変化であった (図)。しかしその一方で、ビタミン D₃ の場合とは異なり、どの時点においても、対照群と比較して細胞内における酵素活性の増加は全く見られず、ビタミン D₃ による分泌の亢進とは全くことなる機序であることが示唆された。

フォルスコリン存在下で培養すると、対照群との比較により有意な増加がみられるのは約 48 時間経過してからであり、同細胞においてフォルスコリンや活性型ビタミン D₃ によって誘導される CYP27B1 mRNA は 6 時間ほどでピークに達するのに比べて大変遅かった。このことから、フォルスコリン (すなわち PTH) や活性型ビタミン D₃ によって誘導される典型的なタンパク質とは、発現誘導のメカニズムが異なっていると考えられた。

また、フォルスコリンと同様の作用をもつジブチリル cAMP (100 μ M~1 mM) では、まったく変化が観察されなかった。この原因は明らかではないが、分泌増加まで相当時間がかかることから、培養中での分解など、この薬剤の効果が持続していない可能性も考えられる。

D. 考 察

マウス個体を用いた報告より、PTH の全身投与によって尿中 γ -GTP が増加する

ことが示されている。今回の実験結果によれば、おそらく近位尿細管上皮細胞で恒常的に高発現している γ -GTP が上皮表面より内腔へ遊離されるためであると考えられる。また、これまでの我々の結果から、活性型ビタミン D₃ も近位尿細管細胞での γ -GTP 発現を増加させ、それによりある一定の割合で定常的に“リーク”する γ -GTP レベルの増加につながると考えられる。ただし、近位尿細管では本来かなりの高レベルで発現しているので、さらに発現がどのくらい増加するかは検討が必要であろう。骨粗鬆症に限らず、生体内におけるカルシウム動態と骨代謝には、ビタミン D および PTH が様々な形で関与しているため、これらのホルモンレベルの全身的な増減のパターンの変化に応じて、近位尿細管上皮にも相加的・相乗的に作用する可能性があり、尿中の γ -GTP のレベルが多彩に変化することが十分に考えられる。

ビタミン D₃ による活性増加では、mRNA レベルで明確な増加は確認出来ておらず、単純な転写レベルでの促進ではないように思われ、またゆっくりとした経時的な変化を起こすという点からも、タンパク質分子のターンオーバーの遅延など別のメカニズムによるとも考えられる。一方、フォルスコリンは細胞内での発現を増加させることなく、分泌のみ促進していたが、この機序についても詳細は不明である。いずれにしても、薬剤あるいはホルモンへの短時間の暴露では、 γ -GTP 遊離が直ちに促進されるとは考えにくく、ある程度長期にわたって内分泌的な変化が持続する必要があるのではないかと考

えられる。こういった点では、尿中 γ -GTP レベルというのは、骨代謝に関連した内分泌的な変化が続くような病的な状態を反映する可能性が考えられる。

細胞内 cAMP あるいは PTH による分泌のみの促進機構の解明は大変興味深く、今後解明すべき問題だと考えている。臨床的によく知られているように、血清 γ -GTP レベルの変化は多くの疾患においてマーカーとして広く利用されているが、意外なことに、どうして臓器・組織（多くは肝臓あるいはがん）から遊離するのかは、必ずしもよく分かっていないのが現状なのである。これまで知られているのは、閉塞性黄疸など胆汁がうっ滞することにより、胆汁酸の界面活性剤としての効果によって細胞膜から膜貫通ドメインごと可溶化されて血中へと遊離することが、確定的ではないにしろ示されている。また、高転移性のがんがプラスミノゲンアクティベーターなどのプロテアーゼを発現することにより非特異的に細胞膜表面から遊離するメカニズムも報告されている。ただ、これらのメカニズムによって例えば飲酒やアルコール性肝障害などにおける血清 γ -GTP レベルの上昇が必ずしも説明できるわけではない。

本研究によって示されたフォルスコリンによる分泌の増加は、cAMP 増加によって何らかのプロテアーゼが活性化され、 γ -GTP 分泌が亢進する、あるいは、そういったプロテアーゼの発現そのものが誘導されるという可能性が考えられる。また、別の可能性としては、 γ -GTP 分子そのものに翻訳後修飾の変化が生じ、分泌されやすくなるということもあり得る。

この分子には多量に糖鎖が付加されており、*in vitro* の検討ではプロテアーゼに対して耐性であることが知られている。糖鎖生合成に関与する糖転移酵素の発現に変化が生じると、糖鎖構造が変化し、とくに糖鎖のサイズが小さくなることによって様々なプロテアーゼに対する感受性が増加する。実際糖鎖生合成経路のキー酵素となる糖転移酵素の一つはフォルスコリンによって発現が変化し、糖タンパク質糖鎖の構造も影響を受けることが知られているので、今後こういった点からの検討も行う必要があると考えている。

E. 結論

尿中 γ -GTP レベルの上昇メカニズムを明らかにすることは、骨粗鬆症やその他の骨代謝あるいはカルシウム動態における異常をモニターする手段に生化学的な裏付けを与えるだけでなく、血清中（血中）や脳脊髄液、関節液、精漿などの体液サンプルにおける γ -GTP 測定の意義や仕組みの解明などにも寄与するはずである。すなわち現在経験的に利用している検査により科学的な根拠を与え、検査結果の解釈をより容易にするとともに、さらなる臨床的な応用にまで発展する可能性も期待出来ると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda Y, Nakano M, Ihara H, Ito R,

Taniguchi N, Fujii J: Different consequences of reactions with hydrogen peroxide and t-butyl hydroperoxide in the hyperoxidative inactivation of rat peroxiredoxin-4. J. Biochem. 149, 443-453, 2011.

2. 学会発表

浜之上誠、池田義孝、高松 研：神経幹細胞における糖転移酵素の発現と機能解析。第34回日本神経科学大会、2011.9.14-17、横浜。

田中伸哉，森脇佐和子，上西一弘，濃沼信夫，田中 清，池田義孝，新飯田俊平：骨粗鬆症スクリーニング検査としての尿中 γ -GTP濃度およびFRAXの有用性。第13回日本骨粗鬆症学会，2011年11月3日，神戸。

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Koinuma N, Tanaka K, Ikeda Y, Niida S: The effectiveness of urinary gamma-glutamyltranspeptidase as a screening for osteoporosis. The American Society for Bone and Mineral Research, Annual Meeting. San Diego, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

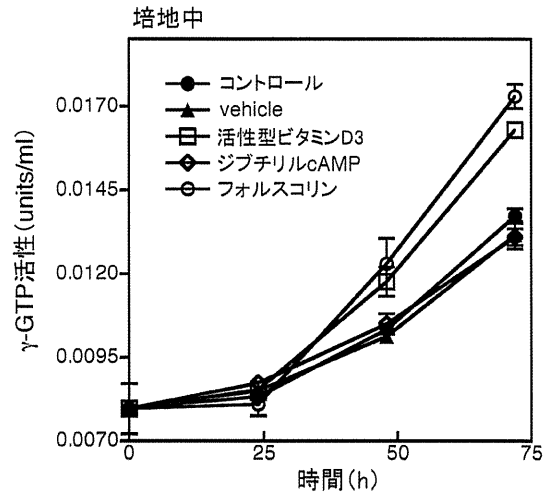
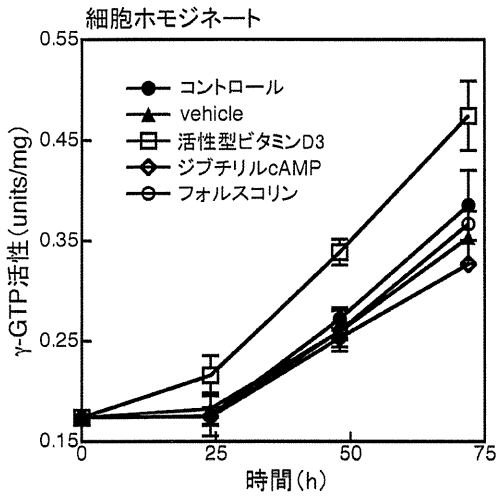
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



4. 尿 γ -GTP による骨検診の費用対効果

濃沼 信夫 (東北大学大学院医学系研究科・教授)

本年度は、昨年度に実施した尿 γ -GTP による骨検診の成績をもとに、当該検査方法の費用対効果を骨密度検査法の場合と比較した。その結果、大府市で2倍、東浦町で4.6倍のスクリーニング効果が得られた。両市町とも年間1,000人前後の受診者が集まるが、骨密度検査の場合約200万円以上の経費がかかる。一方、 γ -GTP 検査は骨密度検査の約1/10のコストであるため、自治体の経費は20万円程度で済む。ただし、尿マーカー検診は擬陽性の検出率が高いため、二次検診の受診者が増え、全体の検診コストを押し上げる恐れがあるが、こうした状況下でも γ -GTP 検査は費用対効果が高く、自治体の保健行政には有用と考えられる。

キーワード：骨検診、骨吸収マーカー、閉経後骨粗鬆症

A. 目的

本分担研究は、廉価な尿 γ -GTP 検査を骨粗鬆症検診（骨検診）として自治体が導入した場合の費用対効果について検討することを目的とする。

昨年度は、既存の骨吸収マーカーによる骨検診成績を分析し、骨吸収マーカーは、一般的な検診法である橈骨または踵骨を対象とした骨密度（BMD）測定による検診より2倍の費用対効果があることが判明した。さらに、既存のマーカーの代替法として尿 γ -GTP 測定を使用した場合は、BMD 測定の4倍の費用対効果が見込めると考えられた。

本年度は、実際に尿 γ -GTP による骨検診を実施した成績を基に、その費用対効果について検討した。

B. 研究方法

昨年度、愛知県大府市および東浦町で実施したモデル検診と二次検診のデータを用いて費用対効果の検討を行う。効果は骨粗鬆症または骨量減少症の発見、費用は骨検診（一次検診）と二次検診に要した費用とした。二次検診費用は、国立長寿医療研究センター病院で検査を受けた受検者に請求された金額の平均となる15,950円とした。効果の比較には、大府市では橈骨 BMD 測定群を、東浦町では踵骨 BMD 測定群を対照とした。

C. 研究結果

大府市の骨検診では、橈骨 BMD 測定群（橈骨群）が706人、尿 γ -GTP 測定群（ γ -GTP 群）が1,207人である。要精査区分になった者は各124人（17.6%）、581人（48.1%）

である。

橈骨群で要精査に区分された人数のうち 85 人 (68.5%) が二次検診を受診し、41% に相当する 35 人の有病者 (骨粗鬆症または骨量減少症) がスクリーニングされた。一方、 γ -GTP 群では要精査区分の 26.5% (154 人) が二次検診を受診し、56 人 (36.4%) の有病者がスクリーニングされた。一次検診の人数を補正して比較すると、橈骨群からは 59 人がスクリーニングされることになり、 γ -GTP 群をわずかに上回った。これは、今回の橈骨群の二次検診受診率が約 70% と異常に高かったことによる。例年並みの 15~25% 程度であれば、その数は低調といえる。

東浦町では、踵骨の BMD 測定群 (踵骨群) と γ -GTP 群とを比較した。一次検診の人数は踵骨群 904 人、 γ -GTP 群 920 人と、概ね近似する人数である。要精査の者は、踵骨群が 173 人 (19.1%)、 γ -GTP 群が 488 人 (53%) で、2 倍以上の差がある。二次検診受診者は、前者では 24 人 (13.9%)、後者では 125 人 (25.6%) で、それぞれから 14 人 (58.3%)、61 人 (48.8%) が有病者としてスクリーニングされた。

検査費用の検討では、大府市では、橈骨 BMD 検査と γ -GTP 検査のそれぞれの受診者数にひらきがあるため、橈骨 BMD 受診者数を γ -GTP 検査と同じ人数に補正して比較した。一次検診費用は γ -GTP 検査が BMD 検査の 1/10 であり、二次検診費用は、橈骨群が 231 万円、 γ -GTP 群は 246 万円とほぼ同額であった。しかし一次と二次の検診費用を合計すると、橈骨群が 484 万円であるのに対し、 γ -GTP 群は 270 万円となり、有病者 1 人を発見するのにかかる

費用は、橈骨群が約 8 万円、 γ -GTP 群が 4 万 8 千円と算出された。

踵骨 BMD 検診を実施した東浦町では、受検人数が BMD、 γ -GTP 共に同数に近かったため、実数のまま算定した。その結果、踵骨群では一次検診に 190 万円、二次検診に 38 万円 (合計で約 230 万円) の費用がかかった。一方、 γ -GTP 群では、各 19 万円、199 万円 (合計で約 218 万円) であった。合計額はほぼ同じであったが、有病者 1 人を発見するのにかけた費用は、発見された有病者数の違いから、踵骨群が 16 万 3 千円、 γ -GTP 群が約 3 万 6 千円と大きな差となった。

以上の結果から、有病者発見を効果とした場合の費用対効果は、 γ -GTP 検査の方が、大府市では 2 倍、東浦町では 4.6 倍で、BMD 測定より効果があることが示された。自治体負担分の一検診コストのみで費用対効果を比較した場合は、大府市で 10 倍、東浦町で 44 倍 γ -GTP 検査が有効であった。

D. 考 察

昨年度の研究で、既存の尿骨吸収マーカーによる骨検診が、橈骨または踵骨 BMD 測定よりスクリーニング効率がよいという結果が得られた。さらに、既存のマーカーに代わり、尿 γ -GTP 検査を実施した場合は、BMD 測定の 4 倍の費用対効果が見込めると推定されていた。今回、 γ -GTP 検査による骨検診を行ったデータに基づく費用対効果は、大府で 2 倍、東浦町で 4.6 倍といずれも BMD 測定より効果があったが、大府市では予測より低調であった。費用対効果は二次検診の受診率や一次検

診の陽性適中率によって変化する。今回の大府市では、二次検診受診者が70%近かったことから例年になく多くの有病者が発見されたことで γ -GTP 検査との差が縮まったと考えられる。それでも、 γ -GTP 検査コストが骨密度検査の約1/10であるという利点は、自治体にとっては有用と考えられる。事実、自治体が負担する一次検診コストのみでスクリーニング効果を比較すれば、大府市でもBMD検査の10倍の効果があり、東浦町に至っては44倍にもなる。骨折リスクの高い世代に広く骨検診を普及するには、 γ -GTP 検査は有効と考えられる。

E. 結論

昨年度実施した骨検診データに基づいて有病者一人を発見するコストを検討したところ、尿 γ -GTP 検査はBMD検診より大府市で2倍、東浦町で4.6倍の経済的優位性が認められた。一次検診コストのみで見ると、東浦町ではBMDの44倍の経済的優位性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

森脇佐和子ほか：尿マーカーによる骨粗鬆症検診の有用性。Osteoporosis Japan. 2012 *in press*

濃沼信夫、伊藤道哉：認知症のコスト。未病と抗老化 20(1):20-24, 2011.06.

Hogberg D, Koinuma N, et al.: Use of oncology drugs in Japan compared to France, Germany, Italy, Spain, Sweden, the UK and the USA. A comparison based on data from 1999 to 2009. Journal of Public Health & Epidemiology 3(10):471-477,2011.

濃沼信夫：がんの医療費。大腸がん Frontier Vol.4 No.4: 10-20, 2011.

2. 学会発表

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Koinuma N, Tanaka K, Ikeda Y, Niida S: The availability of urinary γ -glutamyltranspeptidase as a screening for osteoporosis. Annual Meeting of European Calcified Tissue Society and International Bone and Mineral Society, Athens, Greece.2011.5.4.

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Koinuma N, Tanaka K, Ikeda Y, Niida S: The effectiveness of urinary γ -glutamyl transpeptidase as a screening for osteoporosis. The Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, San Diego, USA. 2011.9.19.

森脇佐和子ほか：尿マーカーによる骨粗鬆症検診の有用性。第13回日本骨粗鬆症学会。2011.11.3.

田中伸哉ほか：FRAX および尿中 γ -GTP 濃度の骨粗鬆症スクリーニング検査としての有用性。第13回日本骨粗鬆症学会。2011.11.3.

Koinuma N: The economic burden which affects the medical decisions in cancer patients. 8th World Congress on Health Economics, Toronto, Canada. 2011.7.11.

Koinuma N, Ito M: Economic burden of cancer patients receiving molecular-targeted therapy, 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 名古屋.2011.10.05.

Koinuma N: The burden of Cancer in Japan. 19th Seoul International Cancer Symposium. Seoul National University, Seoul, Korea. 2011.11.29.

Koinuma N, Ito M: Changes in cancer treatment for economic reasons. 23rd International Congress on Anti-cancer Treatment. Paris, France.2012.01.31.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

5. 尿 γ -GTP 以外の骨粗鬆症スクリーニング法と問題点

研究分担者 田中 清 (京都女子大学・教授)

骨粗鬆症の診断は、DXA 法機器を用いた骨密度測定が基本であるが、特殊かつ高価な機器であり、住民検診として、全例に検査を行うことは現実的でない。そこでどのような対象者に対して、DXA 検査を行うべきかを定めるためのスクリーニング検査が重要である。若年時からの身長低下、背景因子を入力することにより10年間の骨折リスクを推測するFARXについて、検討を行った。その結果、有料老人ホーム入所者に対する調査の結果、身長低下は、骨折の有無をよく予測でき、身長低下3cm以上では、骨折の存在が強く示唆されたが、3cm以上の身長低下を示す例の半数が、骨折なしと答えており、椎体圧迫骨折は本人にも自覚されていないものと思われた。またFRAXにおいては、既存骨折なしに比べ、既存骨折ありとした場合、骨折リスクが2倍程度高くなる。しかし、上記のように、本人に椎体骨折が気づかれていない状況では、大幅な過小評価が懸念された。身長低下は、すでに骨折を持つ対象者を見いだすのには有用だが、未だ骨粗鬆症関連骨折を起こしていない例を、早期発見するには、問題があると思われた。上記FRAXの問題点をも考えあわせ、いずれも一次スクリーニング検査としては、問題があり、尿 γ -GTPのような、安価な検査の意義が期待されるものと考えられた。今後の展望として、安価な尿 γ -GTP 検査を、治療効果モニタリングに用いることができれば、服薬コンプライアンスを向上させ、それにより骨折抑制効果が高まり、薬物治療の費用対効果が改善する可能性も考えられる。

キーワード：骨粗鬆症、FRAX、骨検診、身長低下

A. 目的

骨粗鬆症は、骨折のリスクが増大した状態と定義されている。すなわち骨粗鬆症の治療目標は、骨折予防であり、骨折リスクの増加した対象者を早期に見いだすことが重要である。

骨粗鬆症の患者数は莫大だが、適切に診断・治療を受けているのは、そのごく一部にとどまる。その理由の一つとして、これは生活習慣病一般に当てはまること

だが、無症状であるため、予防の重要性がわかりにくいことが関係しているであろう。骨粗鬆症に関しても、骨折が起こるまでは、ほとんど無症状である。また骨粗鬆症に特有の問題点として、診断方法が他の生活習慣病とは大きく異なることが挙げられるであろう。

脆弱性骨折すなわち微小な外力による骨折が存在すれば骨粗鬆症と診断され、それが存在しない場合は、骨密度 (BMD)

測定の結果によって判断され、若年成人平均値 (YAM) の 80%以上であれば正常、70~80%であれば骨量減少、70%未満であれば骨粗鬆症と判定される。BMD測定は、DXA法機器を用いて行うのが原則であり、血液・尿検査は補助診断・病態把握には役立つものの、他疾患と異なり、そのみでは診断を下すことはできない。すなわち診断のためには、特別な機器を必要とする点が、骨粗鬆症の診断における問題点である。

健診目的には、早期診断が望ましいのは言うまでもないが、ここで骨の特質を考慮しておく必要がある。骨は外側の緻密な皮質骨と、内側の海綿骨からなり、両者は病態によって、異なった変動を示す。閉経後早期に減少するのは海綿骨であり、腰椎は海綿骨が豊富な部位であり、また重要な骨折部位であることから、腰椎 BMD 測定は、診断の基本である。しかし橈骨など末梢骨 BMD 測定機器と異なり、腰椎・大腿骨などの BMD を測定できる DXA 装置は、設置面積が大きく、また高価でもあり、各医療機関や健診施設に、広く設置するには無理がある。

臨床検査は、スクリーニング検査と精密検査に分類される。例えば大腸癌検診において、便中ヒトヘモグロビン検査はスクリーニング、大腸ファイバー検査は精密検査であろう。骨粗鬆症において、上記のような DXA の特質を考えると、精密検査として位置づけざるを得ないであろう。

骨粗鬆症のスクリーニングとして、ど

のような検査適切であるのか、現時点では不確定の面が多い。最近骨折の危険因子を入力することにより、10年間の骨折リスクを推測できる FRAX が注目されている。また骨粗鬆症による椎体圧迫骨折の結果として身長低下が起こるが、身長低下の骨粗鬆症スクリーニングとしての有用性も報告されている。もしこれらが骨粗鬆症スクリーニングとして価値を持ちうるのであれば、何ら追加コストを発生することなく、健診が行えることになるので、これらの意義について、検討を行った。

B. 方法

1) 介護付き有料老人ホームにおける調査

対象者は介護付有料老人ホームの入居者 102 名 (男性: 19 名、女性 83 名) であり、食物摂取頻度調査 (FFQg Ver. 3.0)、超音波法骨密度測定 (CM-200)、血液検査、健康関連 QOL 調査 (SF-8)、身体・生活状況に関するアンケート調査 (骨折の有無・骨折部位・骨折・年齢・転倒回数・外出頻度・喫煙状況・服薬状況・若年時身長・歯の本数) などを調査した。

2) 整形外科骨粗鬆症外来受診患者の調査

整形外科骨粗鬆症外来受診患者 167 名に対して、身長 (立位)・体重・膝高・脊椎圧迫骨折数 (胸腰椎 X 線写真にて判定)・身長低下値 (若年時身長の自己申告

値を用いて算出)・QOL 調査(SF-8)を調査した。

C. 結果

1) 介護付き有料老人ホームにおける調査

骨折ありと答えたのは、102名中68名であった。身長差の骨折有無判能をROC曲線により検討し、カットオフ値を算出したところ、曲線下面積(AUC)は0.691であったが、身長差、骨折の既往歴ともに自己申告であることを考慮すると、優れた値と考えられた。

次にどの程度の身長低下によって骨折の有無が判断できるのか、感度特異度曲線よりカットオフ値を算出した。感度・特異度の交点から求めたカットオフ値は約3.0cm、感度65%、特異度69%であった。そこで、身長差3.0cm以上と3.0cm未満の2つの群に分けて検討することとし、骨折の有無について尋ねたところ、下のように、身長低下3cm以上群においても、骨折の既往なしと答えた対象者が約半数であった。

	あり	なし
身長低下 < 3cm	9	34
身長低下 ≥ 3cm	25	29

上の分析結果から、身長低下3cm以上では、既存骨折を持っている可能性が非常に高いにも関わらず、それを認識していない対象者の割合が高いことが示された。

このことがFRAXにおける、骨折のリスク算定にどのように影響するのかを検討するために、FRAXにおいて、70歳女性、150cm、50kg、危険因子なしという設定を用いて計算を行ってみた。既存骨折なしとすると、10年間の骨折リスクは、Major fracture:10%、大腿骨近位部骨折:2.6%となるが、既存骨折ありとすると、Major fracture:19%、大腿骨近位部骨折:5.4%とほぼ倍になった。これ以外の危険因子に関しては、「なし」を「あり」に変更しても、軽微な影響しか受けなかった。すなわち既存骨折の有無は、FRAXの計算結果に大きく影響するが、半数の人が骨折に気づいていないということは、FRAXを健診に用いた場合、骨折リスクが大幅な過小評価となることを示唆している。

2) 整形外科骨粗鬆症外来受診患者の調査

どの程度の身長低下によって骨折の有無が判断できるのか、感度特異度曲線よりカットオフ値を算出した。

身長低下に関しては、AUC=0.84、カットオフ値3.9cm(感度79%、特異度79%)、身長/膝高比についてはAUC=0.75、カットオフ値3.3cm(感度63%、特異度68%)であった。

D. 考察

若いときの身長を覚えている対象者であれば、身長低下は、骨折の有無判定に対して、一定の役割を果たし得るものと考えられた。またそれを覚えていない場

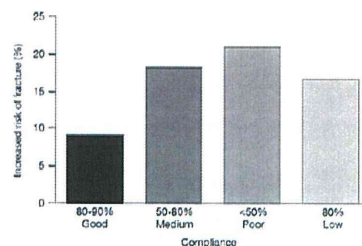
合にあっても、身長/膝高比が利用できる可能性が示唆された。もちろん後者については、まだ予備的検討の段階であり、基準値も定まっていないので、今後のさらなる検討を待つ必要があるが、これらは特別な機器を必要としないので、要する費用は非常に安価である。すなわち身長低下は、骨折を有する例を見いだすには、非常に有効な方法であるが、住民検診のための方法としては、疑問が残る。

椎体圧迫骨折は軽視されがちであるが、重要な QOL 低下要因であり、また椎体圧迫骨折はその後の骨折リスクを大幅に増加させることはよく知られており、さらに近年死亡率を高めることも報告されている。すなわち身長低下を指標にしたのでは、既に椎体骨折を持つ例を見いだすことになるが、最初の椎体骨折を起こす前に、骨粗鬆症患者の早期発見を目指す住民検診においては、身長低下は、必ずしも適切な指標とは言えない。

また FRAX に関しても、上に述べたように、既存骨折が自覚されていない割合が非常に高いことを考えると、これを健診の第 1 次検査に用いても良いのか、疑問が残る。本来 FRAX のような、簡易な骨折リスク判定ツールは、それをを用いて DXA 検査が必要な例を見いだすというのが、本来の使い方であろうが、現状はそうならず、最近刊行された、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版においても、骨粗鬆症の診断が既に付いた後の、治療の適応を考えるための参考資料となっている。以上の結果から、現

時点では、身長低下・FRAX のいずれも、骨粗鬆症の住民検診に用いるには、問題が多いと言わざるをえない。

さて本研究班の主な研究テーマは、尿中γ-GTP 測定、骨粗鬆症スクリーニングにおける意義であるが、さらに別の有用性を持つ可能性があると思われる。近年骨粗鬆症に対して、種々の有効な治療薬が開発されているが、その重大な弱点は、服薬コンプライアンスであると報告されている (Seeman E et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 18:711-719, 2007)。



*Adjusted for risk factors
Fig. 2 Relationship between compliance and fracture risk in a cohort of 38,120 women with postmenopausal osteoporosis [20]. Data were obtained from a US managed care database

すなわち、服薬コンプライアンスの悪い例では、骨折を有意に減少させるとは言えなかったという結果である。また服薬コンプライアンスの低下は、薬物療法における費用対効果を悪化させることも示されており、1QALY (QOL を考慮した生存年数) 延長に要する費用を比べると、コンプライアンスが 100%、80%、60%の場合、それぞれ€19,069、€32,278、€64,052であったという費用効用分析の結果が報告されている (Hillgaman M et al. Potential clinical and economic impact of

nonadherence with osteoporosis medications. Calcif Tissue Int 86:202-210, 2010)。

患者の服薬コンプライアンスを向上させるためには、何らかの形で、治療効果が上がっていることを、患者に示すことは、有効な手段であろうが、保険において、現在の骨代謝マーカーは、繰り返し測定することはできない。尿中 γ -GTP 測定は安価なので、もしそのような使い方ができれば、服薬コンプライアンスが向上して、薬物の治療効果を改善させ、薬物療法の費用対効果を改善させる可能性があると思われる。この点については、現時点では推論に過ぎず、今後調査を継続していきたい。

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kiyoshi Tanaka, Ayano Fujii, Akiko Kuwabara, Kousei Yoh. Predictive value of height loss and height/knee height ratio for vertebral fracture(s). 2nd Scientific Meeting of Asian Federation of Osteoporosis Societies. November 2011, Kobe

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

3. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新飯田俊平	尿マーカーを用いた骨粗鬆症のスクリーニング	(財)長寿科学振興財団	運動器疾患の予防と治療	(財)長寿科学振興財団	愛知	2011	133-140

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Högberg D, Koinuma N, Wilking N, Jönsson B	Use of oncology drugs in Japan compared to France, Germany, Italy, Spain, Sweden, the UK and the USA. A comparison based on data from 1999 to 2009.	Journal of Public Health & Epidemiology	3(10)	471-477	2011
濃沼信夫	がんの医療費	大腸がんFrontier	4(4)	10-20	2011
新飯田俊平	γ -GTP と骨代謝	たんじゅうさん	10(2)	16-17	2011
Saito F, Takahashi K, Tanaka S, Torio T, Iizuka H, Wei C, Oda H	Effects of vertebroplasty for delayed-onset paraplegia caused by vertebral pseudarthrosis.	J. Orthop. Sci.	16(6)	673-681	2011
濃沼信夫, 伊藤道哉	認知症のコスト	未病と抗老化	20(1)	30-24	2011
Ikeda Y, Nakano M, Ihara H, Ito R, Taniguchi N, Fujii J	Different consequences of reactions with hydrogen peroxide and t-butyl hydroperoxide in the hyperoxidative inactivation of rat peroxiredoxin-4.	J. Biochem.	149	443-453	2011
Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, Tanaka Y	Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naive T cells and D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model.	J. Immunol.	186	3745-3752	2011
森脇佐和子, 村松昌, 田中伸哉, 上西一弘, 田中清, 濃沼信夫, 徳田治彦, 原田敦, 高笠信之, 小口雄二, 新飯田俊平	尿マーカーによる骨粗鬆症検診の有用性	Osteoporosis Japan	(in press)		

別刷り

尿マーカーによる骨粗鬆症検診の有用性

森脇佐和子¹⁾ 村松 昌¹⁾ 田中伸哉²⁾ 上西一弘³⁾
田中 清⁴⁾ 濃沼信夫⁵⁾ 徳田治彦¹⁾ 原田 敦¹⁾
高笠信之⁶⁾ 小口雄二⁶⁾ 新飯田俊平¹⁾

はじめに

厚生労働省の統計では毎年 30 万人ほどの女性が骨粗鬆症の行政検診（骨検診）を受検しているが¹⁾、この数は適用年齢層のわずか 5% である。本邦の骨粗鬆症による骨折発症数が依然右肩上がりであることを鑑みれば、受診の在り方を再考すべきである。骨検診は骨密度簡易測定で実施されることが多いが、コスト面で実施主体である自治体の財政負担となっている。我々は低コストの尿マーカーを検診に用いることも一案と考えているが、一般に尿マーカーは検診に不向きと言われている。そこで、既存の尿骨吸収マーカーによる骨検診の有効性を検証し、併せて低コストの骨検診法となりうる尿 γ -GTP²⁾ 検査による骨検診を実施して、その有効性と費用対効果を検討した。また、自治体における骨検診の実態調査についても調査を行った。

1 対象と方法

1) 骨検診

愛知県内 2 市町（O 市、H 町）の女性住民健診受診者から 40 才以上のボランティアを募り実施した（O 市：733 人（平均 58.6 才）、H 町：520 人（平均 57.0 才））。一次検診として自宅採尿した早朝尿を用い、骨吸収マーカー（尿 NTX）を測定した。骨吸収マーカーはガイドラインに従った区分（正常・要観察・要精査）で判定した³⁾。同時に尿 γ -GTP 値を測定し、カットオフ値 45.2

IU/g・Cre⁴⁾を基準に正常と要精査を区分した。¹⁾また、骨密度（BMD）の同時測定も実施した（O 市：橈骨 BMD（アロカ DCS-600EX），H 町：踵骨 BMD（TANITA Benus II））。二次検診の成績については、「要精査」区分から医療機関を受診した者のうち、腰椎・大腿骨頸部 BMD 測定を行った者を調査対象とした。

2) 自治体の骨検診実態調査および住民の骨粗鬆症に対する意識調査

全国の市町村を調査対象とし、インターネットを利用したアンケート調査を実施した。Eメールまたは自治体ホームページ上の問合せ窓口で連絡を取ることが可能であった 1656 自治体（平成 22 年度）のうち、回答を寄せた 453 自治体を調査対象とした。調査は、インターネット上にアンケートページを作成し、骨粗鬆症検診に関する設問に回答する形式で行った。一方、住民側の意識調査については、O 市で実施された健康まつり会場にて無料踵骨 BMD 測定に訪れた男女（約 100 名）に、骨粗鬆症や骨検診に対するアンケートを行った。

¹⁾ (独) 国立長寿医療研究センター, ²⁾ 埼玉医科大学整形外科, ³⁾ 女子栄養大学栄養生理, ⁴⁾ 京都女子大学家政学部, ⁵⁾ 東北大学大学院医学研究科, ⁶⁾ 関東化学 (株)

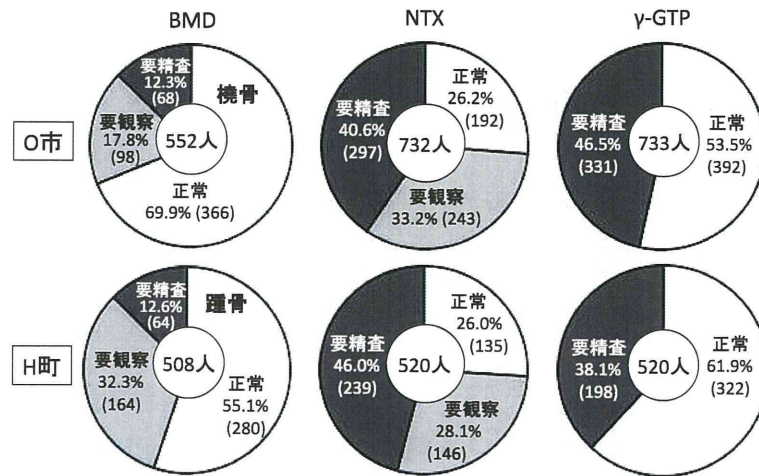


図1 一次スクリーニングの成績 (()内の数字は実数)

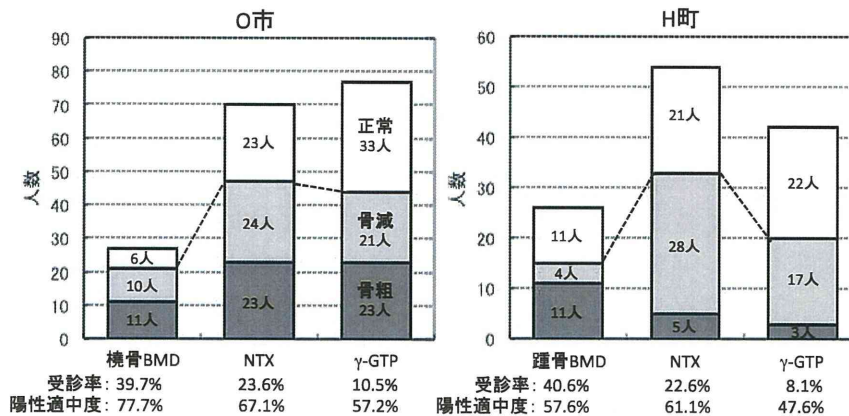


図2 二次検診の判定結果

注: 受診率=受診者/「要精査」区分全員×100

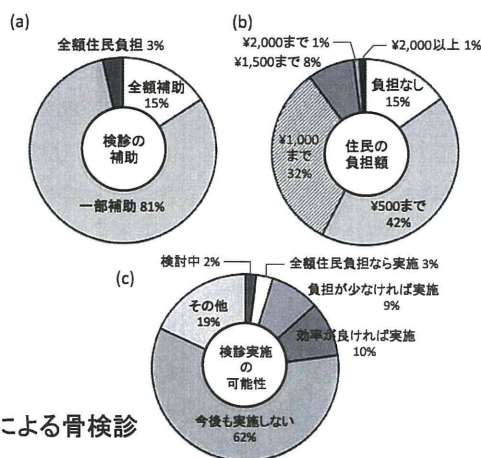
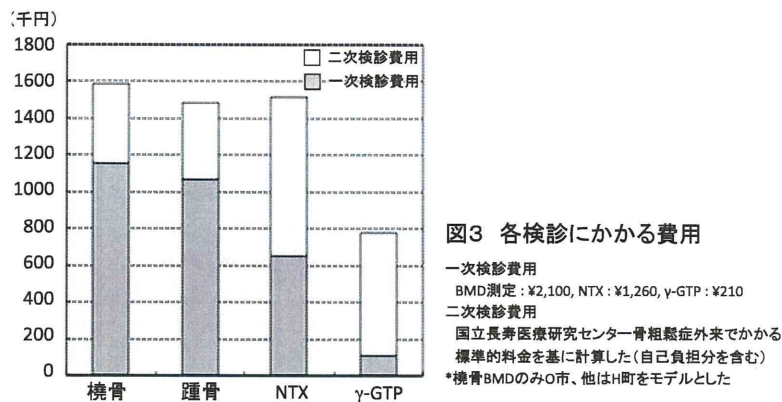
2 結果

1) 骨検診のスクリーニング成績

一般的な骨検診法である橈骨、踵骨 BMD 検査では、どちらも受診者の約 12%が要精査に区分された。この数値は厚生労働省の集計する地域保健・健康増進事業報告の概況とほぼ一致している¹⁾。一方、尿 NTX 検査では約 45%が要精査と区分された(図1)。尿 γ-GTP の判定は2区分としたが、平均で見ると尿 NTX とほぼ同数の受診者が要精査に区分された。

次に、二次検診結果を骨検診法別に分けて比較した(図2)。BMD 検査では、いずれの検査とも要精査の約 40% (O市 27人, H町 26人) が受診

した。受診者のうち、橈骨 BMD が要精査の者は 77.7%に当たる 21人が骨粗鬆症または骨量減少症と診断された(両者ほぼ半数ずつ)。踵骨 BMD では 15人(57.6%)が有病と診断され、11人が骨粗鬆症、4人が骨量減少症であった。これに対し、尿 NTX 検査では、両市町とも約 23% (O市 70人, H町 54人) が二次検診を受診し、O市で 47人(約 67%)、H町で 33人(約 61%)が有病と診断された。O市では骨粗鬆症と骨量減少症が半数ずつであったが、H町では骨粗鬆症が 5人、骨量減少症が 28人と後者が多く診断された。なお、NTX で有病であった者のほとんどは、検診時の BMD では正常に区分されていた。



以上の結果から、尿 NTX による骨検診は、人数補正をしても、BMD 検査のおよそ 2 倍の有病者を発見しており、数の上では BMD 検査よりスクリーニング効果が良いことになる。この傾向は 3 年間の調査を通じて同様であった。その一方で、尿マーカーは偽陽性の件数が多い傾向が示された(図 2)。

尿 γ-GTP についてみると、尿 NTX に比べてやや効率下がったものの (〇市：44 人(約 57%)、H 町：20 人(約 48%)、橈骨 BMD の 2 倍以上、踵骨 BMD の 1.3 倍の有病者スクリーニングに成功しており、尿 γ-GTP 検査においても BMD 検査を上回る結果であった。

骨検診にかかった費用を比較したグラフを図 3 に示す。BMD 検査の単価はいずれも 2,100 円で、骨検診全体の費用は両市町とも 100 万円を超えた。これに比べ、尿 NTX による骨検診コストは BMD 検査の 4 割安。γ-GTP に至っては、わずか

1/10 の低コストであった(図 3、グレー域)。二次検診費用(自治体は負担しない)を加算すると、NTX では BMD とほぼ同額となったが、γ-GTP では BMD の半額に抑えられた。有病者一人を発見するためにかかった費用は、γ-GTP が 3 万 9 千円と最も安く、NTX は 4 万 6 千円であったのに対し、BMD は、橈骨 BMD で 7 万 6 千円、踵骨 BMD で 9 万 9 千円と尿マーカーの 2 倍以上の費用がかかっていた。

2) 自治体の骨検診の実態

回答を寄せた 453 自治体のうち 314 自治体(69%)が骨検診を実施していた。検診費用については、80%以上の自治体が一部補助の形を取り(図 4 (a))、住民に 500~1,000 円の実費を負担させていることが示された(図 4 (b))。一方、住民側は、骨検診に 500 円までなら支払っても良いという回答が多くを占めたが、お金を払いたくない