

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08154

研究課題名(和文) 既存CTデータを用いた有限要素解析による日本人の骨粗鬆症相当強度の検討

研究課題名(英文) Assessment of Bone Strength Equivalent to Osteoporosis by Finite Element Analysis of Opportunistic CT Scans

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：QCTデータの有限要素解析は骨強度算出において正確であるが、腹部骨盤領域の既存CTデータを使用したファントムレス解析でも推定骨強度を評価できることが分かっている。実際の臨床で利用するためには日本人の骨脆弱性基準値が必要であり、本研究では120人の日本人女性のCTデータを用いて推定椎体骨強度を算出し、骨密度測定値と比較した結果、日本人女性の骨粗鬆症相当椎体骨強度は4000N、骨減少症相当椎体骨強度は5500Nであり、米国基準より500N低いことがわかった。これらの基準値は将来的に日本人の骨脆弱性評価に役立つことが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、日本人女性の既存CTデータを使用して骨減少症と骨粗鬆症相当の骨強度を算出し、日本人女性の骨粗鬆症相当椎体強度がアメリカ人女性よりも低いことが明らかになった。この結果から、体格の劣る日本人女性の骨粗鬆症の診断と治療には、米国とは異なる基準が必要であることが示唆された。本研究で策定した日本人女性の骨減少症・骨粗鬆症相当脊椎骨強度は、今後本手法を日本人に用いる場合の基準となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Finite Element Analysis (FEA) using clinical QCT data is the most accurate way to calculate bone strength. Estimated bone strength can now be evaluated without a phantom, using existing CT data of the abdominal pelvic region. To use this in clinical practice, a reference value is needed for bone fragility in the Japanese population. In this retrospective study, up to 21 cases in each 5-year age group of Japanese women were randomly selected. Vertebral bone strength was estimated using CT data from 120 Japanese female patients, compared with bone mineral density measurements. Mean Z-score of lumbar spine bone mineral density (-0.022) represented average Japanese population. Osteoporosis-equivalent and osteopenia-equivalent vertebral bone strengths for Japanese women were 4000N and 5500N, respectively. These values were 500N lower than established values for American women. These findings provide a reference value for future use in the Japanese population.

研究分野：整形外科学、骨粗鬆症

キーワード：骨粗鬆症 骨強度 日本人

## 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症によって生じる大腿骨近位部骨折は欧米では 2000 年以降減少に転じているのに対し、年々増加している。日本での 2012 年の調査での患者数は 17 万人を超え、1987 年時の 5 万人に比してこの 25 年間で 3 倍以上に増加している。骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折は健康寿命や直接生命予後に影響を与えると報告されており、今後高齢化社会の到来に伴い、対策が急務となっている。

骨粗鬆症治療における、「**Goal-directed Treatment**」が模索されている。治療目標を医師と患者が共有しながら目指していく手法で、糖尿病における HbA1C、関節リウマチにおける総合的活動性指標などが良い例である。しかし骨粗鬆症治療における治療目標の選定は後述するように簡単では無い。結果として、治療の第一選択として用いられている **Bisphosphonate** では、投与後 1 年で約半数の治療が中止されている現状がある。

現在のところ、治療目標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、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。病勢評価や薬物治療効果において貴重な臨床データの蓄積がある。骨の力学的強度はその骨密度により 60~80% 説明できる、とされてきたが、骨密度のみでは説明のつかない事象、例えば、既存脆弱性骨折を有する症例では有さない症例の 3~10 倍新規椎体骨折が増すこと、**Glucocorticoid** 治療症例での易骨折性、**Bisphosphonate** でのせいぜい 3~5% の骨密度増加によって著明な椎体骨折抑制効果が得られること、骨密度と骨折発生率が一致しないこと、など多くの問題が報告されている。その一つの理由として、**DXA** による骨密度は、**volumetric BMD (mg/cm<sup>3</sup>)** ではなく、**areal BMD (mg/cm<sup>2</sup>)** であり、骨の大きさの影響を受ける。また骨の変形や退行性変化 (**osteophyte, enthesophyte, bone infarction, marginal condensation** など) や、周囲血管などの石灰化の影響を受ける。さらに骨粗鬆症治療薬による骨密度増加も治療開始後数年で頭打ちになり、治療効果がわかりにくくなる。

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度合い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。今後の骨密度変化の予測や、薬効判定には有用であるが、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て評価できる唯一の指標であり、日本のコーホートから日本人での検討もされている。しかし、骨強度と直接的な関係は無く、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は大きな問題である。

一方、骨粗鬆症診療の究極の目的は脆弱性骨折の防止であり、治療薬物開発における主要評価項目は、大規模臨床試験による骨折抑制効果の実証である。しかしながら臨床上特に問題となる大腿骨近位部骨折抑制効果を示すためには 1 万人以上のプラセボ/実薬対照の大規模試験が必要であり、非効率的で必ずしも倫理的とはいえず、国内では実施困難である。また個々の患者の治療目標とは乖離がある。

現在最も骨強度を正確に評価できる方法として、**QCT (定量的 CT)** データを用いた非線形有限要素解析が挙げられる。個々の患者の骨強度を定量的に算出することができ、その値は **DXA** による骨密度よりも鋭敏に強度変化を捉えることが報告されている (**Mawatari T: Springer, Tokyo, 2016**)。 **DXA** による骨密度と有限要素法による推定骨強度の相関は乏しく、骨密度による評価では、実際の骨強度の減少や薬物治療による強度改善を過小評価してしまうことが示唆されている。我々は本手法を用いて関節リウマチ症例を経時的に評価し、リウマチ患者の骨強度低下を定量的に評価した (**Mawatari T: Arthritis Rheum, 2008**)。さらに閉経後骨粗鬆症患者の腰椎の強度に対する骨吸収抑制剤 **Bisphosphonate** と骨形成促進剤 **Teriparatide** の効果について定量的に評価した (**Mawatari T: 米国骨代謝学会 2017 演題発表**)。

この **QCT** データを用いた有限要素法は骨粗鬆症治療の目的である骨折を防止するために必要な骨強度を直接的に評価できるという点で極めて魅力的であるが、実臨床に応用するためには、いくつかの問題があった。まず本手法では **QCT** データを必要とする点である。**QCT** は撮影のためにファントムを同時に撮影してキャリブレーションする必要があり、臨床の現場では極めて煩雑である。また、もちろん被爆の問題も考慮すると、**CT** 撮影を骨粗鬆症診療のためだけに毎回行うのは困難と思われる。次に、仮に **CT** データを撮影して有限要素解析して強度の結果を得たとしても、個々の患者の評価に用いるための、例えば **DXA** による **BMD** での **YAM-2.5SD** のような、基準となる日本人での「脆弱性強度」の報告が無いのが現状である。

**QCT** の問題に対して、近年ファントムレスキャリブレーションが開発されている。大動脈の血液や内臓脂肪を用いてキャリブレーションすることで、従来の **QCT** 法と遜色の無い (**R<sup>2</sup> ≥ 0.98**) 正確な骨強度評価が可能となっている。このファントムレスキャリブレーション法が画期的なのは、他の目的で撮影された既存 **CT** データを用いて骨強度解析が可能となる点にある。

一方、米国では 65 歳以上男女 1,100 人を対象とした 5 年間の **Prospective case-control study** により、**QCT** データを用いた有限要素法による推定骨強度と **DXA** による骨密度との関係から米国人の骨

粗鬆症相当骨強度が策定されている。

## 2．研究の目的

本研究の目的は、脊椎を含む領域を撮影した既存 CT データを用いてファントムレスキャリブレーションを用いた有限要素解析を行い、体格の劣る日本人での骨粗鬆症相当骨強度を算出することである。推定骨強度の日本人の基準値を定めることで、個々の症例の推定骨強度は大きな意味を持つことになり、既存 CT データを用いて副次的に骨折が危惧される症例を骨密度検査よりも正確に治療対象として同定できることが期待される。

## 3．研究の方法

本研究では、倫理委員会の承認を得て、脊椎（第一腰椎）を含む領域の CT 撮影を行い、かつその後 3 ヶ月以内に骨密度検査を行った症例を後ろ向きに調査した。55 歳以上 90 歳未満の日本人女性で 5 歳刻みで各年齢群 21 例までの症例を無作為抽出した。除外基準としては、造影剤使用症例、脊椎インプラント手術後症例、骨代謝に重大な影響を及ぼすと考えられる血液疾患で骨髄移植を行った症例、透析症例とした。データを匿名化した上で、情報の検証を行った後、ファントムレスキャリブレーションを用いた有限要素解析を行い、推定骨強度を算出した。さらに CT データから L1 の volumetric density (椎体中央の海綿骨密度) も算出した。推定骨強度と DXA による骨密度、CT 由来の volumetric density の値を比較検討し、日本人の骨粗鬆症相当と骨減少症相当の骨強度を算出した。

## 4．研究成果

本研究では、計 120 例の匿名化腰椎 CT データを対象に、ファントムレスで有限要素解析を施行した。また CT データから 3 次元的骨密度も算出した。今回のコーホートは病院受診者であり、健常人とはいえないが、腰椎骨密度の Z-score 平均値は -0.022 であり、骨密度的には日本人女性の平均的な集団といえる。しかしながら、DXA 検査のほとんどは、L2-4 で計測されており、L1 を含んでおらず、過去のデータとの整合性の観点から、また椎体後方要素や変性の影響から今回の骨強度基準値の決定に用いるのは不適切と判断した。そこで日本人の骨粗鬆症相当椎体強度、ならびに、骨減少症相当椎体強度は、CT 画像の L1 の volumetric density を基準に決定することにした。すなわち、過去の報告を参考に、volumetric density が 80mg/cc と 120mg/cc に相当する骨強度を算出した。結果、日本人女性の骨粗鬆症相当椎体骨強度、骨減少症相当椎体骨強度は、それぞれ、4000N、5500N となった。この値は、米国人女性で策定されている 4500N、6000N より 500N 低い値であった。本研究で策定した日本人女性の骨粗鬆症相当脊椎骨強度は、今後本手法を体格の劣る日本人に用いる場合の基準となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 馬渡太郎
2. 発表標題 有限要素法を用いたRA椎体強度評価
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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