

前立腺癌骨転移マーカーとしての尿中 Cross-linked N-telopeptides of type I collagen の有用性

—血中 PICP, PINP, ICTP との比較—

下都賀総合病院 (医長 : 小林 裕)

小林 裕, 越智 昌典

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 徳江章彦教授)

徳 江 章 彦

CLINICAL USEFULNESS OF CROSS-LINKED N-TELOPEPTIDE OF TYPE I COLLAGEN (NTx) AS A BONE METASTATIC MARKER IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER —COMPARISON WITH SERUM PICP, PINP AND ICTP—

Yutaka KOBAYASHI and Masanori OCHI

From the Department of Urology, Shimotsuga General Hospital

Akihiko TOKUE

From the Department of Urology, Jichi Medical School

Type I collagen cross-linked N-telopeptide (NTx) in urine, the degraded form of type I collagen cross-linked in bone, has been evaluated as a marker of bone resorption. In this study, the clinical usefulness of NTx as a marker of bone metastasis of prostate cancer was compared with that the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP), the aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP), and the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) in serum.

We assessed 37 cases of prostatic cancer in which the diagnosis had been confirmed pathologically. The patients were 15 patients with prostatic cancer with bone metastasis (before treatment or during a relapse) (Group 1); 11 patients, with bone metastasis, but for whom treatment was effective and condition had stabilized (Group 2); and 11 patients, with localized prostatic cancer and no evidence of bone metastasis (Group 3).

The serum PICP, PINP, and ICTP levels and concentration of NTx in urine were compared among the three groups with the Mann-Whitney U test, with p values less than 0.05 considered significant. Urine NTx concentrations in Groups 1, 2 and 3 were 539.3 ± 202.9 , 160.6 ± 97.6 and 48.6 ± 7.6 nMBCE/mMCR, respectively. The differences between the Group 1 and Group 2 and between Group 1 and Group 3 were significant ($p < 0.01$ and $p < 0.001$).

The differences between Group 1 and Group 3 and between Group 2 and Group 3 were significant for serum PICP, PINP and ICTP concentrations ($p < 0.05$). The correlation coefficient between urine NTx and each serum bone metabolic marker was 0.8 for PICP, 0.4 for PINP and 0.5 for ICTP.

These bone metabolic markers are promising clinical markers of bone metastatic and may be useful for prediction of therapeutic efficacy and recurrence in bone and quantification of the extent of bone metastases.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 869-872, 2000)

Key words : Bone metabolic markers, Prostate cancer, Bone metastasis, NTx

緒 言

前立腺癌の骨転移病巣を評価する方法としては骨シンチ検査が最も有用である, しかしながらこの検査は放射線同位元素を用いるため容易には繰り返し行うことができない. 近年血液中の I 型コラーゲンの代謝

産物である carboxyterminal of type I procollagen (PICP), aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) が測定されるようになり, これらは骨形成のマーカーとして¹⁾, また carboxyterminal pyridinoline-crosslinked telopeptide parts of type I collagen (ICTP) は骨吸収のマーカーとして²⁾ 各々骨

代謝の評価に用いられている。またこれらは骨転移病巣の評価に利用できるという報告がなされ³⁻⁶⁾、骨転移の補助診断として用いられつつある。

さらに最近では骨吸収のマーカーである尿中 type I collagen cross-linked N-telopeptides (NTx) の測定が可能となった^{7,8)} NTx は骨の I 型コラーゲンがプロテアーゼにより分解を受けたあと、血中に放出され、その後、尿中に排泄される安定な物質である。そこで尿中 NTx も他の骨代謝マーカーと同様に骨転移病巣の病態解析の指標として利用可能であれば採尿で検査できるという点において他の血中骨代謝マーカーよりも有用であると考えられる。しかしながら尿中 NTx の前立腺癌の骨転移に対する報告は少なく^{9,10)}、特に血中 PICP, PINP, ICTP を同時に比較した報告は認められない。今回尿中 NTx と血中 PICP, PINP, ICTP を同時に測定しその臨床的有用性を比較検討した。

対象と方法

前立腺癌患者37症例を対象とした。骨転移の有無については骨シンチグラフィにて評価し、病勢については血中 PSA にて評価した。これらを1群；骨転移あり（治療前または再燃時）15例2群；骨転移あり（内分泌療法有効症例, PSA 正常）11例3群；限局性前立腺癌（骨転移なし）11症例の3群に分類した。これらについて血中 PICP, PINP, ICTP 濃度をRIA 法（中外製薬）で測定し、また尿中 NTx はELISA 法（SRL）にて測定し検討した。有意差検定は Mann-Whitney U test を用い $p < 0.05$ 以上を有

意差ありとした。さらに PICP, PINP, ICTP と NTx との相関を求めた。

結 果

PICP の血中濃度は1, 2, 3群各々 431.6 ± 115.2 , 158.5 ± 97.6 , 50.3 ± 8.6 ng/ml (mean $\pm$ SE) であった。1群と2群 ($p < 0.01$)、1群と3群間に有意差を認めた ($p < 0.001$)。 (Fig. 1)。

PINP の血中濃度は1, 2, 3群各々 426.4 ± 122.0 , 140.4 ± 24.5 , 113.8 ± 12.2 ng/ml, であった。1群と2群ならびに1群と3群間に有意差を認めた ($p < 0.05$, $p < 0.01$) (Fig. 2)。

ICTP の血中濃度は1, 2, 3群各々 10.8 ± 1.1 , 5.4 ± 1.0 , 4.8 ± 0.7 ng/ml, であった (Fig. 3)。1群と2群ならびに1群と3群間に有意差を認めた ($p < 0.01$, $p < 0.001$) (Fig. 3)。

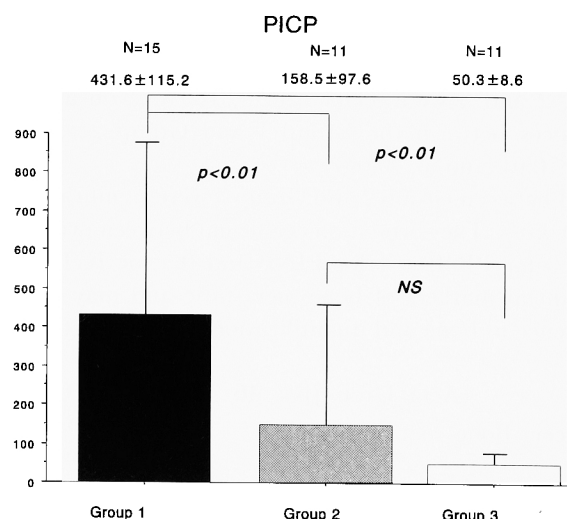


Fig. 1. Serum PICP level in three groups. Group 1: with bone metastasis at fresh or refractory status. Group 2: with bone metastasis after good response to hormonal therapy (normal serum PSA level). Group 3: without bone metastasis.

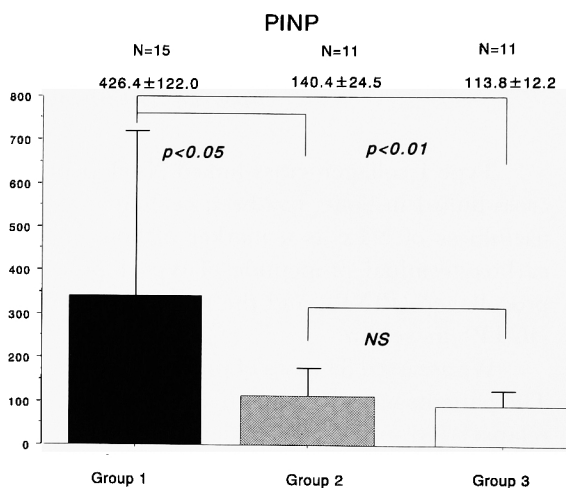


Fig. 2 Serum PINP level in three groups. Group 1, group 2 and group 3 are designed as described in Fig 1 legend.

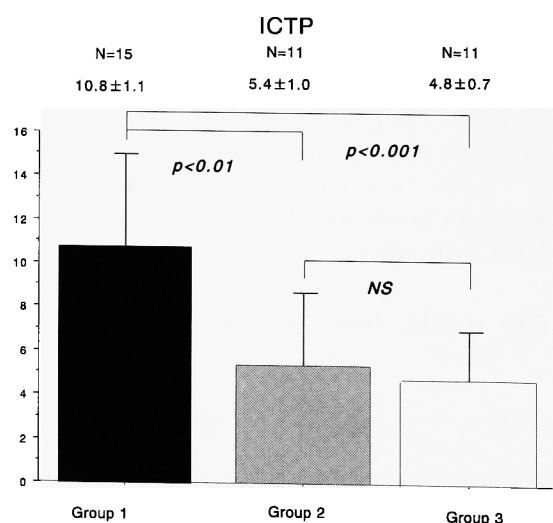


Fig. 3 Serum ICTP level in three groups. Group 1, group 2 and group 3 are designed as described in Fig. 1 legend.

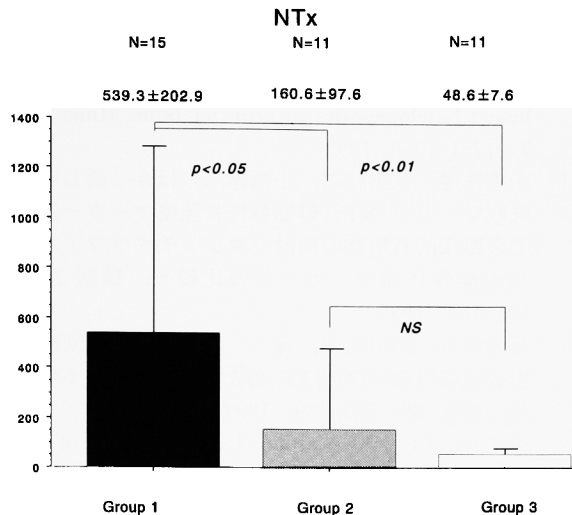


Fig. 4 Urine NTx level in three groups. Group 1, group 2 and group 3 are designed as described in Fig 1 legend.

Table 1. The correlation between NTx and serum bone metabolic markers

	Correlation coefficient			
	NTx	PICP	PINP	ICTP
NTx		0.834	0.610	0.467
PICP			0.868	0.524
PINP				0.371

尿中骨代謝マーカーである NTx はクレアチニン補正值で 1, 2, 3 群各々 539.3 ± 202.9, 160.6 ± 97.6, 48.6 ± 7.6 nMBCE (bone collagen equivalents)/mMCR であった。1 群と 2 群, 1 群と 3 群間に有意差を認めた ($p < 0.01$, $p < 0.001$) (Fig. 4)。

血清骨代謝マーカーと NTx との相関係数は NTx と PICP, PINP, ICTP それぞれ 0.834, 0.610, 0.467 であり PICP との相関がもっとも良好であった (Table 1)。

考 察

進行性前立腺癌における骨転移巣の出現は高頻度である。この骨転移巣を診断し評価する方法としては骨シンチグラフィ, 単純 X 線撮影, MRI, CT scan などの画像診断が主に用いられている。この中で最も有用であると考えられている骨シンチグラフィは放射性物質を使用しなければならないことやコストの面から頻回に行うことができない, さらにその評価には読影者により主観的な要素が入るという問題点がある。そこで手軽に, しかも定量的な評価が可能となる骨代謝マーカーが骨転移巣の評価方法の 1 つとして利用することができれば大変有用と思われる。さらに, 前立腺癌の骨転移巣は骨形成の病変が特徴的である¹¹⁾が, 多くの場合骨吸収の病変と混在している¹²⁾ そして

骨転移巣において骨吸収が優勢な前立腺癌は予後が不良である¹³⁾という報告がある。このため骨転移巣において骨吸収と骨形成の状態を評価できれば治療効果の確認や再燃の確認の上で大変有用であると考えられ, この点からも骨吸収と骨形成の骨代謝マーカーを測定することは有意義である。

血中 PICP は骨形成のマーカーとして有用であると考えられており骨転移症例や副甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能亢進症で高値を示し特に骨硬化性の転移を示す前立腺癌において高値を示す^{3,14)}と報告されている。さらに PINP は著者らの研究では前立腺癌骨転移症例において PICP とほぼ同様の変化を示した^{5,6)} また ICTP は骨吸収のマーカーとして有用であり転移性骨腫瘍による高カルシウム血症の際に高値を呈する¹⁵⁾と報告されている。他の骨の形成, 吸収を表わす骨代謝マーカーとしては形成ではオステオカルシン, 骨型アルカリホスファターゼなどがあり, また一方吸収性のマーカーとして尿中ヒドロキシプロリンや尿中ピリジノリンが知られている。しかしながら特異性の問題や測定方法の複雑さの点で問題がある。

尿中 NTx は血中骨代謝マーカーである PICP, PINP, ICTP の測定と比較しても容易に測定可能であり尿を用いることで非侵襲的に繰り返し測定することができる。本研究では PICP, PINP は無治療および再燃時の有骨転移症例においてホルモン療法によりコントロールされている症例および限局性前立腺癌症例と比較して有意に高値を示し, また血中骨吸収の骨代謝マーカーである ICTP も同様の結果を示した。

さらに尿中骨吸収マーカーである尿中 NTx もこれら血中骨代謝マーカーと同様に無治療時および再燃時の有骨転移症例においてホルモン療法によりコントロールされている症例および限局性前立腺癌症例と比較して有意に高値を示した。

尿中 NTx と血清骨代謝マーカーとの相関では同じ骨吸収性のマーカーである ICTP との相関が良いものと考えられた, しかしながら本研究の結果では骨形成性マーカーである PICP との相関が良好であった。ICTP との相関が悪かった理由としては ICTP が血清中の骨吸収性マーカーであり比較的再現性が良好である一方, NTx は尿中の骨吸収性マーカーであるために尿中クレアチニンの排泄の影響を受けてしまうことや日内変動がある¹⁶⁾ ことなどが考えられる。なお, 血清の骨形成マーカーである PICP と PINP どちらの相関は高かった。

NTx の正常値について Sone ら¹⁷⁾は健常日本人 452 症例について検討し 5.1 ~ 150 nMBCE/mMCR と報告している。また福光ら¹⁰⁾は前立腺癌で骨転移のない症例においては 63.3 ± 7.9 (15.8 ~ 278.6) nMBCE/

mCr と報告しており、本研究の限局性前立腺癌での 48.6 ± 25.1 ($15.3 \sim 91.1$) nMBCE/mMCr とほぼ一致していた。しかしながら個体差が多いこと、日内変動が認められること¹⁶⁾、さらにクレアチニンで補正するため尿中クレアチニン排泄に影響を及ぼす要因には注意する必要がある。これらを考慮すると NTx は骨転移有無の診断に利用することは困難であると考ええる。しかしながら血中骨代謝マーカーである PICP, PINP, ICTP と同様に骨転移の病勢、ホルモン療法の治療効果の判定、骨転移の補助診断などにおいて臨床的意義が認められ、さらに尿中 NTx は採血を必要としない点において血中骨代謝マーカーよりも非侵襲的であり有用と考えられる。

本論文の要旨は第64回泌尿器科学会東部総会（東京）において発表した。

文 献

- 1) 黒江謙治, 秩父賢司: RIA 法による血中 PICP (I 型プロコラーゲン C 末端ペロペプチド) の測定. ホルモンと臨 **42**: 1185-1188, 1994
- 2) 山本逸雄, 高田政彦, 大中恭夫, ほか: 血中 I 型コラーゲンのピリジノリン架橋 C 端蛋白 (ICTP) 血中濃度の測定. 核医 **30**: 563-568, 1993
- 3) Akimoto S, Akakura K, Shimazaki J, et al.: Clinical usefulness of serum carboxyterminal propeptide of type I procollagen and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **26**: 157-163, 1996
- 4) 小泉 満, 山田康彦, 滝口智洋, ほか: 転移性骨腫瘍における骨吸収マーカー (ICTP) と骨形成マーカー (PICP) の役割. 核医 **33**: 77-84, 1996
- 5) Kobayashi Y and Tokue A: Evaluation of type I collagen derivatives as bone metastatic markers in patients with prostate cancer: follow-up study of response to endocrine therapy: *Jichi Medical School Journal* **22**: 181-189, 1999
- 6) 小林 裕, 徳江章彦: 前立腺癌患者における血中 PICP, PINP, ICTP の骨転移マーカーとしての有用性: 日臨 **56**: 2072-2076, 1998
- 7) Eyre DR: New biomarker of bone resorption: *J Clin Endocrinol Metab* **74**: 470A-470C, 1992
- 8) Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM, et al.: A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine: *J Bone Miner Res* **7**: 1251-1258, 1992
- 9) 山本逸雄, 森田陸司, 小西淳二, ほか: 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— 核医 **32**: 501-510, 1995
- 10) 福光延吉, 内山真幸, 森 豊, ほか: 前立腺癌患者における尿中 NTx と骨シンチグラフィの比較. 核医 **36**: 333-339, 1999
- 11) McCrea LE and Karafin L: Carcinoma of the prostate: metastasis, therapy and survival, a statistical analysis of 500 cases: *Int Coll Surg J* **29**: 723-728, 1958
- 12) Percival R, Urwin GH, Harris S, et al.: Biochemical and histological evidence that carcinoma of prostate as associated with increased bone resorption. *Eur J Surg Oncol* **13**: 41-49, 1987
- 13) Kymala T, Tammela TL, Risteli L, et al.: Type I collagen degradation product (ICTP) gives information about the nature of bone metastases and has prognostic value in prostate cancer. *Br J Cancer* **71**: 1061-1064, 1995
- 14) 山本逸雄, 高田政彦, 大中恭夫, ほか: 血中 I 型コラーゲンプロ C 端プロペプチド (PICP) の測定. 核医 **30**: 563-568, 1993
- 15) 山本逸雄, 高田政彦, 游 逸明, ほか: 血中 I 型コラーゲンのピリジノリン架橋 C 端蛋白 (ICTP) 血中濃度の測定. 核医 **30**: 563-568, 1993
- 16) Bollen AM, Martin MD, Leroux BG, et al.: Circadian variation in urinary excretion of bone collagen cross links. *J Bone Miner Res* **10**: 1885-1890, 1995
- 17) Sone T, Miyake M, Takeda N, et al.: Urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age- and sex-related changes and reference limits. *Bone* **17**: 335-339, 1995

(Received on May 8, 2000)
(Accepted on July 18, 2000)