

厚生労働科学研究費補助金

(H24 - 長寿 - 一般 - 007)

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の

検証と骨折予防効果に関する研究

平成 24 年度～ 25 年度 総合研究報告書
及び

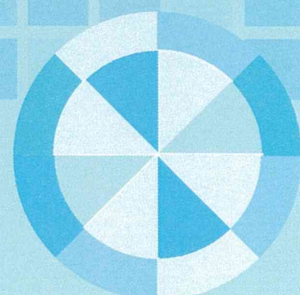
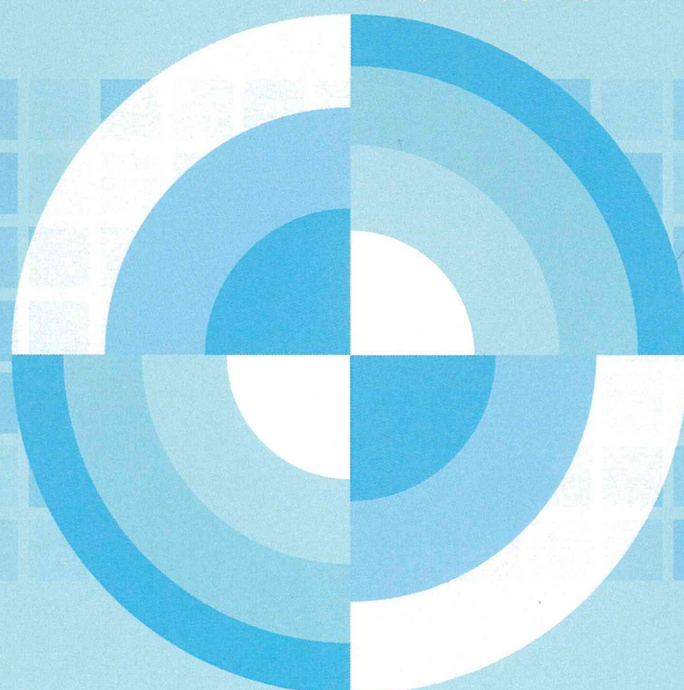
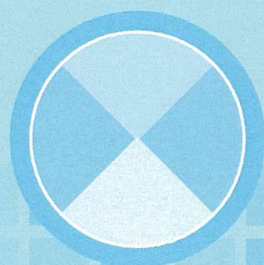
平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新飯田 俊平

研究分担者 池田 義孝

田中 清

田中 伸哉



平成 26 (2014) 年 5 月

厚労省科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の検証と
骨折予防効果に関する研究

平成 24 年度～25 年度 総合研究報告書

及び

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

| | |
|-------|-------------------------------|
| 研究代表者 | 新飯田俊平 (国立長寿医療研究センター・副バイオバンク長) |
| 研究分担者 | 池田 義孝 (佐賀大学・教授) |
| | 田中 伸哉 (埼玉医科大学・講師) |
| | 田中 清 (京都女子大学・教授) |

目次

I. 平成 24～25 年度総合報告書

| | |
|--------------------------------------------------|---|
| 尿マーカーを用いた骨粗鬆症健診の有用性の検証と 骨折予防効果に関する研究 新飯田俊平 | 3 |
|--------------------------------------------------|---|

| | |
|---------------|----|
| 研究成果の刊行に関する一覧 | 11 |
|---------------|----|

II. 平成 25 年度総括・分担報告書

| | |
|--------------------------------------------------|----|
| 尿マーカーを用いた骨粗鬆症健診の有用性の検証と 骨折予防効果に関する研究 新飯田俊平 | 15 |
|--------------------------------------------------|----|

分担研究報告書

| | |
|----------------------------------|----|
| 1. 尿マーカーを用いた骨粗鬆症健診の費用便益 新飯田俊平 | 22 |
|----------------------------------|----|

| | |
|----------------------------------|----|
| 2. GGT遊離と糖転移酵素活性の関連性の検討 池田 義孝 | 30 |
|----------------------------------|----|

| | |
|------------------------------------|----|
| 3. FRAXを用いた骨粗鬆症患者のスクリーニング 田中 伸哉 | 35 |
|------------------------------------|----|

| | |
|------------------------------------|----|
| 4. コストを抑えた骨粗鬆症健診のあり方に関する検討 田中 清 | 42 |
|------------------------------------|----|

| | |
|-------------------------|----|
| 研究成果の刊行に関する一覧（平成 25 年度） | 47 |
|-------------------------|----|

III. 別刷

IV. 資料

Ⅱ. 総括・分担報告書

(平成25年度)

研究代表者 新飯田 俊平

研究分担者 池田 義孝

田中 伸哉

田中 清

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の検証と 骨折予防効果に関する研究

研究代表者 新飯田 俊平 (国立長寿医療研究センター)

尿中 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(uGGT)値は、骨吸収に連動して骨代謝マーカー様に変動を示す。この検査費用は既存の尿マーカーの検査費用の 1/10 程度であることから、骨粗鬆症検診(骨検診)用マーカーとすることで費用対効果が生じる(H21-長寿-010 報告書)。そこで今回、①uGGT による骨検診がもたらす費用便益について検討した。前回調査で実施した骨検診受検者の動向調査を行い、二次検診受検率、診断結果、投薬状況を聞き取り、これらによって発生する費用を計算し、uGGT 検査を全国規模で実施したと仮定し、費用便益を推定した。また、②この検査方法の生化学的意義について基礎的検討を行った。その一方で、さらに低コストで検診を実施できる方法の確立を目的に、③住民を対象に骨折リスク評価法(FRAX)と同時に脊椎 X 線撮影と骨密度測定を行い、FRAX による骨粗鬆症スクリーニングの有効性について検討した。また、昨年報告した身長低下が椎体骨折の予測につながるという成果を踏まえ、④骨検診における身長低下の意義について調査検討を行った。

①uGGT を踵骨 BMD 検査の代替法とし、受検率が例年並みと仮定した場合、前者のスクリーニングよってもたらされた便益(将来の骨折回避による経費的マイナス増分)は、踵骨 BMD 検査を継続した場合に比べ、最初の検診から6年後、5~9 億円の便益が生じると試算された。②尿細管細胞が骨代謝因子で刺激されると、細胞内 cAMP レベルが増加し、その影響で GGT が特異的に遊離してしまう可能性が示唆された。③FRAX を用いた検診は骨粗鬆症をスクリーニングする上で有効であった。④身長低下が認められた者をスクリーニングすることは低コストに既存骨折を持つ例を発見でき、再骨折を予防することにつながると思われた。

キーワード: uGGT, 骨粗鬆症検診, 骨吸収マーカー, FRAX, 身長差

研究分担者

池田 義孝 佐賀大学教授

田中 伸哉 埼玉医科大学講師

田中 清 京都女子大学教授

研究協力者

森脇佐和子 国立長寿医療研究センター

河合磨奈実 国立長寿医療研究センター

日野 優子 国立長寿医療研究センター
森 大気 国立長寿医療研究センター
愛知県健康づくり振興事業団健康科学総合センター
愛知県東浦町保健センター
半田医師会健康管理センター

A. 研究目的

骨粗鬆症検診（骨検診）の受検率は長年低い水準で推移している。その原因をアンケートで調査した。最も多い回答は、受検者の検診費を支払うことへの抵抗感であった。次いで、自治体の検診予算のうち骨検診は優先順位が低いこと、5年後の検診は不便であるなどであった。住民側も自治体側も、突き詰めればお金の問題であることが分かった。それならば自治体負担が少なく、且つ住民は無料で検査できる方法があれば、この問題は解消する。我々は以前、尿中 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（uGGT）が骨代謝マーカー的に利用できることを報告した。この検査を検査会社に依頼すると、その費用は骨密度（BMD）検査の1/10で済む。平成21年度から3年間、この検査方法でモデル骨検診を実施した。尿マーカー（既存のマーカーを含む）は、腫骨密度（BMD）検査法による骨検診よりスクリーニング効果が高く、費用対効果にも優れていた。その結果を受けて、本課題ではuGGTによる骨検診の費用便益を試算することを目的とした。①今年度は、昨年度から実施してきたモデル検診受験者の動向調査の結果をまとめ、それらを基に検診による費用便益試算を行った。また、②なぜ骨吸収亢進によって尿中GGT値が上昇するのかについて、生化学的・細胞生物学的検討を行った。

最近、長年骨検診を継続して来た自治体が予算上の問題等で骨検診を断念するケースも聞かれる。そこで、uGGTよりもさらに低コストで検診ができる③FRAX問診票を用いたスクリーニング効果について検討した。また、昨年調査で低身長化が椎体圧迫骨折の予測が可能であることを示したが、今回は④骨検診における身長低下の意義について考察した。

B. 研究方法

①費用便益の検討においては、2009年～2011年の愛知県東浦町の骨検診でuGGT検診とBMD検診で要精査者（40歳～69歳の女性）と判定され、その後精密検査（二次スクリーニング）で骨量低下または骨粗鬆症と診断されて投薬による治療となった者を対象者とした。便益額は大腿骨近位部骨折の回避によって生じる額として算出した。分析のフレームは、Withケースを骨検診（一次スクリーニング）でuGGT検査を受けた場合、WithoutケースをBMD測定のみを受け、uGGT検査を受けなかった場合とした。便益項目は、1)一次スクリーニングにおけるBMD検査費用、2)入院による費用の減少、3)骨

折による QOL の低下に共なる QALY による損失のマイナス増分。費用項目は 1) 一次スクリーニングにおける BMD 検査費用、2) 入院による費用の減少、3) 骨折による QOL の低下に共なる QALY による損失のマイナス増分とした。費用項目は、1) 一次スクリーニング費用、2) 二次スクリーニング費用、3) 治療でかかる薬剤費用とした。

②uGGT 検査の生化学的検討では、ブタ腎近位尿細管上皮細胞 LLC-PK の培地中にフォルスコリンを添加し（無添加＝対照）、細胞ホモジネートおよび培地中の GGT 活性を測定し分泌の亢進を確認した。同時に GnT-III (N-アセチルグルコサミン転移酵素Ⅲ) 活性を測定した。測定は、ピリジルアミノ化 (PA 化) した糖鎖の蛍光基質を糖受容基質とし、UDP-GlcNAc を糖供与体として反応させ、反応産物を ODS カラムによる HPLC システムにて分離定量した。尿サンプルについても GnT-III 活性を測定した。

③FRAX の有用性の研究では、分担研究者田中^中と研究協力者が 2 年間に渡って担当した。愛知県東浦町の女性ボランティア 237 名 (43<age<75, 平均 61±7.6 歳) を対象に、身長・体重、椎骨・大腿骨 DXA、胸椎・腰椎の単純 X 線撮影と併せ、FRAX による 10 年間の主要骨粗鬆症骨折発生率等を調査。これらを基に多重ロジスティクス解析を行い、骨粗鬆症の予測因子を求めた。

④身長低下と骨検診

骨粗鬆症のスクリーニングに関する国内外の各種ガイドラインの記述の比較をした。その上で身長低下を骨検診に用いることの意義について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に留意し、被験者サンプルについては提供者の同意を前提とし、個人情報保護を徹底する。これらの実施については当該研究機関の倫理・利益相反委員会の承認のもとで行われた。

C. 研究結果と考察

①費用便益の検討

検診における要精査者比率は、uGGT 検診で約 37%、BMD 検診で約 3.5%。2011 年度の自治体検診における 5 歳刻み (40 歳～69 歳) の骨粗鬆症の受検率は全体で 4.5%。人数にすると 1,199,000 人と推計。これらの受検者が uGGT 検診で要精査と判定される人数は 436,000 人、BMD 検診では 51,500 人となる。両者の差となる 337,000 人において、二次検査を受検する人数を東浦町の受検率から推定すると 77,260 人。さらにその結果において骨量減少または骨粗鬆症と診断される人数は 30,346 人と計算された。

二次検査で骨量減少・骨粗鬆症と診断された 30,346 人に対し骨折を回避する目的で

投薬治療を行うこととする。投薬はリセドロネートアクトネル錠を3年間継続しての服薬とし、アクトネル錠 2.5mg の毎日服薬とアクトネル錠 17.5mg 週1回の服薬とそれぞれの薬代を計算した。長期服薬による脱落率を3年で45.2%とした場合16,629人が服薬継続人数となる。更に3年間の服薬で大腿部頸部骨折回避は216人となる。

大腿部頸部骨折による入院、治療費は140万円～180万円/人と計算されており骨折回避者216人分の便益がある。更に大腿部頸部骨折後寝たきりの状態が24.2%、歩行困難が29.5%あり、術後5年間での生存率は65%と出ている。寝たきり、歩行困難による介護費用はそれぞれ383万円、242万円と推計されている。術後5年の死亡率を考えた場合5年間で5億円～6.5億円の介護費用と計算される。骨折によるQOL低下によるQALYの損失額は7.6億円～8.8億円となりこれらが便益額として考えられる。またスクリーニング検査費用もBMD検診検診に比べ1,980円/人の便益がでている。

一方費用としてはスクリーニング検査費用としてuGGT検診では210円/人、二次検診費用15,950円/人があげられる。投薬費用としては継続服薬脱落者の薬代、後発品の割合も考慮し3年間継続で22億7千万円～24億8千万と計算される。

便益＝骨密度(BMD)検診＋入院治療費＋介護費用＋QALY 損失額
44億8300万円～49億3100万円

費用＝一次検査費用＋二次検査費用＋服薬費用
39億3600万円～41億4900万円

以上から、純便益＝5億4700万円～9億9800万円、B/C＝1.08～1.25と算出された。すなわち、今回の推定ではuGGT検査導入がもたらす骨折予防効果（費用対便益）は一定額で得られるという結論に達した。しかしながらB/Cの比を鑑みれば、便益額は大きいといえるものではなかった。しかし、低コスト化が実現することで受検率が向上することが考えられる。受検率によっては便益率も大きくなるという可能性は大きい。

②uGGT 検査の生化学的検討

LLC-PK1細胞へのフォルスコリン添加により培地中へのGGT分泌が有意に増加した。細胞ホモジネートでは、フォルスコリン添加群でGnT-III活性が高い傾向があった。しかし、検出限界付近で活性が認められるため、サンプル間でのバラつきが大きく統計的有意差は出なかった。GGT分泌とGnT-IIIによる糖鎖構造変化に相関があれば、GGTおよびGnT-III活性は同じような挙動を示すと考えられる。そこで、尿中サンプルにおける両酵素活性の相関性の検討を試みたが、GGT活性は再現よく測定出来るものの、GnT-III活性の測定はうまくいかなかった。しかし、LLC-PK1細胞を使った検討において、実験条件の設定や感度の問題もあって有意差は認められなかったものの、GnT-III

活性は増加する結果が得られており、GGT 分泌との相関があるらしいことが分かってきた。

③FRAX の有効性

女性ボランティア 237 人（平均年齢 61 歳）の検診結果と FRAX によって導かれる「10 年間の骨粗鬆症骨折発生確率（%）」について多重ロジスティクス解析を行った結果、FRAX が示す骨折発生確率は骨粗鬆症の予測因子であることが示された。カットオフ値 7% のとき、ROC 解析による AUC は約 0.8 を示した。FRAX は単独で骨検診に効果的であることが示された。FRAX は骨検診に効果的であることが示された。

④身長低下と骨検診

近年世界的に骨折リスクが非常に重視されるようになっており、骨粗鬆症の診断に関しても、骨密度だけではなく、対象者のトータルの骨折リスクで判定する流れになってきた。骨粗鬆症スクリーニングにおいても、このような概念を取り入れるべきものと考えられた。また、骨検診のコストの問題が生じているが、その評価にあつては、骨粗鬆症患者を見出すのに必要なスクリーニング費用を単純に比較するのではなく、トータルとして骨折関連医療費削減効果とスクリーニング費用を比較すべきである。身長低下は、非常に感度・特異度に優れ、しかもほとんどコストが発生しないことから、骨粗鬆症スクリーニングの方法として優れている。しかし、身長低下を有するということは椎体骨折を持つということなので、既存骨折を有する者の再骨折を予防することにはついては有用といえる。逆に、身長低下は、既存骨折を持たない対象者に対する新規骨折予防の目的には用いることはできない。この点については FRAX のような、骨折リスク予測ツールを用いるのが現実的であると考えられるが、FRAX に関しては、田中伸哉分担研究者の報告書に述べられるので、ここでは省略する。

D. 結論

- ① 今回の推定では uGGT 検査でもたらされる骨折予防効果（費用対便益）が得られるという結論に達した。
- ② 近位尿細管細胞はフォルスコリン添加で GGT 分泌が有意に増加したが、この現象に GnT-III が関与している可能性が示唆された。
- ③ FRAX は骨検診に効果的であることが示された。
- ④ 身長低下は椎体骨折を予測し、再骨折を予測する。しかし、最初の骨折予防にはならない。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表(論文・総説)

- 1) Moriwaki S, Suzuki K, Muramatsu M, Nomura A, Inoue F, Inoue T, Yoshiko Y, Niida S: Delphinidin, one of the major anthocyanidins, prevents bone loss through the inhibition of excessive osteoclastogenesis in osteoporosis model mice. PLoS One (in press)
- 2) Inomata M, Ito T, Niida S, Murakami Y: Atg5 regulates formation of MyD88 condensed structures and MyD88-dependent signal transduction. Biochem Biophys Res Commun: doi:10.1016/j.bbrc.2013.06.094. 2013
- 3) Ihara H, Hanashima S, Tsukamoto H, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Ikeda Y: Difucosylation of chitooligosaccharides by eukaryote and prokaryote α 1,6-fucosyltransferases. Biochim Biophys Acta 1830(10): 4482-4490, 2013.
- 4) Takahashi M, Hasegawa Y, Ikeda Y, Wada Y, Tajiri M, Ariki S, Takamiya R, Nishitani C, Araki M, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Kuroki Y: Suppression of Heregulin b Signaling by the Single N-Glycan Detection Mutant of Soluble ErbB3 Protein. J Biol Chem 288(46): 32910-32921, 2013.
- 5) Tsukamoto H, Fukudome K, Takao S, Tsuneyoshi N, Ohta S, Nagai Y, Ihara H, Miyake K, Ikeda Y, Kimoto M: Reduced surface expression of TLR4 by a V254I point mutation accounts for the low lipopolysaccharide responder phenotype of BALB/c B cells. J Immunol 190(1): 195-204, 2013.
- 6) Tsukamoto H, Ihara H, Ito R, Ukai I, Suzuki N, Kimoto M, Tomioka Y, Ikeda Y: MD-2-dependent human Toll-like receptor 4 monoclonal antibodies detect extracellular association of Toll-like receptor 4 with extrinsic soluble MD-2 on the cell surface. Biochem Biophys Res Commun 440(1): 31-36, 2013.
- 7) Ihara H, Tsukamoto H, Taniguchi N, Ikeda Y: An assay for α 1,6-fucosyltransferase (FUT8) activity based on the HPLC separation of a reaction product with fluorescence detection. Methods Mol Biol 1022: 335-348, 2013.
- 8) 田中伸哉, 石井正明, 河野義彦, 宮島 剛, 足立 善, 斉藤文則, 織田弘美: 副甲状腺ホルモン連日投与製剤と週1回製剤の椎体骨折治癒期における局所的、全身的な投与効果の違いを明らかにすること. Osteoporosis Japan 21(4): 732-739, 2013

- 9) 宮島 剛, 河野慎次郎, 田中伸哉, 金潤澤, 田中淳司, 小澤栄人, 和田幸人, 河崎浩明, 遠藤真里, 織田弘美: Phase Contrast Radiography の骨強度評価への応用-Cut off point の設定. Osteoporosis Japan 21(2): 375-379, 2013
- 10) 宮島 剛、織田 弘美、田中 伸哉、金 潤澤、田中 啓仁、東 博彦: 大腿骨頸部骨折と 転子部骨折の発生機序の差異 有限要素解析による検討. Hip Joint 39:410-413, 2013
- 11) Yoh K, Kuwabara K, Tanaka K. Detective value of historical height loss and current height/knee height ratio for prevalent vertebral fracture in Japanese postmenopausal women. J Bone Miner Metab (published online: 13/Oct/2013)
- 12) 田中清, 小林慎, 坂巻弘之: 骨粗鬆症治療の医療経済 日本臨床 2013年増刊号 最新の骨粗鬆症学 -骨粗鬆症の最新知見- pp.652-656, 2013

G. 健康危険情報

なし

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

分担研究報告書

1. 尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の費用便益

研究代表者 新飯田 俊平 (国立長寿医療研究センター)

研究協力者 森脇佐和子 (国立長寿医療研究センター)

河合磨奈実 (国立長寿医療研究センター)

日野 優子 (国立長寿医療研究センター)

森 大気 (国立長寿医療研究センター)

愛知県健康づくり振興事業団健康科学総合センター

愛知県東浦町保健センター

半田医師会健康管理センター

NTX や DPD といった骨代謝マーカーはスクリーニングには不向きという考えがあったが、実際に骨粗鬆症検診で使った結果は、一般的な骨密度測定による検診よりも費用対効果が高かった。我々の見出した尿 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(uGGT)を測定する骨粗鬆症検診法は、検査コストが極めて廉価であることから、費用対効果はさらに高まった。今回の研究では、低コストの uGGT 検査を自治体の実施する骨粗鬆症検診に導入した場合の、費用便益を試算した。前課題で実施された約 5,600 人の検診データを活用し、導き出された各項目(有病者率、投薬対象者数等)の数値を国内の検診実態にあてはめて試算した。その結果、今の骨密度検診に代えて uGGT 検査を導入した場合、年間5億~9億円程度の費用便益が生じると試算された。

キーワード: uGGT, 骨粗鬆症検診, 骨吸収マーカー, FRAX, 身長差

A. 研究目的

本研究の目的は、骨粗鬆症検診(骨検診)の受検率向上に寄与する低コスト尿マーカーによる骨検診の有効性の検証と費用便益を試算することである。加えて、究極の低コスト検診となる問診によるスクリーニング法の有用性について検討することである。

わが国の骨検診受検率が極めて低い(約5%)。大腿骨近位部骨折の年間推定発症件数は約15万件(日本医事新報, 2007)。同骨折は常に寝たきりの原因の上位にランクされる(厚生労働省統計)。骨折治療に関連する財政負担額は1兆円とも言われている。わが国の骨折件数が右肩上がりである中、欧米の脆弱性骨折の発症率は低下に転じて

いる(J Bone Mine Res, 2005 など複数の報告がある)。我々の調査結果では、検診率の低い原因は、検診コストの自己負担、実施方法(5年ごとの節目検診)、骨粗鬆症の理解不足などが上位であった。

これらの問題点を解決する方法のひとつとして、例えば健康診断に骨検診を標準検査項目として組み入れることが考えられる。その場合、骨検診の低迷がコスト面あることを考慮すると、組み入れる検査方法は低コストでなくてはならない。我々の開発したuGGT 検診コストは、踵や橈骨の骨密度(BMD)検査の1/10。有病者の発見を効果とした場合の費用対効果(下図)は、BMD 検査の5倍と推定された(厚労科研 H21-長寿-一般-10)。

| 一次検診の検査法 | 受検者数 | | 発見された有病者数 (骨量減少または骨粗鬆症) | 費用(千円) | | | 有病者一人を発見する費用 |
|----------|------|----|----------------------------|--------|-------|-------|--------------|
| | 一次 | 二次 | | 一次 | 二次* | 合計 | |
| 橈骨BMD | 763 | 9 | 7 | 1,602 | 144 | 1,746 | 249.4 |
| 踵骨BMD | 903 | 23 | 13 | 1,896 | 367 | 2,263 | 174.1 |
| γ-GTP | 919 | 96 | 50 | 184 | 1,531 | 1,715 | 34.3 |

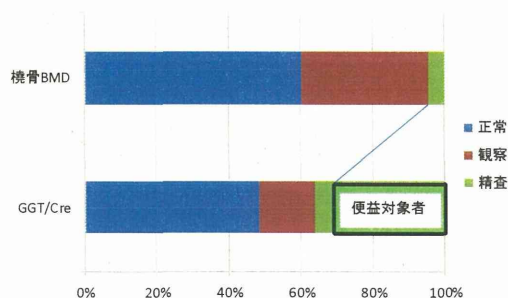
*二次検診費用は医療機関での骨粗鬆症の標準的検査と診断に掛かる金額を 15,950 円

そこで本研究では、尿マーカーによる骨検診の有用性を示す目的で、uGGT 検診がもたらす骨折予防による費用便益について検討した。骨折予防の効果を把握するには長期間の追跡が必要となるが、ここでは前回の調査研究で検診を受けた延べ5,600人の受検者のうち、二次検診受検者のフォローアップ調査を実施し、診断結果、投薬の開始の有無などを調査し、それらの結果を基に、骨折回避を便益とした場合の費用便益を試算した。

B. 研究方法

1) 分析のフレーム

今回の分析のフレームは、With ケースを骨粗鬆症検診の一次スクリーニング検査において uGGT 検診を受検した場合、Without ケースを同スクリーニング検査において BMD 検診のみを受検、uGGT 検診を受検しなかった場合と設定し uGGT 検診結果における要精査者数と BMD 検診結果における要精査者数の違いとし、大腿骨近位部骨折の回避による便益額の分析を行った。



分析対象者は分析データの基となる骨粗鬆症検診のスクリーニング検査を受検した40歳～69歳の女性とした。

2) 分析のモデル

便益と費用項目

便益項目

- ① 一次スクリーニング費用の BMD 検診費用
- ② 入院による費用の減少
- ③ 骨折による QOL の低下に伴う QALY による損失の減少

費用項目

- ① 一次スクリーニング費用
- ② 二次スクリーニング費用
- ③ 薬剤の摂取による薬剤費用

2009年～2011年に愛知県東浦町において骨粗鬆症検診のuGGT検診とBMD検診を受検したスクリーニング結果の要精査者判定の人数の結果より精密検査（二次検診）において骨量低下・骨粗鬆症と診断され投薬等による治療を行う必要があると判断された対象者の大腿骨近位部骨折の回避による便益額を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に留意し、被験者サンプルについては提供者の同意を前提とし、個人情報保護を徹底する。これらの実施については当該研究機関の倫理・利益相反委員会の承認のもとで行われた。

C. 研究結果

1) 検診結果

検診受検者の結果では、要精査者比率はuGGT検診が40歳代で39.7%、50歳代で37.1%、60歳代で34.6%であり、一方BMD検診では、40歳代1.5%、50歳代3.1%、60歳代6.1%であった。uGGT検診結果とBMD検診との差である38.2%、34.0%、28.5%を便益対象とした。

2011年度の自治体検診における5歳刻みの骨粗鬆症の受検率は全体で4.5%であり、40歳～69歳の各年代の女性の受検者数40歳代263,000人、50歳代328,000人、60歳代608,000人と推計される。これらの受検者がuGGT検診で要精査と判定される人数は436,000人とみられ、BMD検診では51,500人と考えられその差337,000人であり、そ

の人数を対象として二次検査を行う。二次検査の受検者数は東浦町の受検率から 77,260 人と推定されその中で骨量減少・骨粗鬆症と診断される人数は 30,346 人と計算される。

2) 投薬治療

二次検査において骨量減少・骨粗鬆症と診断された 30,346 人に対し骨粗鬆症による骨折を回避する為に投薬による治療を行うこととする。投薬はリセドロネートアクトネル錠を 3 年間継続しての服薬とし、アクトネル錠 2.5mg の毎日服薬とアクトネル錠 17.5mg 週 1 回の服薬とそれぞれの薬代を計算した。

長期服薬による脱落率を 3 年で 45.2%とした場合 16,629 人が服薬継続人数となる。更に 3 年間の服薬で大腿骨近位部骨折回避は 216 人となる。

3) 便益と費用

大腿骨近位部骨折による入院、治療費は 140 万円～180 万円/人と計算されており骨折回避者 216 人分の便益がある。更に大腿骨近位部骨折後寝たきりの状態が 24.2%、歩行困難が 29.5%あり、術後 5 年間での生存率は 65%と出ている。寝たきり、歩行困難による介護費用はそれぞれ 383 万円、242 万円と推計されている。術後 5 年の死亡率を考え合わせ 5 年間で 5 億円～6.5 億円の介護費用と計算される。骨折による QOL 低下による QALY の損失額は 7.6 億円～8.8 億円となり、これらが便益額として考えられる。またスクリーニング検査費用も BMD 検診検診に比べ 1,980 円/人の便益がでている。

一方、費用としてはスクリーニング検査費用として uGGT 検診では 210 円/人、二次検診費用 15,950 円/人があげられる。投薬費用としては継続服薬脱落者の薬代、後発品の割合も考慮し 3 年間継続で 22 億 7 千万円～24 億 8 千万と計算される。

| |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <p>便益＝骨密度(BMD)検診＋入院治療費＋介護費用＋QALY 損失額 44 億 8,300 万円～49 億 3,100 万円</p> |
|--------------------------------------------------------------------------|

| |
|--------------------------------------------------------------|
| <p>費用＝一次検査費用＋二次検査費用＋服薬費用 39 億 3,600 万円～41 億 4,900 万円</p> |
|--------------------------------------------------------------|

よって、純便益＝3 億 3,400 万円～9 億 9,800 万円と推定された (B/C=1.08～1.25)。

D. 考察

今回の調査では、uGGT 検査を骨検診に導入すれば、BMD 検査で検診した場合より年間で 3 万人多く投薬治療が実施されると推定された。さらに、この 3 万人について、

これまで報告されている治療の脱落率や治療薬の骨折予防効果の成績をあてはめた結果、uGGT 検査の実施によって年間 216 人の骨折回避者が生じると推定された(ただし、uGGT 検査に切り替えたと仮定して、初回検診から最初の骨折回避者が生じるまで 6 年かかる)。すなわち、今回の調査で最終的に得られた便益は、この 216 人の骨折回避によってもたらされるもので、その額は 3 億 3 千万円～10 億円と試算された(投薬される薬品によって差が生じる)。

これまで骨代謝マーカーの検診への応用は、その性質上不適とされていた。ところが、実際に尿マーカーを大規模検診に利用した結果、BMD 検診より多くの有病者をスクリーニングするという結果になった。この結果から判断すると、検診の実施主体である自治体にとって、尿マーカー(既存マーカーを含む)の方が BMD 検診よりコストが割安であるため出費が抑えられる。しかし、スクリーニングされた有病者への治療費等は一部にせよ公的資金で賄われることを考えれば、全体としてどれほどのメリット(便益)が抛出できるのかが問題になる。今回の調査によって、検査費用が極めて廉価な uGGT 検査を導入したと仮定した場合、年間ベースで 3 億円～10 億円以上の経費削減になると試算された。しかしこの額の便益率は 1.08～1.25 と小さいものであった。この結果をもって尿マーカーを採用するかどうかは難しいところである。

ところで、骨粗鬆症では 1 度服薬による骨折を回避が出来たととしても生涯骨折を回避できることはなく、再度服薬またはスクリーニング検診などが必要となる。そのため本来ならば生きている期間骨粗鬆症による骨折を回避し続けるモデルによる便益の計算が必要となる。また、近年ビスホスホネート剤の長期摂取による骨折リスクが取り上げられており、今後は薬の種類・期間などを考慮したさらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

今回の推定では uGGT 検査でもたらされる骨折予防効果(費用便益)が得られるという結論に達した。しかしながら便益額、便益率では大きいといえるものではなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 研究発表

骨粗鬆症の予防と簡便なチェック法. 研究成果等普及啓発事業による成果発表会 2013 年 12 月 15 日 東浦町(愛知県)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【基礎データ】

東浦町の受検結果(一次スクリーニング)

| 受検年 | | | GGT/Cre (%) | | | 橈骨BMD (%) | | | GGT/Cre (%) - 橈骨BMD (%) | | |
|-------|-----|-----|-------------|------|------|-----------|------|-----|-------------------------|-------|------|
| | | | 正常 | 観察 | 精査 | 正常 | 観察 | 精査 | 正常 | 観察 | 精査 |
| 2009年 | 東浦町 | 40代 | 58.2 | 11.0 | 30.8 | 89.0 | 8.8 | 2.2 | -30.8 | 2.2 | 28.6 |
| | | 50代 | 64.4 | 9.3 | 26.3 | 66.1 | 32.2 | 1.7 | -1.7 | -22.9 | 24.6 |
| | | 60代 | 57.1 | 17.2 | 25.6 | 53.7 | 41.9 | 4.4 | 3.4 | -24.6 | 21.2 |
| 2010年 | 東浦町 | 40代 | 39.7 | 20.6 | 39.7 | 76.2 | 20.6 | 3.2 | -36.5 | 0.0 | 36.5 |
| | | 50代 | 43.4 | 14.6 | 42.0 | 66.2 | 29.7 | 4.1 | -22.8 | -15.1 | 37.9 |
| | | 60代 | 49.7 | 17.9 | 32.4 | 44.4 | 48.3 | 7.4 | 5.3 | -30.3 | 25.1 |
| 2011年 | 東浦町 | 40代 | 43.3 | 12.3 | 44.4 | 92.4 | 7.0 | 0.6 | -49.1 | 5.3 | 43.9 |
| | | 50代 | 45.3 | 16.6 | 38.1 | 66.9 | 30.4 | 2.8 | -21.5 | -13.8 | 35.4 |
| | | 60代 | 44.7 | 13.8 | 41.5 | 50.4 | 44.0 | 5.7 | -5.7 | -30.1 | 35.8 |
| | 全体 | 40代 | 46.8 | 13.5 | 39.7 | 88.3 | 10.2 | 1.5 | -41.5 | 3.4 | 38.2 |
| | | 50代 | 48.8 | 14.1 | 37.1 | 66.4 | 30.5 | 3.1 | -17.6 | -16.4 | 34.0 |
| | | 60代 | 49.2 | 16.2 | 34.6 | 48.5 | 45.3 | 6.1 | 0.7 | -29.1 | 28.5 |

| | | 受検者数推計 (人) | 正常 | 観察 | 要精査 | GGT,BMDと の差 | 二次検診 対象者 | 二次検診受 検率 (%) | 二次検診結 果 正常 (%) | 二次検診結 果 骨量減少・骨 粗鬆症 率) | 二次検診結 果 骨量減少・ 骨粗鬆症 (人) |
|-----|------|---------------|--------|--------|--------|----------------|-------------|-----------------|----------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| GGT | 40歳代 | 262,577 | 122805 | 35548 | 104222 | 94083 | 9481 | 10.08 | 61.54 | 38.46 | 3882 |
| | 50歳代 | 328,256 | 160325 | 46260 | 121670 | 84345 | 21086 | 25.00 | 68.75 | 31.25 | 8712 |
| | 60歳代 | 608,296 | 299190 | 98563 | 210541 | 159038 | 46698 | 29.36 | 51.95 | 48.05 | 17752 |
| | 合計 | 1,199,129 | 582320 | 180371 | 436433 | 337466 | 77265 | | | | 30346 |
| BMD | 40歳代 | 262,577 | 231875 | 26661 | 4039 | | | | | | |
| | 50歳代 | 328,256 | 217992 | 100124 | 10139 | | | | | | |
| | 60歳代 | 608,296 | 295108 | 275861 | 37325 | | | | | | |
| | 合計 | 1,199,129 | 744975 | 402646 | 51503 | | | | | | |

◆一次スクリーニング費用

| | 受診者数(人) 40歳~69歳、 推計) | 正常 (人) | 観察 (人) | 要精査 (人) | 1次スクリー ニング費用 円/人) | 1次 スクリーニング費 用 円) |
|-----------|----------------------------|-----------|-----------|------------|-------------------------|------------------------|
| GGT/Cre | 1199129 | 582,320 | 180,371 | 436,433 | 210 | 251,817,090 |
| 橈骨BMD | 1199129 | 744,975 | 402,646 | 51,503 | 2,100 | 2,518,170,900 |
| GGTとBMDの差 | | -162,655 | -222,275 | 384,930 | | -2,266,353,810 |

◆二次スクリーニング費用

| 受診対象者数 (人) | 受診者数 推計) (人) | 骨量減少、骨 粗鬆症 服薬対象者) (人) | 二次検査費用 円/人) | 二次検査費用 (円) |
|---------------|--------------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| 384,930 | 88,838 | 30,346 | 15,950 | 1,416,966,100 |

◆服薬（リセドロネート3年間）

| 服薬対象者数 (人) | 継続服薬者数 (人) | 服薬費用 (円) | |
|---------------|---------------|-------------|---------------|
| 30,346 | 16,629 | MAX | 2,480,435,877 |
| 30,346 | 16,629 | MIN | 2,267,367,397 |

◆骨折入院回避による治療費便益額

| 継続服薬者数 (人) | 骨折抑制者 数 (人) | 骨折抑制による 入院回避の金額 (円) | 骨折抑制による 入院回避の金額 (円) |
|---------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|
| 16,629 | 216 | MAX (1800000/人) | 388,800,000 |
| 16,629 | 216 | MIN (1400000/人) | 302,400,000 |

◆費用

| | 1次スクリーニング | 2次検査費用 | 服薬 | 費用合計 |
|-----|-------------|---------------|---------------|---------------|
| MAX | 251,817,090 | 1,416,966,100 | 2,480,435,877 | 4,149,219,067 |
| MIN | 251,817,090 | 1,416,966,100 | 2,267,367,397 | 3,936,150,587 |

◆介護費用

| 術後 | 割合 | 人数 | 介護種類 | 単価 | 5年の生存率 | 介護費用 |
|--------|-------|----|------------------|-----------|--------|-------------|
| 術後寝たきり | 24.2% | 52 | 介護施設サービス | 3,830,000 | 65% | 647,270,000 |
| | | | 介護福祉サービス 要介護度 1) | 2,420,000 | 65% | 408,980,000 |
| 術後歩行困難 | 29.5% | 63 | 介護福祉サービス 要介護度 1) | 2,420,000 | 65% | 495,495,000 |

◆QOL による QALY による損失（5年間）

| | 損失額 |
|---------------|-----------|
| 1QALY=6000000 | 758160000 |
| 1QALY=7000000 | 884520000 |

◆便益

| | BMD 検診費用 | 入院治療費 | 介護費用 | QOLによる損失QALY | 便益合計 | 純便益額 (円) | 便益率 |
|-----|---------------|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|------|
| MAX | 2,518,170,900 | 388,800,000 | 1,142,765,000 | 884,520,000 | 4,934,255,900 | 998,105,313 | 1.25 |
| MIN | 2,518,170,900 | 302,400,000 | 904,475,000 | 758,160,000 | 4,483,205,900 | 547,055,313 | 1.08 |

2. GGT 遊離と糖転移酵素活性の関連性の検討

研究分担者 池田義孝 (佐賀大学医学部・教授)

これまで、腎尿細管上皮細胞を用いた検討により、フォルスコリンが培地中への GGT の分泌を促すことを見いだしている。その機構の一つとして、糖鎖構造の変化が関与している可能性がある。そこで、アスパラギン結合型糖鎖の構造を大きく変化させる糖転移酵素である N-アセチルグルコサミン転移酵素 III (GnT-III) の挙動について、培養細胞と尿サンプルを使って測定した。その結果、フォルスコリン添加によって腎尿細管上皮細胞株にて GnT-III 活性が上昇が認められた。さらに、腎尿細管細胞での GnT-III 酵素活性のモニターするため尿の活性測定を試みた。しかし、残念ながら蛍光基質を用いた測定系では、尿中の未同定蛍光物質が干渉し、活性が検討出来なかった。尿サンプルで結果は得られなかったものの培養細胞の結果を考えると、分泌機構の一つとして糖鎖構造が変化し、その結果プロテアーゼ感受性が高くなり分泌が亢進する可能性が考えられた。

キーワード: フォルスコリン、尿細管上皮細胞、GGT、分泌、糖鎖、糖転移酵素

A. 研究目的

生体における骨代謝の状態と尿中への GGT 分泌との関連性を探ることを目的に様々な検討をおこなってきた。近位尿細管上皮由来細胞 LLC-PK1 をモデルとした検討により、フォルスコリンによって GGT の培地中への遊離が亢進することを見出しており、さらに GGT 自体の発現は増加しないことから、細胞内 cAMP の増加は分泌そのものを促進すると示唆された。

一方、フォルスコリンによって、アスパラギン結合型糖鎖の構造を大きく変化させる糖転移酵素、N-アセチルグルコサミン転移酵素 III (GnT-III) の発現が増加し、糖タンパク質糖鎖が大きく変化することが従来より知られている。また、この糖転移酵素の発現にともなう糖タンパク質糖鎖の構造変化は、その糖タンパク質の細胞内輸送を変化させることも報告されており、糖タンパク質の細胞外への分泌にも影響することが考えられる。そこで、GGT の分泌についても GnT-III に何らかの関与があるのではないかと考え、GGT の分泌亢進にともなう GnT-III 活性の発現を検討した。また、尿における GGT 活性と GnT-III 活性の相関についても検討を試みた。