

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月26日現在

機関番号：17301
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010年度～2012年度
 課題番号：22591344
 研究課題名（和文） 画像に基づく非侵襲的大腿骨近位部のジオメトリーと骨力学特性の研究
 研究課題名（英文） Non-invasive assessment of hip geometry and biomechanical properties using bone images
 研究代表者
 伊東 昌子（Masako Ito）
 長崎大学・大学病院・教授
 研究者番号：10193517

研究成果の概要（和文）：

臨床用CTあるいはDXAを用いた大腿骨近位部のジオメトリーおよび骨力学特性の解析を行い、日本人女性のデータベースを構築し、臨床における有用性を検討する。研究内容は、閉経後女性における縦断的経年変化、大腿骨頸部および転子部骨折症例における大腿骨ジオメトリーと骨強度指標の特徴、骨粗鬆症治療薬（吸収抑制剤としてのビスフォスフォネート製剤、活性型ビタミンD₃、および骨形成促進剤としてのテリパラチド）投与による骨ジオメトリーと骨力学特性に対する効果の検討である。

研究成果の概要（英文）：

Using clinical computed tomography (CT) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA), hip geometry and structure-related biomechanical properties were analyzed to establish Japanese women database and to investigate clinical usefulness of hip geometry analysis using bone images. In this project, we have investigated longitudinal changes of hip geometry in Japanese postmenopausal women, characteristic of hip geometry in patients with femoral neck and trochanter fracture, and the effectiveness of osteoporotic agents (bisphosphonate and active vitamin D₃ as bone anti-resorptive agents, and teriparatid as bone formative agents) on hip geometry as well as biomechanical properties.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：大腿骨、骨ジオメトリー、コンピュータ断層法、骨強度、骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

骨強度を規定する因子は骨密度だけではないこと、また骨粗鬆症治療薬の効果は骨密度以上に、骨質（骨構造特性や骨材質特性）にも作用して骨強度を改善していることが示されている。したがって骨質評価の重要性は認識されているが、臨床において骨質を評価する十分な手段は確立されていない。骨質のうち臨床で評価可能な要素として「骨ジオメトリー」がある。骨ジオメトリーが骨強度にどのように関与し、また骨粗鬆症治療によってどのように改善されるかは十分に解明されていない。放射線学的な立場から、画像を用いて骨ジオメトリーの評価を行い、縦断的経年変化、骨強度との関係、治療による変化について研究する意義は大きいと考える。

2. 研究の目的

大腿骨近位部骨ジオメトリーを臨床用 CT を用いて解析する。研究の目的は 1) 健常閉経後女性における縦断的経年変化の検討 2) 閉経後女性におけるリスク要因の研究 3) 骨粗鬆症治療薬の骨ジオメトリーへの効果の検討 である。

3. 研究の方法

多列検出器を有する CT (multi-detector-row CT: MDCT) を用いて、大腿骨ジオメトリー (マクロ骨構造) を三次元可視化し、構造指標の計測が試みられている。大腿骨近位部を患者背側においた骨量ファントムと同時にスキャンし、骨量ファントムのハイドロキシアパタイトの CT 値に基づき骨密度を算出する。構造解析は 3 次元画像より大腿骨頸部形態中心軸、骨幹部形態中心軸を求め、頸部・転子部・骨幹部の横断面像を得る。横断面像より、海綿骨・皮質骨・全骨の骨密度・面積・骨量、皮質骨幅、皮質骨周囲長、重心など算出、さらにこれらの指標より骨強度指標として、断面二次モーメント・骨強度指標 Section Modulus (SM)・坐屈比 Buckling Ratio (BR) を算出する。SM とは、断面二次モーメント cross-sectional moment of inertia ($CSMI = (OD^4 - ED^4) \times \pi / 4$) を骨量中心までの最大径 (d_{max}) で除して算出されたもので、この値が高い場合は、曲げ強度が大きいことを意味する。BR は骨量中心までの最大径 (d_{max}) を平均皮質骨幅で除した値で、皮質骨不安定性の指標である。また圧縮強度を最も反映する指標として、横断面積 cross-sectional area (CSA) を計測する。

大腿骨近位部 DXA 画像は骨密度の分布からなる二次元画像であるが、それより三次元構

造を想定して、構造解析する手法が DXA-based hip structure analysis (HSA) である。この方法は簡便に非侵襲的にジオメトリーと骨強度指標を算出することができる点で優れるが、本来二次元データであるので、評価法としての限界はある。

HSA は、DXA の測定値を pixel ごとに細分して算出し、その値に基づき 3 次的に再構築し、頸部 (最狭部)、転子部 (頸部軸と骨幹部軸の二等分角)、骨幹部において、① 2 次元骨密度、② 皮質骨幅と皮質骨面積、③ SM、BR を算出する方法である。

研究の対象については、研究項目ごとに以下に説明する。

(1) 縦断的加齢変化の検討

54-84 歳健常閉経後女性 59 名を対象。ベースラインと 2 年後のジオメトリー指標・強度指標を比較し、年間変化率を算出した。

(2) 骨折症例の骨構造の特徴の検討

頸部骨折群 (n=20) と年齢を一致させた対照群 (n=20)、転子部骨折群 (n=16) と年齢を一致させた対照群 (n=16) とした case-control study である。骨折例では骨折側と反対側の大腿骨近位部 CT 画像を解析した。

(3) 骨粗鬆症治療薬の骨ジオメトリーへの効果について

① 骨吸収抑制剤としての活性型ビタミン D₃、ミノドロネートの効果

ミノドロネート 1 年間投与による効果の研究のみ DXA 画像を用いた評価である。閉経後骨粗鬆症症例 103 例 (51-78 歳) に対して、投与開始時ベースラインと比較して治療後の変化率を算出した。

エルデカルシトール (ELD) とアルファカルシドール (ALF) 投与による効果の評価において、両薬剤による椎体骨折発生抑制効果の研究に参加した 1054 例のうち、MDCT を設置する施設 11 施設でデータ収集ができた骨粗鬆症患者 193 例 (ELD 群 (100 例)、ALF 群 (93 例): 193 骨粗鬆症患者 (閉経後女性 189 例、男性 4 例、52-85 歳、平均 70.9 ± 6.92) を対象とし、ベースラインから治療終了時までの変化率を比較した。

② 骨形成促進剤としてのテリパラチドの効果

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較による骨折抑制試験 (全 578 例) の部分集団として、MDCT を設置する 15 施設で経過観察が可能であった 66 女性骨粗鬆症患者の大腿骨近位部を解析した。テリパラチド投与群 (n=29, 74.2 ± 5.1 歳) とプラセボ投与群 (n=37, 74.8 ± 5.3 歳) であった。

4. 研究成果

(1) 縦断的加齢変化の検討

健常閉経後女性 59 名(54-84 歳)における 2 年間の骨ジオメトリパラメータの経年変化をまとめた。年間変化率は頸部において全骨密度 (-0.900 ± 0.257 , $p < 0.0005$), 皮質骨面積 (-0.800 ± 0.423 , $p < 0.05$), 皮質骨幅 (-1.120 ± 0.453 , $p < 0.01$) の有意の減少を認め、骨強度指標として断面二次モーメント(CSMI)と SM (-1.38 ± 3.65 $p < 0.01$, -1.37 ± 2.96 %/year, $p < 0.005$) は有意に減少し、BR は有意に増加した (1.48 ± 4.81 , $p < 0.05$)。以上より、現行の臨床用 CT を用いた解析システムで経時の変化が検出できることが示された。この研究成果は、Masako Ito, et al. Age-related changes in bone density, geometry and biomechanical properties of the proximal femur: CT-based 3D hip structure analysis in normal postmenopausal women, Bone 48: 627-630, 2011 として報告した。

(2) 骨折症例における骨ジオメトリの変化について

頸部骨折および転子部骨折症例における大腿骨近位部ジオメトリの特徴を報告した。頸部骨折の特徴として、頸部長が長い、断面二次モーメントが低値、坐屈比が高いことであり、転子部骨折では皮質骨面積が小さいことが特徴と考えられた。この研究成果は、Masako Ito, et al. Analysis of hip geometry by clinical CT for the assessment of hip fracture risk in elderly Japanese women. Bone 46(2): 453-457, 2010 として報告した。

(3) 骨粗鬆症治療薬の骨ジオメトリへの効果について

①骨吸収抑制剤としてのエルデカルシトール・ミノドロネートの効果

活性型ビタミン D₃ アルファカルシドール(ALF)と同誘導体(ED-71)にて治療 (144 週) を行った症例において、ジオメトリと骨強度指標の変化を検討した。その結果、ED-71 は皮質骨内側側の骨吸収を ALF 以上に抑制して、皮質骨面積、皮質骨密度、皮質骨幅を維持して、骨強度指標を増大させる作用があることが示された。この研究成果は、Effect of eldcalcitol, an active vitamin D analog, on hip structure and biomechanical properties: 3D assessment by clinical CT. Bone 49(3): 328-334, 2011 として報告した。

ミノドロネートの大腿骨ジオメトリへ

の効果については、DXA を用いた HSA により解析を行った。ビスフォスフォネートは皮質骨内側側の骨吸収を抑制して、骨構造を維持・改善する効果を示し、それにより骨強度が改善することが明らかになった。この研究成果は、Masako Ito, Teruki Sone, Masao Fukunaga: Effect of minodronic acid hydrate on hip geometry in Japanese women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 28(3): 334-341, 2010 として報告した。

② 骨形成促進剤としてのテリパラチドの効果

テリパラチドは、大腿骨頸部皮質骨幅・皮質骨面積を有意に増大させた。周囲長は増大させず、むしろ縮小させる結果であった。皮質骨密度はプラセボと比較しても低下が大きく、加齢変化による減少以上に、テリパラチドの薬効として皮質骨密度を減少させることが示された。一方大腿骨頸部断面における全骨密度は増加を示しており、その変化から海綿骨密度は顕著に増大させる作用があることが考えられた。皮質骨密度が減少したのは、石灰化度の低い骨形成が進んでいることと、多孔化の増加が示唆される。参考として、同薬物のヒト週 1 回投与に相当する週 3 回投与による動物実験結果では、多孔化の増加は認められなかった。骨力学特性の変化として、曲げ強度 SM は有意に増加、皮質骨不安定性を表す BR は有意に低下していた。したがって、テリパラチドのヒト大腿骨に対する効果は、皮質骨を顕著に増大させることにより骨強度を増加させることが考えられる。この結果は、現在 Journal of Bone Mineral Research に投稿中である。

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 27 件)

1. Okazaki R, Hagino H, Ito M, et al. (11 名): Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis. Osteoporos Int 23:1737-1745, 2012, 査読:有, DOI: 10.1007/s00198-011-1782-z

2. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. (12 名中 5 番目): Randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (tower) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 97: 3097-3106, 2012, 査読:有, DOI:10.1210/jc.2012-1112

3. Chiba K, Uetani M, Kido Y, et al. (7 名中 4 番目): Osteoporotic changes of subchondral

trabecular bone in osteoarthritis of the knee: a 3-T MRI study. *Osteoporos Int* 23:589-597, 2012, 査読:有、DOI:10.1007/s00198-011-1585-2

4. Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, et al. (9名): A new active vitamin D₃ analog, eldecacitol, prevents the risk of osteoporotic fractures--A randomized, active comparator, double-blind study. *Bone* 49: 605-612, 2011, 査読:有、DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.011

5. Ito M, Nakamura T, Fukunaga M, et al. (5名): Effect of eldecacitol, an active vitamin D analog, on hip structure and biomechanical properties: 3D assessment by clinical CT. *Bone* 49: 328-334, 2011, 査読:有、DOI:10.1016/j.bone.2011.05.002

6. Ito M: Recent progress in bone imaging for osteoporosis research. *J Bone Miner Metab* 29: 131-140, 2011, 査読:有、DOI:10.1007/s00774-010-0258-0

7. Chiba K, Ito M, Osaki M, et al. (5名): *In vivo* structural analysis of subchondral trabecular bone in osteoarthritis of the hip using multi-detector row CT. *Osteoarthritis Cartilage* 19:180-185,2011, 査読:有、DOI:10.1016/j.joca.2010.11.002

8. Ito M, Nakata T, Nishida A, et al. (4名): Age-related changes in bone density, geometry and biomechanical properties of the proximal femur: CT-based 3D hip structure analysis in normal postmenopausal women. *Bone* 48: 627-630, 2011, 査読:有、DOI:10.1016/j.bone.2010.11.007

[学会発表] (計 74 件)

1. 伊東昌子: 画像を用いた骨折とそのリスクの評価。第 48 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2012. 9. 28, 長崎大学
2. 伊東昌子: テリパラチドの骨質への効果と臨床における有用性。第 14 回日本骨粗鬆症学会、2012. 9. 28、新潟
3. 伊東昌子: ラロキシフェンの骨質改善効果から骨折防止効果を考える。第 14 回日本骨粗鬆症学会、2012. 9. 27、新潟
4. 伊東昌子: エルデカルシトール一骨構造改善による骨強度増強効果の考察一。第 30 回日本骨代謝学会学術集会、2012. 7. 20、東京
5. 伊東昌子: 骨粗鬆症治療薬の骨構造特性への効果。第 30 回日本骨代謝学会学術集会、2012. 7. 19、東京
6. 伊東昌子: PTH 投与による骨質への効果。第 3 2 回日本骨形態計測学会、2012. 6. 8、大阪
7. 伊東昌子: 臨床用 CT による骨構造解析。第 3 2 回日本骨形態計測学会、2012. 6. 8、大阪
8. 伊東昌子: エルデカルシトールの構造特

性と骨強度特性への効果。第 3 2 回日本骨形態計測学会、2012. 6. 7、大阪

9. 伊東昌子: 骨粗鬆症性既存および新規椎体骨折に対する単純 X 線の有用性とその限界。第 85 回日本整形外科学会学術総会、2012. 5. 18、京都
10. 伊東昌子: 画像に基づく骨評価の臨床応用。第 85 回日本内分泌学術総会、2012. 4. 20、名古屋
11. 伊東昌子: 椎体 X 線写真に基づく椎体骨折の評価方法について。第 41 回日本脊椎脊髄病学会、2012. 4. 20、久留米
12. 伊東昌子、福永仁夫、曾根照喜、杉本利嗣、白木正孝、西澤良記、中村利孝: テリパラチド週 1 回投与は大腿骨構造および骨力学特性を著しく改善する一臨床用三次元 CT による評価一。第 1 3 回日本骨粗鬆症学会、2011. 11. 4、神戸
13. 伊東昌子: 骨質評価法: 骨イメージング: 臨床用 CT を用いた骨構造評価へのアプローチ。第 1 3 回日本骨粗鬆症学会、2011. 11. 4、神戸
14. 伊東昌子: エルデカルシトールの大腿骨ジオメトリー・骨密度・骨強度への作用。第 1 3 回日本骨粗鬆症学会、2011. 11. 3、神戸
15. 伊東昌子: 骨粗鬆症治療薬の新たな展開: エルデカルシトール。第 1 3 回日本骨粗鬆症学会、2011. 11. 3、神戸
16. Masako Ito: The effect of teriparatide on bone quality. *Asian Forum on Musculoskeletal Health: Osteoporosis and fractures a challenge for clinicians and orthopedic surgeons*, 2011.10.15, Seoul (Korean)
17. Masako Ito, Masao Fukunaga, Teruki Sone, Toshitsugu Sugimoto, Masataka Shiraki, Yoshiki Nishizawa, Toshitaka Nakamura: Once weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties. *ASBMR 2011 Annual Meeting*, 2011.9.17, San Diego (USA)
18. 伊東昌子: 骨粗鬆症診療における QCT の意義と展望。第 29 回骨代謝学会学術集会、2011. 7. 30、大阪
19. Masako Ito: Effect of PTH on bone quality. *The 2nd Lilly International Osteoporosis Forum*, 2011.3.5, Hong Kong
20. Masako Ito: Active vitamin D₃ on bone structure and biomechanical properties. *International Osteoporosis Foundation 1st Asia-Pacific Osteoporosis Meeting*, 2010.12.11, Singapore
21. Masako Ito: Assessment of hip structure and biomechanical properties using hip DXA. *International Osteoporosis Foundation 1st Asia-Pacific Osteoporosis Meeting*,

2010.12.10, Singapore

22. Masako Ito, Toshitaka Nakamura, Masao Fukunaga, Masataka Shiraki, Toshio Matsumoto: A new active vitamin D analog, eldcalcitol, positive effect on hip structural and biomechanical properties. ASBMR 32nd Annual Meeting, 2010.10.18, Toronto (Canada)
23. 伊東昌子:骨イメージングの新展開-超微細構造から細胞機能まで。第28回日本骨代謝学会学術集会、2010.7.23、東京
24. M. Ito, T. Nakata, M. Uetani: Different patterns of age-related changes in BMD/geometry/biomechanical properties according to various sites of the proximal femur. IOF World Congress on Osteoporosis & Tenth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, 2010.5.5, Florence (Italy)

[図書] (計7件)

1. 伊東昌子、医薬ジャーナル社、多発性骨髄腫 Updating 第1巻、2012、pp195-201, 202-209
2. 伊東昌子、メディカルレビュー社、ファーマナビゲーター活性型ビタミンD3製剤編、2012、pp108-113
3. 伊東昌子、先端医学社、がん骨転移治療-ビスホスホネート治療による Bone Management-、2012、pp43-48
4. 伊東昌子、医薬ジャーナル社、骨粗鬆症診療ハンドブック改訂5版、2012、pp226-235
5. 伊東昌子、医薬ジャーナル社、マネジメントシリーズ「骨粗鬆症のマネジメント」、2010、pp28-33
6. 伊東昌子、中山書店、整形外科臨床パサージュ3 運動器画像診断マスターガイド、2010、pp356-363
7. 伊東昌子、中山書店、整形外科臨床パサージュ4 骨粗鬆症のトータルマネジメント、2010、pp66-77

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊東 昌子 (Masako Ito)

長崎大学・病院・教授

研究者番号：10193517

(2)研究分担者

上谷雅孝 (Masataka Uetani)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：40176582

西田暁史 (Akifumi Nishida)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：30584073

(3)連携研究者

該当なし