

機関番号：17102

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500391

研究課題名 (和文) 微細構造からみた骨粗鬆症患者の骨質・骨強度評価

研究課題名 (英文) Bone Microarchitecture in Evaluation of Osteoporosis

研究代表者

馬渡 太郎 (MAWATARI TARO)

九州大学病院・助教

研究者番号：60335974

研究成果の概要 (和文)：

骨粗鬆症において骨強度に寄与する要因のひとつとして骨微細構造が挙げられる。従来実験動物をマイクロ CT で解析してきたが、臨床用 CT を用いて *in Vivo* で脊椎の臨床的評価を行った。脊椎の経時的変化を明らかにする Subtraction 法を開発し、初回評価時から骨形成や骨吸収がどのように生じるかを明らかにした。骨粗鬆症治療を行わなかった場合短期間に多くの骨が失われ、また治療により骨が維持される状態が可視化できた。

研究成果の概要 (英文)：

In order to elucidate microarchitectural change in human vertebral bone, the subtraction method is developed and consecutive clinical computed tomography scans were evaluated. Our results indicate osteoporosis patients can lose a substantial amount of bone especially in trabecular compartment over a relatively short period of time, and this loss can be prevented by medical intervention.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1500000	450000	1950000
2009年度	1000000	300000	1300000
2010年度	1000000	300000	1300000
年度			
年度			
総計	3500000	1050000	4550000

研究分野：骨粗鬆症

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨粗鬆症、骨質

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

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。基礎研究によると、骨の力学的強度はその骨密度により 60~80%説明可能であるとされてきた。しかし、既存の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、ビスフォスフォネート製剤でせいぜい 8%程度の骨密度増加によって著名な椎体骨折発生抑制効果が得られること、骨密度(mg/cm^2)と骨折発生率が一致しない、など多くの骨密度のみでは説明のつかない事象が報告され、近年骨質の関与についての関心が高まっている。

現在幅広く用いられている DXA (dual X-ray absorptiometry) は、高い再現性と、現在までの膨大な臨床データの蓄積から現在の臨床評価には欠かすことのできない装置であるが、volumetric BMD (mg/cm^3)ではなく、areal BMD (mg/cm^2)であり、骨の大きさの影響を受ける、骨の変形や退行性変化 (osteophyte, enthesophyte, marginal condensation, bone infarction など) や、周囲血管などの石灰化の影響を受ける。これらは決してまれなものではなく、areal BMD の変化と骨折発生率の乖離の原因の一つであるとする論文もある。2000 年 NIH コンセンサス会議では、「骨粗鬆症は骨強度の低下によって、骨折のリスクが高くなる骨の障害」と再定義され、「骨強度は骨密度と骨質の両方を反映する」とされている。

この「骨質」とは、あいまいな表現であるが、骨折に影響する種々の要因のうち、「量 (bone mass or quantity) 以外の要素が総称して呼ばれている。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。現在数多くの「骨質」評価が試みられているが、骨微細構造については、従来、実験動物をマイクロ CT を用いて解析してきた。

近年の医療画像機器の進歩と、電子計算機の発達によって、CT、MRI などの各種モダリティの高画質画像が比較的容易に解析可能となってきた。腰椎の場合、現在の臨床用 CT で得られる実効平面分解能は、最高 350micron 程度 (180mm/512)、垂直方向でも 0.5mm 程度の解像度を有し、ある程度の骨微細構造が評価できるようになった。

2. 研究の目的

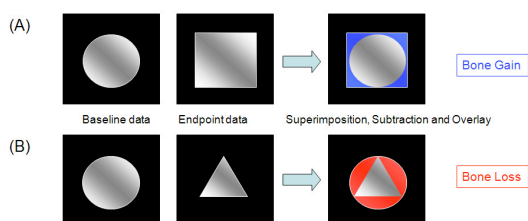
本研究の目的は、高分解能 CT によりヒト腰椎骨微細構造情報を得て、現在臨床的に行われている BMD のみでの評価だけでなく、骨微細構造の評価を *in vivo* で行うことである。解析手法として、Subtraction 法を発案し、同一症例、同一椎体における、骨の経時的変化の視覚化を試みた。

3. 研究の方法

倫理委員会の承認を得て、平面分解能は世界最高レベルの臨床用 CT (マルチスライス CT: Aquillion、東芝メディカル) を用いて、原発性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、関節リウマチに伴う骨粗鬆症による脆弱性骨折が危惧される患者 80 例の第 3 腰椎全体を経時的に撮像した。DXA による BMD 計測、各種血清学的マーカーでの評価を行った。また骨粗鬆症治療薬その他の薬剤、骨代謝に影響を及ぼす因子についても調査した。

CT の立体情報は DICOM format でワークステーションに運び、経時的データを Subtraction 法を用いて解析した。すなわち、2 つのデータを 3 次元的に superimpose し、その差分データを作製、これに識別の為の色を付け、元のデータ上に overlay 表示させる。これにより、新たに添加された骨の量及び局在、消失した骨の量および局在が可視化可能となる。下図 (A) は骨形成が生じた場合、(B) は骨吸収が生じた場合の模式図であるが、症例の結果表示においては、白色の椎体画像に添加された骨を青、消失した骨を赤と着色して表示した。

<Subtraction 法>



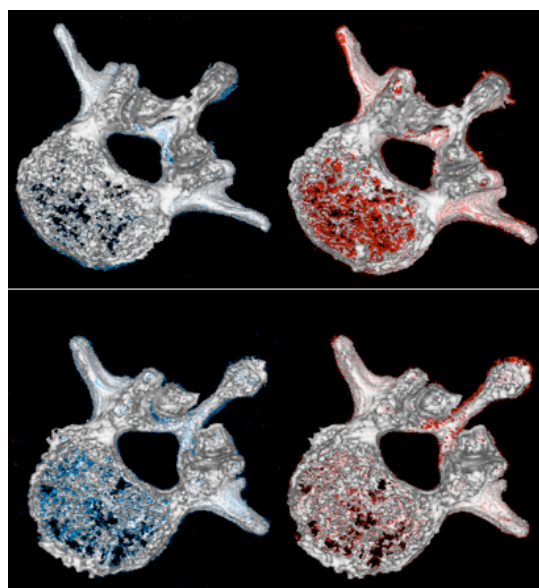
4. 研究成果

Subtraction 法により経時的に撮像した第 3 腰椎の変化を検討したが、骨粗鬆症治療を行われていない症例では、経時的な骨減少とその局在が明らかとなった。特に海綿骨領域の減少が顕著であった。ビスフォスフォネート剤投与症例では、その減少が明らかに抑制されており、症例によっては皮質骨シェル部分の骨増加が明らかであった。また 1 年間の経過で大動脈石灰化の著明な進行が認められる症例を認めた。

<第三腰椎の経時的変化>

上段：骨粗鬆症治療が行われなかった症例

下段：Alendronate 治療症例
(青は骨増加、赤は骨減少を示す)



経時的な骨代謝動態は、実験動物で蛍光ラベリング後組織切片を作成して評価されてきたが、毒性のために臨床症例では不可能であった。本研究により、臨床症例における経時的骨代謝動態が明らかにできることが示された。骨粗鬆症における骨の減少は均一ではなく、結果として、椎体内の骨の分布は極めて偏っている。これらは従来の DXA 法では評価し得なかったことであり、薬物治療の効果も可視化できた。今後は治療薬物による差や強度との直接の関連について検討を加えていく予定である。

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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

・馬渡太郎、他、Subtraction 法を用いた骨粗鬆症腰椎経時的評価の試み、第 10 回日本骨粗鬆症学会、2008 年 11 月 1 日、大阪国際会議場、大阪

・馬渡太郎、他、Subtraction 法を用いた骨粗鬆症腰椎経時的評価の試み、第 82 回日本整形外科学

会学術総会、2009年5月14日、マリンメッセ福岡、福岡

〔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)
九州大学病院・助教

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：