

浸透圧で尿量補正した尿中カルシウムの骨粗鬆症健診における骨吸収マーカーとしての有用性

扇谷 茂樹¹⁾ 藤井 芳夫²⁾ 藤田 拓男³⁾

〈要 約〉 カルシウム/クレアチニン (Ca/Cr) 比に代わる新しい尿中骨吸収マーカーとして、著者らが以前に報告した、尿中 Ca 濃度を尿浸透圧 (Osm) で補正した Ca/Osm が、骨粗鬆症健診に有効であるという仮説形成を目的とする横断研究。39～92歳の女性101名を対象とした。これらの対象を、その腰椎骨密度で正常骨密度 (NBMD) 群と低下 (LBMD) 群の二群に分類した。被験試料には早朝第1尿 (SU) および第2尿 (2U)、24時間尿 (24hrU) を用いた。SU および2U では尿量補正骨吸収マーカー濃度を、また24hrU では尿中総骨吸収マーカー排泄量/体重 (24hr 量/Kg) を観察した。その結果、Ca 濃度はSU, 2U 共に、NBMD 群に比べLBMD 群が有意に高値を示し、また 24hr Ca/Kg に対するSU, 2U 中 Ca 濃度は、尿量補正法やBMD 値に関わらず有意な相関性が認められた。クロスラプス (CTx) やピリジノリン (Pyr)、デオキシピリジノリン (D-Pyr) にも同様の傾向がみられ、骨吸収マーカーのSU, 2U 中濃度は1日総排泄量を反映すると考えられた。LBMD 群のSU 中のCaとCTx, D-PyrのOsm/Kg補正値は、2U および他の補正指標に較べて、各々BMD 値と最も高い有意な逆相関性を示した。すなわち、LBMD 群のSU 中のOsm/Kg補正値ではCTxが最もよく骨密度を反映しており、次いでCa, D-Pyrの順であった。NBMD 群 (A, n=51) とOsteopenia (B, n=16), Osteoporosis (C, n=35) のSU 中Ca平均値を比較すると、BMD 低下群ほど高値を示し、尿量補正法に関わらずA-C間に、またCa/Osm/KgのみB-C間の平均値に有意差をみた。加えて、CではBMDとCa/Osm/Kg間に有意な関連性が認められた ($r = -0.478, p = 0.0032$)。23名 (59±1.9歳, Mean±SEM) の骨量変化率 (L2-4BMD/Yr, %) とSU 中Ca/Osmの相関係数 (r) は-0.427 ($p = 0.0419$)、Ca/Osm/Kgでは-0.450 ($p = 0.0313$) となった。SU 中Ca/Osm/Kgは既存の骨吸収マーカーであるCTxにおよばないが、経済的理由から骨代謝マーカーが利用できない健診の場面では骨量減少の指標として役立つ。低体重は高Ca尿症などと共に、骨粗鬆症の独立した危険因子である。しかし骨吸収亢進に伴うわずかな尿中Ca濃度の変化を健診の場でとらえる為に、Ca/Osmと1/体重というふたつの異なる指標を合わせて用いることになるが、Ca/Osm/Kgは健診のスクリーニングの感度を向上させる上で有効な指標になると考えられた。

Key words: 尿中カルシウム, 早朝第1尿, 浸透圧補正, 低体重, 骨粗鬆症健診

(日老医誌 2001; 38: 798—804)

はじめに

老年医学のみならず社会医学や医療経済上、極めて重要な今日の課題のひとつである骨粗鬆症では、他の生活習慣病と同じく一次予防 (発症の予防) が可能と考えられているため、健診の果たす役割は大きい。この際、非侵襲で簡便な骨代謝マーカーの活用が望まれるが、予備軍も含めた骨粗鬆症の推定患者数は1,000万人以上とも試算されるため、高コストの骨代謝マーカーでは晋く繁用され難い。このような観点から、我々は安価で古典的な

骨代謝マーカーである尿中カルシウム¹⁾²⁾に着目し、その有効利用法について検討した。その結果、尿浸透圧に基づいて尿量補正した尿中カルシウム値の、骨粗鬆症健診における有用性が示唆される成績が得られたので報告する。

方 法

1. 対象

著者らの病院を受診した外来・入院女性患者、及び女性職員の内、インフォームドコンセントが得られた人を対象にした。対象者のカルシウム摂取量についての検討は行っていないが、夕食 (午後6～8時) 後よりカルシウム含有飲食物の摂取を禁じ、就寝 (午後11～12時) 前に完全排尿させた。尚、これらの症例は骨代謝に影響を

1) S. Ohgitani: 国立療養所兵庫中央病院研究検査科

2) Y. Fujii: 藤井内科クリニック, カルシウム研究所

3) T. Fujita: 葛城病院, カルシウム研究所

受付日: 2001. 1. 11, 採用日: 2001. 6. 20

与える薬剤は服用していない。また、悪性腫瘍の骨転移や原発性甲状腺または副甲状腺機能亢進症、腎不全、骨軟化症など、骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患は含まれていない。

2. 方法

1) 被験試料

食物中のカルシウムの影響が最も少ないと考えられる早朝第1尿(睡眠時尿, Sleep urine)を主な試料とした。また一部、比較のために第2尿及び24時間(hr)尿を用いた。

2) 測定方法

カルシウムとクレアチニン(以下Crと略)の測定には酵素法を、尿浸透圧(Osmolality, 以下Osmと略)は氷点降下法, CTx(C-terminal-telopeptides of type I collagen, クロストラプス)はELISA法, ピリジノリン(以下Pyrと略)およびデオキシピリジノリン(以下D-Pyrと略)は蛍光高速液体クロマトグラフィー法, 骨量(L₂₋₄BMD)はDXA(XR26)法で測定した。

3) 尿量補正法と骨量評価法, 統計処理法

尿量補正法は次式に従って計算した²⁾。

$$\text{Osm 補正法: 尿中実測濃度} \times \frac{675 * (\text{mOsm/Kg} \cdot \text{H}_2\text{O})}{\text{実測 Osm 値} (\text{mOsm/Kg} \cdot \text{H}_2\text{O})}$$

$$\text{Cr 補正法: 尿中実測濃度} \times \frac{1}{\text{Cr 実測値} (\text{mmol/l})}$$

*: 675は尿浸透圧基準範囲の中央値

骨量の判定は、日本骨代謝学会の1996年度改訂版原発性骨粗鬆症診断基準に準じた。検定方法はFisherのPSLD(対応あるt-test)を用いた。

成 績

1. サンプルングのタイミング

女性入院患者の中から、骨量健常者〔25名, 平均46.5歳(39~61歳)〕と低骨量者〔骨量減少患者9名, 骨粗鬆症患者16名の計25名, 平均77.7歳(44~92歳)〕を無作為に抽出して対象とした。骨量測定後1カ月以内にスポット尿(早朝第1,2尿)と24hr尿を同一日に採取した。各々の尿中骨吸収マーカー値を吟味する上で、スポット尿ではOsmおよびCr値に基づいて尿量を補正し, 24hr尿では一日の総排泄量を被験者の体重(Kg)で除して24hr値とした(Table 1)。また、各々の骨吸収マーカー毎に、スポット尿中濃度と24hr値との相関性を、尿量補正法別に分けて観察した。

骨量健常者群と低骨量者群の骨吸収マーカーの平均値

Table 1 Concentration of four bone resorption markers in spot urine and total excretion/body weight (Kg) tended to be higher in low BMD than normal BMD

Urine components	Normal BMD group (n = 25)						Low BMD group (n = 25)						mean ± SE						
	Sleep urine			2nd morning urine			24hr urine			Sleep urine				2nd morning urine			24hr urine		
	Osm Correction	Cr Correction	Excretion ratio	Osm Correction	Cr Correction	Excretion ratio	Osm Correction	Cr Correction	Excretion ratio	Osm Correction	Cr Correction	Excretion ratio		Osm Correction	Cr Correction	Excretion ratio	Osm Correction	Cr Correction	Excretion ratio
Calcium	3.15 ± 0.26	0.13 ± 0.01	0.60 ± 0.06	2.89 ± 0.26	0.12 ± 0.01	0.60 ± 0.06	6.43 ± 0.56	0.28 ± 0.04	0.91 ± 0.10	5.83 ± 0.48	0.25 ± 0.03	0.91 ± 0.10							
CTx	1,663 ± 247	294 ± 68	20.1 ± 3.2	1,589 ± 269	233 ± 35	20.1 ± 3.2	2,541 ± 325	270 ± 47	27.7 ± 5.1	2,273 ± 233	271 ± 44	27.7 ± 5.1							
Pyridinoline	309 ± 31	35.1 ± 4.7	4.4 ± 0.5	287 ± 35	32.9 ± 4.1	4.4 ± 0.5	421 ± 47	37.5 ± 3.0	4.3 ± 0.4	395 ± 40	38.8 ± 3.4	4.3 ± 0.4							
Deoxy-pyridinoline	86 ± 9	6.1 ± 1.2	0.73 ± 0.10	73 ± 8	5.7 ± 1.1	0.73 ± 0.10	99 ± 10	7.0 ± 0.7	0.82 ± 0.09	74 ± 7	7.2 ± 0.8	0.82 ± 0.09							

Units: Spot urine: Calcium mmol/l and/or Ca/Cr ratio (mg/mg), CTx μg/l and/or μg/mmol Cr
Pyridinoline mmol/l and/or pmol/μmol Cr, Deoxy-pyridinoline mmol/l and/or pmol/μmol Cr
24hr urine: Calcium mmol/Kg/day, CTx μg/Kg/day, Pyridinoline and Deoxy-pyridinoline nmol/Kg/day

Table 2 In low BMD subjects, Ca, CTx and D-Pyr concentrations corrected by osmolality with further correction by body weight (Kg) as an index of body build in sleep urine were significantly correlated with BMD

Correction for urine volume	Normal BMD group (n = 25)						Low BMD group (n = 25)					
	Sleep urine			2nd morning urine			Sleep urine			2nd morning urine		
	Ca	CTx	Pyr.	D-Pyr.	Ca	CTx	Pyr.	D-Pyr.	Ca	CTx	Pyr.	D-Pyr.
	Osm Cr Osm/BW (Kg) Cr/BW (Kg)	- 0.101 - 0.230 - 0.240 - 0.242	0.050 0.075 - 0.125 - 0.369*	0.190 0.119 - 0.242 - 0.250	0.086 - 0.271 - 0.187 - 0.294	0.176 - 0.273 - 0.291 - 0.333	0.261 - 0.017 0.001 0.125	0.166 - 0.143 - 0.246 - 0.288	- 0.220 0.151 0.420* - 0.019	- 0.173 - 0.101 - 0.195 0.066	- 0.199 0.096 - 0.496* - 0.460*	0.144 0.086 - 0.163 - 0.198

* p < 0.05

を比較すると, CTx の第 1 尿 Cr 補正值と Pyr 24hr 値を除き, 後者が高値を示す傾向が示唆された. この内, カルシウムの両スポット尿中濃度と 24hr 値, および CTx の第 1 尿 Osm 補正值では両群間の平均値に有意差 ($p < 0.05$) が認められた. 第 1 尿と第 2 尿の平均値の比較では, 低骨量者群第 2 尿 Cr 補正の CTx, Pyr, D-Pyr を除き, 骨吸収マーカーは第 2 尿より第 1 尿が高値を示したが, いずれも有意差は認められなかった. 24hr 値とスポット尿中濃度の関連性をみた結果, 骨量健常者第 1 尿中 D-Pyr の Osm 補正值以外, 骨量健常者・低骨量者に関らず, 各骨吸収マーカーのスポット尿中濃度と 24 hr 値には全て有意な正の相関関係が認められた. これら骨代謝マーカー毎にみた相関係数の相互比較検定は行っていないが, 骨量健常者と低骨量者, ならびに第 1・2 尿間, 尿量補正法間における相関係数の大きさに一定の傾向は認められなかった.

2. 骨量とスポット尿中骨吸収マーカーの相関関係

同上対象者における L_{2-4} BMD 値と尿中骨吸収マーカーとの関連性を観察した成績を Table 2 に示した. その結果, 骨量健常者群においては, 第 1 尿中 CTx の Cr 補正值を除き, 骨量と骨吸収マーカーとの関連性は認められなかった. 一方, 低骨量者群では, 被験試料として第 2 尿よりも第 1 尿の方が, 骨量と有意な逆相関関係を示す傾向が認められた. 加えて, 尿量補正法では Cr 補正より Osm 補正の方が, さらにこれらの尿量補正法単独より, 尿量補正値を被験者の体重 (Kg) で除した値の方が, 骨量と有意に負の相関性を有する結果が得られた. すなわち, 低骨量者群においては, 第 1 尿中骨吸収マーカーの Osm/Kg 補正值が最もよく骨密度を反映しており, その逆相関性の強さは CTx, 次いで Ca, D-Pyr の順であった.

3. 骨量群別にみた早朝第 1 尿中カルシウム平均値の比較

上記の対象に, 更に症例数を増して, 骨量の異なる 3 群の尿中カルシウム値を比較した.

対象は骨量値のみに基づいて無作為に抽出した女性患者で, 骨量健常者と骨量低下者 (osteopenia), 骨粗鬆症患者 (osteoporosis) である. これら 3 群間では年齢と体重の平均値に有意差がみられた. 採尿は骨量測定後 1 カ月以内に実施した. その結果, 何れの尿中カルシウム指標も骨粗鬆症群が最高値を示し, 骨量健常者群が最低値となった (Table 3). また, 骨量健常者群と骨粗鬆症群において, 何れの尿中カルシウム指標の平均値も後者が高値となり, 両群間の値に有意差を認めた. 加えて, Ca/Osm/Kg では骨量低下群と骨粗鬆症群間にも, 後者

Table 3 While no significant difference of mean urine Ca values were found between A and B groups, urine Ca values in C regardless correction method were significantly higher than those of A. Mean value of Ca/Osm/Kg in C was significantly higher than those of B

Subjects	A Normal BMD (n = 51)	B Osteopenia (n = 16)	C Osteoporosis (n = 35)
	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
BMD (g/cm ²)	0.998 \pm 0.019	0.771 \pm 0.008	0.584 \pm 0.017
T-Score	- 0.34 \pm 0.13	- 1.983 \pm 0.068	- 3.35 \pm 0.13
age (yrs)	56.2 \pm 1.5	63.8 \pm 2.5	71.3 \pm 1.7
body weight (Kg)	54.3 \pm 0.9	51.1 \pm 1.0	45.0 \pm 1.22
〈Sleep urine Ca〉			
Ca/Osm (mmol/l)	41.5 \pm 1.94	5.13 \pm 0.67	6.24 \pm 0.54
Ca/Osm/Kg (μ mol/l/Kg)	77.6 \pm 5.3	100.9 \pm 12.9	143.9 \pm 12.3
Ca/Cr (-)	0.198 \pm 0.015	0.251 \pm 0.036	0.281 \pm 0.028
Ca/Cr/Kg (-)	0.0037 \pm 0.0003	0.0050 \pm 0.0007	0.0064 \pm 0.0007
p value (Circled values are significant. p < 0.05)			
	A-B	A-C	B-C
Ca/Osm	0.1845	0.0003	0.1555
Ca/Osm/Kg	0.1383	< 0.0001	0.0103
Ca/Cr	0.1717	0.0062	0.4682
Ca/Cr/Kg	0.1195	< 0.0001	0.1028

Table 4 Ca/Osm/Kg showed a significant negative correlation to bone values in group C

Bone values	A Normal BMD (n = 51)		B Osteopenia (n = 16)		C Osteoporosis (n = 35)	
	L2-4 BMD	T-Score	L2-4 BMD	T-Score	L2-4 BMD	T-Score
urine calcium						
Ca/Osm	0.091 (NS)	0.096 (NS)	0.003 (NS)	0.017 (NS)	- 0.284 (p = 0.0981)	- 0.302 (p = 0.0783)
Ca/Osm/Kg	- 0.017 (NS)	- 0.017 (NS)	- 0.063 (NS)	- 0.021 (NS)	- 0.478 (p = 0.0032)	- 0.501 (p = 0.0019)
Ca/Cr	0.044 (NS)	0.039 (NS)	0.132 (NS)	0.171 (NS)	- 0.150 (NS)	- 0.150 (NS)
Ca/Cr/Kg	- 0.039 (NS)	- 0.048 (NS)	0.075 (NS)	0.137 (NS)	- 0.323 (p = 0.0583)	- 0.325 (p = 0.0562)

Table 5 Ca concentration in sleep urine corrected by osmolality for urine volume and further correction by body weight were found significant negative correlation to % change of BMD, suggesting the usefulness of presented correction method as a indicator of low BMD in screening

Correlation analysis (p value, circled values are significant. p < 0.05)								
			r		p			
L2-4 BMD/Yr	VS	Ca/Osm	- 0.427		0.0419			
L2-4 BMD/Yr	VS	Ca/Osm/Kg	- 0.450		0.0313			
L2-4 BMD/Yr	VS	Ca/Cr	- 0.400		0.0584			
L2-4 BMD/Yr	VS	Ca/Cr/Kg	- 0.420		0.0462			
Subject	age (yrs)	body weight (Kg)	L2-4 BMD (g/cm ²)	L2-4 BMD/Yr (% change)	Ca/Osm (mmol/l)	Ca/Osm/Kg (μ mol/l/Kg)	Ca/Cr (-)	Ca/Cr/Kg (-)
mean	58.5	49.3	0.800	- 3.40	4.60	98	0.20	0.0048
SE	1.9	1.3	0.035	0.85	0.59	13	0.03	0.0010
minimum	51	31	0.409	- 20.10	0.50	8	0.02	0.0003
maximum	79	60	1.054	4.44	12.23	245	0.63	0.0129

が高値の有意な平均値間の差がみられた。

4. 骨量群別にみた早朝第1尿中カルシウム値と骨量の相関関係

上記対象例の骨量の異なるグループ毎に、骨量と尿中カルシウム指標との関係をみた。その結果、骨量健常群と骨量低下群においては、何れの尿中カルシウム指標にも骨量との有意な関連性はみられなかった。しかし一方、骨粗鬆症群では、Ca/Osm/Kg 値と骨量との間に有意な逆相関関係が認められた (Table 4)。

5. 骨量変化率と早朝第1尿中カルシウム値の相関関係

本研究対象の内、過去1年前後に骨量測定が実施されていた患者23名の成績に基づき骨量変化率 (%Change/yr) を求め、各々の尿中カルシウム指標との関連性をみた。その結果、Ca/Cr を除くいずれの尿中カルシウム指標にも骨量変化率との間に有意な逆相関関係が認められ、その逆相関性の強さは Ca/Osm/Kg、次いで Ca/Osm、Ca/Cr/Kg、Ca/Cr の順であった (Table 5)。

考 察

現在、骨粗鬆症とその合併症としての骨折や脊椎変形などの運動障害が、老年医学のみならず社会医学や医療経済上、極めて重要な問題となっている。骨粗鬆症は社会の高齢化に伴う生活習慣病のひとつとも考えられ、また患者予備軍も多いと推定されるため、骨粗鬆症健診の果たす役割が重要な意味を持つ。

骨粗鬆症の診断や治療効果の判定、経過観察には骨塩量の測定が繁用されているが、骨塩量は測定された時点の静的指標、又は現在から過去に遡る骨代謝動態の手掛かりには成り得ても、将来予測は困難といえる。骨粗鬆症の健診では、将来的な骨動態の把握が有用な判断材料になり得る為、骨代謝マーカーの活用が望ましいと考えられるが、測定に関する経費上の壁に阻まれ、利用は制限されている。骨代謝の最も古典的、基本的な指標はカルシウムであるという原点に立ち戻り、我々は体内カルシウムの収支バランスモニタリング指標である尿中カルシウムに注目し、従来の Cr 補正法に代わる Osm 補正法を既に報告した²⁾。今回、骨粗鬆症健診における骨代謝マーカーとしての尿中カルシウムの臨床的有用性について改めて検討した。

現在、尿中骨代謝マーカー測定のための採尿のタイミングについて一定の見解は得られておらず、通常早朝第1尿¹⁾²⁾や第2尿³⁾、午後7時～午前7時尿⁴⁾など、さまざまな部分尿が用いられている。またその尿量補正法は Cr 補正法に限られており、十分な検討はなされていない。

これら採尿時期と尿量補正法は骨代謝マーカーの診断感度に影響する誤差要因になるため、適切な標準化が必要と我々は考えた。

Table 1 中、早朝第2尿より第1尿中骨吸収マーカー平均値は高値となる傾向が伺えたが、Cr 補正の一部で逆転例が認められた。この原因は尿量補正指標の質的な違いにあると考えられる。Cr 補正は Cr 排泄に異常のないことが前提であるが、加齢に伴う減少傾向は周知であり、また健常人でも尿量の増加による Cr 濃度の著しい低下をみる時、却って誤差を増幅する結果を来す。つまり、Cr クリアランスをみる際の至適尿量は 1~2ml/分と考えられているように、極端な多尿 (Cr が 50mg/dl 以下) または乏尿 (Cr が 150mg/dl 以上) 時には Cr 補正の信頼性は低下する⁵⁾。更に、Cr の腎での再吸収は僅かであると考えられるが、カルシウムのように再吸収を受けるものや、CTx や Pyr、D-Pyr のように尿細管などでの動態が不明な場合の尿量補正は容易ではない。一方、Osm はその構成成分が恒常的に排泄される多くの体内成分であるため、Cr の単独指標より尿量の変化に柔軟に対応し、いわゆる尿の濃さを的確に反映すると考えられる。第1尿と第2尿の違いは、先ずその濃縮状態にあると考えられる。即ち、夜間睡眠中の第1尿は充分濃縮されているが、第2尿は起床後の飲水により希釈尿となる可能性が高い⁶⁾。次いで、食事の影響も無視し得ない。第1尿では、就寝前の排尿により夕食の影響は小さくなるが、逆に朝食後の第2尿では、食事の影響は避けられない。また、骨代謝は夜間睡眠中に活発となり、加えて安静により骨への物理的刺激が低下し骨吸収が亢進する為、骨吸収マーカーの尿中排泄は夜間睡眠中に増加し、昼間は低値を示すといわれている。従って、Table 1 の Osm 補正された骨吸収マーカー値全てにおいて、有意差はみられないものの第2尿より第1尿中濃度が高値を示したことは妥当であり、第1尿が骨吸収動態の頂値を最も鋭敏に把握しうるサンプルであると考えられた。さて、尿中カルシウム濃度のみについてみれば、採尿時期や尿量補正法に関りなく、骨量健常者群より低骨量者群の測定値の方がいずれも有意に高い傾向が認められている。この成績は、尿中カルシウム濃度や尿中カルシウム総排泄量が低骨量者を尿検査により選別しうる可能性を示唆するものと考えられた。

尿中に排泄される体内成分の定量的な評価には、24hr 蓄尿により一日の総排泄量を把握するのが絶対的、合目的的である。しかし、24hr 尿を得るためには被験者にさまざまな制約を必要とするため、その代用としてのスポット尿中濃度と 24hr 尿中総排泄量との関係を観た。

さてここで、骨吸収により体内から消失するカルシウム量は身体を構成する全ての骨の合算重量に比例すると推測される。つまり、骨重量が大である程骨吸収に伴う骨吸収マーカー排泄総量は増加すると考えられる。このため、骨吸収の大きさを尿中に排泄されるカルシウム総量から推定する際には、尿中総カルシウム排泄量を骨重量で補正する必要があると考えられる。しかし実際には患者個々の正確な骨重量を知り得ないため、極端な肥満ややせの例を除き、骨重量に比例する体重を便宜的に補正指標に用いることが妥当と考えられたため、24hr 尿中排泄量を体重で除して算出した。その結果、骨吸収マーカーの24hr 尿中総排泄量とスポット尿中濃度に有意な関連性が認められたことは、食事の影響の少ない空腹時のスポット尿中濃度は尿量補正法に関わりなく骨吸収マーカー排泄総量、延いては骨吸収を反映する可能性が示唆されると考えられた。

次に我々は、スポット尿中に含まれる骨吸収マーカーに対する骨の総重量の影響を補正するために24hr 尿中総排泄量を骨重量（体重）で除したと同様に、尿中濃度を体重当たりに換算する方法を試行した。その結果、Table 2の低骨量者群第1尿では、体重補正しない場合に較べて、体重補正した骨吸収マーカー Osm 補正值と骨量間に有意な逆相関関係が認められた。このように、骨吸収マーカー値の Osm 補正值を更に体重補正したものは、一定骨重量における骨組織の消失量を反映し、体格差による骨吸収総量への影響が是正された指標と考えられた。また Table 2 中、有意差の認められた相関係数相互の比較検定は行っていないが、第1尿中のカルシウム値は CTx より劣るものの、D-Pyr よりよく骨量と関連することが示唆された。第1尿中 Ca/Osm/Kg 平均値は健常者群に比べ、骨量の低い群ほど増加し、健常群と骨粗鬆症群、および骨量低下群と骨粗鬆症群間に有意な差が認められ (Table 3)、また骨粗鬆症群において Ca/Osm/Kg は骨量と有意な逆相関性を示した (Table 4)。さて、骨量の異なる3群間 (Table 3, 4) では各々の年齢と体重の平均値にも有意差がみられるため、尿中カルシウム値に対するこれらの影響について述べておく必要がある。加齢により腎機能の低下や筋肉量の減少に伴い、見掛け上、尿中カルシウムは高値を来す可能性がある。しかし、著者らの成績²⁾において、Osm は Cr より加齢の影響が少ないことや加齢による Osm, Cr の低下率よりカルシウムの増加率が大きいことより、高齢者にみられる尿中カルシウム排泄量の増加は尿量補正指標の変化よりも、エストロゲン分泌低下による尿細管でのカルシウムの再吸収低下、または骨吸収亢進に基づくものと考

えられる。但し、本研究では骨量の異なる3群間の年齢のマッチングは成し得ていない。従って、厳密な意味で尿中カルシウム増加と骨量減少の直接的な関連性は明らかでないため、年齢を一致させた骨量の高低群間の尿中カルシウム濃度の比較が、今後の課題といえる。

骨粗鬆症患者は体重が少ない、或いは低体重は独立した骨粗鬆症の危険因子のひとつに挙げられている。また尿中カルシウム値を体重で除した場合、低体重群の補正值が高くなるのは当然で、高カルシウム尿症と低体重は別個の骨粗鬆症の危険因子として扱う方が生物学的には理解し易いとも考えられる。しかし一方、本邦の女性では閉経後の約40年間で骨重量の約50%（カルシウム換算で約500g）が単純に一定の割合で失われると仮定すると、1年間で12.5g、一日当たり33mgのマイナスバランスに相当する。これはカルシウムの一般的な一日排泄総量100~300mgに対して約10~30%にあたり、一日尿量を1l とすると3.3mg/dl の濃度の増加にすぎない。経済的理由から、骨代謝マーカーが活用出来ない健診の場面で、骨吸収亢進に伴うこのようにわずかなカルシウム濃度の変化をとらえるために、さまざまな工夫が必要と考えられる。著者らが Ca/Osm の更なる補正因子に体重を用いたのは、体重が骨重量と比例し、骨重量当たりの24hr 尿中カルシウム量がスポット尿中カルシウム濃度に反映されると仮定した場合、Ca/Osm と1/体重という指標を合わせて用いる方法、すなわち尿中濃度を更に体重補正することにより、その補正值はより一層骨吸収状態の把握に有用となるものと考えたからである。早朝第1尿中カルシウム値、なかでも Ca/Osm/Kg は骨量変化率を有意に反映 (Table 5) するため、骨吸収の指標ことに骨量の指標として役立つと推察された。もしも Ca/Osm/Kg を健診に用いるならば、サンプリング条件を統一することにより、骨吸収亢進を検出する安価な手掛かりのひとつとして、重要な役割を果たすと考えられる。

文 献

- 1) Nordin BEC, Lond MD: Assessment of calcium excretion from the urine calcium/creatinine ratio. Lancet 1959; 19: 368—371.
- 2) 扇谷茂樹, 藤井芳夫, 藤田拓男: 尿中カルシウム排泄量の新しい評価法—浸透圧補正法—. 日老医誌 1997; 34: 409—414.
- 3) Nordin BEC, Horowitz M, Need A, Morris HA: Renal leak of calcium in post-menopausal osteoporosis. Clin Endocr 1994; 41: 41—45.
- 4) Cirillo M, Mellone M, Desanto NG: Can overnight urine replace 24 hour urine collection to measure urinary cal-

cium in epidemiologic studies. Miner Electrolyte Metab 1993; 19: 385—388.

- 5) 千原 久, 斎藤友幸, 吉本福次郎, 古旗敏文, 森田恵子, 中島信治: 老年期疾患に必要であろう諸検査について

(その3). けんさ 1992; 22: 30—49.

- 6) 扇谷茂樹, 中内健司, 関本美穂, 藤井芳夫, 藤田拓男: 腰椎骨密度と尿中骨吸収マーカーおよび尿量補正法との関連性について. Osteoporosis Jpn 1998; 6: 176—180.

Abstract

Can Sleep Urine Calcium Concentration Corrected by Osmolality as a Screening Test Identify Subjects with Risk to Develop Osteoporosis?

Shigeki Ohgitani¹⁾, Yoshio Fujii²⁾ and Takuo Fujita³⁾

The reliability of overnight (sleep) urine (SU) and 2nd morning urine (2MU) were compared with that of 24-hour urine (24 U) for the evaluation of bone resorption markers. A total of 50 women were subjected to the study and were divided into two groups according to their lumbar bone mineral density, namely 25 females with normal BMD (mean age 47) and 25 women with low BMD (mean age 78). Calcium (Ca), collagen degradation products crosslaps (CTx), pyridinoline (Pyr) and deoxypyridinoline (D-Pyr) were measured in 24 U, SU and 2MU and corrected for urine volume with creatinine (Cr) and osmolality (Osm). Among these four components, the corrected values tended to be higher in SU than 2MU, regardless of the method of correction and BMD level. Ca, CTx, Pyr and D-Pyr concentrations in spot urine were always significantly correlated with total excretion/body weight (Kg) regardless of the method of correction and BMD level. In low BMD subjects, Ca, CTx and D-Pyr concentrations corrected by Osm with further correction by body weight as an index of body size in the SU were significantly correlated with BMD. The SU may be a sensitive indicator of augmented nighttime bone resorption replacing 24 U especially on correction by Osm to eliminate the influence of sodium intake as an extraskeletal factor. In 51 women with normal BMD (A) with a mean age of 56, 16 with osteopenia (B) with a mean age of 64 and 35 with osteoporosis (C) with a mean age of 71, correlation coefficients were calculated between lumbar BMD and Ca/Osm, Ca/Osm/Kg, Ca/Cr and Ca/Cr/Kg in SU. Although no significant difference of mean urine Ca values were found between A and B groups, Ca values in C were significantly higher than that of A regardless of the correction method. The mean value of Ca/Osm/Kg in C was significantly higher than that of B. Ca/Osm/Kg showed a significant negative correlation with BMD in C. On examination of the correlation between % change of BMD in 23 women with a mean age of 59 and Ca concentration in SU corrected by urine volume and body weight, Ca/Osm was -0.427 ($p=0.0419$), Ca/Osm/Kg -0.450 ($p=0.0313$), Ca/Cr -0.400 ($p=0.058$) and Ca/Cr/Kg -0.420 ($p=0.0462$), suggesting the usefulness of Ca/Osm/Kg as an indicator of low BMD in screening.

Key words: Urine calcium, Sleep urine, Urine volume, Correction by osmolality, Osteoporosis screening (Jpn J Geriat 2001; 38: 798—804)

1) Division of Laboratory and Research, National Sanatorium Hyogo Chuo Hospital

2) Calcium Research Institute

3) Calcium Research Institute and Katsuragi Hospital