

《技術報告》

骨転移発見における血中 I 型コラーゲン C 端テロペプチドの経時的測定の意義

山本 逸雄* 三浦 裕見* 木上 裕輔* 山村 恭代*
大田 豊承* 游 逸明* 山本 裕子* 森田 陸司*

要旨 転移性骨腫瘍の診断における骨代謝マーカー測定の意義を 43 例の悪性腫瘍患者（うち 41 例は乳癌）の経過観察による縦断観察により検討した。経過観察中骨転移が発症した全例において、腫瘍マーカーの上昇とともに、血中 I 型コラーゲン C 端テロペプチド (ICTP) の上昇が認められた。また、骨転移を起こさなかった症例においては、ICTP 値の変動はほとんど認めなかった。さらに、骨転移に対する治療により臨床状態と相関して血中 ICTP は低下した。対照の血中 I 型プロコラーゲンプロペプチドは鋭敏に変動せず、また腫瘍マーカーは転移の発症に際し鋭敏に変動したが、骨転移以外の腫瘍の進展に際しても上昇し、骨転移に特異的ではなかった。血中 ICTP は骨転移のマーカーとして、特に悪性腫瘍患者の経過観察を行うときに有用であることが示唆された。

（核医学 33: 423-429, 1996）

I. はじめに

骨の代謝を特異的に反映する諸種の骨代謝マーカーが開発され、骨粗鬆症や、骨転移など各種疾患における骨代謝マーカーの測定の有用性が報告されている。これら骨代謝マーカーのうちでも、尿中や血中における I 型コラーゲンテロペプチドの測定は、骨吸収の鋭敏かつ特異的な指標であることが報告されている¹⁾。骨破壊を起こす代表的な疾患である転移性骨腫瘍における骨代謝マーカー測定に関してはすでに多くの報告があり²⁻⁴⁾、われわれも報告してきたが⁵⁾、これらの多くの報告は横断的な検討であり、骨転移の経過と関連づけた縦断的な報告はほとんどない。骨代謝マーカーの基礎値には個人差があり⁶⁾、その測定の意義は、経過観察によりさらに明らかになるものと考えられる。今回われわれは、経過を観察した悪性腫瘍患者につき、血中 I 型コラーゲン C 端テロペプチド (ICTP) を測定し、同時に行われた I 型コラーゲン C 端プロペプチド (PICP) の測定や、腫瘍マーカーの測定成績と、比較検討しその骨転移における測定意義を検討したので報告する。

II. 対象と方法

対象 対象は 43 例の悪性腫瘍患者（乳癌 41 例、肺癌 2 例）であり、そのうち、骨シンチグラフィ（全例に施行）や X 線写真その他の臨床的検討により骨転移ありと判定されたのは 14 例（乳癌 13 例、肺癌 1 例）である。このうち 9 例は経過観察中に骨転移が発見され、のこりの 5 例は観察当初より骨転移が存在していた。骨転移に対しては、発見後、各症例に応じて放射線治療や、化学療法、ホルモン療法などが施行された。これらの症

* 滋賀医科大学放射線科

受付：7 年 10 月 12 日

最終稿受付：8 年 1 月 10 日

別刷請求先：滋賀県大津市瀬田月輪町（〒520-21）
滋賀医科大学放射線科

山 本 逸 雄

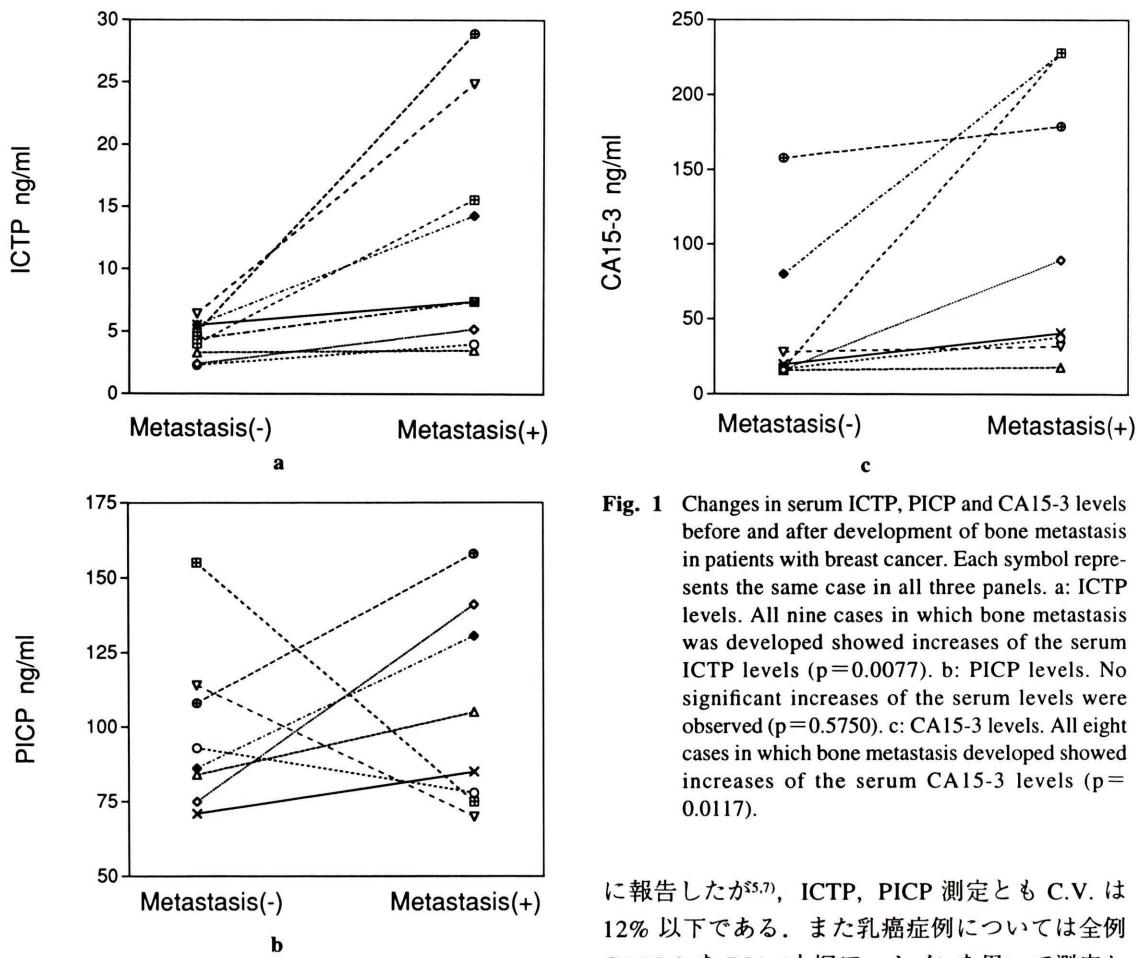


Fig. 1 Changes in serum ICTP, PICP and CA15-3 levels before and after development of bone metastasis in patients with breast cancer. Each symbol represents the same case in all three panels. a: ICTP levels. All nine cases in which bone metastasis was developed showed increases of the serum ICTP levels ($p=0.0077$). b: PICP levels. No significant increases of the serum levels were observed ($p=0.5750$). c: CA15-3 levels. All eight cases in which bone metastasis developed showed increases of the serum CA15-3 levels ($p=0.0117$).

例の大多数は外来観察例であるが、骨転移の発見とともに、一時的に入院治療を行った症例も存在する。これらの症例に 0.5-2.4 年(平均 1.4 年)にわたって総数 215 の血液サンプルを得、血漿分離後-30°C にて凍結保存し、これらを測定対象サンプルとした。

測定方法

I 型コラーゲン C 端テロペプチド(ICTP)を Orion Diagnostica 社 (Oslo, Finland) 製 RIA キットを用いて測定した⁵⁾。また I 型プロコラーゲン C 端プロペプチド (PICP) を Orion Diagnostica 社 (Oslo, Finland) 製 RIA キットを用いて測定した⁷⁾。これら、測定キットの基礎的検討に関してはすで

に報告したが^{5,7)}、ICTP, PICP 測定とも C.V. は 12% 以下である。また乳癌症例については全例 CA15-3 を RIA (大塚アッセイ) を用いて測定した。ICTP と PICP の正常参考値に関しては以下のとおりである^{5,7)}; ICTP: 0.76-5.24 ng/ml, PICP: 37-177 ng/ml。なお CA15-3 の正常値は大塚アッセイラボの 30 ng/ml 以下という値を採用した。

統計処理 骨転移発見前後の成績について Wilcoxon 符号付順位検定を行い、また骨転移(-)例において少なくとも 3 回以上測定された測定値の変動の有無につき Friedman 法により検定を加えた。

III. 結 果

平均 1.4 年間の経過観察中に、骨転移が発見された症例は 9 例存在した。骨転移発見後で、発見時に最も近い時点でのサンプルにおける ICTP,

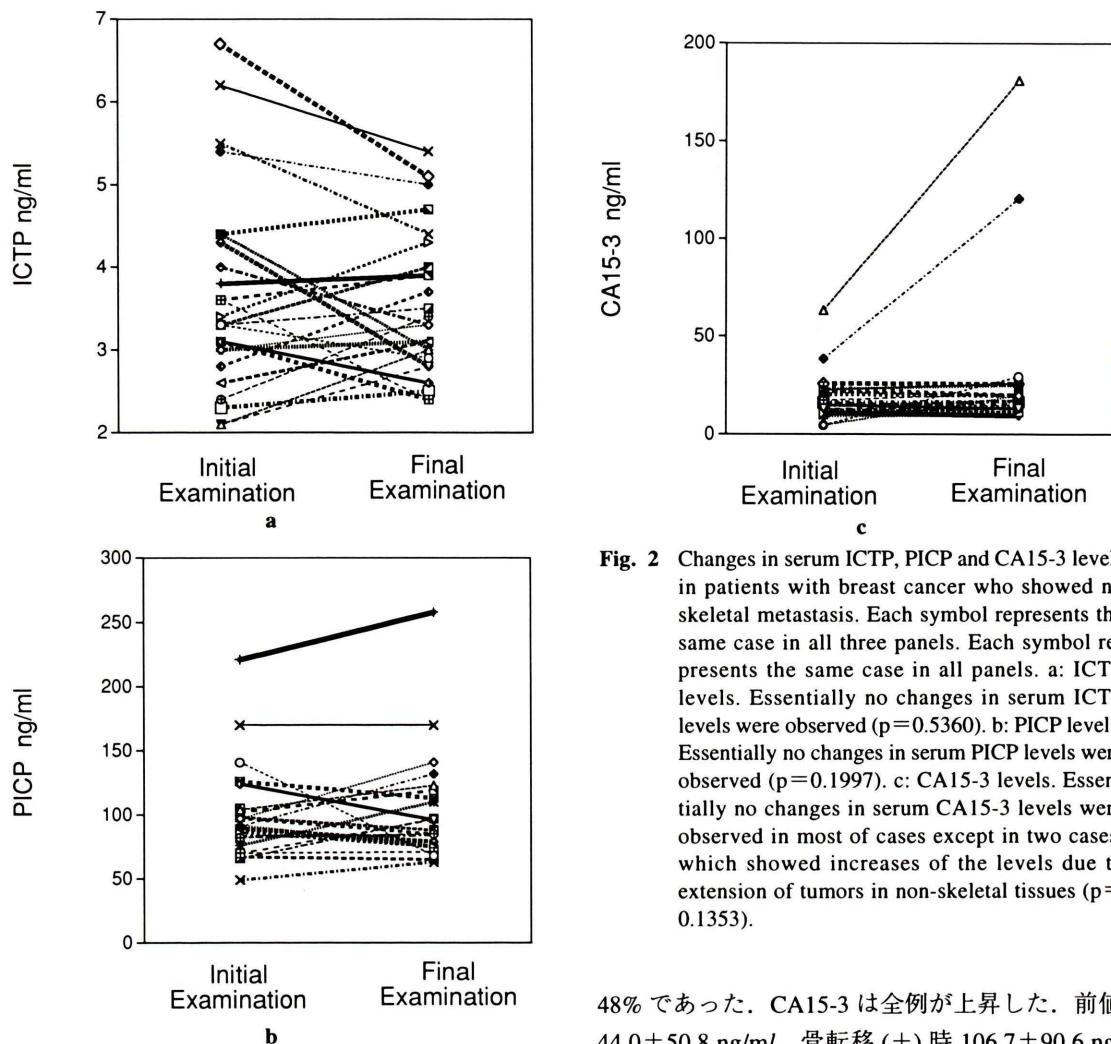


Fig. 2 Changes in serum ICTP, PICP and CA15-3 levels in patients with breast cancer who showed no skeletal metastasis. Each symbol represents the same case in all three panels. Each symbol represents the same case in all panels. a: ICTP levels. Essentially no changes in serum ICTP levels were observed ($p=0.5360$). b: PICP levels. Essentially no changes in serum PICP levels were observed ($p=0.1997$). c: CA15-3 levels. Essentially no changes in serum CA15-3 levels were observed in most of cases except in two cases, which showed increases of the levels due to extension of tumors in non-skeletal tissues ($p=0.1353$).

PICP, CA15-3 (乳癌例のみ) の測定値と骨転移発見前の時点での測定値とを Fig. 1a, b, c に示す。ICTP は全例で上昇を認め前値 $4.3 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ (平均値 \pm S.D. 以下同様), 骨転移 (+) 時 $12.4 \pm 9.3 \text{ ng/ml}$ であった ($p=0.0077$), 前値あたりの各症例の変化率の平均は $270 \pm 158\%$ であった。この上昇を示した例のうち 3 例は正常範囲内の上昇にとどまっていた。一方 PICP は経過を観察し得た 8 例中 5 例が上昇し, 3 例が減少した。前値 $98.3 \pm 27.3 \text{ ng/ml}$, 骨転移 (+) 時 $105.3 \pm 33.8 \text{ ng/ml}$ ($p=0.5750$) で前値に対する変化率の平均値は $116 \pm$

48% であった。CA15-3 は全例が上昇した。前値 $44.0 \pm 50.8 \text{ ng/ml}$, 骨転移 (+) 時 $106.7 \pm 90.6 \text{ ng/ml}$ ($p=0.0117$) であり, 前値あたりの各症例の変化率の平均は $364 \pm 408\%$ であった。ICTP は前値においてはほとんどの例が正常範囲内あるいは, 軽度の上昇にとどまっていたが, CA15-3 は前値にて他の臓器転移や原腫瘍の存在などによりすでに大きく上昇している症例が 2 例存在した。

一方, 対照として, 経過観察期間中に骨転移が発見されなかった症例の成績を Fig. 2a, b, c に示している。この図中, 前値は最初の測定値であり, 後値は最終観察時の測定値を示す。ICTP は 25 例中 14 例が上昇したが, 前値 $3.7 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$, 後値 $3.54 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ と有意な変動を認めな

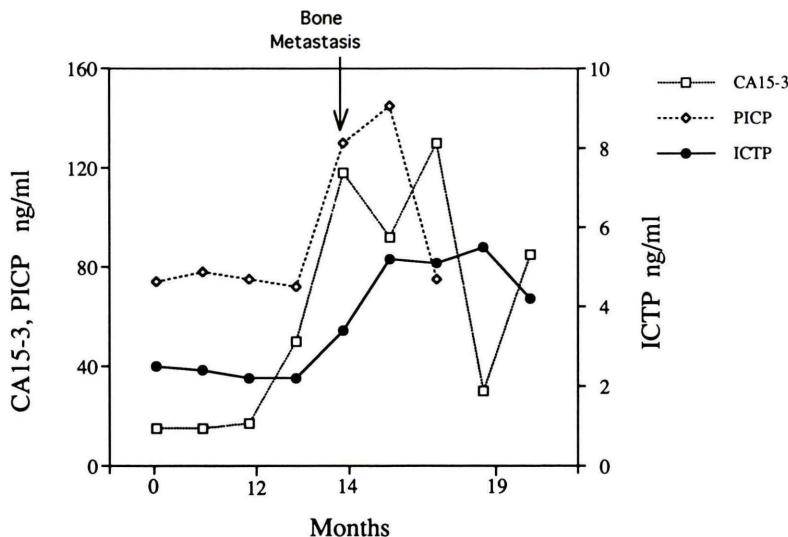


Fig. 3 Serial measurement of serum levels of ICTP, PICP and CA15-3 in a 46 y.o. breast cancer patient who developed bone metastasis during the study period. All three markers increased with development of skeletal metastasis, being lead by increase of serum CA15-3.

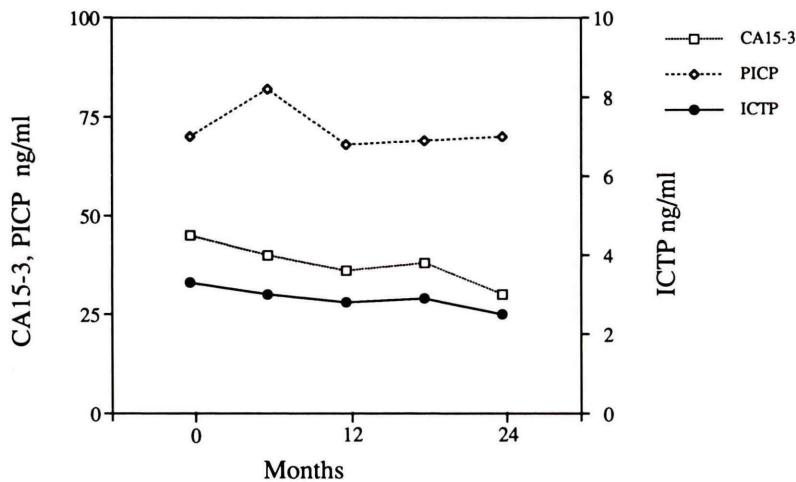


Fig. 4 Serial measurement of serum levels of ICTP, PICP and CA15-3 in a 42 y.o. breast cancer patient who was free from bone metastasis during the observation period. Each marker did not change.

かった($p=0.5360$)。前値において異常高値を示した例が4例存在したが、観察後値においてはそれらの例の値は下降し、1例のみが軽度の異常高値にとどまった。PICP, CA15-3もそれぞれ有意の変動を示さなかつたが(PICP: $p=0.1997$, CA15-3:

$p=0.1353$) CA15-3においては、前値が他の臓器転移や、腫瘍の存在により異常高値を示す例が2例存在し、それらの例は他の臓器の転移進行により後値においても上昇を認めた。なお、ICTPあるいはPICPの測定値は、正常範囲内であつて

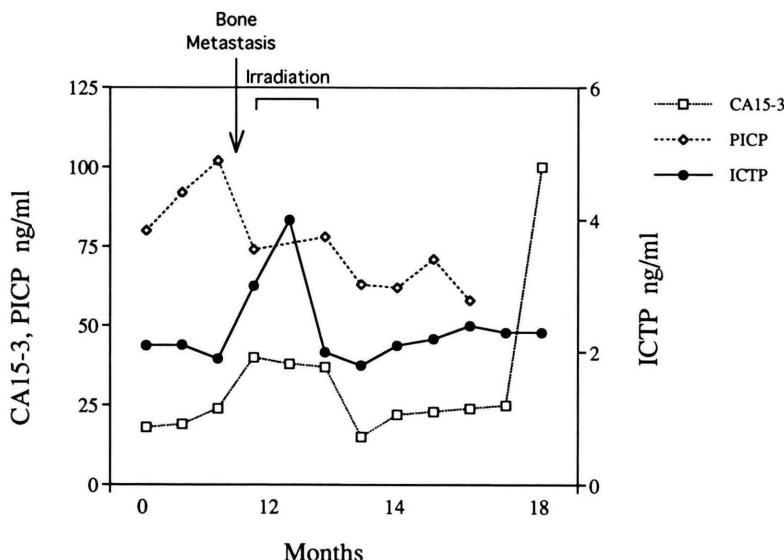


Fig. 5 Serial measurement of serum levels of ICTP, PICP and CA15-3 in a 45 y.o. breast cancer patient who developed bone metastasis during the observation period. With development of bone metastasis, serum ICTP and CA15-3 increased, followed by decreases with irradiation to the metastatic bone lesion.

も、最初高値のものは観察終了時点でも高値の傾向が認められ、個々の傾向が存在することが窺われた。

Fig. 3 は経過中、左腸骨、胸椎に骨転移をきたした 46 歳の乳癌の一例の測定値を示している。骨転移発見時に血中腫瘍マーカーの上昇に若干遅れて血中 ICTP および PICP の上昇がみられる。その後化学療法や、放射線治療により腫瘍マーカーの変動が認められるが、骨転移は完全にコントロールできず ICTP は比較的高値のまま経過している。

Fig. 4 は 42 歳の乳癌例であるが、経過中骨転移をきたさなかった一例の経過を示している。腫瘍マーカー、血中 ICTP や PICP は 2 年間の経過観察中ほとんど変動していない。また CA15-3 もやや高値傾向ながらも変動せずにとどまっている。

Fig. 5 は 45 歳乳癌例であるが、経過観察中に腰椎に 1 か所転移をきたし、CA15-3 の上昇とともに、ICTP の上昇を認めたが、放射線治療によ

り、骨転移がコントロールされ、腫瘍マーカーの低下とともに、ICTP も低下した。その後 6 か月後、肺転移をきたし、腫瘍マーカーは上昇したが、骨転移なく ICTP は変動しないままにとどまっている。一方本例においては PICP は、骨転移に伴い、明らかな上昇を示していない。

IV. 考 察

骨の代謝に特異的な生化学指標が開発され、非侵襲的な骨代謝の評価が容易になってきた。特に骨吸収マーカーとしての I 型コラーゲンのテロペプチドの測定の特異性と有用性に関しては多くの報告がある^{1,8~10)}。骨吸収の代表的な疾患である転移性骨腫瘍においても、I 型コラーゲンのテロペプチド測定の有用性が検討され、骨転移群において、I 型コラーゲンテロペプチドや、ピリジノリン、デオキシピリジノリンの有意の上昇、および骨転移の程度との相関が報告されている^{4,5,11)}。これら横断的な報告の中では、特に転移の初期群においては正常範囲内にとどまる症例も多く存在す

ることも報告されている。これは骨代謝マーカーの基礎値に関しては、個人差および年齢差があり、このような群間比較においては、たとえ上昇があっても正常範囲内に含まれてしまうためであると想像される。したがって、縦断的な検討の必要性があった。今回われわれはこの点に的を絞り検討を加えた。測定マーカーとしては、骨吸収と相関があることが知られている、血中ICTPを用い¹⁰⁾、また、対照としてPICPや腫瘍マーカーをも測定した。経過観察中に骨転移を新たに発見でき、その前後の観察ができた例は9例と少数ではあったが、血中ICTPはすべての例において前値より上昇を認めた(平均上昇率270%)。上昇した症例のうち3例は正常範囲内での上昇にとどまっていた。これらの例は定期的に観察が行われている症例であり、骨転移の発見時も比較的早期の例であったため、ICTPは異常高値にまで上昇しなかったものと思われた。腫瘍マーカーも骨転移の発見時にはすべての例において上昇していたが、もともと高値の例も存在し、その動きは必ずしも鋭敏ではなかった(Fig. 1c)。さらに、転移のない例においてはFig. 4に示したようにICTPはほとんど変動を示さなかつたが、腫瘍マーカーは、他の臓器の転移などにより変動するものが認められた。われわれの観察例のほとんどは1年以上観察されている外来通院例であり、外来通院が可能な症例においてはその基礎値は安定しており、したがってその変動は、骨代謝の異常を鋭敏に反映するものと考えられる。骨転移において、腫瘍マーカーは、ICTPに比し、やや先だって変動する傾向を示し(Fig. 3, 5)、腫瘍の成長のマーカーとしてはICTPより鋭敏であると思われたが、骨転移の存在の判定に際し、腫瘍マーカーに加えて、ICTPを測定することは骨シンチグラフィなどの検査施行の目安になるものと考えられる。また、今回観察例において、骨転移を認めた例は、すべて、その後、放射線治療や、化学療法などの治療を受けたが、Fig. 5に示すように、治療の経過とともに変動を示し、骨転移部の治療効果判定の目安になると思われ、骨シンチグラフィの補助的役

割を果たす可能性が考えられた。

V. 結論

悪性腫瘍患者において血中ICTPの経時的測定は、骨転移発見あるいは、その検索のための良い指標になり、また、治療効果観察に有用と思われる。

謝辞：本研究に当たり、ICTPキット、PICPキットを提供していただきました中外製薬株式会社診断薬開発部田中陽氏に感謝いたします。

文献

- 1) Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* **8** (Suppl 2): s549-s555, 1993
- 2) Coleman RE, Houston S, James I, Rodger A, Rubens RD, Leonard RCF, Ford J: Preliminary results of the use of urinary excretion of pyridinium crosslinks for monitoring metastatic bone disease. *Br J Cancer* **65**: 766-768, 1993
- 3) Elomaa I, Virkkunen P, Risteli L, Risteli J: Serum concentration of the cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) is a useful prognostic indicator in multiple myeloma. *Br J Cancer* **66**: 337-341, 1992
- 4) Miyamoto KK, McSherry SA, Robins SP, Besterman JM, Mohler JL: Collagen cross-link metabolites in urine as markers of bone metastases in prostatic carcinoma. *J Urol* **151**: 909-913, 1994
- 5) 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
- 6) Tokita A, Kelly PJ, Nguyen T, Eisman JA: Genetic influences on type I collagen synthesis and degradation: further evidence for genetic regulation of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 1461-1466, 1994
- 7) 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
- 8) Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J: Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* **36**: 1328-1332, 1990
- 9) Uebelhart D, Gineys E, Chapuy MC, Delmas PD: Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease.

- Bone Miner 8: 87-96, 1990
- 10) Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L: Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen. A new serum marker of bone collagen degradation. Clin Chem 39: 635-640, 1993
- 11) 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臨床的有用性の検討. 核医学 32: 501-510, 1995

Summary

Detection of Bone Metastasis by Serial Measurement of C-Terminal Telopeptide of Type I Collagen in Patients with Malignancy

Itsuo YAMAMOTO, Hiroaki MIURA, Yuusuke KIGAMI, Yasuyo YAMAMURA,
Toyotsugu OHTA, Itsuaki YUU, Yuuko YAMAMOTO and Rikushi MORITA

Department of Radiology, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga

Measurements of biochemical markers specific to bone resorption are known to be useful in evaluation of skeletal metastasis. However, most of previous studies were performed cross-sectionally and sensitivity for detection of early bone metastasis was not satisfactory. Since basal levels of bone markers differ significantly individually, longitudinal studies would be preferable to evaluate small metabolic changes such as in early skeletal metastasis. Thus, we performed serial measurements of serum c-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP), a bone resorption marker, in patients with malignancy and evaluated its clinical significances for detection of bone metastasis, comparing with measurements of pro-peptide of type I procollagen (PICP) and tumor mark-

ers. In total, 43 patients (41 of them are breast cancer), serial serum samples were obtained during 0.5 to 2.4 years (mean 1.4 years). In all of nine patients, who developed bone metastasis, serum ICTP level increased, and by successful treatment to the metastatic lesions, ICTP level decreased, while in some cases, tumor markers remained to be elevated. PICP was less sensitive and specific for detection of bone metastasis. Thus, serial measurement of ICTP is suggested to be useful for detection and evaluation of therapeutic responses in patients with bone metastasis.

Key words: Bone metastasis, Collagen cross-link, C-terminal telopeptide of type I collagen, Biochemical marker.