

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15624

研究課題名（和文）超高精細X線CT装置を用いた包括的骨脆弱性評価に関する研究

研究課題名（英文）Comprehensive bone fragility assessment of lumbar vertebra images using quarter-detector computed tomography

研究代表者

長谷川 浩章（Hasegawa, Hiroaki）

国際医療福祉大学・成田保健医療学部・講師

研究者番号：20420218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：超高精細CT装置を用いたX線CT画像は、従来の画像に対して高い空間分解能を有していることから、超高精細CTによる生体内における骨脆弱性評価が生体外マイクロCTによる結果に対して同等であるとの仮説を設けて、これを検証することを目的とした。基準となるマイクロCTから取得された腰椎海綿骨画像を用いて、3次元骨梁構造形態解析および有限要素解析による生体力学的特性解析を行った。超高精細CTによる測定値に補正を行うことで、超高精細CTを用いてもマイクロCTに対して相関性を有することを明らかにした。CT画像診断検査において、超高精細CTの使用が椎体骨折リスクを評価する上での妥当性を示唆する根拠が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高精度・非侵襲的な骨梁構造評価の可能性を明らかにすることによって、診療施設においては特殊なマイクロCT装置を必要とせず、CT画像診断検査の中でも骨密度と骨強度の両軸からの骨脆弱性評価が可能となり、包括的な骨折リスク診断の汎用性を向上させるための学術的根拠を示した。対象とした腰椎は力学的負荷が大きく、骨折時は生活の質に大きく影響する。研究の成果は、加齢における骨粗鬆症診断のみならず、ホルモン製剤やステロイド製剤に対する骨代謝・骨リモデリング不均衡の早期検出、整形外科領域における骨再生評価へ展開されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：X-ray quarter-detector computed tomography (QDCT) that can acquire images with higher spatial resolution than conventional multidetector-row CT (MDCT). In this study, we aimed to verify the validity of bone fragility evaluation using a QDCT scanner to diagnose osteoporosis. Three-dimensional trabecular structure analysis and finite element analysis of biomechanical properties were performed using lumbar cancellous bone images acquired by micro-CT. Using QDCT, results were obtained with the same accuracy as micro-CT, and high spatial resolution can be obtained using QDCT. This suggests that QDCT effectively assesses vertebral fracture risk assessment in the clinical CT practice.

研究分野：放射線科学

キーワード：超高精細CT マイクロCT 海綿骨 骨梁構造解析 有限要素解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

画像診断技術における X 線コンピュータ断層撮影装置の技術開発は、近年大きな進歩を遂げている。超高精細 CT 装置 (QDCT) は、従来のマルチスライス CT 装置に比べて高い空間分解能の画像を取得できる X 線 CT 装置である。スライス方向に対する分解能は、最小検出器幅が従来 5mm に対して 0.25mm を実現している。スライス面内の分解能に関しては、一般的に CT 画像では、512 マトリクスを用いるのに対し、超高精細 CT では 1024 または 2048 マトリクスによる画像再構成が実現されている。スライス方向の検出器幅の縮小、画像マトリクス数の増加によって、従来のマルチスライス CT 装置に比べると 2 倍の空間分解能となる。これらの技術は、寝台駆動の正確性の向上および X 線管焦点の小焦点化等の技術により、医療用 X 線 CT 装置として実用化された。超高精細 CT 装置は、高い空間分解能画像が得られることにより、末梢気管支、微小血管、骨梁微細構造の描出が可能となることが報告されている。

骨領域においては、X 線 CT によって高コントラスト画像が得られるため、形態学的解析に基づく骨脆弱性評価が行われている。骨梁形状は骨塩量と相関し、易骨折性に関する要素となる。定量的 CT (pQCT) は、DEXA 法による骨塩定量検査による得られる骨塩量 (骨密度) または骨成分解析とは異なり、海綿骨の骨梁形状を解析する。定量的 CT は非侵襲的な人体を対象とした装置であるが、実用化されているのは末梢骨専用である。

超高精細 CT 装置を用いた骨脆弱性評価は、乳がんおよび前立腺がんの画像診断への活用が期待される。乳がん内分泌療法においては、タモキシフェンおよび LHRH アゴニストによる性ホルモン低下療法が推奨される。タモキシフェン (抗エストロゲン薬) は閉経前患者に対して骨密度を低下させる。卵巣機能を抑制する LHRH アゴニストにおいても同様であり、化学療法によって人工閉経においても骨密度の低下が生じる。同様に、前立腺がんにおける内分泌療法として推奨されているアンドロゲン遮断療法においても、骨密度低下を生じる。乳がんおよび前立腺がん治療に伴う、続発性骨粗鬆症に対しては 1 年ごとの骨密度測定を行うべきとされている。したがって、性ホルモン低下療法中の患者は、定期的な治療効果判定のための CT 検査に加え、骨塩定量検査も必要となる。続発性骨粗鬆症に対する骨折リスク評価は、治療方針の決定だけでなく、患者の QOL に貢献することになる。経過観察中の全身 CT 検査において、骨脆弱性評価、即ち定量的 CT に相当する診断を行うことができれば、患者の身体的負担および被ばく線量を低減を図ることが可能となる。全身 CT 検査に骨強度に関する情報が付加されることで、整形外科的画像診断および医療被ばく低減の観点から有益となることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、骨粗鬆症の診断の中で、超高精細 CT 装置を用いた骨梁微細構造評価および有限要素解析による骨梁形態の生体力学的特性評価による妥当性を検証する。定量的 CT では、骨の巨視的な幾何学的性質を把握するために高い空間分解能を有した画像による解析が求められるため、マイクロ CT 装置を用いた動物実験用解析または標本骨解析が行われている。したがって、超高精細 CT 装置の臨床的な優位性を評価するには、マイクロ CT 装置との検証が必要となる。マイクロ CT 装置との関連性を評価し、一般的な CT 画像診断の中で汎用的かつ実用的な骨脆弱性評価の可能性について根拠を示すことが目的である。

3. 研究の方法

3 - 1. CT 撮影

被写体として生前の個人情報が含まれない、成人男性の第二腰椎の標本骨を使用した。標本腰椎の画像は、マイクロ CT 装置を用いて撮影された。使用した標本腰椎は、海綿骨の稠密性から中程度の骨粗鬆症を有している。東芝 IT コントロール社製マイクロ CT 装置 (TOSCANER-32250) を用いて、管電圧 90kV、管電流 25 μ A の撮影条件にて画像を取得した。画像取得時のボクセル寸法は 0.05mm とした。次に、超高精細 CT 画像を取得するためにマイクロ CT 画像から立体モデルを作製した。3D プリンタは 3D SYSTEMS 社製の ProJet MJP 3600 MAX を用いた。解像度は 757 \times 750 \times 1600 dots per inch、積層ピッチは 16 μ m の造形条件を用いた。造形方法は、紫外線硬化性アクリル樹脂によるインクジェット方式とした。立体モデルを使用して、医療用 X 線 CT 装置にて横断像を取得した。医療用 X 線 CT 装置では、東芝メディカルシステムズ社製の超高精細マルチスライス CT 装置 (Aquilion Precision) を用いた。腰椎の頭尾方向と横断面が一致するように撮影領域の中心となるように、寝台上に腰椎立体モデルを配置した。撮影条件は、管電圧 120kV、管電流 50mA、X 線管回転速度は 1 回転あたり 0.5 秒とした。X 線管焦点サイズ (IEC 60336:2005 に基づく) は、使用した超高精細 CT 装置の中で最も小さい 0.4mm \times 0.5mm とした。撮影時の検出器構成は、0.25mm \times 160 列、ヘリカルスキャンを用いた。撮影 X 線束に対する寝台移動距離を示すピッチファクタは 0.806 とした。画像再構成は、関数を FC13 (体部用) とし、スライス厚 0.25mm、スライス間隔 0.25mm、画像マトリクス数は 1024、再構成視野は 160mm とした。

3 - 2. 海綿骨形態計測

骨梁微細構造の骨形態計測パラメータの取得には、ラトックシステムエンジニアリング株式会社製 TRI/3D-BON-FCSCCL を用いた。CT 画像ではランダムな画像ノイズが生じているため、骨梁

微細構造評価の前に2階調に変換する階調処理を行った。二値化処理を行うことによって、画像ノイズを除去するとともに骨領域の抽出を行うことができる。二値化は、計測対象領域に対するヒストグラムを用いて、海綿骨と骨髄腔間の判別分析によって計算された閾値をした。二値化処理にて骨領域を抽出した後、計測対象となる関心領域 (VOI) を設定した。VOI は椎体の海綿骨領域を8分割する設定とした。椎体の冠状面に対して、頭側および尾側方向に2分割する領域を、終板直下まで設定した。椎体の横断面に対しては、前後方向 (腹背側方向) および左右方向に4分割する領域を設定した (図1)。各領域は直径16mm、高さ約12mmの円筒状のVOIとし、皮質骨は含めなかった。立体モデルと計測に用いたVOIを図1に示す。

3-3. 応力 (弾性強度) 計測

解析対象は骨梁微細構造評価と同様に海綿骨のみとして、海綿骨領域を3次元的に分割した小領域に対して解析を行った。荷重境界条件としては頭側から面荷重を作用させ、緻密骨20Gpa、海綿骨6Gpaとした。変位境界条件としては尾側の面拘束とした。各画像に対して材料物性としてヤング率およびポアソン比を設定し、破壊条件は最小剪断歪み10%とした。ヤング率は、CT値から得られた骨密度値からCarterらの式を用いることで算出した。海綿骨はコラーゲン・ハイドロキシアパタイトの混合物とみなしている。収束計算には共役勾配法を用いた。応力計測にはラトックシステムエンジニアリング株式会社製TRI/3D-FEM64-1を用いた。

4. 研究成果

海綿骨の形態計測パラメータを算出した結果を表1に示す。TV (tissue volume) はマイクロCTと同等であり、BV (bone volume)、BS (bone surface)、BV/TV (bone volume fraction) は超高精細CTが高値となった。連結性密度を表すConn.D (connectivity density) および総骨格線長は有意差を認めず、モダリティ間において骨梁の断裂の程度は同等であった。直接計測では、超高精細CTにおいてTb.Th (trabecular thickness) が広く計測された。Tb.N (trabecular number) およびTb.Sp (trabecular separation) ではマイクロCTと同等の計測値となった。超高精細CTにおけるフラクタル次元からは、マイクロCTに比べると3次元的複雑性が大きい骨梁微細構造が空間を充填していることが示された。TBPf (trabecular bone pattern factor) およびSMI (structure model index) は、空間的構造を示す骨形態計測パラメータである。骨梁が蜂巢状であるとTBPfは0より小さくなり、棒状となるに従い増加する。SMIは棒状となるに従い3に近い値を示す。本研究の結果からは、マイクロCTによる画像では棒状に近い骨梁形状であった。V* m.space (marrow space star volume) およびV* tr (trabecular star volume) は骨梁の直線状連続性を示す定量的指標である。連続性が小さくなるとV* m.spaceは増加、V* trは減少する。超高精細CTにおいては、マイクロCTに対して骨梁連続性が増加することが示された。

表2 骨形態計測パラメータの平均値

骨形態計測パラメータ	マイクロCT	超高精細CT	p
TV [mm ³]	2102 ± 135	2102 ± 134	1.00
BV [mm ³]	198.9 ± 26.9	655.2 ± 97.5	*
BS [mm ²]	2364 ± 254	2988 ± 314	*
BV/TV [%]	9.470 ± 1.237	31.22 ± 4.61	*
Conn.D [1/mm ³]	0.3752 ± 0.0758	0.3839 ± 0.0929	0.875
Tb.Th [μm]	267.6 ± 8.2	663.8 ± 58.3	*
Tb.N [1/mm]	0.2860 ± 0.0317	0.2667 ± 0.0290	0.270
Tb.Sp [μm]	996.1 ± 95.1	1126.5 ± 220.7	0.270
TBPf [1/mm]	5.483 ± 0.573	3.800 ± 0.128	*
SMI	2.890 ± 0.197	5.395 ± 0.413	*
V* m.space [mm ³]	64.91 ± 11.82	48.51 ± 16.18	0.0611
V* tr [mm ³]	1.425 ± 0.311	16.28 ± 4.67	*

数値は平均値 ± 標準偏差として表記している。

*p < 0.01

海面骨形態計測パラメータのモダリティ間の関連性に関しては、説明変数をマイクロCT、目的変数に超高精細CTとして線形回帰モデルを用いた場合、F検定による回帰式の有意性を認めなかったのはTb.Sp、TBPf、SMI、V* trであった。他の海綿骨形態計測パラメータについては回帰式の有意性が認められ、一回帰式が適応できる結果となった。全ての一回帰式が適応できる海綿骨形態計測パラメータは、説明変数の係数推定値が正となる結果であった。

3次元画像にて比較すると、モダリティ間に視覚的な差異が認められた (図1)。マイクロCTから抽出された海綿骨は細く (図1C 矢印)、超高精細CTから抽出された同一部位 (図1D 矢印)

の海綿骨は数倍の太さを有する。図 1E の合成像では、重なり部位は合成色で表示されている。多くの海綿骨領域において、マイクロ CT の画像が超高精細 CT の画像に重なっている。海綿骨が集簇している部位 (図 1E 三角矢印) は、超高精細 CT 画像では分解できずに表されている。超高精細 CT では、骨幅が大きくなるとマイクロ CT との一致性が高くなっている (図 1E 矢印)。

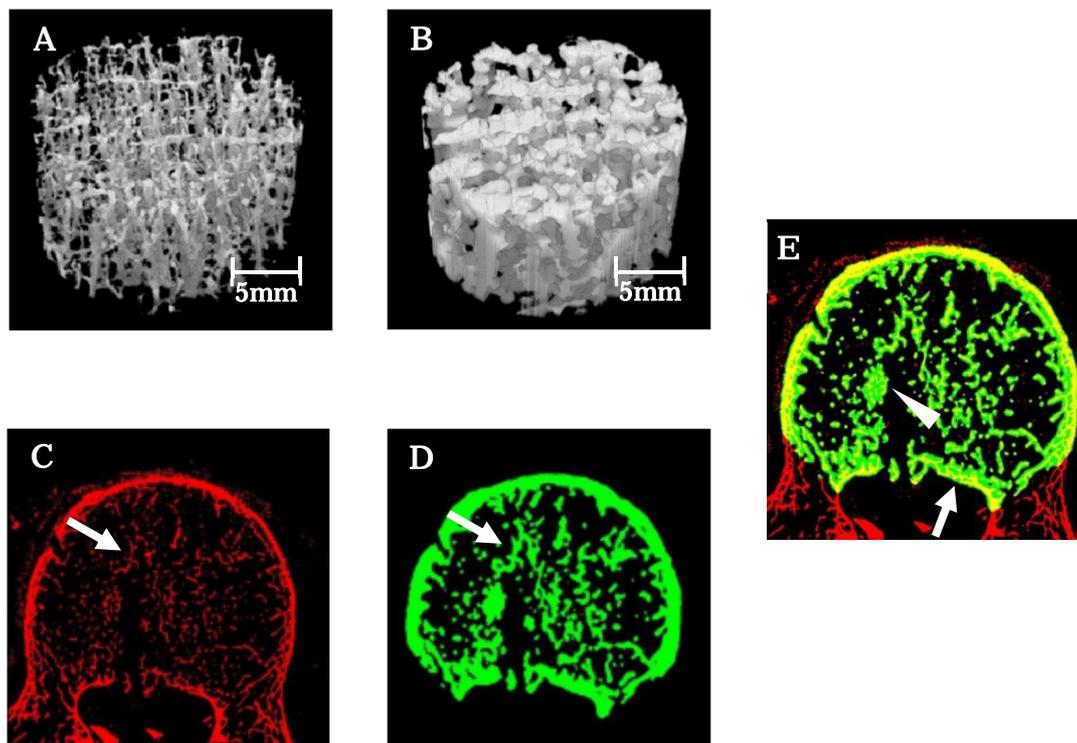


図 1 マイクロ CT および超高精細 CT によって取得された海面骨画像。A はマイクロ CT、B に超高精細 CT による海面骨 3 次元画像を示す。3 次元画像表示に使用した VOI は、腰椎海面骨の上部後方に設定したものである。C はマイクロ CT による腰椎の横断像、D は超高精細 CT による横断像を示す。E はマイクロ CT および超高精細 CT の腰椎横断像の合成像を表す。

超高精細 CT による測定値に補正を行うことで、超高精細 CT よりも空間分解能が高いマイクロ CT と同等の解析が行えることの根拠を得られた。超高精細 CT を用いることが可能な場合、検査の追加情報として骨梁構造評価も選択肢となりうることを示された。従来のマルチスライス CT を用いた検査で行われている骨塩定量解析と組み合わせることで、全身的な画像診断に加えて、精度の高い骨梁微細構造評価を行うことが期待できる。未だ、海面骨の骨梁微細構造評価において超高精細 CT は十分な空間分解能を有しているとは言えないが、マイクロ CT に対して必要な補正を施すことで骨脆弱性評価への活用できる可能性がある。

本研究において対象とした腰椎は、力学的荷重が大きいことに加えて骨折した時の転帰に応じて生活の質に大きく影響する。研究の成果が、加齢における骨粗鬆症診断のみならず、ホルモン製剤やステロイド製剤に対する骨代謝・骨リモデリング不均衡の早期検出、整形外科領域における骨再生評価へ展開されることが期待される。高精度・非侵襲的な骨梁微細構造評価の可能性を明らかにすることによって、診療施設においては特殊なマイクロ CT 装置を必要とせず、一般的な CT 画像診断検査の中で汎用的かつ実用的な骨密度と骨強度の両軸からの骨脆弱性評価が可能となり、包括的な骨折リスク診断の精度を向上させるための学術的根拠を示したことが本研究の第一の成果である。

頭側面荷重とし、1mm強制変位状態の von Mises 相当応力分布画像 (図 2) では、モダリティ間にて応力分布は一致していることが認められた。モダリティ間の一次回帰係数は、破壊荷重が 0.35、圧縮剛性が 0.38、主ひずみの破壊部位体積が 4.5、破壊時点の変位が 0.29 となり、いずれもピアソンの相関係数からモダリティ間の解析値に高い線形相関を認める結果となった。応力解析の手法を用いた椎体骨折に対する構造的強度の数値計算により、超高精細 CT 装置の骨梁画像を用いても解析値に補正を行うことによって、マイクロ CT 装置による画像によるものと同様の結果が得られることを明らかにしたことが第二の研究成果である。

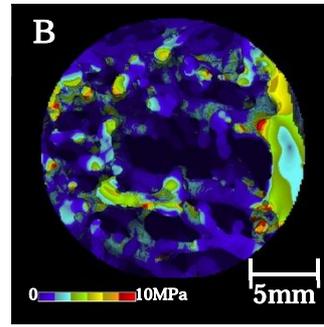
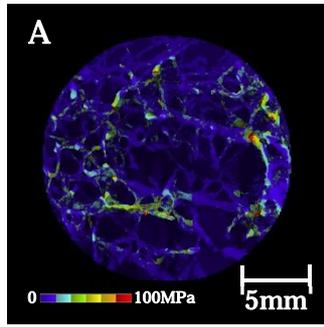


図2 頭側から面荷重を作用させ、1mmの強制変位した状態の海綿骨における応力分布画像。AはマイクロCT、Bに超高精細CTによる海綿骨3次元画像を示す。応力分布は概ね一致している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hasegawa Hiroaki, Nango Nobuhito, Machida Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Evaluation of Trabecular Microstructure of Cancellous Bone Using Quarter-Detector Computed Tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1240 ~ 1240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics13071240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------