

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18535

研究課題名（和文）男性骨粗鬆症の病態解明を目指したコホート調査：高解像度定量的CTによる解析

研究課題名（英文）A cohort study aimed at elucidating the pathogenesis of male osteoporosis by using high-resolution quantitative CT

研究代表者

岡崎 成弘 (Okazaki, Narihiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・客員研究員

研究者番号：60623791

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）：男性骨粗鬆症の病態は、女性の閉経後骨粗鬆症に比べ、未だ不明な部分が多い。HR-pQCT（High Resolution peripheral Quantitative CT）とは、ヒト生体に使用できるCTとしては最も高い解像度（通常のCTの約10倍）を有する四肢用の定量的CTである。HR-pQCTを用いて、健康日本人男性の皮質骨および海綿骨の微細構造を解析した。さらに、血液検査なども行い、骨微細構造の脆弱化に関与する因子を横断的に解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性における加齢による骨微細構造の変化は、海綿骨微細構造は20歳以降、加齢に伴い脆弱化が見られ、一方、皮質骨微細構造は、50歳以降、急速に脆弱化することを報告されている。本研究では、男性において調査を行い、海綿骨微細構造は女性と同様、20歳以降脆弱化が見られたが、皮質骨については女性と異なり、加齢と共に皮質骨多孔性は増加するが、皮質骨の厚み自体はある程度保たれていた。また、男性における骨代謝回転の亢進は、海綿骨のパラメーターよりも皮質骨骨密度、皮質骨多孔性との関連が強かった。

研究成果の概要（英文）：Compared to postmenopausal osteoporosis in women, the pathogenesis of male osteoporosis remains unknown. HR-pQCT (High Resolution peripheral Quantitative CT) is quantitative CT for extremities with the highest resolution (approximately 10 times higher than conventional CT) as CT that can be used for the human body. Using HR-pQCT, we analyzed the cortical and trabecular bone microstructure in healthy Japanese males. In addition, we also performed blood tests and investigated the factors of the deterioration of the bone microstructure.

研究分野：整形外科学

キーワード：骨微細構造 男性骨粗鬆症

※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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

高齢者人口の増加により、骨粗鬆症は女性のみならず男性においても重要な問題であることが、近年認識され始めた。男性の方が骨粗鬆症性骨折の発生率は低い、骨折後の死亡率が高く、また、日常生活が障害される度合いは深刻である。骨粗鬆症に起因する骨折は、平均寿命だけでなく、日常生活を健康的に送ることができる期間である「健康寿命」にも影響を及ぼす。現代の超高齢社会において男性骨粗鬆症の予防や、早期治療を行うことで、骨折や再骨折を予防することが重要であるが、男性骨粗鬆症の病態は、女性の閉経後骨粗鬆症に比べ、未だ不明な部分が多い。

HR-pQCT（High Resolution peripheral Quantitative CT）とは、ヒト生体に使用できる CT として最も高い解像度（通常の CT の約 10 倍）を有する四肢用の定量的 CT である。この CT を用いる事で、今まで不可能だったヒト生体の骨微細構造（海綿骨の骨梁構造や皮質骨の多孔性など）の *in vivo* 解析が初めて可能となった。また、HR-pQCT は一部位 5 μ Sv と極めて少ない被曝線量での撮影が可能である（単純 X 線：約 10～20 μ Sv、MDCT：約 2～10 mSv）。HR-pQCT は 2004 年にスイスで開発されたが、日本には導入されていなかったため、HR-pQCT を用いた日本人の骨微細構造の研究は行われていなかった。2015 年 7 月に、HR-pQCT は日本で初めて長崎大学に導入された。

骨は皮質骨と海綿骨より構成されており、それぞれが異なる構造と強度を有し、力学的にも異なった役割を果たしている。また、それぞれが異なる骨代謝を有し、薬剤への反応も異なる。

これまでの骨密度測定装置（dual-energy X-ray absorptiometry: DXA）では、解像度の問題により、皮質骨、海綿骨構造の詳細な変化を分けて捉えることはできなかったが、HR-pQCT を用いることで、皮質骨、海綿骨それぞれの骨微細構造の解析が可能となった。海綿骨微細構造として、海綿骨骨密度、骨梁密度、骨梁幅、骨梁数、骨梁間距離の計測が可能であり、皮質骨微細構造は、皮質骨骨密度、皮質骨厚、多孔性密度、皮質骨断面積、外膜周囲長を計測できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、健常日本人男性の皮質骨および海綿骨の微細構造を、HR-pQCT を用いて解析することである。さらに、血液検査なども行い、骨微細構造の脆弱化に関与する因子を横断的に解析する。

3. 研究の方法

(1) 患者登録、単純 X 線、血液検査

20 歳～90 歳の健常日本人男性 262 名（平均年齢 52.2 $\pm$ 18.8 歳）を研究参加者として登録した。

大腿骨・脊椎の脆弱性骨折の既往を有する者（不顕性椎体骨折は除く）、ステロイドの使用、関節リウマチ、脳卒中による麻痺、重度の腎機能障害、副甲状腺機能亢進症などの続発性骨粗鬆症の原因となる既往を有する者、ビタミン D、カルシウム製剤は除く骨粗鬆症治療薬を使用している者は除外した。

研究参加者の下記情報を収集した。

- ・背景情報：年齢、身長、体重、運動習慣、喫煙歴、アルコール摂取量、基礎疾患を問診
- ・単純 X 線検査：胸腰椎単純 X 線を撮影し、椎体脆弱性骨折の有無を確認
- ・血液検査：血清カルシウム、骨代謝マーカー、血清ペントシジン値を測定

(2) HR-pQCT 撮影

対象の橈骨遠位部、脛骨遠位部を、HR-pQCT 撮影の標準プロトコルに従って、ボクセルサイズ 60 μ m で撮影する。

(3) 骨微細構造解析

骨微細構造解析ソフトウェア(IPL, Scanco Medical, TRI/3D-BON, Ratoc System Engineering)を用いて、全骨領域、皮質骨領域、および海綿骨領域の抽出を行い、骨密度および骨微細構造パラメーターを計測する。

評価項目

- ・骨密度：全骨密度、皮質骨骨密度、海綿骨骨密度
- ・皮質骨微細構造：皮質骨厚、多孔性密度、皮質骨断面積、外膜周囲長
- ・海綿骨微細構造：骨梁密度、骨梁幅、骨梁数、骨梁間距離

(4) 骨微細構造の脆弱化に関与する因子について、下記項目との関係を解析する。

- ・背景情報（年齢、身長、体重、基礎疾患など）
- ・血清カルシウム、骨代謝マーカー、血清ペントシジン

4. 研究成果

<結果>

(1) 背景情報

被検者の平均身長は男性 169.0 ± 6.5 cm, 平均体重は男性 67.7 ± 9.9 kg, 平均 BMI は男性 23.7 ± 3.0 であった。

(2) 年齢と血液検査の関係

年齢と血清 total PINP は中等度の負の相関を認めたが ($r = -0.441$, $p < 0.001$), TRACP-5b とは有意な相関を認めなかった。血清ペントシジンは、年齢と中等度の正の相関を認めた ($r = 0.545$, $p < 0.001$)。

(3) 年齢と橈骨遠位部、脛骨遠位部の骨微細構造の関係(表 1)

橈骨において、年齢と皮質骨多孔性、海綿骨骨密度、骨梁体積密度、骨梁数、骨梁間距離と中等度の相関 ($|r| = 0.442 \sim 0.642$, $p < 0.001$) を認め、皮質骨骨密度と弱い相関 ($r = -0.333$, $p < 0.001$) を認めたが、皮質骨厚とは有意な相関を認めなかった。また、脛骨において、年齢と皮質骨多孔性、海綿骨骨密度、骨梁体積密度、骨梁数、骨梁間距離、皮質骨骨密度と中等度の相関を認めたが ($|r| = 0.353 \sim 0.534$, $p < 0.001$), 皮質骨厚とは弱い相関 ($r = -0.256$, $p < 0.001$) だった。

年齢と橈骨遠位部の皮質骨厚、皮質骨多孔性、骨梁体積密度の散布図および回帰モデルから導出した推定平均値を図 1 に示す。骨梁体積密度は 20 歳以降減少していたが、加齢による皮質骨厚の変化は認められず、皮質骨多孔性の増加が見られた。

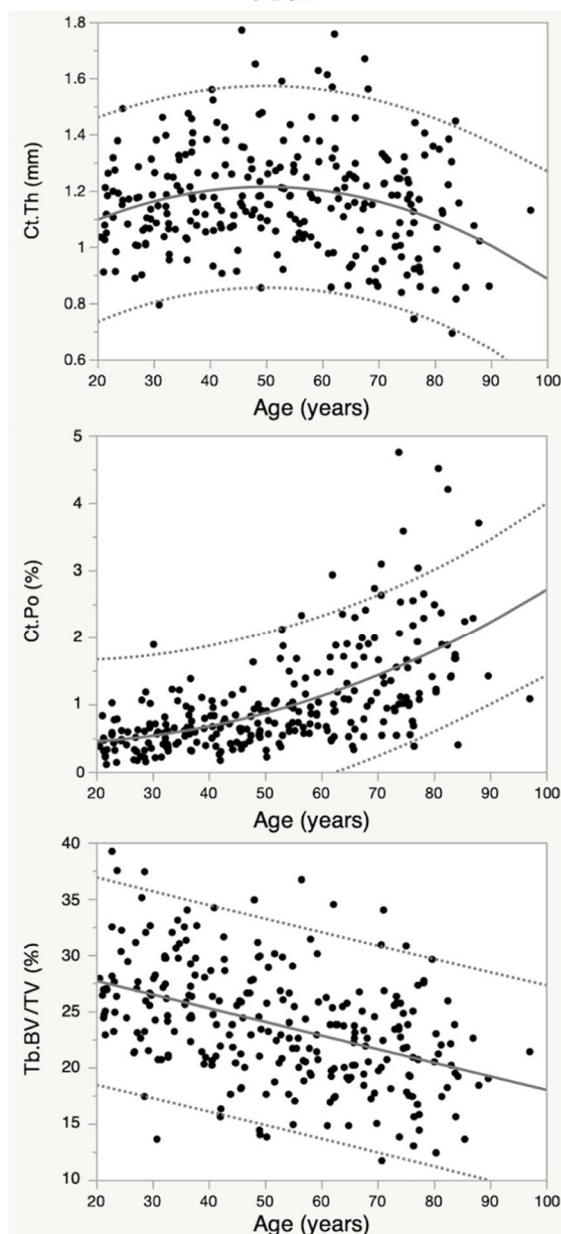


図 1
年齢と橈骨遠位部の皮質骨厚、皮質骨多孔性、
骨梁体積密度の散布図

(4) 血液検査と橈骨遠位部、脛骨遠位部の HR-pQCT の骨微細構造の関係 (表 2)

血清 TRACP-5b は、橈骨遠位部において、皮質骨骨密度と負の相関 ($r = -0.275$, $p < 0.001$), 皮質骨多孔性と正の相関 ($r = 0.236$, $p < 0.001$) を認め、脛骨遠位部においても同様に、皮質骨骨密度、皮質骨多孔性と相関を認めた (それぞれ $r = -0.249$, 0.237 , $p < 0.001$). total PINP は、橈骨遠位部において皮質骨骨密度と負の相関 ($r = -0.396$, $p < 0.001$) を認め、脛骨遠位部において、皮質骨骨密度、皮質骨厚、海綿骨骨密度、骨梁体積密度、骨梁数と相関を認めた ($|r| = 0.203 \sim 0.358$). また、血清ペントシジン値は、橈骨遠位部においてはいずれのパラメーターとも有意な相関を認めず、脛骨遠位部においても偏相関係数が 0.2 以上のものを認めなかった。

<考察>

我々の先行研究において、女性における加齢による骨微細構造の変化は、海綿骨微細構造は 20 歳以降、加齢に伴い脆弱化が見られ、一方、皮質骨微細構造は、50 歳以降、急速に脆弱化することを報告している。本研究では、男性において調査を行い、海綿骨微細構造は女性と同様、20 歳以降脆弱化が見られたが、皮質骨については女性と異なり、加齢と共に皮質骨多孔性は増加するが、皮質骨の厚み自体はある程度保たれていた。

加齢による骨代謝回転の変化については、女性において、骨形成マーカーである total PINP よりも骨吸収マーカーである TRACP-5b の方が年齢との相関が強い。一方、男性においては、加齢による骨吸収マーカーの変化を認めず、骨形成マーカーが低下していた。

骨代謝回転と骨微細構造の関連については、国外において報告されているものの、その報告数は少ない。S. Khosla らが 21 歳から 97 歳の男性 269 人、女性 205 人において、HR-pQCT を用いて橈骨遠位の海綿骨微細構造の解析を行い、骨代謝回転の亢進により海綿骨が脆弱化することを報告している [1]。また、H. Nagy らは、女性 365 人の橈骨および脛骨遠位の骨微細構造解析を行い骨代謝回転の亢進により、特に皮質骨骨密度および皮質骨厚の減少を報告している (皮質骨多孔性についての解析なし) [2]。本研究では、女性では、骨吸収マーカー、骨形成マーカーが高値であるほど、皮質骨の脆弱化が認められ、骨代謝回転の亢進は海綿骨よりも皮質骨に大きく影響を与えることが示唆された。男性においては、Chaitou らの 19 歳～85 歳の男性 1149 人の解析を行った研究では、骨代謝回転の亢進が骨微細構造に与える影響は強くはないものの、全年齢層で骨代謝回転と皮質骨骨密度と負の相関認め、70 歳以降に海綿骨のパラメーターとの相関があったと述べている (皮質骨多孔性についての解析なし) [3]。本研究においては、男性において骨代謝回転の亢進は、海綿骨のパラメーターよりも皮質骨骨密度、皮質骨多孔性との関連が強かった。

ペントシジンは年齢や骨密度、腎機能と独立した骨折危険因子と報告されている [4]。ペントシジンの増加と骨微細構造の関連についての報告は、国内及び国外いずれにおいても我々の渉猟する限り認められなかった。本研究において、ペントシジンは男性、女性共に、年齢とともに上昇を認めたが、骨微細構造へ与える影響は少なかった。骨微細構造とコラーゲン老化架橋は、骨質を規定する独立した因子であることが示唆された。

<引用文献>

[1] S. Khosla, L.J. Melton, S.J. Achenbach, A.L. Oberg, B.L. Riggs, Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 885-891. doi:10.1210/jc.2005-2065.

[2] H. Nagy, R. Chapurlat, E. Sornay-Rendu, S. Boutroy, P. Szulc, Family resemblance of bone turnover rate in mothers and daughters--the MODAM study, *Osteoporos Int.* 26 (2015) 921-930. doi:10.1007/s00198-014-2974-0.

[3] A. Chaitou, S. Boutroy, N. Vilayphiou, F. Munoz, P.D. Delmas, R. Chapurlat, et al., Association between bone turnover rate and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study, *J. Bone Miner. Res.* 25 (2010) 2313-2323. doi:10.1002/jbmr.124.

[4] M. Saito, K. Marumo, Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus, *Osteoporos Int.* 21 (2010) 195-214. doi:10.1007/s00198-009-1066-z.

表1 橈骨遠位と脛骨遠位の骨ジオメトリー、骨密度、骨微細構造の中央値と年齢との相関

	橈骨遠位				脛骨遠位			
	中央値 [IQR]		Correlation with age		中央値 [IQR]		Correlation with age	
			r	p			r	p
Geometry								
Tt.Ar (mm ²)	317.7 [286.4; 342.7]		0.298 *	< 0.001	762.4 [690.9; 835.2]		-0.005	0.938
Ct.Pm (mm)	74.7 [70.9; 78.4]		0.346 *	< 0.001	107.6 [102.8; 113.4]		0.050	0.423
Ct.Ar (mm ²)	72.5 [65.0; 78.8]		0.011	0.865	152.5 [136.3; 170.0]		-0.305 *	< 0.001
Tb.Ar (mm ²)	248.0 [218.2; 274.9]		0.284 *	< 0.001	604.5 [544.7; 693.1]		0.066	0.288
Volumetric Density								
Tt.vBMD (mg HA/cm ³)	332.8 [295.7; 372.5]		-0.377 *	< 0.001	316.4 [277.5; 360.5]		-0.457 *	< 0.001
Ct.vBMD (mg HA/cm ³)	922.3 [885.1; 947.0]		-0.333 *	< 0.001	908.3 [873.4; 937.9]		-0.432 *	< 0.001
Tb.vBMD (mg HA/cm ³)	162.3 [138.3; 188.4]		-0.442 *	< 0.001	168.9 [145.1; 195.4]		-0.482 *	< 0.001
Microarchitecture								
Ct.Th (mm)	1.156 [1.048; 1.279]		-0.059	0.339	1.686 [1.475; 1.905]		-0.256 *	< 0.001
Ct.Po (%)	0.78 [0.53; 1.24]		0.642 *	< 0.001	2.72 [1.92; 3.68]		0.353 *	< 0.001
Ct.Po.Dm (mm)	0.193 [0.174; 0.209]		0.506 *	< 0.001	0.235 [0.22; 0.259]		-0.044	0.483
Tb.BV/TV (%)	23.7 [20.3; 26.9]		-0.455 *	< 0.001	25.1 [21.8; 28.6]		-0.469 *	< 0.001
Tb.N (1/mm)	1.320 [1.217; 1.464]		-0.447 *	< 0.001	1.247 [1.109; 1.359]		-0.502 *	< 0.001
Tb.Th (mm)	0.237 [0.226; 0.250]		-0.027	0.661	0.261 [0.242; 0.275]		-0.214 *	< 0.001
Tb.Sp (mm)	0.685 [0.615; 0.771]		0.523 *	< 0.001	0.766 [0.689; 0.864]		0.534 *	< 0.001

Spearmanの順位相関係数

* p < 0.01

Tt.Ar: total area, Ct.Pm: cortical perimeter, Ct.Ar: cortical area, Tb.Ar: trabecular area, Tt.vBMD: total volumetric bone mineral density, Ct.vBMD: cortical volumetric bone mineral density, Tb.vBMD: trabecular volumetric bone mineral density, Ct.Th: cortical thickness, Ct.Po: cortical porosity, Ct.Po.Dm: cortical porosity diameter, Tb.BV/TV: trabecular bone volume fraction, Tb.N: trabecular number, Tb.Th: trabecular thickness, Tb.Sp: trabecular separation

表2 TRACP-5b, total P1NP, ペントシジン値と骨微細構造の関係

	橈骨遠位						脛骨遠位					
	TRACP-5		total P1NP		Pentosidine		TRACP-5		total P1NP		Pentosidine	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Geometry												
Tt.Ar	0.169 *	0.006	0.076	0.222	0.045	0.468	0.106	0.089	0.102	0.100	0.091	0.145
Ct.Pm	0.165 *	0.008	0.105	0.093	0.069	0.270	0.112	0.072	0.109	0.081	0.113	0.069
Ct.Ar	-0.013	0.837	-0.098	0.115	-0.013	0.838	0.131	0.035	0.088	0.156	0.067	0.280
Tb.Ar	0.167 *	0.007	0.098	0.117	0.047	0.450	0.067	0.285	0.074	0.235	0.068	0.273
Volumetric Density												
Tt.vBMD	-0.069	0.269	-0.124	0.046	0.010	0.869	0.056	0.373	0.045	0.468	0.077	0.215
Ct.vBMD	-0.275 *	< 0.001	-0.396 *	< 0.001	-0.046	0.464	-0.249 *	< 0.001	-0.358 *	< 0.001	-0.068	0.275
Tb.vBMD	0.077	0.214	0.040	0.521	0.060	0.336	0.150	0.016	0.203 *	0.001	0.161 *	0.010
Microarchitecture												
Ct.Th	-0.055	0.377	-0.108	0.084	-0.003	0.959	0.114	0.066	0.084	0.180	0.041	0.508
Ct.Po	0.236 *	< 0.001	0.168 *	0.007	-0.001	0.986	0.237 *	< 0.001	0.252 *	< 0.001	0.142	0.022
Ct.Po	0.084	0.179	0.089	0.152	-0.037	0.557	0.151	0.015	0.109	0.081	0.117	0.059
Tb.BV/TV	0.094	0.133	0.066	0.292	0.080	0.201	0.162 *	0.009	0.225 *	< 0.001	0.169 *	0.006
Tb.N	-0.016	0.792	-0.093	0.137	-0.040	0.519	-0.010	0.868	-0.077	0.214	0.019	0.756
Tb.Th	0.115	0.065	0.110	0.076	0.094	0.130	0.180 *	0.004	0.282 *	< 0.001	0.142	0.022
Tb.Sp	0.019	0.755	0.081	0.195	0.022	0.722	0.010	0.867	0.089	0.154	-0.035	0.571

Partial correlation coefficients adjusted by age, height, and weight

* p < 0.01

Tt.Ar: total area, Ct.Pm: cortical perimeter, Ct.Ar: cortical area, Tb.Ar: trabecular area, Tt.vBMD: total volumetric bone mineral density, Ct.vBMD: cortical volumetric bone mineral density, Tb.vBMD: trabecular volumetric bone mineral density, Ct.Th: cortical thickness, Ct.Po: cortical porosity, Ct.Po.Dm: cortical porosity diameter, Tb.BV/TV: trabecular bone volume fraction, Tb.N: trabecular number, Tb.Th: trabecular thickness, Tb.Sp: trabecular separation

TRACP-5b: tartrate-resistant acid phosphatase-5b, total P1NP: total procollagen type 1 N-terminal propeptide

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okazaki Narihiro, Chiba Ko, Burghardt Andrew J., Kondo Choko, Doi Mitsuru, Yokota Kazuaki, Yonekura Akihiko, Tomita Masato, Osaki Makoto	4. 巻 149
2. 論文標題 Differences in bone mineral density and morphometry measurements by fixed versus relative offset methods in high-resolution peripheral quantitative computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115973～115973
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2021.115973	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡崎成弘, 千葉 恒, 横田和明, 尾崎 誠
2. 発表標題 健康人のビタミンD充足率に関する調査：加齢変化、骨密度との関係
3. 学会等名 第37回 日本骨代謝学会
4. 発表年 2019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
---------	---------