

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19286

研究課題名(和文)新規海綿骨構造指標と有限要素法を活用した2型糖尿病の構造的骨質低下機序の解明

研究課題名(英文) Investigation of mechanisms of structural bone degeneration using new structural index for trabecular bone and finite element method in patients with type 2 diabetes

研究代表者

清原 信昭 (KIYOHARA, Nobuaki)

島根大学・医学部・助教

研究者番号：50733656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病では骨密度が高くとも骨折リスクが高く、骨質低下により骨折リスクが増加している。骨の微細構造的は骨質を構成する要素だが、骨折リスクとの関連は解明されていない。臨床CT画像を活用し、2型糖尿病患者よりも骨強度が保たれている非糖尿病患者の材質特性を与えた有限要素法で骨強度計算を行った。本手法で得た椎体強度指標を椎体骨折の有無間で比較したところ、2型糖尿病患者において有意差を認めなかった。この結果は、構造劣化を代償する材質強度を与えて強度計算したことを意味しており、間接的に2型糖尿病患者の骨材質特性は、非糖尿病患者よりも脆弱であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Patients with type 2 diabetes (T2DM) have an increased risk of fracture despite of their higher bone mineral density compared with non-diabetic subjects, suggesting that bone fragility in T2DM is deteriorated by poor bone quality. A role of microarchitecture, one component of bone quality, on fracture risk in this population is unclear. Using images obtained from computed tomography for clinical use, bone strength of T2DM was calculated by the established procedure of finite element method giving known value on material property of postmenopausal women which is robuster than T2DM. Comparison of the computed bone strength index of diabetic patients with control subjects, significant difference was not observed. This result suggested that the calculation had been performed with excessive material property which may be capable to compensate deteriorated structural property, indirectly demonstrated that bone material property of T2DM was inferior to that of non-diabetic subjects.

研究分野：糖尿病

キーワード：有限要素法 2型糖尿病 椎体骨折 臨床CT画像

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病では骨密度が高くとも骨折リスクが高く、骨質低下により骨折リスクが増加する。骨の構造は骨質を構成する要素である。しかし骨質低下のある2型糖尿病患者において、椎体海綿骨構造のような構造的骨質劣化により、骨脆弱性がもたらされているかを明らかにした報告は存在しない。

近年、原発性骨粗鬆症患者に対し、臨床CT画像を用いて椎体の海綿骨の微細構造を反映した骨強度の検討が可能であることが報告された。またDXA法の骨密度測定画像を用いて、椎体骨微細構造の代表値を計算するソフトウェアも開発され、臨床応用されている。しかし、これらの微細構造指標と2型糖尿病患者の骨脆弱性の関連は検討された報告はない。

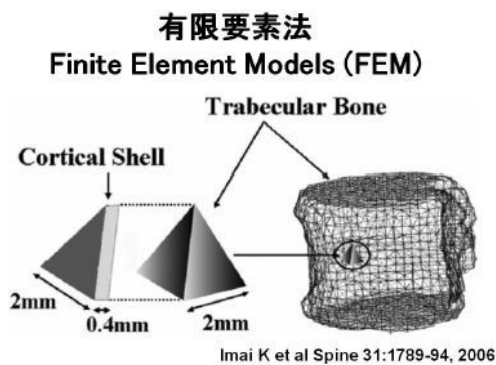
の病態を解明した報告は存在しない。臨床CT装置の画像を用いて有限要素法により骨微細構造を反映した強度指標を算出し、2型糖尿病患者の骨脆弱性において骨の形態学的骨質低下の寄与を明らかにすることを計画した。

2. 研究の目的

2型糖尿病患者の骨脆弱性において、計測可能な構造的骨質評価法と強度計算法を樹立し、骨の形態学的骨質低下の骨強度に対する病態を解明し、糖尿病に対する骨粗鬆症治療法の確立の基盤を整備する。

3. 研究の方法

(1)有限要素法による強度解析による検討
臨床CT画像を用いた原発性骨粗鬆症に対する有限要素法を用いた強度計算を実施した先行研究の研究手法を2型糖尿病に応用し、椎体骨微細構造と骨脆弱性の関連を明らかにする。



2型糖尿病患者男女約150名を対象に、臨床診療目的で撮影された腹部CT画像検査より第2腰椎に有限要素法を適用し椎体骨の骨強度を算出する。

続いて椎体骨折の有無でこれらの指標を比較し、交絡因子で調整したロジスティック回帰分析を行い、構造指標と骨脆弱性との関連を明らかにする。

多変量解析を用いてこれらの構造指標・強

度指標と骨代謝マーカー等の関連を検討し、これらの指標への影響因子を同定する。

(2)骨脆弱性に対する椎体骨微細構造指標の検討

(1)有限要素法による強度解析による検討で利用した臨床CT画像を用いて、構造指標の算出が可能なソフトウェアを用いて、三次元骨形態計測を行う。

骨密度測定画像を用いて、椎体骨微細構造の代表値を算出するソフトウェアにより海綿骨構造スコア(trabecular bone score: TBS)を算出する。

これらの指標を椎体骨折の有無間で比較し、骨強度に対する骨微細構造の影響を検討し、構造的骨質劣化の病態の有無を明らかにする。

4. 研究成果

(1)有限要素法による強度解析による検討

1) 原発性骨粗鬆症における既報に従い、糖尿病に対する材質特性値ではなく、原発性骨粗鬆症に対する材質特性値を与えて、臨床CT画像から椎体海綿骨の骨微細構造を反映した有限要素法による骨強度解析を行う方法を2型糖尿病患者146名(女性54名、男性92名)に適用した。

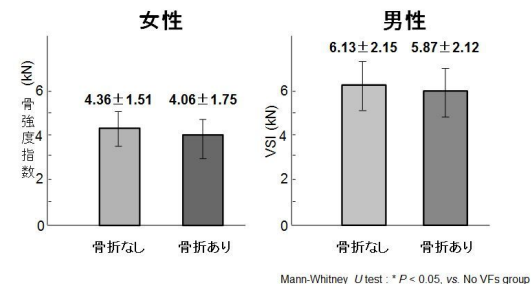
2) 腰椎骨密度および大腿骨頸部骨密度のZ値の平均値(SD)は各々正の値をとり、骨密度は既報どおり保たれていた[女性: 0.47 (1.02)、0.20 (1.07); 男性 0.68 (1.24)、0.50 (1.33)]。

3) 算出した骨強度指標は、原発性骨粗鬆症における既報より高値であった。

4) 算出した骨強度指標は男女とも、年齢と有意に負の相関があり、また骨密度と有意な正の相関を認めた。この関連は重回帰分析後においても保持された[女性: $r = -0.43, p < 0.001, r = 0.35, p < 0.003$; 男性 $r = -0.36, p < 0.001, r = 0.55, p < 0.001$]

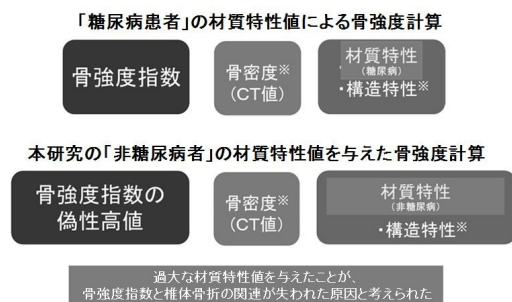
5) 算出した骨強度指標を、椎体骨折の有無で比較したが、多因子調整を行ったロジスティック回帰分析を行っても有意差を認めなかった。

2型糖尿病における椎体骨折の有無と椎体強度指数(VSI)の関係



- 6) 2型糖尿病の骨折リスクは原発性骨粗鬆症患者よりも高い事が知られているにもかかわらず、本研究の強度解析では、2型糖尿病患者の骨強度は頑強であることを示していた。2型糖尿病患者の骨材質特性値の報告がないことから、本研究では原発性骨粗鬆症に対する材質特性値、すなわち、より強度の高い材質特性値を与えて計算を行っている。椎体骨折の有無による骨強度指標に有意差を認めなかった理由として、骨微細構造の差異を超えた材質特性値を与え強度計算を行ったことが原因と考えられた。

閉経後女性と2型糖尿病間における
椎体強度指数と椎体骨折の関連結果の不一致
— 想定される機序 —



(2) 骨脆弱性に対する椎体骨微細構造指標の検討

- 1) 有限要素法による強度解析による検討を行った、2型糖尿病患者146名(女性54名、男性92名)で検討した。
- 2) 臨床CT画像より算出した骨微細構造指標は、DXA法の骨密度画像より算出したTBSと強い正相関を示した。
- 3) 2型糖尿病患者の海綿骨微細構造は、椎体骨折者で有意に骨梁数(Tb.N)が有意に少なく、骨梁間隙(Tb.Sp)が有意に広く、骨梁連結性が低下していた。

従って、2型糖尿病患者の骨脆弱性の亢進機序において、構造的骨質低下がに關与していることを明らかにした。

本研究により、2型糖尿病患者の骨脆弱性は、材質的ならびに構造的骨質劣化が關与していることを、臨床CTを活用した強度シミュレーションおよび微細構造解析で明らかにした。

臨床CTで得た新規海綿骨構造指標と有限要素法による強度解析は、骨密度で骨脆弱性の評価が困難な2型糖尿病の続発性骨粗鬆症において、構造的骨質低下を介する骨脆弱性を評価する、新規で有用な骨粗鬆症診断法となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

1. Kiyohara N, Yamamoto M, (他1名): Discordance between Prevalent Vertebral Fracture and Vertebral Strength Estimated by the Finite Element Method based on Quantitative Computed Tomography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PLoS One 10:e0144496, 2015, 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0144496

[学会発表](計13件)

1. 野津雅和、山内美香、石原慎一郎、田中小百合、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、杉本利嗣: 検査量1-131内用にて集積はないが再発巣が縮小した乳頭癌の1例. 第27回日本臨床内分泌代謝 Update、神戸、2017年11月25日
2. 山崎遥香、野津雅和、田中小百合、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、山内美香、杉本利嗣: 尿中Ca排泄高値を呈したリチウムによる薬剤性高Ca血症の1例. 第27回日本臨床内分泌代謝 Update、神戸、2017年11月25日
3. 大谷はづき、仲田典子、野津雅和、田中小百合、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、山内美香、杉本利嗣: 部分型中枢性尿崩症を合併した急性発症1型糖尿病の一例. 日本糖尿病学会中国四国地方会第55回総会、岡山市、2017年11月10日
4. 野津雅和、又賀建太郎、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、山内美香、杉本利嗣: 副腎骨髄脂肪腫の自然破裂が疑われた1例. 第18回日本内分泌学会中国支部学術集会、松江、2017年8月26日
5. 石原慎一郎、野津雅和、田中小百合、清原信昭、守田美和、山本昌弘、山内美香、鬼形和道、杉本利嗣: 甲状腺中毒症様の主訴で受診した全身型甲状腺ホルモン不応症の一例. 第18回日本内分泌学会中国支部学術集会、松江、2017年8月26日
6. 山崎遥香、野津雅和、田中小百合、清原信昭、守田美和、金沢一平、山本昌弘、山内美香、杉本利嗣: 著明な高Na血症、深部静脈血栓症、症候性てんかンをきたしたリチウムによる腎性尿崩症の一例. 第18回日本内分泌学会中国支部学術集会、松江、2017年8月26日
7. 野津雅和、守田美和、山崎遥香、又賀建太郎、小池抄代、清原信昭、金沢一平、山本昌弘、山内美香、杉本利嗣: 妊娠中期にInsulin量が著明に減少した膵島関

連抗体陽性 GDM 症例. 第 26 回日本臨床
内分泌代謝 Update、さいたま市、2016 年
11 月 18 日

8. 真鍋奈緒子, 野津雅和, 小池抄代, 田中
小百合, 清原信昭, 守田美和, 金沢一平,
山本昌弘, 山内美香, 杉本利嗣: CA19-9
著明高値を呈した亜急性甲状腺炎の一例.
第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、
2016 年 11 月 4 日
9. 清原信昭、山本昌弘、杉本利嗣: 有限要
素法(FEM)による 2 型糖尿病患者の骨強度
に対する検討. 第 113 回日本内科学会総会、
東京、2016 年 4 月 16 日
10. 又賀建太郎、守田美和、田中小百合、野
津雅和、清原信昭、金沢一平、山本昌弘、
山内美香、杉本利嗣: GLT2 阻害薬が有効
であった糖尿病合併 Prader-Willi 症候群
の一例. 日本糖尿病学会中国四国地方会
第 53 回総会、米子、2015 年 10 月 30 日
11. Yamamoto M, Kiyohara N, Nakata N,
Sugimoto T: Vertebral strength index
calculated by finite element method
using bone material properties of
non-diabetes subjects does not reflect
the bone fragility of the patients with
type 2 diabetes mellitus. American
Society for Bone and Mineral Research
2015 Annual Meeting. Oct. 10th, 2015,
Washington convention center, Seattle,
Washington, USA
12. 真鍋奈緒子、野津雅和、仲田典子、田中
小百合、清原信昭、金沢一平、山本昌弘、
山内美香、淵脇貴史、青井典明、川内秀之、
杉本利嗣: 好酸球増多を伴い急速に進行
した甲状腺未分化癌の一例. 第 16 回日本
内分泌学会中国支部学術集会、広島、2015
年 8 月 29 日
13. 山本昌弘、清原信昭、仲田典子、守田美
和、山口徹、杉本利嗣: 2 型糖尿病患者で
は椎体海綿骨構造の劣化による骨脆弱性
が存在する. 第 88 回日本内分泌学会、東京、
2015 年 4 月 24 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清原 信昭 (KIYOHARA, NOBUAKI)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 50733656

(2) 連携研究者

山本 昌弘 (YAMAMOTO, MASAHIRO)
島根大学・医学部・講師
研究者番号: 50346392