

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15652

研究課題名(和文) 関節リウマチ骨粗鬆症の骨関節三次元評価を用いた治療薬予後予測サポートツールの開発

研究課題名(英文) Support tools for evaluating osteoporosis therapeutic effects with rheumatoid arthritis patients

研究代表者

田中 栄 (Tanaka, Sakae)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50282661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis)の関節破壊や骨粗鬆症を評価するために、腰椎・大腿骨のCTを用いた有限要素解析による骨強度評価を行うサポートツールを作成した。関節リウマチ患者にテリパラチド製剤(骨形成促進剤)を導入し、経時的に腰椎と大腿骨近位部骨密度と骨代謝マーカーを測定した。12ヶ月時々の腰椎骨密度を上昇させる有意な因子はなかったが、骨強度上昇因子は1ヶ月時におけるPINP(骨代謝マーカー)の上昇量が明らかとなり、CT/有限要素解析による骨強度は骨粗鬆症治療薬の有用な評価ツールと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会にとって高齢者の骨折は患者の生活の質や活動性に重要な影響を及ぼすだけでなく、医療費や介護費などの社会的負担も大きい。従来骨粗鬆症評価として使用されている骨密度測定は関節変形やすでに骨折をおこなっている患者にとっては過小評価になりやすい。今回開発したCT/有限要素解析による骨強度評価は三次元評価であり、さらに関節変形や骨折をおこなっている対象群に対し、骨強度上昇する因子を明らかにすることができた。骨折危険性の高い骨粗鬆症に対する骨粗鬆症評価ツールとして今後も臨床応用可能と考える。

研究成果の概要(英文)：We developed a support tool of bone strength to evaluate joint damaging and osteoporosis for rheumatoid arthritis (RA) patients by quantitative computed tomography-based finite element analysis (QCT/FEA). We evaluated daily teriparatide effects of RA patients quantitatively using predicted bone strength (PBS) assessed by QCT/FEA and bone mineral density (BMD), and to investigate the clinical determinants associated with PBS and BMD increase for 12 months. We made it clear that PINP increase 1-month was a significant factor associated with spine strength assessed by QCT/FEA increase at 12 months. To our knowledge, this is the first study to specify ascending PBS factors of teriparatide in RA patients using QCT/FEA, nevertheless there was no significant factor of ascending BMD at 12month. PBS based on QCT/FEA is useful for assessing daily teriparatide's therapeutic effects in RA patients. We believe that these new tools will be the key to decide the treatment of osteoporosis with RA.

研究分野：骨粗鬆症

キーワード：骨粗鬆症 関節リウマチ 有限要素解析 骨強度

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

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis, RA) は炎症性サイトカインによって破骨細胞が活性化し、関節局所における傍関節性骨粗鬆症がおき、さらに RA 治療薬剤 (ステロイド、メトトレキサート、免疫抑制薬など) や活動性の低下、性ホルモンの低下や日光曝露低下、体重減少などの複合的な要因により骨代謝が亢進するため全身性骨粗鬆症が起こり、骨折危険性が高い。骨折がおこると患者の身体機能が悪化し、各臓器疾患などの誘因となり、生活の質が低下する。骨折や骨破壊を予防することは RA 患者の身体機能を維持する上で重要である。RA は疾患活動性が高いと関節破壊や骨粗鬆症が進行するため、骨折を予防するためには RA の炎症・活動性を抑制することが治療の基本である。しかし RA の薬剤である DMARDs (disease modified anti-rheumatic-drugs) と生物製剤や関節局所の炎症を抑制するものの、骨密度上昇や骨折危険性を低下させる報告は少ない。そのため、RA の骨粗鬆症治療には炎症によって亢進した骨代謝回転を改善し、骨折危険性を低下させるために骨粗鬆症治療薬を併用すること、さらに患者の骨評価を行うことが重要である。これまで使用されてきた骨密度評価は骨粗鬆症評価に重要なツールであるが、二次元の X 線を用いるために測定範囲に存在する石灰化や撮像肢位によって影響を受けることが問題である。また RA 患者は大動脈の石灰化が非 RA より多く、椎体骨折や変形が大きいことが報告されており、これらは腰椎の骨密度に影響を与え、実際の骨密度が高値になる可能性がある。また RA 患者は関節拘縮が多いため、股関節近傍部骨密度に影響を与える可能性がある。これらより RA 患者の骨評価は骨密度だけでなく、骨強度や骨質を総合的に評価する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

近年、RA の薬物治療の進歩は著しく、早期に RA を診断し適切な治療を行い、関節破壊や骨の粗鬆化と骨折を予防し身体機能を維持することができるようになってきた。しかしこれらの薬物が骨組織にどのように影響を与えるかについては不明な点が多い。その要因の一つとして、RA 骨組織の構造的評価が単純 X 線を用いた定性的な評価や骨密度などの二次元評価である点が挙げられる。本研究の目的は、関節における骨びらんの抽出と腰椎・大腿骨の CT/有限要素解析による骨強度評価を行い、RA の病態である骨関節骨びらんと全身骨粗鬆症を一定のアルゴリズムで自動的に抽出し、形態学的・三次元的に定量評価することによって治療薬予後予測を行うサポートツールを開発することである。

3. 研究の方法

(1) RA 患者の血液検査、骨密度、CT 画像、X 線画像測定データベース化 東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認下に、RA の診断を受け、新たに骨粗鬆症に対し、ビスホスホネート製剤やテリパラチド (PTH1-34) 製剤の投与を開始する患者、以外でも生物製剤をはじめとする抗リウマチ薬の投与を新たに開始する患者のうち、同意が得られた患者を対象とする。対象者に対し、定期的な採血を含む RA の活動性及び骨代謝マーカーの測定を行う。また通常行われる骨密度検査を実施する。手関節・腰椎・大腿骨の CT 撮像を骨量ファントムとともに実施する。取得した患者の血液検査、骨密度、CT 画像をデータベース化し、各患者 12 ヶ月の経過観察を行った。

(2) CT/有限要素法非線形解析の確立

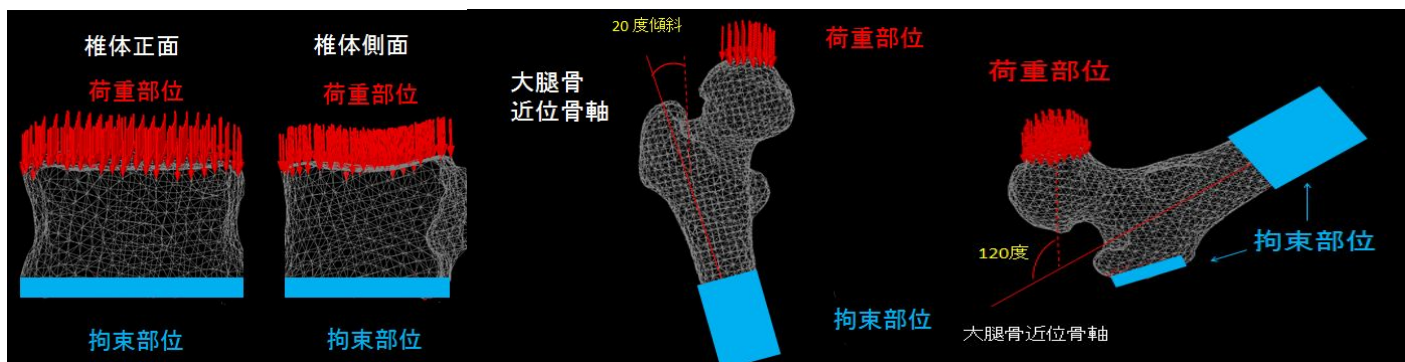
撮影した CT データを DICOM 方式で取得し、三次元有限要素モデルを作成し、それぞれ荷重拘束条件を設定した。

腰椎 Imai ら (文献 1) の先行研究に準じ、第 2 腰椎の椎骨から後方要素を取り除いた椎体とした。海綿骨と皮質骨内側を 1 辺が 2 mm の四面体要素を用い、皮質骨外層に 1 辺が 2 mm、厚さ 0.4 mm の三角形平板を貼り付けて皮質シェルを表現した。単軸圧縮とし、椎体の骨軸を設定し、骨軸と平行に椎体上部に一律に荷重を行い、椎体下部を完全拘束した。

大腿骨近位部 Bessho ら (文献 2) の先行研究に準じ、右大腿骨近位部とし、海綿骨と皮質骨内層は 1 辺が 3 mm の四面体要素を用い、皮質骨外層に 1 辺が 3 mm、厚さ 0.4 mm の三角形平板を貼り付けて皮質シェルを表現した。立位条件は片脚起立時の荷重を模し、大腿骨近位骨軸より 20 度内側に傾け、骨頭中心から円錐角 90 度の円錐によって骨頭表面に作られる範囲を荷重面とした。小転子から下、約 3 cm の部位から骨幹部を完全拘束した。転倒条件は後側方転倒を模し、大腿骨近位骨軸より 120 度内側に傾け、大腿骨近位部軸と大腿骨頭中心を含む平面の法線を 15 度前方に傾けた方向を向けた円錐角 70 度の円錐によって骨頭表面に作られる範囲を荷重面とした。小転子下 3 cm から遠位の骨幹部と荷重時に最下端となる大転子部を完全拘束した。骨の材料特性は不均質材料として、海綿骨の材料特性は各要素に対する Ash Density から個々に算出した (図 1)。要素の Ash Density はハイドロキシアパタイト相当骨密度と仮定し、骨量ファントムから得られた検量線を用いて要素の Hounsfield 値から決定した。算出された Ash Density から Keyak らの方法により各要素のヤング率および降伏応力を設定した。皮質シェルの材料特性はヤング率を 10 GPa に設定した。ポアソン比は 0.4、応力緩和係数は 0.05 と設定した。

解析は非線形解析を行った。Newton-Raphson 法を用いた荷重増分法で解析し、1 要素が破壊した荷重値を予測骨折荷重と定義した。骨は引張と圧縮とで異なる力学特性を示し、引張では準脆性を示し、降伏後にほとんど塑性変形せずにクラックが生じ破壊する。一方で圧縮では弾塑性性を示し、降伏後に塑性変形を起こす。よって本研究で使用した骨強度解析

法は臨界応力 / 降伏応力比を 0.8 に設定し、要素破壊の条件として引張側は最大主応力 > 臨界応力のときにクラックを生じて破壊、圧縮側は Drucke-Prager 相当応力 降伏応力で降伏し、降伏後は塑性を示して最小主ひずみ値 -10,000 マイクロストレインで圧壊と定義した。降伏後は応力緩和係数を 0.05 として、Newton-Raphson 法を用いた荷重増分法で非線形解析を行った。骨折条件は、腰椎はソリッド（海綿骨）大腿骨はシェル（皮質骨外層）が、1 要素以上破壊とし、その時の荷重値を腰椎、または大腿骨近位部の予測骨強度値(predicted bone strength, PBS、以下骨強度値)とした。



4. 研究成果

(1) データベース患者背景

本研究の同意が得られた患者は 39 名であり、そのうち 1 名は早期に脱落を希望されたため中止とした。平均年齢 68.9 歳、RA 罹病期間（中央値）は 21.5 年、CRP（中央値）は 0.19 mg/dl、DAS28CRP（中央値）は 2.91 と中疾患活動性が中心であった。MHAQ(modified health assessment questionnaire)（中央値）は 0.81 であった。MTX(Methotrexate)使用率は 39.4%であり、生物製剤使用は 39.5%であった。既存骨折率は 76.3%であった。

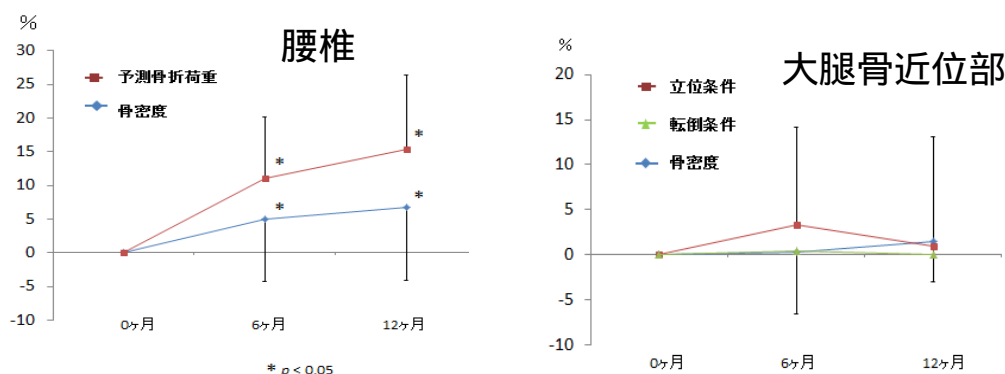
(2) 骨粗鬆症治療薬テリパラチド投与 12 ヶ月の骨評価

38 名の患者はいずれもテリパラチド 20 μ g（連日製剤）の皮下投与を開始した。

骨代謝マーカーの推移 骨形成マーカーである PINP は投与 1 ヶ月後抗、6 ヶ月まで上昇し、12 ヶ月まで高値を維持した。骨吸収マーカーである TRACP-5b は開始時より基準値を上回っており、投与開始以降、漸増した。

骨密度と予測骨折荷重の推移 腰椎と大腿骨近位部における骨密度と予測骨折荷重について、0 ヶ月をベースラインとした 6、12 ヶ月の平均変化率を図 2 に示した。腰椎 6、12 ヶ月における骨密度変化率（%）（平均 \pm Standard deviation, SD）はそれぞれ 5.0 \pm 9.2、6.8 \pm 10.9、予測骨折荷重変化率（%）は 11.0 \pm 18.4、15.4 \pm 24.8 であった。また大腿骨近位部 6、12 ヶ月における股関節頸部骨密度変化率（%）は 0.3 \pm 6.8、1.5 \pm 4.5 であった。大腿骨近位部予測骨折荷重変化率（%）は立位条件が 3.4 \pm 10.7、1.0 \pm 12.1、転倒条件は 0.4 \pm 12.6、0.1 \pm 10.7 であった。（図 2）

図 2 腰椎・大腿骨近位部 予測骨折荷重と骨密度 ベースラインからの平均変化率（%）



12 ヶ月時腰椎骨密度・予測骨折荷重を上昇させる因子

12 ヶ月における大腿骨近位部骨密度・予測骨折荷重は有意差がなかったため、腰椎骨密度・予測骨折のみを検討した。12 ヶ月時、腰椎骨密度が 0% 以上上昇した群を骨密度上昇群、0% より低下した群を骨密度低下群と 2 群にわけて従属変数とした。また、説明変数はテリパラチド（連日製剤）を開始したベースライン時の年齢、罹病期間、MTX 量、PSL 量、DAS-28CRP、MHAQ、PINP、TRACP-5b、PINP、TRACP5b それぞれベースラインと 1 ヶ月の差、ベースラインと 3 ヶ月の差とし、単ロジスティック回帰分析を行ったところ、有意な因子はなかった。さらに 12 ヶ月時、腰椎予測骨折荷重が 0% 以上上昇した群を予測骨折荷重上昇群、0% より低下した群を予測骨折荷重低下群と 2 群にわけて従属変数とし同様に単ロジスティック回帰分析を行ったところ、PINP のベースラインと 1 ヶ月の差と 3 ヶ月の差が有意であった。この結果より PINP のベースライン

と1ヶ月の差についてROC解析を用いて検討したところ、AUCは0.86と強い相関を示し、最適カットオフ値は74.8 μ g/Lであった。カットオフ値74.8 μ g/Lを用いた場合、感度は82.0%、特異度は78.0%であった。

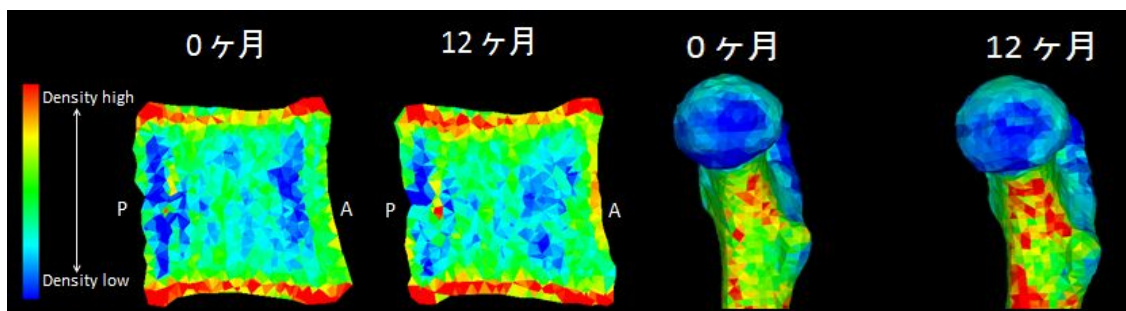
(3) 本研究の考察

本研究はRA患者に骨形成促進薬であるテリパラチド(連日製剤)を新規に投与し、投与効果を骨代謝マーカー、DXAによる骨密度、CT/有限要素解析による予測骨折荷重を用いて12ヶ月間経時的・定量的に骨評価した。さらに腰椎骨密度、予測骨折荷重を上昇させる因子を検討したところ、骨密度に有意な因子はなかったが、予測骨折荷重において、PINPの1ヶ月時の上昇量が有意であり、そのカットオフ値が74.8 μ g/Lであった。これまでテリパラチドの予後予測についてTsujiimotoら(文献3)は閉経後骨粗鬆症120例にテリパラチドを投与し、投与後12ヶ月における腰椎骨密度3%上昇の因子として、PINPの1ヶ月上昇量が有意であり、カットオフ値が10 μ g/Lと報告した。またNiimiら(文献4)は原発性骨粗鬆症306例にテリパラチドを投与し投与後12ヶ月の骨密度が9.8 \pm 8.2%上昇し、腰椎骨密度を上昇させる因子はベースラインのPINP高値であったことを報告した。Ebinaら(文献5)はRA患者70例にテリパラチドを投与し投与後18ヶ月の腰椎骨密度の上昇因子はucOCの3ヶ月時の変化率、大腿骨頸部骨密度上昇因子はベースラインucOCであったと報告した。本研究は骨密度上昇に有意な因子はなかったが、腰椎予測骨折荷重上昇因子はPINPの1ヶ月上昇量であり、さらにそのカットオフ値が74.8 μ g/Lと同定した。これまでRA患者の骨粗鬆症治療薬の上昇因子を予測骨折荷重により同定した報告はなく、本研究により、CT/有限要素解析による予測骨折荷重はCTを用いた三次元構造評価であり、DXAより効果的に薬剤効果を反映すると考えられる。PINPの1ヶ月時の上昇量を測定することによりテリパラチドの1年後の投与効果を予測することは日常臨床において有用であり、本研究の結果は骨折危険性の高いRA患者の骨粗鬆症治療薬の選択と効果判定に有用と考えられる。

本CT/有限要素解析による三次元モデルのシェルを用いた骨密度分布の描出

本CT/有限要素解析による三次元モデルを用いて表面骨密度分布を描出することができた。予測骨折荷重のみならず、立体構造の表面や内部の骨密度分布の描出により、薬剤が椎体や大腿骨のどの部位に効果的に作用することにより骨強度に影響したかを予想することができた。腰椎においては椎体内部の骨密度分布をみると椎体の骨梁構造によって、骨強度に影響するとされる椎体前方部分の縦方向の骨密度が上昇しており、効果的に予測骨折荷重が上昇した原因と考えられる。さらに大腿骨近位部の骨強度に影響を与える部位についてKanekoらは有限要素解析により大腿骨頸部の骨欠損モデルを作成し、大腿骨頸部内側下方の骨欠損モデルが最も骨強度が低下したと報告し、大腿骨頸部内側下方が大腿骨近位部の他部位より骨強度に影響していると考えられる。本研究ではCT/有限要素解析を用いた大腿骨表面骨密度分布において、大腿骨頸部の骨密度分布が上昇した症例は骨強度が増加していた(図3)が、大腿骨頸部の骨密度分布が低下した症例は骨強度が低下していた。大腿骨近位部の予測骨折荷重において骨密度が上昇した部位が骨強度に影響すると考えられた。一方、患者によって大腿骨頸部骨密度分布が異なる機序は不明であり、さらに骨密度分布は定性的であることが限界点である。

図3 腰椎内部骨密度分布と大腿骨頸部表面骨密度分布



<引用文献>

- (1) Imai K, Ohnishi I, Matsumoto T, et al. Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporosis Int* 20(5): 801-10, 2009
- (2) Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, et al. prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. *Bone* 45(2): 226-31, 2009.
- (3) Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, et al. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 48(4):798-803, 2011
- (4) Niimi, R, Kono T, Nishihara A, et al. Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis. *Bone* 66: 26-30, 2014.
- (5) Ebina K, Hashimoto J, Shi K, et al. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal

osteoporosis patients. Osteoporos Int 25(12): 2755-65, 2014.

(6) Kaneko JH, Skinner HB, Keyak JH: Lytic lesions in the femoral neck: Importance of location and evaluation of a novel minimally invasive repair technique. J Orthop Res 26(8): 1127-32, 2008.

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 2 件)

(1) 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、廣瀬旬、松本卓巳、伊沢直広、内藤昌志、西野仁樹、田中栄「関節リウマチ患者の骨強度評価 - テリパラチド(連日製剤)終了後デノスマブへの切り替え 12 ヶ月 - 」第 61 回日本リウマチ学会ワークショップ(一般演題)2017 年

(2) 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、廣瀬旬、松本卓巳、内藤昌志、齋藤琢、田中栄「関節リウマチ患者の骨強度評価 - テリパラチド(連日製剤)終了後デノスマブへの切り替え 12 ヶ月 - 」第 19 回日本骨粗鬆症学会 一般演題、2017 年

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：廣瀬 旬

ローマ字氏名：HIROSE JUN

所属研究機関名：東京大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号(8桁): 00456112

研究分担者氏名：松本 卓巳

ローマ字氏名：MATSUMOTO TAKUMI

所属研究機関名：東京大学

部局名：医学部附属病院

職名：助教

研究者番号(8桁): 70436468

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：大野久美子

ローマ字氏名：(ONO, KUMIKO)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。