

平成30年6月14日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10480

研究課題名(和文) 構造、強度からみた骨粗鬆症評価指標としての骨密度、骨代謝マーカーと、薬物治療効果

研究課題名(英文) Bone mineral density, bone turnover markers, bone microarchitecture and strength for evaluation of osteoporosis and efficacy of medication

研究代表者

馬渡 太郎 (Mawatari, Taro)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：60335974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：骨吸収抑制剤(dTPTD)と骨形成促進剤(MIN)の及ぼす影響について、原発性骨粗鬆症を対象として骨微細構造と推定骨強度で検討した。どちらの治療薬でも骨量、微細構造と強度いずれも改善していたが、骨形成促進剤でより大きく、骨梁連結性でも改善がみられた。関節リウマチに対する骨吸収抑制剤(DMAB)治療では、有意な骨量、骨微細構造の改善を認めたが、骨梁連結性に関しては改善に限界があった。一方、骨吸収抑制剤(RIS)については、治療開始時の年齢や骨密度に関わらず骨密度は増加していたが、骨折防止にはより早期からの治療が望ましいと考えられた。また治療効果判定に、治療前後の骨代謝マーカー測定は有用であった。

研究成果の概要(英文)：Bone microarchitecture and estimated strength of primary osteoporosis patients treated with anti-resorptive (MIN), anabolic agents (dTPTD) were compared with non-treated historical control by using CT data of 3rd lumbar spine. Both anti-resorptive and anabolic agents increased BMD, positively altered trabecular microarchitecture, and improved estimated strength. However, trabecular connectivity could not be restored by anti-resorptive treatment. Effect of denosumab for rheumatoid arthritis patients was evaluated, and positive effect on BMD and microarchitecture compared with non-treated historical control were confirmed. On the other hand, relationship between response to RIS and baseline characteristics of the patients were explored. BMD increased in response to RIS even when the patients were old and initial BMD was low, but early initiation of treatment would be recommended for preventing fracture. Moreover, monitoring bone turnover markers was useful in predicting future BMD gain.

研究分野：骨・軟骨代謝学

キーワード：骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症診療における「Goal-directed Treatment」が模索されている。例えば、関節リウマチ診療においては、疾患活動性を総合的活動性指標 (composite measure) を用いて評価し、ゴールを医師と患者が共有しながら目指していくことが求められている。しかし骨粗鬆症治療におけるゴールは何にすれば良いかは議論のあるところである。

現在のところ、ゴールの第一の候補は骨密度である。臨床現場で広く用いられている DXA (dual X-ray absorptiometry) は、高い再現性と、膨大な臨床データの蓄積から、現在の骨粗鬆症の評価には欠かすことのできない装置である。しかし DXA による骨密度は 2 次元的骨密度であり、また血管石灰化や変性の影響を受ける。骨密度は骨の力学的強度の 60~80% を説明できるとされている。

第二の候補として、骨代謝マーカーが挙げられる。個々の患者で骨吸収や骨形成の程度を腎機能の影響を受けずに比較的正確に血液検査で測定することが可能となってきた。薬効判定に有用とされるが、ベクトル量であり直接骨強度は反映しない。

第三の候補としては、骨折リスク評価が考えられる。WHO の開発した骨折リスク評価ツール (FRAX) が複合的に多因子を組み合わせる唯一の指標であり、日本のコホートから日本人での検討もされている。しかし、高齢者や若年者では使いづらいことや薬物治療が反映されないことなど様々な問題がある。

骨粗鬆症治療の目的は脆弱性骨折の予防であり、そのためには骨強度の正確な評価が必要である。2000 年 NIH コンセンサス会議では、骨強度に及ぼす「骨質」の影響について言及された。骨質は、大きく分けて「構造」の要素と「材料」の要素に大別される。構造要素としては、マクロな視点からみた解剖学的構造や大きさ、ややミクロな視点からみた

骨微細構造、さらに小さな視点でのコラーゲンネットワークや架橋などが挙げられるし、材料要素としては、ミネラル化度や結晶サイズ、マイクロダメージなどが挙げられる。

申請者らは、Micro-CT と骨粗鬆症動物モデルにより発展してきた骨微細構造解析手法を、臨床用 CT データに応用し、*in vivo* で微細構造解析を行ってきた。さらに、臨床用 CT データに有限要素解析を行い、現在最も正確な推定強度を検討してきた。

一方、治療に目を向けると、骨吸収抑制剤である bisphosphonate、denosumab、SERM に加えて、骨形成促進剤である Teriparatide が臨床応用され、治療に選択肢が増えている。

2. 研究の目的

症例を対象に、骨密度、骨代謝マーカー、臨床用 CT データを用いた骨微細構造解析、有限要素解析による骨強度を用いて評価し、骨吸収抑制剤と骨形成促進剤の効果について検討を行い、骨粗鬆症診療における治療目標について検討することである。

3. 研究の方法

本研究の対象としては、脆弱性骨折が危惧される原発性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、関節リウマチ患者で、一部は腰椎の CT 評価が行われた症例を対象とした。骨代謝に影響を及ぼす疾患への罹患や、薬物使用症例は除外した。DXA では、L2-4 前後、及び、大腿骨近位部の BMD 計測を行っている。

定量的 CT による微細構造解析: DICOM format でワークステーションに運び、オリジナルソフトウェアを用いて解析した。Local thresholding 法を用いて二値化、ノイズ除去を行い、いわゆる purified volume data を作成し、海綿骨領域を抽出、骨体積密度 (BV/TV)、Tb.Th. や Tb.N. 等の metric な指標、連結性密度等の non-metric な指標を

用いて定量的に評価した。

非線形有限要素解析：第三腰椎 CT の DICOM データを用い、専用ソフトウェア (Mechanical Finder, RCCM) を用いて解析した。

また一部の研究では、リセドロネート国内第三相試験の骨密度、血液生化学検査情報、骨代謝マーカー (TRACP-5b, CTx, BAP)、新規骨折発生情報をもとに、サブ解析を行った。

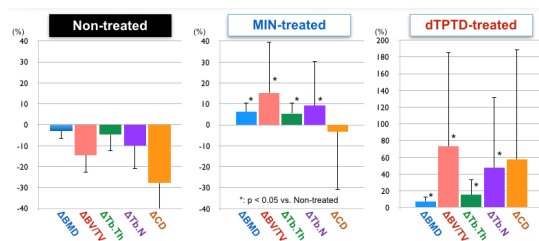
4. 研究成果

(1) 微細構造と強度からみた骨吸収抑制剤と骨形成促進剤の効果

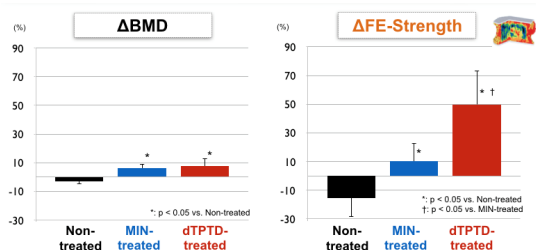
未治療原発性骨粗鬆症を対象として骨吸収抑制剤であるミノドロロン酸 (MIN, n=10) と骨形成促進剤であるテリパラチド連日製剤 (dTPTD, n=10) で 1 年間治療された症例の骨微細構造、骨強度について、骨粗鬆症治療薬未投与の MIN 症例との age-matched historical control (CTL, n=10) と retrospective に比較検討した。

症例背景は、MIN と CTL 症例は全てのパラメータで有意差を認めないが、dTPTD 症例では、重症骨粗鬆症が対象となっているため、MIN 症例、CTL 症例と比べ、やや年齢が高く、微細構造は劣化しており、強度も低かった。

結果 1：骨微細構造の変化



結果 2：骨密度と骨強度の変化



MIN では、骨梁幅や骨梁数などの微細構造パラメータと有限要素法による骨強度は改善するが、骨梁連結性を改善させることは困難であった。一方、dTPTD では、骨梁幅や骨梁数をさらに増加させ、ばらつきは大きいものの平均値としては連結性も改善させていた。さらに強度の増加量も大きかった。また、これらのパラメータの変化は DXA による骨密度変化よりも大きく、日常臨床での骨密度による評価では、構造や強度の変化を過小評価している可能性が示唆された。

(2) 関節リウマチに伴う骨粗鬆症における脊椎骨微細構造と、骨粗鬆症治療の効果

関節リウマチ症例で抗 RANKL 抗体モノクローナル抗体による治療が行われた 11 症例 (DMAB 群：男性 3 名、女性 8 名、平均 65.5 歳) さらに historical control として骨粗鬆症治療を受けずに 1 年間が経過した関節リウマチ 9 症例 (CTL 群：女性 9 名、平均 65.4 歳) を対象として観察研究を行った。DMAB 群 8 例、CTL 群 8 例が低容量の経口ステロイド剤を内服していた。全員が過去にビスホスホネートや SERM による骨粗鬆症治療を受けたことはなかった。本研究は倫理委員会の承認を得て行われた。

結果、aBMD、骨体積密度 (BV/TV)、骨梁数 (Tb.N) はいずれも CTL に比べ、DMAB 群で有意に改善していた。一方、連結性密度 (CD) も増加傾向であったが、症例によりばらつきが大きく、有意差は認めなかった。

限られた症例数と、限られた分解能での

解析ではあるが、骨折が危惧される関節リウマチ症例において、骨粗鬆症の治療を行わなければ、骨量のみならず骨微細構造の劣化が認められた。関節リウマチ症例でも骨梁連結性はいったん途絶すると、DMABでの改善は困難であることが示唆された。

(3) 骨粗鬆症治療開始時の患者背景とリセドロネートの治療効果との関係の検討

リセドロネート(RIS)は、骨密度(BMD)を増加させ、骨折リスクを減少させる。しかし治療効果は、治療開始時の年齢、BMD、ビタミンD濃度のような患者特性に依存している可能性がある。本研究では、ビタミンD補充なしで行われたRISの国内第三相試験をサブ解析した。

RIS 国内第三相試験 1447 例(1日1回2.5mg錠;783例、週1回17.5mg錠;242例、月1回75mg錠;422例)を対象とした。治療開始時の年齢、BMD、血清25(OH)D濃度とRIS治療効果(BMDの変化と新規骨折抑制)の関係を検討した。

結果、ビタミンDが欠乏とされる血清25(OH)D濃度が20ng/mL未満の患者は44.7%、充足されていると考えられる30ng/mL以上の患者は10.8%であった。BMD変化率は、baseline BMDでT-score -2.5 以上の症例より < -2.5 の症例の方が有意($P=0.0003$)に高かった。また、baseline 25(OH)D濃度が21ng/mL以上の症例より21ng/mL未満の症例の方が有意($P=0.0138$)に低かった。RIS治療開始時の年齢の3分位値でサブグループ化しても、BMD変化率について有意な違いは見られなかった。新規骨折発生率は、endpoint BMDがT-score < -2.5 の症例では1.5%で、T-score -2.5 の症例では0.8%であった。

治療開始時の年齢が高くても、またBMDが低くても、RIS治療によってBMDは同程

度増加する。しかし骨折予防という観点からは、早期からの治療開始がより効果的と思われた。日常臨床ではビタミンDは充足されていない場合が非常に多く、RISの治療効果は、25(OH)D濃度が21ng/mL以上の場合より21ng/mL未満では小さいことから、ビタミンD補充の重要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1件)

1. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: Relationship between baseline characteristics and response to risedronate treatment for osteoporosis: data from three Japanese phase III trials. *Osteoporos Int* 28(4): 1279-1286, 2017

[学会発表](計 28件)

1. Mawatari T: Latest Treatment for Osteoporosis 2017, The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium (招待講演)(国際学会)、2017
2. 馬渡太郎: 微細構造と強度からみた骨粗鬆症治療薬の効果、第5回福岡骨代謝フォーラム(招待講演)、2017年
3. 馬渡太郎: これからのロコモティブシンドローム、第133回西日本整形・災害外科学会学術集会(招待講演)、2017年
4. 馬渡太郎: ビスホスホネートの治療効果と、治療開始時の年齢、骨密度、ビタミンD欠乏、骨代謝マーカーの関係、第35回日本骨粗鬆症学会(招待講演)、2017年
5. Mawatari T, Kawano K, Arisumi S, Takahashi M, Ikemura S, Hamai S, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H, Nakashima Y:

- Effect of Bisphosphonate and Teriparatide on Vertebral Bone Microarchitecture and Strength in Vivo Assessed by Clinical Computed Tomography, American Society for Bone and Mineral Research 2017 Annual Meeting (国際学会)、2017年
6. 馬渡太郎:改めて考える骨粗鬆症の評価と治療効果、北九州西部地区骨折の二次予防研究会(招待講演)、2017年
 7. 馬渡太郎:これからのロコモティブシンドローム、第26回佐賀整形外科学術セミナー(招待講演)、2017年
 8. 馬渡太郎:あらためて考える骨粗鬆症の評価、第4回福岡骨代謝研究会(招待講演)、2017年
 9. 馬渡太郎:あらためて考える骨粗鬆症の評価、大分骨粗鬆症管理セミナー(招待講演)、2017年
 10. 馬渡太郎:骨粗鬆症治療の新展開、高知県臨床整形外科医会学術講演会(招待講演)、2017年
 11. Mawatari T, Arisumi S, Ikemura S, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H, Arai T, Kawano K, Takahashi M, Nakashima Y: Effect of minodronate on vertebral bone microarchitecture and strength in vivo assessed by clinical computed tomography, WCO-IOF-ESCEO 2017 FLORENCE (国際骨粗鬆症会議)(国際学会)、2017年
 12. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: RELATIONSHIP BETWEEN SUPPRESSION OF BONE TURNOVER MARKERS AND FUTURE INCREASES IN BONE MINERAL DENSITY IN RISEDRONATE TREATMENT, World Congress on Osteoporosis(国際学会)、2016年
 13. 馬渡太郎、村岡了一、岩本幸英:リセドロンート治療における骨代謝マーカー(TRACP-5b、BAP)と将来の骨密度上昇の関係、日本整形外科学会、2016年
 14. Mawatari T, Arisumi S, Ikemura S, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H, Sakemi Y, Sakurai R: Effect of Minodronate on Bone Microarchitecture and Strength in Vivo, The 26th Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium (第26回日韓合同整形外科学シンポジウム)(招待講演)(国際学会)、2016年
 15. 馬渡太郎:目標を見据えた骨粗鬆症治療戦略~治療と椎体骨強度~,第42回日本骨折治療学会(招待講演)、2016年
 16. 馬渡太郎:リセドロンート治療における骨代謝マーカーと将来の骨密度上昇の関係、日本骨代謝学会 第13回ビスホスホネート Update(招待講演)、2016年
 17. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: RELATIONSHIP BETWEEN SUPPRESSION OF BONE TURNOVER MARKERS AND FUTURE INCREASE IN BONE MINERAL DENSITY IN RISEDRONATE TREATMENT, ASBMR 2016 (米国骨代謝学会)(国際学会)、2016年
 18. 馬渡太郎:ビスホスホネートの治療効果と治療開始時の年齢、骨密度、ビタミンD欠乏、骨代謝マーカーの関係、第18回日本骨粗鬆症学会(招待講演)、2016年
 19. 馬渡太郎:目標を定めた骨粗鬆症診療について、Orthopaedics Conference in Shimada (特別講演)、2015年
 20. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: Positive Association between BMD Gain by Risedronate Treatment and Early Suppression in Bone Turnover Markers(TRACP-5b,BAP):Sub-analysis of Japanese Phase Trial of Risedronate 75mg, ECTS-IBMS 2015(欧州骨代謝学会)、2015年

21. 馬渡太郎：骨粗鬆症診療の新展開、福岡県臨床外科医学会 福岡支部学術講演会（特別講演）、2015 年
22. 馬渡太郎、村岡了一、岩本幸英：治療開始時の年齢、BMD、ビタミン D 濃度とリセドネート治療効果の検討-国内第三相試験サブ解析-、第 88 回日本整形外科学会学術総会、2015 年
23. 馬渡太郎：微細構造と強度からみた Minodronate の効果、第 33 回日本骨代謝学会学術集会、2015 年
24. 馬渡太郎：目標を見据えた骨粗鬆症治療におけるテリパラチドの位置付け、横浜骨質研究会(特別講演)、2015 年
25. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: Relationship Between Suppression of Bone Turnover Markers (TRACP-5b,BAP)and Future Increases in Bone Mineral Density in Risedronate Treatment -Sub-analysis of Japanese Phase Study of Risedronate 75mg-、ASBMR 2015(米国骨代謝学会)、2015 年
26. 馬渡太郎：目標を見据えた骨粗鬆症治療戦略、朝日医学・医療セミナー Bone Master Course IV 大阪(特別講演)、2015 年
27. 馬渡太郎：目標を見据えた骨粗鬆症治療戦略、朝日医学・医療セミナー Bone Master Course IV 名古屋(特別講演)、2015 年
28. 馬渡太郎：目標を見据えた骨粗鬆症治療戦略、朝日医学・医療セミナー Bone Master Course IV 仙台(特別講演)、2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
馬渡 太郎(MAWATARI, Taro)
九州大学医学研究院 共同研究員
研究者番号：60335974

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()