

## 《技術報告》

## 転移性骨腫瘍診断における骨吸収マーカー (ICTP) と 骨形成マーカー (PICP) の役割

小泉 満\*      山田 康彦\*      滝口 智洋\*      鈴木 千春\*  
明石 知篤\*      野村 悦司\*      山下 孝\*      尾形 悦郎\*\*

**要旨** 骨吸収マーカーの一つとされているⅠ型コラーゲン代謝産物である血中ピリジノリン架橋Ⅰ型コラーゲン C 端テロペプチド (ICTP) および血中Ⅰ型プロコラーゲンの C 端プロペプチド (PICP) を乳癌、前立腺癌、肺癌症例で、骨シンチグラフィ施行時に測定した。ICTP、PICP は骨転移症例で骨転移の程度が増悪するに従い高値を示した。ただし骨転移の程度の軽い症例では統計的な有意差を認めなかった。骨転移の診断におけるカットオフ値は ICTP では 5.0 ng/ml, PICP では 140 ng/ml が適当と考えられた。ICTP は骨転移の診断に関して、肺癌では感度、特異度ともに優れており、乳癌では感度、特異度とも PICP に比べ優れていた。PICP は、前立腺癌で ICTP とほぼ同等な成績が得られた。

(核医学 33: 77-84, 1996)

### I. はじめに

癌骨転移は、肺転移、肝転移について多い。骨転移の診断は、骨シンチグラフィを始めとした画像診断で行われている<sup>1)</sup>。骨シンチグラフィは、全身の骨を 1 回の検査で観察することができスクリーニング検査としては優れているが、基本的には骨形成を反映した検査法であり、甲状腺癌や肺癌などの骨吸収を主体とする骨転移で偽陰性を示すこともある<sup>2)</sup>。また、骨シンチグラフィにはフレア現象があり比較的早期に増悪を示した場合はその解釈が困難である<sup>3)</sup>。さらに、骨シンチグラフィは高価な検査であり、あまり頻繁には検査が行えない。従来より骨代謝のマーカーであるとき

れてきたアルカリフォスファターゼは数種のアイソザイムが存在し、骨転移の診断に使うには感度および特異性の面で問題が多い。

近年、様々な骨代謝マーカーが開発されてきた。中でもⅠ型コラーゲンの代謝産物を測定する骨吸収マーカーが骨転移の診断や経過観察に有用であることが報告されている<sup>4-7)</sup>。Ⅰ型コラーゲンは、骨においては有機物質の 90% 以上を占める蛋白質であり、このⅠ型コラーゲンの分解産物を測定することで全身の骨吸収の状態を観察しようというものである。現在までに、尿中ハイドロキシプロリン (Hyp)、尿中ピリジノリン (Pyr)、尿中デオキシピリジノリン (Dpd)、血中ピリジノリン架橋Ⅰ型コラーゲン C 端テロペプチド (ICTP) などが報告されている。尿中 Hyp はいくつかのコラーゲンの代謝産物で食事の影響も受け特異性に欠けている。尿中 Pyr は、Hyp よりも特異性においては優れているが、Ⅱ型コラーゲンにも由来している<sup>8)</sup>。尿中 Pyr、Dpd とともに通常はアッセイに高速液体クロマトグラフィ法によるという煩雑性がある<sup>9)</sup>。今回われわれは、骨形成を表す骨シン

\* 癌研究会附属病院アイソトープ部

\*\* 同 内科

受付：7 年 9 月 13 日

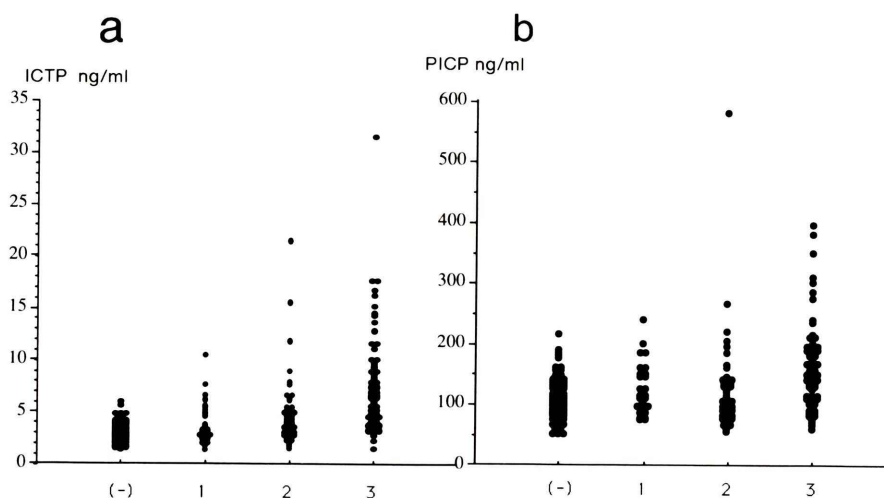
最終稿受付：7 年 11 月 8 日

別刷請求先：東京都豊島区上池袋 1-37-1 (☎ 170)

癌研究会附属病院アイソトープ部

小 泉 満

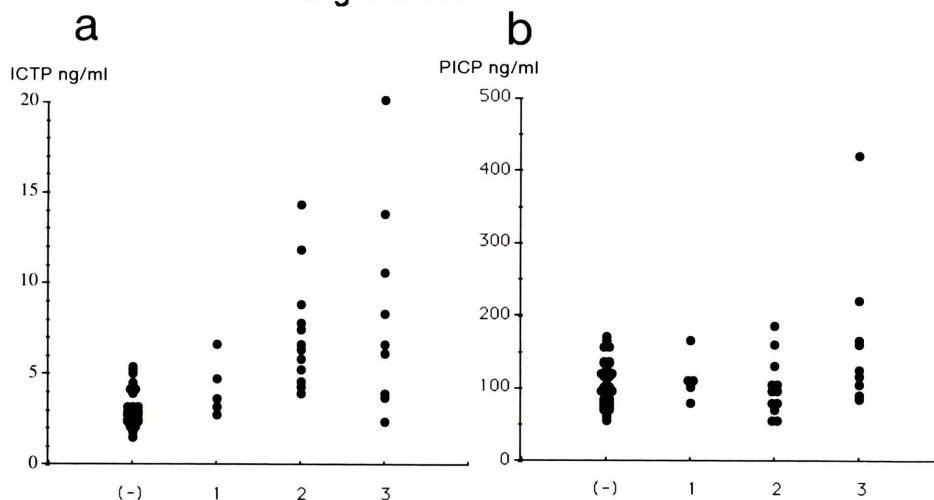
## Breast Cancer



## Extension of bone metastasis

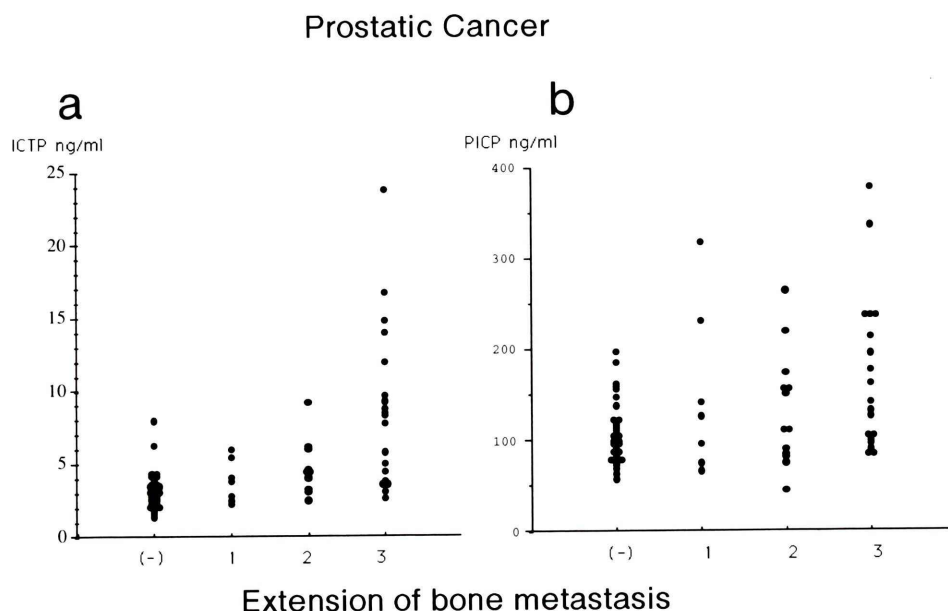
**Fig. 1** Levels of ICTP (a) and PICP (b) in breast cancer patients are shown as a function of bone metastatic burden as shown below. (-); no bone metastasis, grade 1; solitary lesion, grade 2; two to five lesions, grade 3; six or more lesions.

## Lung Cancer



## Extension of bone metastasis

**Fig. 2** Levels of ICTP (a) and PICP (b) in lung cancer patients are shown as a function of bone metastatic burden.



**Fig. 3** Levels of ICTP (a) and PICP (b) in prostatic cancer patients are shown as a function of bone metastatic burden.

チグラフィを補う方法の一つとして骨吸収マーカーである血中 ICTP の測定を中心にして、骨転移の検索を目的に骨シンチグラフィを施行した癌患者を対象として骨転移の診断における血中骨代謝マーカーの役割について検討した。

## II. 方 法

**対象** 骨転移の診断および経過観察のために骨シンチグラフィが施行された症例である。採血、採尿は骨シンチグラフィのアイソトープ投与時に行った。骨シンチグラフィの所見は、まず、骨転移の有無を判定し、骨転移ありと判定された場合には、骨転移巣の拡がりを集積の個数で3群に分けた。すなわち、グレード1；1か所の骨転移、グレード2；2-5か所の骨転移、グレード3；6か所以上の骨転移である。骨転移の診断には骨シンチグラフィのほかに、単純X線撮影、X線CT、MRI検査を行った。骨転移の有無による影響をみるため、骨代謝に影響を与えと考えられる。高カルシウム血症、副甲状腺疾患、甲状腺

機能亢進症、腎不全、胃切除例、慢性関節リウマチ症、外傷性骨折後6か月以内、手術後1か月以内の患者を除外した。さらに、全例に parathyroid hormone related peptide (PTHrP) の測定を行い、基準値を超えた症例は除外した。なお、今回の検討では、治療の有無は考慮していない。また、同一症例で治療の経過中複数回測定した症例もあった。

**測定** 血清および血漿、尿は測定まで凍結保存した ( $-40^{\circ}\text{C}$ )。血中 ICTP の測定は、Orion Diagnostica 社製 (Espoo, Finland) ICTP radioimmunoassay (RIA) キットを用いた<sup>7)</sup>。同一検体で骨形成のマーカーとして血中 I 型プロコラーゲンの C 端プロペプチド (PICP) (Orion Diagnostica 社製) の測定を行った<sup>9)</sup>。また、近年測定可能となった遊離型尿中デオキシピリジノリン (fDpd を Amersham LIFE SCIENCE 社 (東京), PYRILINKS-D Assay を用いて測定した。なお、血漿 PTHrP はユカメディアス社製 PTHrP IRMA 「ミツビシ」を用いて測定した<sup>10)</sup>。

**Table 1** Serum levels of bone metabolic markers in various cancer patients with and without bone metastases

		Bone resorption markers		Bone formation marker
		ICTP ng/ml	fDpd pmol/ $\mu$ mol Cr	PICP ng/ml
Breast cancer				
bone metastasis (—)		2.96 $\pm$ 0.92	6.21 $\pm$ 1.75	101.9 $\pm$ 31.6
bone metastasis (+)	grade 1	3.82 $\pm$ 2.02	7.13 $\pm$ 2.66	118.6 $\pm$ 41.3
	grade 2	4.82 $\pm$ 3.37*	6.35 $\pm$ 2.56	118.9 $\pm$ 76.6
	grade 3	7.71 $\pm$ 4.80*	9.88 $\pm$ 4.90*	157.1 $\pm$ 71.5*
Prostatic cancer				
bone metastasis (—)		3.22 $\pm$ 1.29	4.01 $\pm$ 1.18	106.2 $\pm$ 34.4
bone metastasis (+)	grade 1	3.79 $\pm$ 1.43	4.54 $\pm$ 1.44	149.0 $\pm$ 92.8
	grade 2	4.63 $\pm$ 1.80**	5.47 $\pm$ 3.78	131.0 $\pm$ 62.4
	grade 3	8.72 $\pm$ 5.40*	9.68 $\pm$ 6.22*	165.2 $\pm$ 85.2*
Lung cancer				
bone metastasis (—)		2.89 $\pm$ 1.04	5.09 $\pm$ 1.81	103.4 $\pm$ 31.9
bone metastasis (+)	grade 1	3.98 $\pm$ 1.54	5.66 $\pm$ 4.90	108.6 $\pm$ 31.7
	grade 2	7.10 $\pm$ 3.14*	7.98 $\pm$ 3.31*	96.8 $\pm$ 40.2
	grade 3	8.22 $\pm$ 5.69**	15.50 $\pm$ 18.40**	159.8 $\pm$ 104.7
Miscellaneous				
bone metastasis (—)		3.53 $\pm$ 1.22	5.80 $\pm$ 1.79	98.1 $\pm$ 39.7
bone metastasis (+)	grade 1	7.03 $\pm$ 1.87**	7.15 $\pm$ 1.89	140.3 $\pm$ 48.6
	grade 2	8.48 $\pm$ 3.01**	8.15 $\pm$ 4.23	115.6 $\pm$ 45.5
	grade 3	8.23 $\pm$ 1.17**	16.10 $\pm$ 8.34**	339.7 $\pm$ 161.6**

Data are expressed as mean  $\pm$  SD.

\*, The value was significantly high compared to that without bone metastasis. ( $p < 0.001$ )

\*\*, The value was significantly high compared to that without bone metastasis. ( $0.001 < p < 0.05$ )

**解析および統計処理** 各々の疾患別に各マーカーの感度, 特異度, 診断精度を求めた. なお, 各々のマーカーの感度は, 真の陽性者数 (骨転移があり各々のマーカーの陽性の患者数) を骨転移のある患者数で除した数を 100 倍したものの, 特異度は, 真の陰性者数 (骨転移がなく各々のマーカー陰性の患者数) を骨転移のない患者数で除した数を 100 倍したものの, 診断精度は, 真の陽性者数と真の陰性者数を併せた数を全症例数で除した数を 100 倍したものである.

特に断わりがない場合は平均値  $\pm$  1 標準偏差で表す. 統計処理は Stat View プログラム (Abacus Concepts, Inc. Berkeley, CA, USA) を使用してノンパラメトリック法 (Mann-Whitney U test) で行った.

### III. 結 果

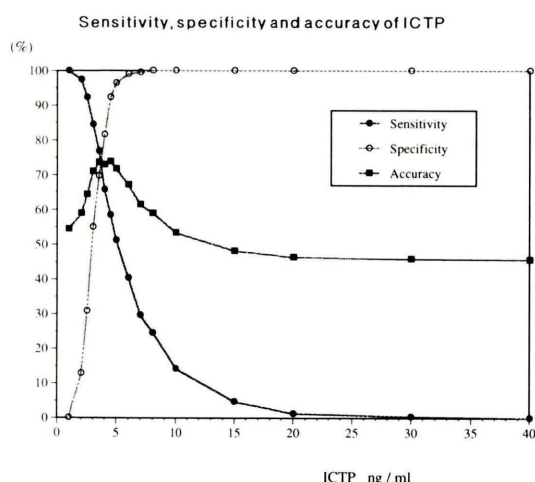
#### 1. 対 象

総症例数は 414 例であったが, 方法で述べた除外症例を除くと 343 例であり, 内訳は乳癌 224 例 (平均年齢 53.8 歳), 前立腺癌 61 例 (平均年齢 67.5 歳), 肺癌 45 例 (平均年齢 59.0 歳, 男性 24 例, 女性 21 例), その他の癌 13 例 (平均年齢 58.9 歳, 男性 5 例, 女性 8 例) が対象である. このうち, 乳癌では 106 例, 肺癌では 17 例, 前立腺癌では 31 例, その他の疾患には 7 例が骨転移を有していた.

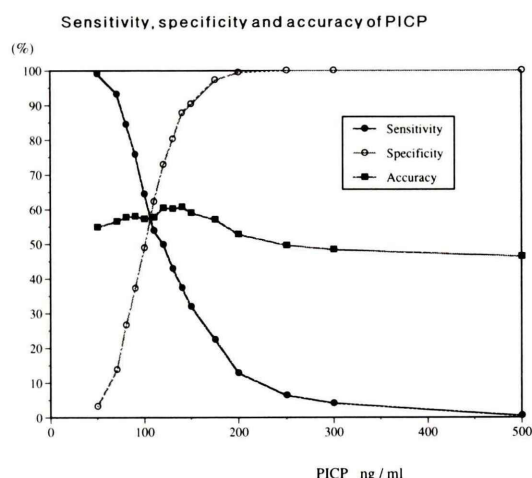
#### 2. 骨転移のグレードによる各マーカーの比較

Table 1 に各疾患の骨シンチグラフィを基にした骨転移の有無および骨転移の程度による ICTP, fDpd, PICP の値を示す. さらに各疾患の骨シンチグラフィを基にした骨転移のグレード別の





**Fig. 4** Sensitivity, specificity and accuracy of ICTP in the diagnosis of bone metastasis are shown. Horizontal line shows the value of ICTP. The accuracy = true positive case number + true negative case number / total case number  $\times$  100.



**Fig. 5** Sensitivity, specificity and accuracy of PICP in the diagnosis of bone metastasis are shown. Horizontal line shows the value of PICP.

**Table 2** The sensitivity and specificity of bone metabolic markers in various cancer patients with and without bone metastasis

		Bone resorption marker	Bone formation marker
		ICTP ng/ml	PICP ng/ml
Cut-off value		-5.0	-140
Breast cancer	sensitivity*	46.4%	36.6%
	specificity*	98.4%	89.5%
Prostatic cancer	sensitivity	46.2%	47.5%
	specificity	94.1%	82.4%
Lung cancer	sensitivity	61.5%	27.8%
	specificity	93.3%	89.3%
Total	sensitivity	51.1%	37.4%
	specificity	96.4%	87.8%

\*; The sensitivity = the cases of positive value with bone metastasis / the cases with bone metastasis  $\times$  100.

The specificity = the cases of negative value without bone metastasis / the cases without bone metastasis  $\times$  100.

ICTP, PICP (Fig. 1~3) の値の散布図を示す。

骨転移のグレードが進行するに従い ICTP, fDpd, PICP の値は増加した。しかし、グレード

1 ではどのマーカーも骨転移のない症例に較べて統計的には有意な差を認めなかった。骨転移の検出には、ICTP が fDpd, PICP に較べて優れていた。乳癌では、ICTP は転移なしとグレード 2, 3 において有意差を認めたが、PICP は転移なしとグレード 3 の間にのみ有意差を認めた。前立腺癌では、ICTP は転移なしとグレード 2, 3 において有意差を認めたが、PICP は転移なしとグレード 3 の間にのみ有意差を認めた。肺癌では、ICTP は転移なしとグレード 2, 3 において有意差を認めたが、PICP は転移なしとどの群にも有意差を認めなかった (Table 1)。

### 3. ICTP, PICP による骨転移診断におけるカットオフ値の検討

全症例における ICTP (Fig. 4), PICP (Fig. 5) のカットオフ値を変化させ、骨転移の診断能について感度、特異度、診断精度につき検討した。ICTP では 3.5~5.0 ng/ml で診断精度が 70% 強を示した PICP では、120~140 ng/ml で診断精度が 60% 強を示した。正常人における分布等を参考にし<sup>11)</sup> また、疑陽性率を少なくするという考え (今回われわれは 90% 以上の特異度を持たせようと考えた) から ICTP のカットオフ値を 5.0 ng/ml,

PICP のカットオフ値を 140 ng/ml と考えた。

#### 4. ICTP, PICP による疾患別の骨転移の診断

上記のカットオフ値を用いて骨転移の診断における ICTP, PICP の感度, 特異度を乳癌, 前立腺癌, 肺癌で求めた (Table 2). 乳癌では, ICTP は PICP および fDpd より感度, 特異度で骨転移の診断において優れていた (fDpd のデータは示さず). 前立腺癌では, ICTP, PICP の感度は同等であったが, 特異度で ICTP が優れていた. 肺癌では, ICTP は PICP より感度, 特異度ともに優れていた.

### IV. 考 察

近年, 数多くの骨代謝マーカーが開発され, 骨代謝を反映する疾患での成績が報告されている<sup>11-13)</sup>. また骨転移の診断には, 骨シンチグラフィを初めとした画像診断法が用いられている. 骨シンチグラフィの欠点として, 溶骨性の骨転移で偽陰性になることがある点, 治療開始数ヵ月は治療が奏効しているにもかかわらず見かけ上増悪したような像を呈するフレア現象, また, 検査費用等の問題で頻繁には検査することができないなどが挙げられる. われわれは骨代謝マーカーが骨転移の診断において何らかの補助的役割があるのではないかと考え, 特に治療効果の判定法として使えないだろうか? と考え, まず, 第一段階として造骨性転移を示す代表的疾患として前立腺癌, 混合性転移を示す疾患として乳癌, 溶骨性転移を示す疾患として肺癌を選び, 骨転移の有無による骨代謝マーカーの値を検討した.

骨吸収マーカーの一つである ICTP は, 骨吸収が主体となる肺癌骨転移で感度, 特異度ともに良好な成績を示した. また, 骨吸収と骨形成の混合型の骨転移の多い乳癌骨転移では肺癌に次ぐ成績であった. さらに, 造骨を主体とする前立腺癌骨転移で ICTP は乳癌とほぼ同様な成績であった. 骨吸収を主体とする溶骨性の骨転移では骨転移の診断の補助診断法として優れたものと考えられた. ただし, ICTP は肝臓から排泄を受けるので腎不全の患者では高値を示す<sup>7)</sup>. ICTP は骨吸収の

指標であるので高カルシウム血症, 副甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能亢進症などの高回転型の代謝性骨疾患でも高値を示すとされており<sup>11-13)</sup>, これらの疾患では注意を要する.

同時に計測した PICP では, 感度が低かったが, 今回検討した症例では治療を開始している症例が多く, 山本らの報告によると<sup>9)</sup>, PICP は前立腺癌骨転移症例では骨病変がコントロールされている症例では低く, コントロールされていない症例では高値を示したとの報告があり, 今後未治療症例による検討が必要と考えられた. また, 今回検討した ICTP, PICP および fDpd では骨転移の程度の軽いグレード 1 (1 か所) では, どの, マーカーも有意な上昇を示さず骨転移の進展したグレード 2 および 3 で有意差が認められたことから, これらのマーカーは骨転移の進展増悪をとらえることに有用と考えられ, 骨転移の早期診断に使うことには疑問が残った.

今回検討した ICTP, PICP 以外にも様々な骨代謝マーカーが開発されており, これらのマーカーによる骨転移の診断における意義について, 報告が出始めている. 本邦でも山本らは, 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドについての詳細な報告を行っている<sup>14)</sup>. 今後さらなる検討がなされて結論がでると考えられる. また, 骨シンチグラフィは骨形成を検出するものであるもので, これを補う意味で骨吸収マーカーは重要と考える.

今回の検討には含めなかったが, 現在測定可能な骨形成マーカーには, PICP 以外にオステオカルシン, 骨型アルカリフォスファターゼがある. 骨形成マーカーの意義については不明な点も多いが, PICP は早期の骨形成を表し, オステオカルシンは, 中期の骨形成を表し, 骨型アルカリフォスファターゼは, 晩期の骨形成を表すとの報告があり<sup>12)</sup>, 骨転移の時期によりこれらの骨形成マーカーの動きも興味深い. ただし, われわれの検討ではオステオカルシンは, 骨転移の診断にはあまり有用ではなかった<sup>15)</sup>.

## V. 結 語

骨吸収マーカーの一つとされている I 型コラーゲン代謝産物であるピリジノリン架橋 I 型コラーゲン C 端テロペプチド (ICTP) および血清 I 型プロコラーゲンの C 端プロペプチド (PICP) を乳癌 234 例, 前立腺癌 61 例, 肺癌 45 例で, 骨シンチグラフィ施行時に測定した。

1. ICTP, PICP は骨転移症例で骨転移の程度が増悪するに従い高値を示した。ただし, 骨転移の程度の軽い症例では統計的な有意差を認めなかった。

2. 骨転移の診断におけるカットオフ値は ICTP では 5.0 ng/ml, PICP では 140 ng/ml が適当と考えられた。

3. 骨転移の診断には ICTP が PICP よりも一般的に優れていた。特に, 溶骨性転移の多いとされる肺癌骨転移ではその差は明らかであった。

## 文 献

- 1) Perez DJ, Powles TJ, Milan J, Gazet JC, Ford HT, McCready, et al: Detection of breast carcinoma metastases in bone: Relative merit of X-rays and skeletal scintigraphy. *Lancet*: 613-616, 1983
- 2) Van der Wall H: The Evaluation of Malignancy: Metastatic Bone Disease, *In* Murray IPC Ell PJ (eds.), Churchill Livingstone, London, 1994, pp. 949-962
- 3) Janicek MJ, Hayes DF, Kaplan WD: Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology* **192**: 201-204, 1994
- 4) 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 型コラーゲンのピリジノリン架橋 C 端蛋白 (ICTP) の血中濃度の測定. *核医学* **30**: 1411-1417, 1993
- 5) 山本逸雄, 高田政彦, 大中恭夫, 游 逸明, 山本裕子, 浜津尚就, 他: 血中 I 型プロコラーゲン C 端プロペプチド (PICP) の測定. *核医学* **30**: 563-569, 1993
- 6) Coleman RE, Houston S, James I, Rodger A, Rubens RD, Leonard RCF, et al: Preliminary results of the use of urinary excretion of pyridinium crosslinks for monitoring metastatic bone disease. *Br J Cancer* **65**: 766-768, 1992
- 7) Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L: Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen: New serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* **39**: 635-640, 1993
- 8) Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP: Quantification of hydroxypyridium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* **137**: 380-388, 1984
- 9) Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J: Radioimmunoassay of carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* **36**: 1328-1332, 1990
- 10) Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seidel MJ: Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res* **9**: 1643-1649, 1994
- 11) 福永仁夫, 大塚信昭, 小野志磨人, 三宅真理子: I 型コラーゲン・Cross-linked Carboxyterminal Telopeptide (ICTP) の血中濃度の測定. *ホルモンと臨床* **41**: 729-736, 1993
- 12) Bouillon R, Bex M, Herck EV, Laureys J, Dooms L, Lesaffre E, et al: Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: Osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 1194-1202, 1995
- 13) 山本逸雄: 骨核医学. *核医学* **32**: 523-529, 1995
- 14) 山本逸雄, 森田陸司, 小西淳二, 滋野長平, 池窪勝治, 日野 恵, 他: 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有用性の検討. *核医学* **32**: 501-510, 1995
- 15) Koizumi M, Yamada Y, Takiguchi T, Nomura E, Furukawa M, Kitahara T, et al: Bone metabolic markers in bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* **121**: 542-548, 1995



## Summary

### Serum Concentration of Pyridinoline Cross-linked Carboxy-terminal Telopeptide of Type-I Collagen (ICTP) and Carboxyterminal Propeptide of Human Type I Procollagen (PICP) in the Diagnosis of Bone Metastases

Mitsuru KOIZUMI\*, Yasuhiko YAMADA\*, Tomohiro TAKIGUCHI\*, Chiharu SUZUKI\*, Tomoatsu AKASHI\*, Etsuji NOMURA\*, Takashi YAMASHITA\* and Etsuro OGATA\*\*

*\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital*

Recently discovered bone metabolic markers are expected to play an additional role in the diagnosis of bone metastasis. We measured bone metabolic markers, serum pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) and carboxyterminal propeptide of human type I procollagen (PICP) in 224 patients with breast cancer (106 with bone metastases), 61 patients with prostatic cancer (30 with bone metastases), 45 patients with lung cancer (17 with bone metastases) and 13 patients with miscellaneous cancers (7 with bone metastasis) and compared the values in the presence and absence of bone metastasis. ICTP and PICP increased significantly in patients with bone metastases. By the analysis of sensitivity and specificity, the cut-off levels were considered to be 5.0 ng/ml for ICTP and 140 ng/ml for PICP.

In lung cancer (bone metastases are mostly of osteolytic), ICTP was excellent marker in detecting bone metastasis. In breast cancer (bone metastases are mostly of mixed type), ICTP was good in detecting bone metastases. In prostatic cancer (bone metastases are mostly of osteoblastic), ICTP and PICP were good markers in detecting high grade of bone metastases. Over all, ICTP was more sensitive in the diagnosis of bone metastases than PICP. However, both markers were not effective in detecting low grade bone metastases. ICTP and PICP should play a supportive role to imaging modalities in the diagnosis of bone metastases.

**Key words:** Metastatic bone tumor, Bone metabolic markers, ICTP, PICP, Bone scan.