

骨代謝マーカの ROC 解析

荒尾 信一¹ 天野 貴司¹ 北山 彰¹
 山下 一也¹ 友光 達志²

¹川崎医療短期大学 放射線技術科

²川崎医科大学附属病院 中央放射線部

(平成9年9月17日受理)

Evaluation of Bone Metabolic Marker by ROC Analysis

Shinichi ARAO¹, Takashi AMANO¹, Akira KITAYAMA¹,
 Kazuya YAMASHITA¹ and Tatsushi TOMOMITSU²

¹Department of Radiological Technology,
 Kawasaki College of Allied Health Professions

²Department of Radiology,
 Kawasaki Medical School Hospital
 (Accepted on Sep. 17, 1997)

Key words : 骨代謝マーカ, 連続確信度法, ROC 解析, 骨塩量減少の予測, 感度, 特異度,
 コンビネーションアッセイ

概 要

超音波骨塩定量装置で測定された Stiffness 値を指標とした骨塩量の将来の増減を同時に測定した骨代謝マーカの値の変化によって予測することの可能性について評価を行なった。従来、これらの評価には統計的解析法が多く用いられているが、今回、われわれは物理量に対しても適用可能な ROC 解析 (連続確信度法) を適用した。その結果、骨塩量の将来の増減に対して各マーカは60%の感度の設定に対して約65%の特異度しか示さず、単独のマーカを使用しただけではあまり高い精度での予測は期待できないという結果となった。しかし、骨形成・吸収マーカの組み合わせによって感度、特異度が向上することが確認でき、骨塩量減少の予測の可能性が示唆された。

1. はじめに

骨粗鬆症に代表される代謝性骨疾患の病態の把握には、ある時点での骨塩量と同時に骨量の減少率を評価することが重要である。つまり骨塩量を測定するだけでは「過去」に生じた骨代謝状態を評価したことにしかならず、現在および将来的な骨代謝状態の把握や骨塩量の変化の予測をするためには同時に骨代謝マーカの測定を併せて行なうことが有用であるとされている¹⁾。

骨代謝マーカの骨塩量減少の予測には、これ

まで純粹に統計学的手法で解析・分析されていた²⁻⁵⁾。本報告では、連続確信度法 (continuously-distributed scale method) による ROC (receiver operating characteristic) 解析⁶⁾を適用している。ROC 解析は従来、画像の微小な信号に対する検出能を主観的、心理的に評価する方法であるが、連続確信度法による ROC 解析は物理データを直接利用できる利点がある。しかし現在のところ物理量を対象とした報告^{7,8)}は少なく、骨代謝マーカの踵骨の骨塩量減少の予測の評価法としての適用はない。

本研究の目的は、骨代謝マーカによる骨塩量減少の予測の可能性について、超音波骨塩定量装置によって得られた骨塩量と同時に測定された3種類の骨代謝マーカ値のデータを用いて上述の方法によって評価、検討することである。また、複数の骨代謝マーカを組み合わせた評価（コンビネーションアッセイ）⁹⁻¹²⁾も行ない、予測の精度向上を試みたので併せて報告する。

2. ROC 解析 (連続確信度法) について^{6,13)}

ROC 解析法は、人の視覚によって画像の属性を主観的、心理的に評価するもっとも優れた方法である。一般に5段階評定によってカテゴリー分類する評定確信度法が広く利用されているが、この方法では実際にカテゴリー分類を行なうときに観察者に要求される観察経験やそれに伴う学習を厳密に規制しなければならない点や、カテゴリー分類が適当でなかったために評価不可能なデータを生じるなどの問題があった。これを解決するために、カテゴリー分類をしないで連続的に分布した実験データを用いて ROC 解析を行なう方法として提案されたのが連続確信度法である。

一般に ROC 解析は、雑音中に存在する微小な信号に対する人の検出能を検定するものである。連続確信度法は、連続的に得られる出力信号データのなかに隠れた微小な信号の変化を検出して ROC 解析するものである。この方法では扱うデータが正規分布であれば、データの値の大小だけが問題となり、その値の広がりや範囲は問わないという特徴を持っている。また、得られる結果には真陽性率（信号を正しく信号として判断する確率）とともに偽陽性率（間違っただけで信号があると判断する確率）が含まれているので、それぞれのデータ値に対する感度・特異度が同時に求められるという利点があり、複数のデータ群の組み合わせによる評価も比較的容易に行なうことが可能である。これらの観点からわれわれは、連続確信度法による ROC 解析を骨代謝マーカによる骨塩量減少の予測の評価に適用した。

3. 対象および使用データ

解析を行なったデータは、倉敷市寄島町にお

いて1993年6月および1995年1月に実施した骨粗鬆症集団検診を受診した健常女性57例の骨塩量および骨代謝マーカ値を使用した。対象者の年齢層は50～65歳で平均年齢は57.3±5.6歳であった。骨塩量はその指標として超音波骨塩定量装置 Achilles (Lunar 社製) から得られた踵骨の Stiffness 値 (Lunar Stiffness index) を用いた。Stiffness 値は超音波骨塩定量法独自の指標であり、装置で測定された超音波伝播速度 (Speed of sound, SOS) と超音波伝播減弱係数 (Broadband ultrasound attenuation, BUA) とアメリカの健常者の SOS, BUA データに対する「% of age-matched control」値から求められる。Achilles ではこの Stiffness 値を「強度」と意味づけてはいるが、これは純粋に数学的な指標であり「骨強度」の指標ではないとされている。しかし、近年、骨量と骨質を反映している骨強度の指標であるという報告^{14,15)}もあるので、われわれの解析では、これを骨塩量の指標とした。

骨塩量 (Stiffness 値) の測定と同時に骨代謝マーカとして血中アルカリフォスターゼ (血中 ALP)、尿中ピリジノリン (尿中 Pyr)、尿中デオキシピリジノリン (尿中 D-Pyr) の3種類を測定している。骨代謝マーカは骨形成マーカと骨吸収マーカに大別されるが、今回測定したマーカのうち血中 ALP は骨形成マーカ、尿中 Pyr と尿中 D-Pyr は骨吸収マーカである。

4. 方 法

今回の解析の手順を Fig. 1 に示す。対象者の1回目、2回目 (1年6ヵ月後) の Stiffness 値の年間骨量減少率を基にして骨塩量減少群と骨塩量不変群に分類し、骨塩量減少群を ROC 解析における信号、骨塩量不変群を雑音として処理した。2群の分類の基準は、測定装置の誤差 ($\pm 1\%$) を考慮し、 $\pm 1\% \times 1.96 = \text{約} 2\%$ の間に骨塩量不変群の95%が含まれると考えて年間骨塩量減少率が2%以上の群、すなわち初回検診時の骨塩量が1年後において98%以下になったものを「骨塩量減少群：信号」(31例) とし、年間骨塩量減少率が2%以下の群、すなわち1年後において初回の検診時の骨塩量の98%以上を維持したものを「骨塩量不変群：雑音」(26例)

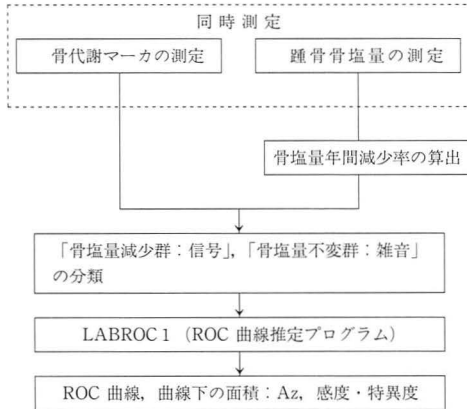


Fig. 1 ROC 解析の手順

とした。各群の骨代謝マーカ値をデータとして連続確信度法による ROC 解析を行なった。ROC 解析には Metz の ROC 解析プログラム LABROC 1¹⁶⁾を使用した。

また、骨粗鬆症は骨形成と骨吸収の動的平衡状態が崩れ、骨塩量の減少および骨微細構造の変化により引き起こされるものであるため、骨形成マーカ(血中 ALP)のデータと最も骨塩量減少の予測の精度が高いと考えられた骨吸収マーカのデータとを用いてコンビネーションアッセイを行い骨塩量減少の予測の精度を向上させることを試みた。

5. 結果および考察

5-1 各骨代謝マーカによる骨塩量減少の予測の ROC 解析

各骨代謝マーカ値による骨塩量減少の予測の ROC 曲線と曲線下面積 Az および ROC 解析から得られた骨塩量減少の予測の感度、特異度を Fig. 2, Table 1 に示した。ROC 解析では、信号の検出率(骨塩量減少の検出率)は ROC 曲線下の面積(Az)で評価することが可能であり、検出率が高くなるほど Az は大きくなる。Fig. 2 において各骨代謝マーカによる ROC 曲線はほぼ似たような形状を示したが、ROC 曲線下の面積 Az で比較すると尿中 D-Pyr が最も高値となり骨量減少の予測の精度が高いと考えられる。

また、感度、特異度は LABROC 1 にて算出さ

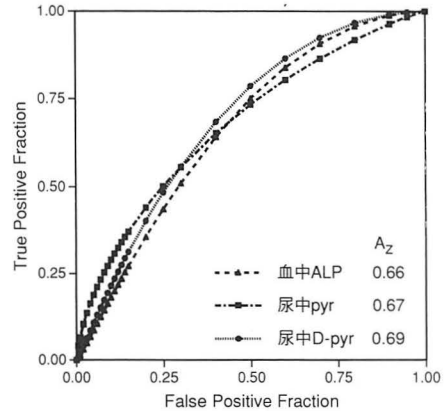


Fig. 2 各骨代謝マーカの骨塩量減少の予測に対する ROC 曲線および ROC 曲線下の面積 Az (骨塩量減少群を年間減少率 2%以上とした場合)

感度 (%)	特異度 (%)		
	血中 ALP	尿中 pyr	尿中 D-pyr
80	44	41	48
70	55	54	56
60	64	66	67

Table 1 各骨代謝マーカの骨塩量減少の予測に対する感度・特異度(骨塩量減少群を年間減少率 2%以上とした場合)

れた各マーカ値における真陽性率(TPF)、偽陽性率(FPF)を用いて以下の式により求める。

$$\text{感度}(\%) = \text{真陽性率}(\text{TPF}) \times 100$$

$$\text{特異度}(\%) = (1 - \text{偽陽性率}(\text{FPF})) \times 100$$

ここで感度とは「骨塩量減少者をマーカ値によって正しく異常であると判断できる能力」、特異度とは「骨塩量不変者をマーカ値によって正しく正常であると判断できる能力」を示している。Table 1 において骨形成マーカである血中 ALP では感度を 80% と設定すると、特異度は 44%、感度を 70% に設定したとしても 55% の特異度しか得られず、骨塩量減少の予測に対する精度は低いということがいえる。これは今回使用した血中 ALP は骨に由来した ALP だけではなく肝、腎、腸管由来の ALP も含んだ総合値であるためであると考えられる。しかし、最近では骨型 ALP だけを特異的に測定する方法が開発されており、それを用いれば、予測精度の向上が期待できる。一方、骨吸収マーカでは尿中 D-

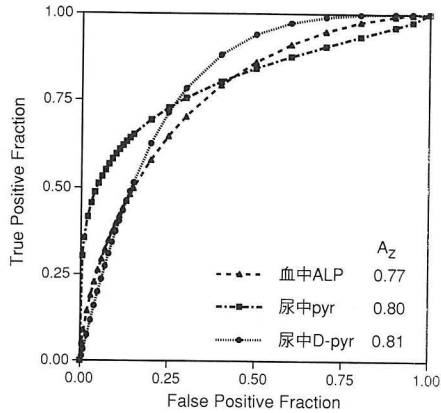


Fig. 3 各骨代謝マーカーの骨塩量減少の予測に対する ROC 曲線および ROC 曲線下の面積 Az (骨塩量減少群を年間減少率 5%以上とした場合)

pyr が血中 ALP よりもわずかに特異度が上昇しているが、両骨吸収マーカーとも血中 ALP と同様に十分な予測精度は得られていない。それぞれのマーカーの精度が低い共通の原因としては、骨形成・吸収マーカーともに全身の総和としての骨代謝状態を表すため、踵骨の骨塩量の変化のように局所的な変化をとらえる感度が低いということが考えられる。また、Fig. 3 は骨塩量不変群 (年間骨塩量減少率が 2%以下の群) に対して骨塩量減少群を年間減少率 5%以上 (13

例) として ROC 解析して求めた ROC 曲線および曲線下の面積 Az を示している。いずれの骨代謝マーカーも Fig. 2 に比べ、曲線下の面積 Az は大きくなり検出能は向上している。このことは骨塩量減少が少ない対象者のマーカー値では骨塩量減少を反映した値を示していないということの意味している。つまり、今回用いた骨代謝マーカーはわずかな骨塩量減少に対する検出能が低く、骨に対する特異性が低いと考えられる。解析の結果、現状では各骨代謝マーカーとも実用的な骨塩量の減少の予測において感度 60% に対して特異度は約 65% 程度であり、今後、より一層の骨代謝マーカーの特性の改善が必要であると思われる。

5-2 骨代謝マーカーのコンビネーションアッセイ

Fig. 4 に骨形成マーカー血中 ALP と骨吸収マーカーのうち検出率の高い尿中 D-Pyr とのコンビネーションアッセイによる ROC 曲線および ROC 曲線下の面積 Az, Table 2 に骨塩量減少の予測の感度, 特異度を示した。その結果 ROC 曲線下の面積 Az はわずかに上昇した。また感度, 特異度は感度を 80% に設定すると特異度は 52% となり, 尿中 D-Pyr 単独で解析した場合に比べてわずかに予測精度の向上を示した。Fig. 5 に 5-1 の場合と同様に骨塩量減少群を年間減少率 5%以上として血中 ALP と尿中 D-Pyr のコ

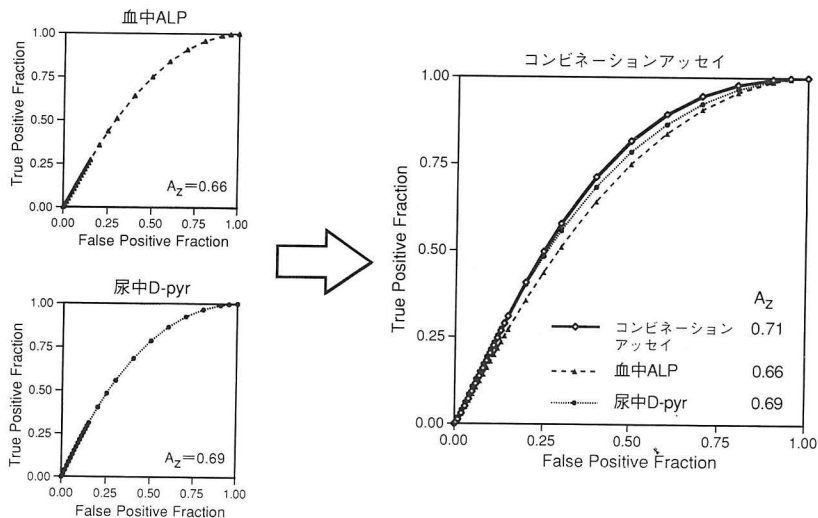


Fig. 4 骨代謝マーカー (血中 ALP) と骨吸収マーカー (尿中 D-pyr) によるコンビネーションアッセイの骨塩量減少の予測に対する ROC 曲線および ROC 曲線下の面積 Az (骨塩量減少群を年間減少率 2%以上とした場合)

感度 (%)	特異度 (%)	
	尿中 D-pyr	コンビネーションアッセイ
80	48	52
70	56	61
60	67	69

Table 2 コンビネーションアッセイによる骨塩量減少の予測に対する感度・特異度 (骨塩量減少群を年間減少率 2%以上とした場合)

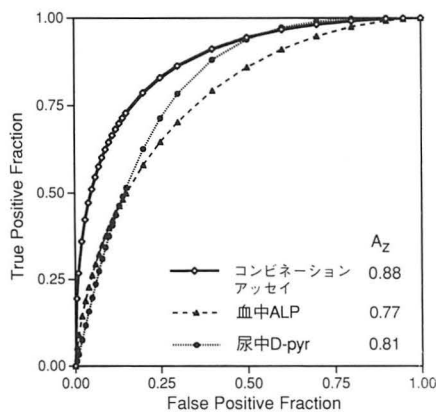


Fig. 5 骨代謝マーカ (血中 ALP) と骨吸収マーカ (尿中 D-pyr) によるコンビネーションアッセイの骨塩量減少の予測に対する ROC 曲線および ROC 曲線下の面積 A_z (骨塩量減少群を年間減少率 5%以上とした場合)

ンビネーションアッセイを実施した結果を示す。Fig. 4 の結果と比べてコンビネーションアッセイにより検出能の明らかな向上がみられた。このことは、今回の解析において各骨代謝マーカの骨に対する特異性が低いため、顕著な改善はみられないが、骨代謝マーカを単独で評価するのではなく数種類を組み合わせることで骨塩量減少の予測の精度を向上させる可能性があることが確認できた。

6. ま と め

- (1) 今回使用した骨代謝マーカと骨量減少率との間には感度60%に対して特異度は約65%程度であり、精度の高い骨塩量減少の予測は困難であった。
- (2) 骨形成マーカである血中 ALP と骨吸収マーカである尿中 D-Pyr のコンビネーションア

ッセイを実施することによって ROC 曲線下の面積のわずかな上昇が認められ、複数のマーカの組み合わせにより骨塩量減少の予測の精度が向上の可能性が示唆された。

- (3) より正確な評価のためには長期継続的な解析が必要であると思われる。また、今後、骨塩量減少に対して特異的に反応する骨代謝マーカの開発が骨塩量減少の予測の精度向上のために必要であると考えられた。

本研究の一部は、日本放射線技術学会中国・四国部会第37回学術大会 (1996. 9. 22: 岡山) で発表した。

文 献

- 1) 福永仁夫, 中村利孝, 松本俊夫: 骨代謝マーカ, 東京, メディカルレビュー社, 1995.
- 2) Fledelius, C., Riis, B. J., Overgaard, K., et al: The diagnostic validity of urinary free pyridinolines to identify women at risk of osteoporosis, *Calcif. Tissue Int.*, 54, 381-384, 1994.
- 3) Gertz, B. J., Shao, P., Hanson, D. A., et al: Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine, *J. Bone Miner. Res.*, 9, 135-142, 1994.
- 4) 荻野 浩, 片桐浩史, 山本敦史, 他: 閉経前後の健常女性の長期骨量推移 - 8年間の橈骨骨量値の観察, *日整会誌*, 67, S1546, 1994.
- 5) 三浦裕晃, 山本逸雄, 游逸 明, 他: 骨代謝マーカと骨量減少予測, *Osteoporosis Japan*, 3, 342-344, 1995.
- 6) Metz, C. E., Shen, J. H., Herman, B. A., : New Methods for Estimating a Binormal ROC Curve from Continuously-Distributed Test Results, Presented at the 1990 Annual Meeting of the American Statistical Association: Anaheim, CA, August, 7, 1990.
- 7) 白石順二, 上田容子, 宇都宮あかね, 花岡信子, 辰巳大作, 津田和良: ROC 解析を応用した CT 装置の密度分解能の測定, *日放技学誌*, 53(4), 431-436, 1997.
- 8) 荒尾信一, 天野貴司, 北山 彰, 板谷道信, 山下一也, 古城 剛, 浮田智子: ROC 解析による MR 画像の信号検出能の評価, *医用画像情報学誌*, 14(3), 128-138, 1997.
- 9) Riis B. J.: Premenopausal bone loss: Fact or artifact?, *Osteoporosis Int. (suppl. 1)*,

- S 35—37, 1994.
- 10) Christiansen, C., Riis, B. J., Rødbro P.: Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women, *Lancet* *i*, 1105—1108, 1987.
 - 11) Christiansen, C., Riis B.J., Rødbro P.: Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis, *Osteoporosis Int.*, *1*, 35—40, 1990.
 - 12) Uebelhart, D., Schlemmer, A., Johansen, J. S.: Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *72*, 367—373, 1991.
 - 13) 日本放射線技術学会専門委員会編：ROC 解析の基礎と応用，京都，日本放射線技術学会，35—54，1994.
 - 14) Ashman, R. B., et al: Elastic properties of cancellous bone: Measurement by an ultrasonic technique, *J. Biomechanics*, *10*, 979—986, 1987.
 - 15) Hans, D., et al: Ultrasound measurements on the os calcis reflect more the microarchitecture of bone than the bone mass, *J. Bone Miner Res.*, *8*, S157, 1993.
 - 16) Metz's ROC Software Users Group (日本放射線技術学会画像部会) より頒布.