

## 《技術報告》

# 新しい骨吸収マーカー NTx の転移性骨腫瘍マーカーとしての臨床的有用性の検討

——骨シンチグラフィ、および他の骨代謝マーカーとの比較試験——

山本 逸雄\* 森田 陸司\* 小西 淳二\*\* 滋野 長平\*\*  
池窪 勝治\*\*\* 日野 恵\*\*\* 曾根 照喜\*\*\*\* 藤本 良太\*\*\*\*

**要旨** 1型コラーゲン架橋代謝産物で、骨吸収マーカーであるNTxの骨転移例における4施設での臨床試験を行った。総例251例につき、骨シンチグラフィ、臨床所見より、骨転移を判定し、グレードを分別し、NTxを測定し、さらに他の骨代謝マーカーとの比較検討を行った。NTxは、早期の骨転移の発見、骨転移の程度の判定に有用であり、他の骨代謝マーカーに比し、最も感度が高く、病態に応じて変動することが認められた。NTxの測定は、骨転移の診断において、骨シンチグラフィ施行の目安となり、また、治療効果の判定や骨シンチグラムの所見の判定の目安として有用と考えられた。

(核医学 32: 501-510, 1995)

## I. はじめに

近年、骨代謝を反映する、骨代謝マーカーの測定法の開発がめざましい。骨形成、骨吸収を特異的に反映する諸種の生化学的マーカーが開発されているが、特に1型コラーゲン架橋の代謝産物を測定する方法は、骨の吸収を鋭敏に反映するものとして注目されている<sup>1-3)</sup>。このようなもののうち、1型コラーゲン架橋 N-テロペプチド(以下 NTx)は、Eyre らによって若年者尿中に見いだされ、精製された分子量 1,500 前後の新しい骨代謝マーカーであるが、そのレベルはきわめて感度よ

く、骨吸収を反映すると報告されている<sup>4)</sup>。最近、その特異的モノクローナル抗体が作成され、尿中レベルを簡便に測定できる系が持田製薬により開発された。NTx の測定は、多くの代謝性骨疾患の評価に有用であると考えられるが、特に骨破壊を特徴とする骨転移はそのよい対象であると考えられる<sup>5)</sup>。

一方、骨転移の発見、評価において、骨シンチグラフィが一般に広く用いられている。骨シンチグラフィは、骨転移の発見、転移部位の同定にきわめて有用であるが、簡単に施行できるという性質の検査ではなく、さらにその精度を高めるといふ意味からも、正確で感度の高い、簡便な生化学的評価との総合評価が有効であると考えられる。また、骨シンチグラフィは、骨形成を反映するが、骨硬化性転移を除き、骨転移の評価においては、基本的に骨吸収を評価する方がより有効であると考えられる。その意味で、骨吸収マーカーの測定は、骨シンチグラフィによる骨転移の診断を補うものである

\* 滋賀医科大学放射線医学教室

\*\* 京都大学医学部核医学科

\*\*\* 神戸市立中央市民病院核医学科

\*\*\*\* 京都市立病院放射線診断部

受付：7年3月6日

最終稿受付：7年3月6日

別刷請求先：大津市瀬田月輪町 (☎ 520-21)

滋賀医科大学放射線科

山本 逸雄

と考えられる。

今回、4施設にて、各種悪性腫瘍患者において、骨シンチグラフィと、尿中 NTx とを測定し、骨シンチグラフィの成績との対比の上で、骨転移における尿中 NTx 測定の意義を検討する臨床試験を行ったが、他の骨代謝マーカ－との比較検討をも含め報告する。

## II. 方 法

### 1. 対 象

対象は、次の I 群から IV 群に該当する患者とした。性別、年齢分布などは、Table 1 に示す。

I 群：骨転移のある悪性腫瘍患者および悪性の骨腫瘍患者

II 群：骨転移のない悪性腫瘍患者

III 群：良性の骨腫瘍患者

IV 群：健常成人

なおここでいう健常人とは、悪性腫瘍以外で骨シンチグラフィを施行され、骨シンチグラム上正常と判定され、さらに、骨代謝に影響を与える疾患のないものを指す。血清クレアチニン値が 2 mg/

dl 以上の患者、悪性の骨腫瘍以外で著明な代謝性骨疾患を有する患者および骨転移以外の要因で骨代謝が亢進していると判断された症例は今回の解析対象から除外した。

### 2. 方 法

#### 骨シンチグラフィと、骨転移の判定

骨シンチグラフィは、各4施設にて、それぞれのルーチンの方法により、<sup>99m</sup>Tc-MDP あるいは <sup>99m</sup>Tc-HMDP を用いて行った。骨転移は、放射線科医により判定され、骨 X 線写真および骨シンチグラフィの所見を視覚的に Table 2 の基準に従って Grade を - (転移なし), + (軽度), ++ (中等度), +++ (高度) に分類した。また、同時に年齢、性別、診療、身長、体重、骨代謝性疾患の既往歴および疾患名等の患者背景の調査を行った。

#### NTx の測定

骨シンチグラフィ施行時に尿を採取し、-20°Cにて凍結保存した。NTx の測定は、NTx 測定試薬 (MOS-19; ELISA: 持田製薬製) を用い、一括して行った。測定値は、同時に測定したクレアチニン濃度にて補正した。

**Table 1** Detailed information on subjects in this study. There are no significant differences among groups, except that hospitalized patients are more than out-patients in normal group and group of benign bone tumor

		Bone Metastasis			Benign Bone Tumor	No-Bone Diseases	Total
		Present	None	Subtotal			
Total Number of Subjects		95	128	223	9	19	251
Sex	Male	49	53	102	3	8	113
	Female	46	75	121	6	11	138
Age	~39	5	7	12	1	1	14
	40~49	15	26	41	2	6	49
	50~59	21	32	53	2	5	60
	60~69	30	40	70	3	5	78
	70~79	15	19	34	1	2	37
	80~	9	4	13	0	0	13
	Mean ± SD	61 ± 13	58 ± 12	59 ± 12	53 ± 14	55 ± 12	59 ± 12
Subjects' Status	Out-Patient	43	32	75	0	1	76
	Hospitalized	52	96	148	9	18	175

**Table 2** Grading of patients with bone metastasis. Patients were graded referring to the criteria shown in the upper three panels of this table by each doctor. These criteria were only guidelines to decide the grade and a final decision was done by each doctor considering clinical states and radiological findings

Number of Metastatic Sites	0	1-2	3-6	≥7
Strength of Abnormal Uptakes in Bone Scan	negative	mild	moderate	very high
Size of Bone Destruction by X-P	none	< 2 cm	2-5 cm	> 5 cm
Grade : Bone Metastasis	-	+	++	+++

**Table 3** Details of patients with malignancy

	Bone Metastasis (+)	Bone Metastasis (-)	Total
Breast Cancer	35	55	90
Prostate Cancer	21	8	29
Lung Cancer	13	12	25
Renal Cell Carcinoma	3	11	14
Hepatoma	7	2	9
Urinary Bladder Carcinoma	2	5	7
Multiple Myeloma	4	1	5
Stomach Cancer	2	2	4
Others	8	32	40
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>128</b>	<b>223</b>

その他の生化学検査

NTx 測定と同じ検体につき、尿中ピリジノリン (Pyr), デオキシピリジノリン (D-Pyr) を酸分解後、高速液体クロマトグラフィによる蛍光光度測定法 (SRL)<sup>2)</sup> にて、また尿中 Ca, P, クレアチニン濃度を色素吸光法により測定した。さらに、骨シンチグラフィ施行時に採取した血液サンプルにつき、intact-オステオカルシン (RIA: SRL)<sup>6)</sup>、副甲状腺ホルモン (PTH) (高感度 PTH; RIA: ヤマサ醤油)<sup>7)</sup> を測定した。さらに、アルカリ性フォスファターゼ (ALP), Ca, P, クレアチニンを色素吸光法にて測定し、また骨型 ALP アイソザイム

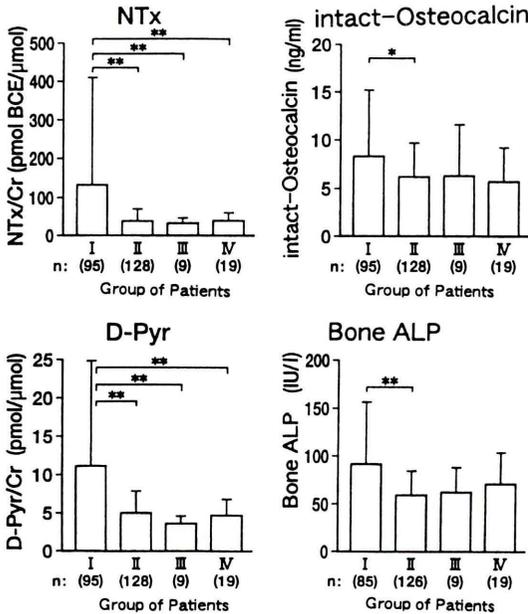
を電気泳動法により測定した。

統計処理：Wilcoxon の 1 標本あるいは 2 標本検定を用いて行った。

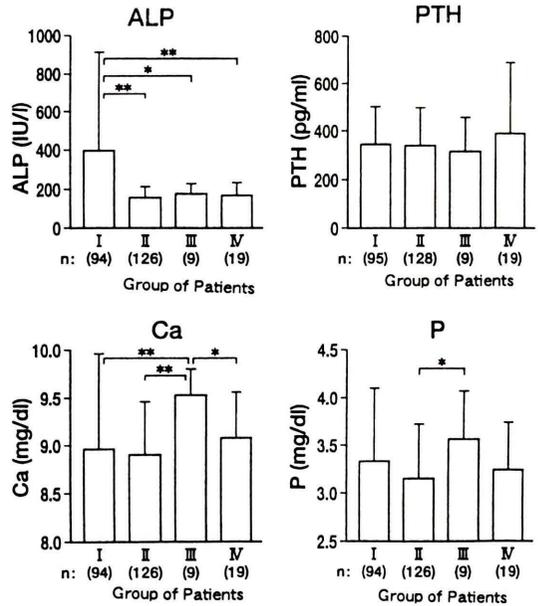
III. 結 果

1. 解析対象

総症例数は 276 例であったが、解析可能な症例は 251 例でありこれらを本試験の解析対象症例とした。つまり、25 例の代謝性骨疾患を有する例、腎機能悪化例などを解析目的に影響を与えるため除外した。



**Fig. 1** Levels of NTx, intact osteocalcin, D-Pyr and bone ALP in patients with bone metastasis. NTx increased the most, followed by D-Pyr, osteocalcin and bone ALP, decreasing in this order. Group I: Malignant tumor with bone metastasis. Group II: Malignant tumor without bone metastasis. Group III: Benign bone tumors. Group IV: No bone diseases. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$



**Fig. 2** Levels of ALP, PTH, serum Ca and serum Pi in patients with bone metastasis. Only ALP showed significant increase in patients with bone metastasis. Group I: Malignant tumor with bone metastasis. Group II: Malignant tumor without bone metastasis. Group III: Benign bone tumors. Group IV: No bone diseases. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$

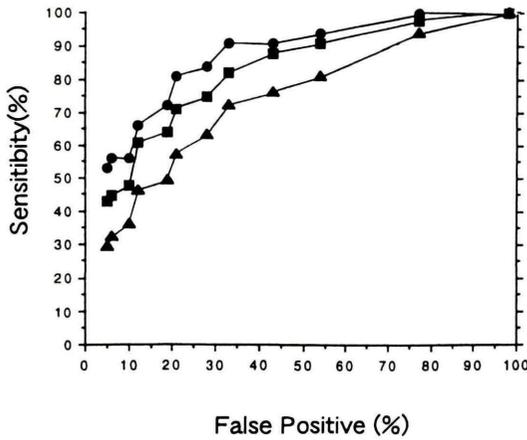
**2. 患者背景**

患者背景を Table 1 に示す。骨転移のある悪性腫瘍患者および悪性の骨腫瘍患者(以下 I 群)は 95 例, 骨転移のない悪性腫瘍患者(以下 II 群)は 128 例, 良性の骨腫瘍患者(以下 III 群)は 9 例および健常成人(以下 IV 群)は 19 例であった。患者背景の中では, 診療のみ(外来と入院)に群間で有意差が認められたが( $\chi^2$  検定,  $p < 0.01$ ), ほかに有意差は認められなかった。

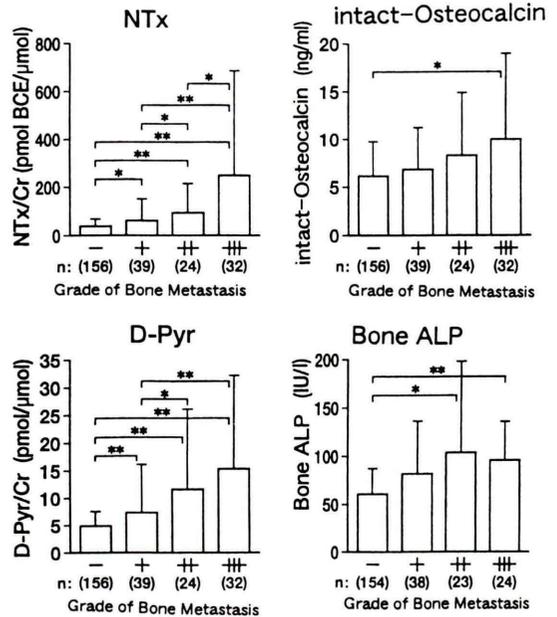
I 群および II 群における悪性腫瘍の内訳を Table 3 に示す。悪性の骨腫瘍患者は多発性骨髄腫が 5 例, 仙骨骨腫瘍が 1 例認められた。なお, 多発性骨髄腫で画像診断上, 観察時に異常が認められなかった症例が 1 例あり, これは II 群に分類することとした。

**3. 対象患者による各マーカーの比較**

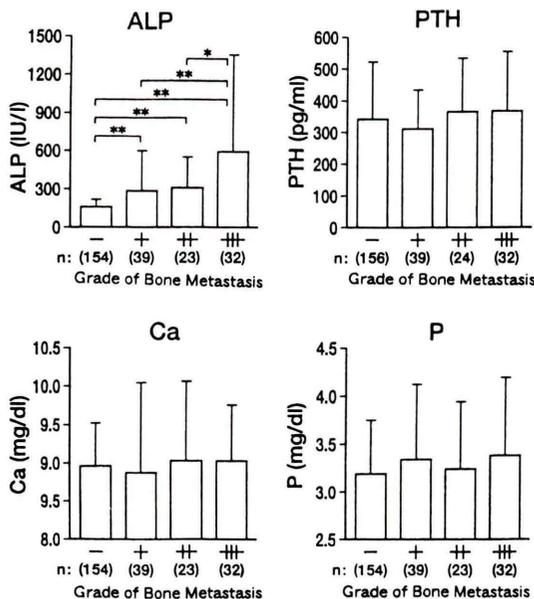
Fig. 1 および Fig. 2 に対象患者別に各種生化学検査所見の測定値を示す。NTx (pmol BCE/ $\mu$ mol Cr) の平均±標準偏差(SD)は, I 群  $132 \pm 278$ , II 群  $38 \pm 31$ , III 群  $33 \pm 14$ , IV 群  $39 \pm 21$  であった。I 群のみ高値であり, I 群と II 群, I 群と III 群および I 群と IV 群間にそれぞれ有意差が認められた。Intact-オステオカルシン (ng/ml) の平均±SD は, I 群と II 群間にのみ有意差が認められ, D-Pyr (pmol/ $\mu$ mol Cr) は, I 群と他の II~IV 群にそれぞれすべて有意差が認められた。なお, Pyr は D-Pyr と同様の傾向を示した。ALP 骨型アイソザイム (IU/ml) は, I 群と II 群の間にのみ有意差が認められ, 一方 ALP (IU/ml) は I 群と他の II~IV 群にそれぞれすべて有意差が認められた。



**Fig. 3** Sensitivity and specificity on diagnosis of bone metastasis by NTx measurement (ROC analysis). Specificity was shown as false positive rate. ▲: All patients with bone metastasis. ■: Patients with bone metastasis of the grade (++) and the grade (+++). ●: Patients with bone metastasis of the grade (+++).



**Fig. 4** Levels of NTx, intact osteocalcin, D-Pyr and bone ALP in patients with bone metastasis, comparing with the grades of bone metastasis. NTx and D-Pyr showed significant increases in the grade (+) and the levels increases in concert with the grades. Intact osteocalcin and bone ALP were less sensitive on the increase of the grade of bone metastasis. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$



**Fig. 5** Levels of ALP, PTH, serum Ca and serum Pi in patients with bone metastasis, comparing with the grades of bone metastasis. Only ALP showed increases in concert with the grades. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$

PTH (pg/ml), 血中 Ca は各群間に有意差が認められなかった。Ca (mg/dl) は III 群が高値を示し III 群と I, II, IV 群にそれぞれすべて有意差が認められたが, III 群の症例で基準値を外れるものはなかった。血中 P (mg/dl) は II 群と III 群の間のみ有意差が認められた。患者背景で悪性腫瘍患者に入院が多かったことより, 入院, 外来の別にて NTx (pmol BCE/μmol Cr) を検討したが, 入院患者は I 群  $163 \pm 351$ , II 群  $45 \pm 35$  であり, 外来患者は I 群  $108 \pm 200$ , II 群  $36 \pm 30$  であった。入院患者と外来患者の間には, I 群および II 群の両群で有意な差はなかった。

#### 4. NTx による骨転移の検出効率

NTx のカットオフ値を変化させて, それぞれ骨シンチグラムとの一致率を算出した。骨転移のグレード総合判断で + 群以上, ++ 群以上および

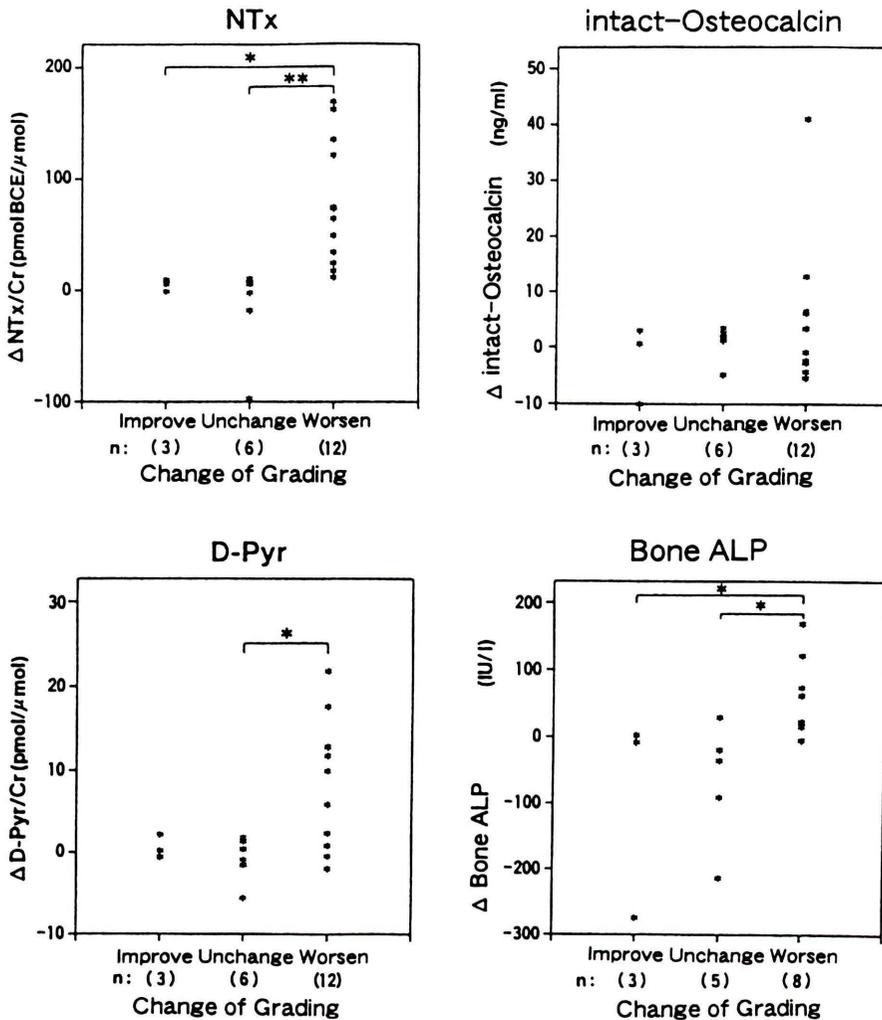


Fig. 6 Changes of NTx, intact osteocalcin, D-Pyr and bone ALP, according with changes of the grades of bone metastasis. Patients, who were followed and performed two serial examinations, were evaluated changes of the grade of bone metastasis. Changes or unchanges of the grade were compared with changes of the levels of these bone markers. NTx, D-Pyr and bone ALP showed significant increases according to increases of the grade of bone metastasis. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$

+++ 群について一致率を計算した。あるカットオフ値以上で骨転移が骨シンチグラム上認められた場合を感度とし、「骨転移なし」の場合を偽陽性率として ROC 曲線を作成した (Fig. 3)。この結果カットオフ値 40 から 50 pmol BCE/μmol Cr で骨転移の診断効率が最大となった。

##### 5. 骨転移のグレード総合判断別による各マーカーの比較

骨転移のグレード総合判断別に NTx (pmol BCE/μmol Cr) の平均±SD を示すと、-群 38±30, +群 61±88, ++群 93±121, +++群 248±438 であり、すべてのグレード間の組み合わせに

**Table 4** Correlations among bone metabolic markers. R-values are shown. NTx correlated with D-Pyr with the highest R-value

	NTx/Cr	D-Pyr/Cr	Pyr/Cr	Ca/Cr	Osteocalcin	ALP	Bone-ALP	Serum Ca	Serim Pi	PTH
NTx/Cr	1.000									
D-Pyr/Cr	0.777	1.000								
Pyr/Cr	0.729	0.917	1.000							
Ca/Cr	0.115	-0.025	-0.053	1.000						
Osteocalcin	0.480	0.398	0.355	0.018	1.000					
ALP	0.511	0.538	0.573	-0.078	0.262	1.000				
Bone-ALP	0.418	0.266	0.206	0.112	0.394	0.513	1.000			
Serum Ca	0.035	0.000	-0.017	0.139	0.010	0.107	0.130	1.000		
Serim Pi	0.139	0.190	0.201	0.099	0.115	0.215	0.036	0.305	1.000	
PTH	0.143	0.087	0.109	-0.231	0.161	0.103	0.042	0.059	-0.072	1.000

有意差が認められた (Fig. 4). Intact-オステオカルシンは、-群と +++ 群間にのみ有意差が認められた。D-Pyr は ++ 群および +++ 群の間を除きすべてのグレイド間に有意差が認められた。なお、Pyr についても D-Pyr と同様な傾向を示した。ALP 骨型アイソザイムは、-群と ++ 群、-群と +++ 群間に有意差が認められた。その他血液検査のマーカーにおいて、ALP は + 群と ++ 群間を除きすべてのグレイド間に有意差が認められたが、PTH, Ca および P ではいずれのグレイド間にも有意差は認められなかった (Fig. 5)。尿中 Ca はグレイド間に有意差を認めなかった。

**6. 経過の推移**

骨転移があり経過観察が行われた症例は 21 例であった。内訳は、観察前に比較して観察後にグレイドが「悪化」した症例が 12 例、「不変」の症例が 6 例、「改善」した症例が 3 例であった。これらの症例の各マーカーの経過観察前後の差 (観察後の値 - 観察前の値) を骨転移のグレイドの変化別に示した成績を Fig. 6 に示す。なお、観察前にグレイドが +++ の症例は 3 例あり、いずれも経過観察中にさらに骨転移の悪化が認められた

め、観察後もグレイドは +++ であったが「グレイド悪化」として集計することとした。NTx は「グレイド悪化」したすべての症例に対して観察後に上昇が認められた。平均 ± SD は観察前 52 ± 36, 観察後 130 ± 77 であり、有意差が認められた。「グレイド不変」および「グレイド改善」には有意な変化はなかった。一方、intact-オステオカルシンは観察前後で有意差は認められなかった。D-Pyr および ALP 骨型アイソザイムは「グレイド悪化」にのみ有意な変化が認められた。なお、ここには図示していないが、ALP は経過の推移において有意な変化は認められなかった。このように、NTx の「グレイド悪化」例の平均 ± SD は観察後に 79 ± 56 増加し、「グレイド不変」例は 16 ± 41 減少し、「グレイド改善」例は 5 ± 6 増加した。「グレイド悪化」と「グレイド不変」、「グレイド悪化」と「グレイド改善」間に有意差が認められた。

なお、NTx の観察前後の差が 80 以上増加した症例は、観察後のグレイドがいずれも +++ の症例であった。

## 7. NTx と各マーカーとの相関

各マーカー間の相関係数を Table 4 に示す。NTx と最もよい相関を示したのは D-Pyr で相関係数は 0.777 であった。その他のマーカーとの相関係数は intact-オステオカルシン 0.480, ALP 0.511, ALP 骨型アイソザイム 0.418 であった。

## IV. 考 察

本試験は悪性腫瘍患者、良性腫瘍患者および健康成人を対象として、転移性骨腫瘍が尿中 NTx に及ぼす影響について検討した。本試験で NTx の測定が行われた症例は 276 例であった。しかし、選択基準違反等の理由により 25 例を除外し 251 例を解析対象症例とした。

対象患者別に NTx の値を比較すると、骨転移のある悪性腫瘍の I 群の平均値は他の骨転移を認めない悪性腫瘍の II 群、良性骨腫瘍の III 群および健康成人の IV 群に対し 3 倍以上の値を示し、II 群から IV 群に対してそれぞれすべてに有意差が認められた。悪性腫瘍に骨転移がみられれば NTx は高値であることが示されたが、I 群の症例すべてが高値であったのではなく、比較的 low 値を示す症例も存在した。われわれはホルモン療法に反応した症例で骨代謝マーカーが low 値を示すことを経験しており<sup>9)</sup>、今回の検討はすべてが新鮮例ではないので、治療の影響などが反映されているものと考えられる。また、この逆に骨転移がなくても NTx が高値を示す症例もみられた。閉経後の女性は骨吸収が亢進することが知られており<sup>8,9)</sup>、悪性腫瘍患者では閉経後の女性の年齢に達している場合が多いことより、骨転移を診断する場合には閉経後の女性の存在を考慮しなければならないであろう。また、NTx は II 群、III 群および IV 群間に有意差はなく、骨転移のない悪性腫瘍および良性の骨腫瘍では NTx の値が健康成人と変わらないことが確かめられた。さらに骨転移のグレード総合判断別に NTx を検討すると、グレード間のすべての組み合わせに有意差が認められた。これは「骨転移なし」と「骨転移あり」とを区別するばかりでなく、骨転移の進展により

NTx が上昇する傾向のあることを示している。ROC 曲線による検討では、骨転移のグレード総合判断 + 以上は 40, ++ 以上は 45, +++ は 50 のカットオフ値が最もよい診断効率を示した。この結果は NTx により骨転移を診断する場合、40~50 pmol BCE/ $\mu$ mol Cr をカットオフ値と考えると効率よく診断できることを示しており、NTx の転移性骨腫瘍のマーカーとして有用性が示された。他のマーカーでは D-Pyr, Pyr および ALP に NTx と類似した傾向が示された。D-Pyr, Pyr は NTx と同様に骨吸収マーカーであり、NTx と最もよく相関していたことから、この結果は予想された。しかし、骨転移のグレード総合判断別では ++ と +++ 間に有意差が認められず、骨転移が進展しているにもかかわらず、マーカーの変化量が小さく進行度を判断できなかった。ALP は簡便な検査であり、臨床によく用いられているが、+ と ++ 間に有意差が認められず、ALP では骨転移の初期の進行度が適切に判断できないと考えられた。また、ALP は他の疾患によっても値が上昇することから<sup>10)</sup>、本試験においては、骨型のアイソザイムをも測定したが、結果はむしろ ALP の方が明確のようであった。Intact-オステオカルシンには骨転移の早期診断の可能性を示した報告や経過観察に有用とした報告もあるが<sup>11,12)</sup>、今回の成績は対象患者別で I 群と II 群にのみ有意差が認められ、骨転移を明確に反映しているとは言えなかった。血清 Ca および P は骨転移に対し意味ある動態を示さなかった。

骨転移があつて経過観察をし得た症例は、閉経後の女性にみられる骨減少や治療状況などの影響による症例間のばらつきを制限でき、NTx の動きをよりの確に判断できると考えられた。骨転移のグレード総合判断で「グレード悪化」したすべての症例は NTx の上昇を認めた。他のマーカーでは「グレード悪化」した症例の中にもマーカーに変化の認められないものや逆に低下してしまう症例も散見された。縦断研究の結果は ALP で有意な変化がなく、骨型 ALP アイソザイムの方が

骨転移のグレード変化を反映していた。

以上より、閉経後の女性などのように骨代謝の亢進している症例に注意する必要があるが、NTx は転移性骨腫瘍患者にみられる骨吸収の亢進をよく反映しており、骨転移の診断および骨転移のグレードを判断するのに有用なマーカーであることが示唆された。特に、すでに骨転移のみられる患者に対しては、骨シンチグラム測定の前後に経時的に NTx を測定することにより、転移性骨腫瘍の進行度を迅速に判断することができる最も有用なマーカーであると考えられた。

また、NTx 測定は悪性腫瘍の経過観察において、骨シンチグラム施行の目安となりうる可能性が示された。さらに、骨シンチグラム異常集積の解釈の判定に有効であることも考えられる。

## V. 結 語

悪性腫瘍患者 223 例、良性腫瘍患者 9 例および健康成人 19 例を対象として、転移性骨腫瘍マーカーとして NTx の有用性を検討した。悪性腫瘍患者のうち、骨転移の認められた症例は 95 例、認められなかった症例は 128 例であった。

1. 対象患者別の NTx (pmol BCE/ $\mu$ mol Cr) の平均 $\pm$ SD は I 群 132 $\pm$ 278, II 群 38 $\pm$ 31, III 群 33 $\pm$ 14, IV 群 39 $\pm$ 21 であった。I 群のみ高値であり、I 群と II, III, IV 群間にそれぞれ有意差が認められた。

2. ROC 曲線を用いた検討により、NTx のカットオフ値を 40 $\sim$ 50 pmol BCE/ $\mu$ mol Cr とすると最も効率よく転移性骨腫瘍を診断できることが示された。

3. 骨転移のグレード総合判断別の NTx は「骨転移なし」38 $\pm$ 30, 「軽度」61 $\pm$ 88, 「中等度」93 $\pm$ 121, 「高度」248 $\pm$ 438 であり、すべてのグレードの組み合わせに有意差が認められた。他のマーカーで、すべてのグレード間の組み合わせに有意差が認められたものはなかった。

4. 骨転移があり経過観察が行われた症例において、NTx だけが骨転移のグレードが「悪化」したすべての症例に対して、観察後に上昇が認めら

れた。平均 $\pm$ SD は観察前 52 $\pm$ 36, 観察後 130 $\pm$ 77 であり、有意差が認められた。「グレード不変」および「グレード改善」は有意な変化はなかった。

5. 各マーカーの経過観察前後の差(観察後の値-観察前の値)を骨転移のグレードの変化別に示すと、NTx は骨転移のグレードが「悪化」したすべての症例に対して、観察後に上昇が認められ、「グレード悪化」例は観察後に 79 $\pm$ 56 (平均 $\pm$ SD) 増加し、「グレード不変」例は 16 $\pm$ 41 減少し、「グレード改善」例は 5 $\pm$ 6 増加した。NTx は他のマーカーに比べて各判定間で分布の重なる部分が最も少なかった。

6. NTx と最もよく相関したマーカーは D-Pyr であり、相関関係は 0.777 であった。その他のマーカーとの相関係数は intact-オステオカルシン 0.480, ALP 0.511 および ALP 骨型アイソザイム 0.418 であり、いずれも有意な相関が認められた。

以上より、NTx は転移性骨腫瘍患者にみられる骨吸収の亢進をよく反映しており、骨転移の診断および骨転移のグレードを判断するのに有用なマーカーであることが示唆された。すでに骨転移のみられる患者に対しては、経時的に NTx を測定することにより、転移性骨腫瘍の進行度を判断することができる有用なマーカーであると考えられた。また、骨シンチグラムの施行の目安として、さらにその異常像の解釈にも合わせ用いることにより有用であることが示唆された。

## 文 献

- 1) Eyre D: Editorial: New Biomarkers of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* **74**: 470a-470c
- 2) 関根恭一, 堀江 均, 畠 啓視, 南条正季, 佐藤克彦, 西井易穂, 他: 蛍光検出高速液体クロマトグラフィーによる尿中ビリヂノリン及びデオキシビリヂノリンの定量. *臨床化学* **21**: 18-25, 1992
- 3) 山本逸雄, 高田政彦, 游 逸明, 大中恭夫, 木上裕輔, 山本裕子, 他: I 型コラーゲンのビリヂノリン架橋 C 端蛋白 (ICTP) の血中濃度の測定. *核医学* **30**: 1411-1417, 1993
- 4) Hanson DA, Weis MA, Bollen A-M, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR: A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of

- type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* **7** (1): 1251-1258, 1992
- 5) 高田正彦, 山本逸雄, 游 逸明, 大中恭夫, 山本裕子, 森田陸司: 転移性骨腫瘍と骨代謝マーカー. *Clinical Calcium* **3** (5): 625-628, 1993
- 6) 松本俊夫, 小原孝男, 三木隆巳, 山本逸雄, 尾形悦郎: 骨代謝異常症における bone-Gla protein の immunoradiometric assay の臨床的有用性. *ホルモンと臨床* **40**: 539-542, 1992
- 7) 深瀬正晃, 藤田拓男, 松本俊夫, 尾形悦郎, 飯島孝, 竹沢順次, 他: 健常者および副甲状腺機能異常者における mid portion および c 端副甲状腺ホルモン測定の見直し. *日内分泌会誌* **65**: 807-827, 1989
- 8) Eastell R, et al: Bone formation rate in older normal women; Concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* **67**: 741-748, 1988
- 9) Stephan JJ, et al: Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced post-menopausal women. *Bone* **8**: 279-284, 1987
- 10) 大久保昭行: 肝機能検査とその判断. *薬局* **41** (11): 1559-1564, 1990
- 11) 鈴木真一, 野水 整, 二瓶光博, 六角裕一, 君島伊造, 土屋敦雄, 他: 乳癌骨転移例における血清オステオカルシン値の臨床的意義. *J Jpn Soc Cancer Ther* **24** (10): 2386-2393, 1989
- 12) 阿部裕行, 中神義三, 伊藤 博, 岡 史篤, 池田一則, 丹波直樹: 進行性前立腺癌に対する血中オステオカルシンの臨床的意義. **37**: 877-880, 1991

## Summary

### Clinical Studies Using Measurement of N-Telopeptides of Type 1 Collagen (NTx) in Patients with Bone Metastasis —Comparison with Bone Scintigraphy and Other Metabolic Bone Markers—

ITSUO YAMAMOTO\*, Rikushi MORITA\*, Junji KONISHI\*\*, Chohei SHIGENO\*\*,  
Katsuji IKEKUBO\*\*\*, Megumu HINO\*\*\*, Teruki SONE\*\*\*\*  
and Ryouta FUJIMOTO\*\*\*\*

\*Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

\*\*Department of Nuclear Medicine, Kyoto University

\*\*\*Department of Nuclear Medicine, Kobe Central City Hospital

\*\*\*\*Department of Radiology, Kyoto City Hospital

Urinary metabolites of N-telopeptide of type 1 collagen cross-links (NTx) are known as a bone resorption marker. We performed a multi-center trial of NTx measurement in evaluation of bone metastasis. In total, 251 patients with or without bone metastasis from various malignancies were studied. Comparing with other bone markers such as urinary total deoxy-pyridinoline, osteocalcin, and bone specific alkaline

phosphatase, NTx was the most sensitive one to detect bone metastasis and its levels correlated well with the extensiveness of bone metastasis. Measurement of NTx will be useful to determine to order bone scan in patients with malignancy and to monitor the clinical course in patients with bone metastasis.

**Key words:** Metastatic bone tumor, Metabolic bone marker, NTx, Osteocalcin, Deoxypyridinoline.