

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09629

研究課題名(和文)皮質骨微細構造の形態解析：臨床用CTを応用した骨質評価方法確立のための基礎研究

研究課題名(英文) Morphological analysis of cortical bones for the assessment of bone quality with clinical CT images

研究代表者

弦本 敏行 (Tsurumoto, Toshiyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：60304937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト大腿骨標本90体、遺体の大腿骨32体をそれぞれ一般CT機器で撮影し、その横断画像データを取得した。CT画像から皮質骨断面内に広がる多孔化領域を定量評価する方法を開発し、これらの画像に応用して、大腿骨の形態学的特性との関連性、性別差に関する検討を行った。その結果、皮質骨の菲薄化が進行した大腿骨においては、皮質骨の骨髓側を中心に多孔化領域が拡大することが確認された。また、有限要素法を用いた解析ソフトを利用して、それら対象大腿骨の生体力学的環境を解析し、形態学的特性との関連性検証の可能性を示した。本評価法は生体に対しても応用可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの骨格は皮質骨と海綿骨とから構成される。骨粗鬆症の検査対象は脊椎や大腿骨近位部などの海綿骨が豊富な部分である。一方、全身骨格の約80%を占める皮質骨の評価方法に関しては未だ確立したものはない。大腿骨において加齢に伴って皮質骨厚が薄くなるのに伴って、多孔化領域が拡大する。本研究では、広く普及した臨床用一般CT機器を用いて、大腿骨骨幹部の横断面に存在する多孔化領域に関する定量方法を開発し、それらをヒト大腿骨骨格標本などに応用してその有用性を検証したものである。本評価方法は実際の患者に対しても応用可能であり、骨粗鬆症の新しい評価方法として一般臨床の場において広く普及する可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Ninety human femur specimens and 32 cadaveric femurs were each imaged with general CT equipment, and their cross-sectional image data were obtained. We developed a method for quantitative evaluation of porous regions extending within the cortical bone cross-sections from the CT images. Then, we applied it to these images to examine their relationship to the morphological characteristics of the femur and gender differences. As a result, it was confirmed that in femurs with progressive cortical bone thinning, the porosity area expanded mainly on the marrow side of the cortical bone. In addition, the biomechanical environment of those femurs was analyzed using finite element analysis software to verify the relationship with morphological characteristics. It was shown that this evaluation method is applicable to a patient.

研究分野：解剖学

キーワード：骨学 皮質骨 大腿骨 多孔化 骨粗鬆症 有限要素法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトの骨格は皮質骨と海綿骨とから構成される。骨粗鬆症の検査対象は脊椎や大腿骨近位部などの海綿骨が豊富な部分である。一方、全身骨格の約 80% を占める皮質骨の評価方法に関しては未だ確立したものはない。本研究の最終的な目的は、臨床用 CT 機器を利用して有用かつ簡便な皮質骨の骨質評価方法を確立するための基礎データを収集することである。そのためには、皮質骨を構成するオステオンの形態および構成コラーゲン線維配列などの形態学的特性とそれらの X 線吸収率の関連性に関して検証する必要がある。これまでの先行研究により、長管骨皮質の物理特性は、そこに含まれる多数の 2 次オステオンの形態および構成コラーゲン線維の配列によって規定されることが分かっている。われわれはこれまでこの点に注目して、ヒト大腿骨皮質におけるオステオンの形態解析を継続している。しかし、これらオステオンの形態特性とそれらの X 線吸収率との関連性に関して調査検証した研究はこれまで皆無である。

2. 研究の目的

脊椎動物の骨格は、一般的に Wolff の法則に従い、それに加わる多種多様な力学的負荷を反映してその形態を変化させる。個体の加齢に伴って進行する形態変化は、力学的負荷の変化に加えて、体格、姿勢、運動量などの複合的要因の影響を反映している。これまでの先行研究より、皮質骨はさまざまな方向への力学特性を有するオステオンの集合体であると考えられる。われわれは、大腿骨の横断面において、局所的に同様の性格を持つオステオンが集積する傾向があることを明らかにした。これらはまさに皮質骨の骨質の一側面を反映していると考えられる。本研究の開始にあたっては、このようなオステオンの形態特性が個々のオステオンの X 線吸収率に影響を与えている、という仮説を立てた。オステオンの構成コラーゲン線維配列等の形態特性が、その X 線吸収率に影響を及ぼしている可能性は十分にあると考える。本研究の第 1 の目的は、オステオンの形態特性とそれらの X 線吸収率との関連性を明らかにすることである。さらに、それ以外の形態学的要素との関連性の有無に関して検証を加えた。加齢にともなって進行する多種多様な変化のうち、おもに海綿骨の骨量に関してはすでに様々な研究手法・評価方法が確立し、その病態生理に関する多くの知見が集積されてきた。その一方で、皮質骨の評価、とくにその骨質における加齢性変化に関しては、いまだに解明が進んでいないのが現状である。各種の骨粗鬆症治療薬が臨床的に利用可能となった今日において、それら薬剤の効果判定のためにも、海綿骨を対象とした骨密度・骨質評価のみではなく、皮質骨の骨質に対する客観的評価方法の確立が急務である。上記の第 1 の目的が達成される時、これをマクロ的視野に応用すれば、ある長管骨全体の皮質骨の「質」が評価可能となる。本研究の第 2 の目的は、臨床用 CT 画像を利用し、大腿骨横断面における X 線吸収率の分布の検出方法を確立し、これを皮質骨の骨質評価へ応用することである。

3. 研究の方法

(1) 大腿骨骨幹部 CT 画像と横断面研磨標本画像との照合

まず、当教室に保管中の現代人(30歳代男性、および50歳代男性)の大腿骨骨格標本を対象とした。本学の死因究明委育成センターで稼働中の Autopsy imaging (AI) 臨床用 CT (TOSHIBA Activision 16®) を用いて、各個体の右大腿骨全長の横断面 CT 画像の各 DICOM データを取得した(スライス幅 0.5 mm)。続いて、同じ大腿骨骨格標本の骨幹部から複数の非脱灰研磨標本作製した。それらを用いて円偏光顕微鏡による横断面全体画像を取得し、さらにその一部に関しては走査電顕画像を作成した。出来上がった横断面画像に一番近い部位の CT 画像を特定し、それらの画像どうしの解析結果の照合を行った。さらに、CT 画像解析のための Microsoft Excel マクロ解析シートを作成した。皮質骨領域判別のための閾値決定方法を確定したのち、皮質骨領域における CT 値の大小の分布領域を視覚的に評価する目的で Microsoft Excel マクロ解析シートを作成した。

(2) 当教室保管の現代人骨格標本の右大腿骨 90 体(男性 46 体、女性 44 体)の CT を撮影し、各標本の 0.5mm 間隔の横断面 DICOM データを取得した。各標本より等間隔に抽出した 10 横断面の画像解析を実施した。

(3) 同様に解剖体 32 体(男性 17 体、女性 15 体)の片側の大腿骨の CT 画像をそれぞれ取得し、等間隔に抽出した 10 横断面の画像解析を実施した。

(4) 有限要素法解析ソフト MECHANICAL FINDER 10 Standard ver. (計算力学研究センター) を用いた生体力学的解析

日本人女性の骨格標本の右大腿骨 44 体を対象にし、それらの CT データを用いて有限要素モデルを構築した。荷重条件を定めた上で、生体力学的パラメータ、各種応力、および各種ひずみとひずみエネルギー密度を解析した。

4. 研究成果

(1) 大腿骨骨幹部の横断面に関して、撮影した CT 画像の DICOM データから各ピクセルの CT 値を抽出して、整数の行列を作成した。それらの値を数値変換することによって各領域の CT 値の大きさを Microsoft Excel 上で視覚化することができた (図 1)。これを Cortical density index (CDI) と定義した。この画像と骨格研磨標本とを比較することによって、以下の事が明らかになった。

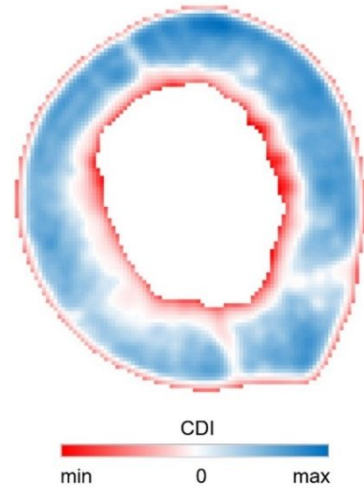


図1.大腿骨断面のCT値解析

本研究開始時に期待していたようなオステオン形態特性と CT 値との関連性に関しては、予想とは異なり、認められなかった。すなわち、仮説 (オステオンの形態特性が個々のオステオンの X 線吸収率に影響を与えている) は立証されなかった。

一方で、CT 値が低値を示す領域では、オステオンの中心管が拡大した、いわゆる皮質骨の多孔化 (Cortical porosity) が進行していることが明らかになった。さらに、各ピクセルの変換値を用いて、各種の定量的評価が可能であることが確認された。

(2) 現代人骨格標本の解析結果

男性 46 体、女性 44 体の計 90 体の大腿骨骨幹部の解析を実施した。その結果、男女ともに低 CT 値を示す領域の面積比 (low area ratio) は年齢とともに増加すること、さらに、大腿骨断面に占める皮質骨面積の比率 (Cortical index (CI)) の大きさと比例して有意に小さくなることが示された。さらに、低 CT 値領域の CDI は、年齢と比例して有意に大きくなること、また、大腿骨断面に占める皮質骨面積の比率 (Cortical index (CI)) の大きさと比例して有意に小さくなることが示された。図 2 は男性 46 体における低 CT 値領域の占める比率 (Low area ratio) と年齢との関係を示した散布図である。加齢とともに、この ratio は有意に増加することが示された。

(3) 解剖体の片側大腿骨の CT 画像解析結果

遺体 32 体 (男性 17 体、女性 15 体) の大腿骨の CT 画像を死亡直後に撮影し、これらに関して同様の手法を用いて解析を実施した。例えば、図 3 のグラフは 32 体の大腿骨の 8 断面における Low area ratio を示したものである。全例を CI の大小で 2 群に分けてそれらの値を比較した。平均 CI が小さな群 (mCI low group) と大きな群 (mCI high group) と比較すると、近位骨幹部において有意差はないが、Slice 3 以下の広い領域において前者が後者よりも連続して有意に大きな値を示すことが確認された。本評価方法が、通常の臨床用 CT 機器を用いて遺体を撮影して得られた画像に関しても応用できることが示された。このことから本評価方法が、日常臨床において皮質骨の骨質を定量評価する新しい計測方法として応用できる可能性が示された。

(4) 有限要素法解析

女性 44 体の大腿骨標本 CT 画像から、各大腿骨に片脚立位時の負荷を加えた時の各種応力、および各種ひずみとひずみエネルギー密度を確認した。例えば、図 4 は 60 歳女性および 75 歳女性の右大腿骨における相当応力の分布を示したものである。大腿骨の内側および外側領域に限局して相当応力の大きな領域が連続していることが確認できた。今後、これらの領域における CDI 値の関連性に関して解析が進めば、皮質骨多孔化領域と応力分布の関連性が明らかになることが期待される。

本研究では、広く普及した臨床用一般 CT 機器を用いて、大腿骨骨幹部の横断面に存在する多孔化領域に関する定量方法を開発し、それらをヒト大腿骨骨格標本などに応用してその有用性を検証したものである。本評価方法は実際の患者に対しても応用可能であり、長管骨骨幹部の皮質骨をターゲットとした骨粗鬆症の新しい評価方法として一般臨床の場において広く普及する可能性があると考ええる。

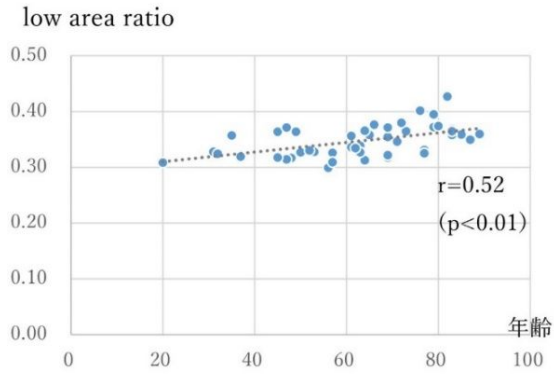


図 2. 男性46体の大腿骨断面図の解析結果（低信号領域比と年齢の関係）

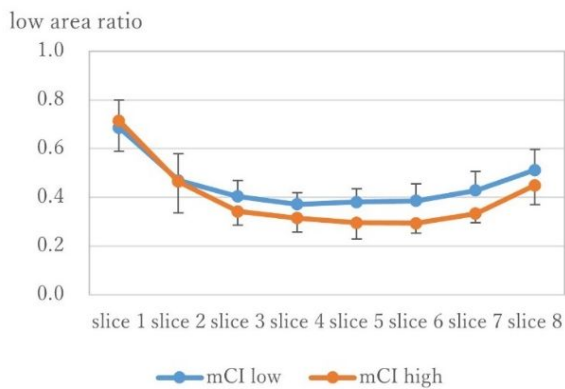


図 3. 男女32体の大腿骨断面図の解析

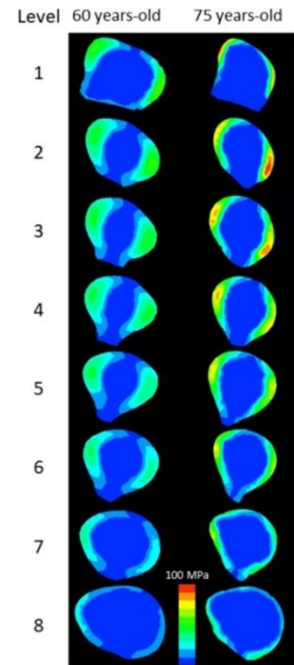


図 4. 女性2体の大腿骨標本の有限要素法解析結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Imamura Takeshi, Tsurumoto Toshiyuki, Saiki Kazunobu, Nishi Keita, Okamoto Keishi, Manabe Yoshitaka, Oyamada Joichi, Ogami Takamura Keiko	4. 巻 235
2. 論文標題 Morphological profile of atypical femoral fractures: age related changes to the cross sectional geometry of the diaphysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anatomy	6. 最初と最後の頁 892 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joa.13060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Endo Daisuke, Ogami-Takamura Keiko, Imamura Takeshi, Saiki Kazunobu, Murai Kiyohito, Okamoto Keishi, Tsurumoto Toshiyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Reduced cortical bone thickness increases stress and strain in the female femoral diaphysis analyzed by a CT-based finite element method: Implications for the anatomical background of fatigue fracture of the femur	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 100733 ~ 100733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2020.100733	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 -
1. 著者名 Matsubayashi Shohei, Isobe Yuusaku, Chiba Ko, Tsujimoto Ritsu, Osaki Makoto, Imamura Takeshi, Tsurumoto Toshiyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Measurement of femoral axial offset	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 1383 ~ 1389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24843	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imamura Takeshi, Ogami Takamura Keiko, Saiki Kazunobu, Hamamoto Ayami, Endo Daisuke, Murai Kiyohito, Nishi Keita, Sakamoto Junya, Okamoto Keishi, Oyamada Joichi, Manabe Yoshitaka, Tsurumoto Toshiyuki	4. 巻 239
2. 論文標題 Morphological divergence in the curvature of human femoral diaphyses: Tracing the central mass distributions of cross sections	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Anatomy	6. 最初と最後の頁 46 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joa.13399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 弦本敏行、高村敬子、今村剛、村井清人、岡本圭史、佐伯和信
2. 発表標題 ヒト大腿骨における骨幹部の弯曲について
3. 学会等名 日本解剖学会 第75回 九州支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱本 文美、高村 敬子、佐伯 和信、村井 清人、岡本 圭史、弦本 敏行
2. 発表標題 ヒト大腿骨の骨幹部皮質骨における骨密度分布の解析 - CT画像上で低CT値を示す領域の検討 -
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱本文美、弦本敏行
2. 発表標題 Evaluation of cortical bone porosity in the femoral diaphysis by means of clinical CT scanner
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤大輔、西啓太、高村敬子、今村剛、佐伯和信、村井清人、弦本敏行
2. 発表標題 大腿骨骨幹部の形態解析による骨折リスク評価 - 弯曲の程度、パターンの影響-
3. 学会等名 第127回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

〔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
研究 分担者	佐伯 和信 (Saiki Kazunobu) (80195966)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師 (17301)	
研究 分担者	大神 敬子 (Ogami Keiko) (80812924)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	

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
---------	---------