

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591768

研究課題名(和文) 64列検出器CTを用いた海綿骨骨梁構造解析による骨粗鬆症性脊椎骨折のリスク評価

研究課題名(英文) Vertebral fracture risk in osteoporosis assessed by a multidetector CT-based trabecular structure analysis

研究代表者

高須 深雪 (Takasu, Miyuki)

広島大学・大学病院・病院助教

研究者番号：70565647

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)：多発性骨髄腫と対照間で骨梁幅、骨異方性度、フラクタル次元に有意差を検出した。胃切除後症例と対照間、および肝動脈塞栓療法除後症例と対照間で続発性骨粗鬆症有病率、骨梁パラメータおよび有限要素解析による破壊荷重、スティフネスに有意差を検出した。横断的検討では多発性骨髄腫骨折群と非骨折群間で、骨梁パラメータおよび機械特性に有意差を検出した。平成23年度よりcalibration phantomを用い、CTによる体積骨密度および組織骨密度で評価している。上述の各検討において組織骨密度に有意差を検出している。

研究成果の概要(英文)：Significant differences were observed in spinal microarchitecture between control subjects and multiple myeloma patients without pathologic fractures. Independent predictors of multiple myeloma included TbTh and FD in male patients and DA in female patients. The prevalence of osteoporosis was significantly higher in post TACE patients than in control subjects. The cumulative radiation dose related to routine dynamic CT studies was a significant contributor to the prevalence of osteoporosis. The χ^2 test for each parameter showed that male myeloma patients with a lower apparent trabecular width and FL had a greater prevalence of vertebral fracture than did patients without fracture. Also, the female patients with a lower vBMD, apparent bone volume/tissue volume, apparent trabecular number, fractal dimension, FL or stiffness, and greater Euler number or structure model index had a greater prevalence of vertebral fracture than patients without vertebral fracture.

研究分野：放射線診断学

キーワード：骨粗鬆症性脊椎骨折 海綿骨骨梁構造解析

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症では骨折が特徴的で、臨床上の大きな問題である。最も高頻度に発症するのが椎体骨折であり、わが国の有病率調査では、60歳代で7.6~14%、70歳代で37~45%と報告されている(1)。重症の脊椎圧迫骨折の場合、椎体後壁が圧潰し、脊髓や脊髄神経根を圧迫し、神経障害、膀胱直腸障害などを引き起こす。その結果、身体的にADLを障害し、さらに心理的にも障害されQOLの低下をまねく。脊椎骨折は生命予後も不良である。骨粗鬆症の診断と標準的治療法はほぼ確立されているにもかかわらず、多くの続発性骨粗鬆症患者は適切な治療を受けていない。これは腰痛など自覚症状を有する原発性骨粗鬆症患者は整形外科で診療を受けることが多いのに対し、原因が多岐にわたる続発性骨粗鬆症患者は、原疾患の治療が優先されることから、これまで主治医の骨粗鬆症診療への関与が消極的であったことによるものが大きい。

続発性骨粗鬆症は原疾患が治療可能であれば正常化することが期待しうるが、骨代謝の正常化を期待するには不十分であることが多く、続発性骨粗鬆症の中でも頻度の高い胃切除後、慢性腎疾患、放射線治療後、及び多発性骨髄腫などに見られる骨粗鬆症に関しては、原疾患の治療そのものが困難である。骨折率や治療法についてのエビデンスレベルでの報告は存在せず、骨折の危険性が高い程度にまで骨量減少が進行している場合には骨粗鬆症に対する治療を並行して行うが、その治療導入のタイミングに関しても現状では一定の基準が無く、外来通院中に骨折を生じることもしばしばある。

続発性骨粗鬆症の薬物治療開始は、原則的に原発性骨粗鬆症の治療基準に準じて考慮される。すなわち骨折なし症例における骨密度YAM70%未満からの治療の開始であるが、これには少なくとも二つの問題点がある。

第一に、原疾患治療中の患者に骨量測定を行うか否かは主治医の総合的判断によるものであって、骨量減少が骨折閾値を超えていても気付かれないことも多い。

第二に椎体骨折に対して骨密度以外に「骨質」の重要性が認識されてきたことである。2000年に米国における国立衛生院(NIH)のコンセンサス会議は、骨粗鬆症を『骨折リスクを増すような骨強度上の問題を持っているヒトに起こる骨格の診断で、骨強度は骨密度と骨質で規定される』と定義し、初めて骨質の重要性を明文化した。これは椎体骨密度増加率と骨折発生頻度の間に相関が乏しいというエビデンスに基づいており(2)、骨密度を用いて骨折リスクを判定するのは困難であり、骨折リスク評価に感度の高い指標が必要と考えられる。

これらの問題を解決するためには続発性骨粗鬆症患者に対し、一般診療のルーチン検査

内で骨質を評価するための方法が求められる。原因の如何にかかわらず、骨折リスクを包括的に捉え、脊椎骨折全般を予防するための新しい放射線学的アプローチが必要である。

2. 研究の目的

骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折はADL、QOLの著しい低下をもたらすことから、脊椎骨折リスク患者の層別化と発症予知対策の具体化が必要である。本研究は、64検出器CT検査による骨粗鬆症性脊椎骨折のリスク評価を目的とした多施設・前向き共同研究である。具体的には、続発性骨粗鬆症と対照例の骨梁パラメータの差の統計解析、脊椎骨折を生じる骨梁パラメータの閾値の決定、DXA骨密度と骨梁パラメータの脊椎骨折予測能を比較、骨粗鬆症の骨折リスク患者における64検出器CTの適応基準やガイドライン作成の基礎となる本邦データベースの構築を目的としている。

3. 研究の方法

64列検出器CTが稼働している4施設が参加し、続発性骨粗鬆症患者を平成23年4月より27年3月の4カ年で560名を目標に解析する。CTから得られた脊椎の3Dボリュームデータより3D骨梁構造計測ソフトを用いて海綿骨を抽出し、骨質の構造特性である海綿骨骨梁解析を行う。骨梁パラメータには骨組織容積比、骨梁数、骨梁幅、骨梁間距離、Structure Model Index、Euler数、異方性度、フラクタル次元が含まれる。これらの骨梁パラメータ及びDEXAによる骨密度から骨折群と非骨折群の差を求め、脊椎骨折予測因子の定量化を行う。CT画像は匿名化の上、広島大学をコアラボとして解析する。

平成23年度

対象：腰椎椎体骨折(転移性骨腫瘍以外の骨腫瘍除く) : 60人
胃全摘後、腹部・脊椎放射線治療後、慢性腎不全 : 各20人
多発性骨髄腫(MGUS、無症候性骨髄腫、症候性骨髄腫) : 各20人
対照 : 80人(60才~79才、各年代40人ずつ)

頸部~骨盤単純CTを撮影される患者のうち、血液疾患、胃全摘後、化学療法、放射線治療の既往のない者、脊椎骨梁に影響を及ぼすことが予想される他疾患(筋疾患、下肢・椎体外傷等)のない者。
症例収集(研究代表者、研究分担者:坂井晃、田中信弘担当)

当院より約50%を収集する。広島赤十字原爆病院より約30%(研究協力者:麻奥武毅 臨床検査部部長)、徳島大学より約10%(研究協力者:尾崎修治 輸血部副部長)

国立病院機構岡山医療センターより約 10% (研究協力者:角南一貴 血液内科医長)の協力を得る。他院で撮影された CT のデータは、DVD ディスク (消耗品) に匿名化して転記し、当院へ郵送する。

画像の撮影: 予定検査として行われるルーチン CT 検査を利用する。

CT 機種:GE 社製 64 列検出器 CT (VCT)
撮影法: 頸部~骨盤部単純 CT、20kV Auto mA (SD8.5) 0.4sec ヘリカルピッチ 0.516

腰椎を、撮像視野 10cm、Bone Plus の kernel で再構成

データ解析: 再構成画像を解析用コンピュータ Windows (64bit) へ転送する (H23 設備品)。3D 骨梁構造計測ソフト 3D-TRI/BON64 (Ratoc システムエンジニアリング)(H23 消耗品)により海綿骨骨梁解析を行う。当院大学院生 2 名 (谷千尋、中村優子) が研究協力者 (解析補助) として参画予定である。各椎体中央で厚み 1cm 部分のデータから骨組織容積比、骨梁数、骨梁幅、骨梁間距離 (Tb.Sp)、Structure Model Index (SMI)、Euler 数、異方性度 (DA)、フラクタル次元を算出し、海綿骨骨梁パラメータとする。

骨密度測定 機種: Lunar 社製 DPX
対象: CT 撮影の対象となった患者

撮影: 腰椎骨密度 (L2~L4 BMD)

平成 24 年度以降

対象: 平成 24~26 年度

腰椎骨折を 60 人、その他各患者群を各 40 人追加 (症例収集担当は前年度と同様)

平成 23~25 年度に撮影・登録された患者の追跡撮影を、約 1 年で行う。対照が検査された場合も、同様な解析をする。

画像の撮影: 撮影法、データ解析・処理は平成 23 年度と同様である。同一症例の経時的な解析に、海綿骨骨梁解析ソフトウェア volume 間差分計測オプション TRI/3D-DIF (H24 消耗品) を用いる。

統計処理: 平成 24~26 年度 (研究分担者: 粟井和夫参画)

対照の解析: 60 才台と 70 才代で骨梁パラメータの差を求める。

骨梁パラメータの多重比較: 対照・患者群間 (腰椎骨折群除く) で固有の骨梁パラメータ変化の有無を検定する。

対照・患者と腰椎骨折群で有意差のある海綿骨骨梁パラメータを決定する。

骨折予測因子と成りうる骨梁パラメータの検出。

骨折予測因子である骨梁パラメータと DXA 骨密度の、椎体骨折に対する相対リスクの比較。

これら骨梁パラメータと DXA 骨密度から成る preliminary predictor を用いて一般化線形モデルにより骨折リスクの予測因子・寄

与率・閾値を決定。

付随解析として

MGUS/無症候性/症候性骨髄腫の比較: 多重比較 一般化線形モデルにより症候性骨髄腫 (脊椎骨折) を分離するモデルを求める。

追跡可能症例の骨梁パラメータの変化を求める。骨梁パラメータの経時的変化及び患者群間での骨梁パラメータ変化の違いを求める。求めた閾値との比較による椎体骨折の予測、疾患別骨折リスクの層別化を試みる。

4. 研究成果

続発性骨粗鬆症と対照例の骨梁パラメータの差の統計解析: 多発性骨髄腫と対照間で骨梁幅、骨異方性度、フラクタル次元に有意差を検出した。胃切除後症例と対照間、および肝動脈塞栓療法除後症例と対照間で続発性骨粗鬆症有病率、骨梁パラメータおよび有限要素解析による破壊荷重、スティフネスに有意差を検出した (第 99 回北米放射線学会にて発表予定)。

横断的検討では多発性骨髄腫骨折群と非骨折群間で、骨梁パラメータおよび機械特性に有意差を検出した (第 98 回北米放射線学会にて発表)。

平成 23 年度より calibration phantom を用い、CT による体積骨密度および組織骨密度で評価している。上述の各検討において組織骨密度に有意差を検出している。

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 10 件)

以下の論文は全て査読有り

1. Vertebral fracture risk of multiple myeloma assessed by a CT-based finite element- and trabecular structure analysis. Takasu M, Kaichi Y, Asaoku H, Kuroda Y, Awai K. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2013 December in press.
2. Multiple antiplatelet therapy contributes to the reversible high signal spots on diffusion-weighted imaging in elective coiling of unruptured cerebral aneurysm. Matsushige T, Kiura Y, Sakamoto S, Okazaki T, Shinagawa K, Ichinose N, Takasu M, Akiyama Y, Sugiyama K, Kurisu K. Neuroradiology. 2013 Mar;55(4):449-57.
3. Ocular volumetry using fast high-resolution MRI during visual fixation. Tanitame K, Sone T, Miyoshi T, Tanitame N, Otani K, Akiyama Y, Takasu M, Date S, Kiuchi Y, Awai K. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Apr;34(4):870-6.
4. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) imaging of multiple myeloma: initial clinical efficiency results. Takasu M,

- Tani C, Sakoda Y, Ishikawa M, Tanitame K, Date S, Akiyama Y, Sakai A, Asaoku H, Kajima T, Awai K. Eur Radiol. 2012 May;22(5):1114-21.
5. Effect of age on the fractional anisotropy (FA) value of peripheral nerves and clinical significance of the age-corrected FA value for evaluating polyneuropathies. Tanitame K, Iwakado Y, Akiyama Y, Ueno H, Ochi K, Otani K, Takasu M, Date S, Awai K. Neuroradiology. 2012 Aug;54(8):815-21.
 6. MRI 拡散強調像の見かけの拡散係数が診断に有用であった膝悪性リンパ腫の1例. 谷為 恵三, 寺田 大晃, 中村 優子, 本田 有紀子, 谷 千尋, 古本 大典, 石川 美保, 石川 雅基, 采谷 英男, 高須 深雪, 柿沢 秀明, 立神 史稔, 伊達 秀二, 吉見 聡, 佐々木 民人, 有廣 光司, 粟井 和夫. 広島医学 65 巻 5 号 Page414-419(2012.05)
 7. Multiple myeloma: microstructural analysis of lumbar trabecular bones in patients without visible bone lesions--preliminary results. Takasu M, Tani C, Ishikawa M, Date S, Horiguchi J, Kiguchi M, Tamura A, Sakai A, Asaoku H, Nango N, Awai K. Radiology. 2011 Aug;260(2):472-9.
 8. 画像による多発性骨髄腫の海綿骨骨梁構造解析. 高須深雪. 日本骨代謝学会雑誌 29(suppl): 127 -127 2011
 9. Evaluation of lumbar nerve root compression using thin-slice thickness coronal magnetic resonance imaging: three-dimensional fat-suppressed multi-shot balanced non-steady-state free precession versus three-dimensional T1-weighted spoiled gradient-recalled echo. Tanitame K, Tanitame N, Tani C, Ishikawa M, Takasu M, Date S, Otani K, Awai K. Jpn J Radiol. 2011 Nov;29(9):623-9.
 10. Diffusion tensor imaging of peripheral nerve in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a feasibility study. Kakuda T, Fukuda H, Tanitame K, Takasu M, Date S, Ochi K, Ohshita T, Kohriyama T, Ito K, Matsumoto M, Awai K. Neuroradiology. 2011 Dec;53(12):955-60.

〔学会発表〕(計 15 件)

- 1) Takasu M, Kaichi Y, Tani C, Date S, Akiyama Y, Kuroda Y, Sakai A, Awai K: Magnetic Resonance Evaluation of Multiple Myeloma at 3.0 Tesla: How Do Bone Marrow Plasma Cell Percentage and Selection of Protocols Affect Lesion Conspicuity?: 22thAnnual Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Milan, Italy, May 10 - 16, 2014
- 2) Takasu M, Kaichi Y, Tani C, Date S,

- Akiyama Y, Nango N, Awai K: Interrelationships between 3T-MRI-, 64-section-MDCT-, and micro-CT-derived trabecular bone structure parameters: a study in cadavers: 22thAnnual Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Milan, Italy, May 10 - 16, 2014
- 3) Takasu M, Kaichi Y, Ishikawa M, Date S, Kiguchi M, Awai K, Kuroda Y, Sakai A: A Longitudinal CT Study of Lenalidomide and Bortezomib Treatment for Multiple Myeloma: Trabecular Microarchitecture and Biomechanics Assessed by a CT-based Finite Element Model: 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, December 1 - 6, 2013
 - 4) Takasu M, Kaichi Y, Ishikawa M, Date S, Akiyama Y, Awai K, Kuroda Y, Sakai A: Can IDEAL-MR Imaging of Multiple Myeloma Be Used as a Biomarker for Predicting Symptomatic Myeloma?: 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, December 1 - 6, 2013
 - 5) Takasu M, Honda Y, Date S, Kiguchi M, Matsuzaki K, Awai K, Suzuki T, Tanabe K: Trabecular Bone Changes and Subclinical Secondary Osteoporosis Following Gastrectomy Detected by Multidetector CT: 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, December 1 - 6, 2013
 - 6) Takasu M, Nakamura Y, Komoto D, Ishikawa M, Kiguchi M, Awai K, Date S, Tani C: CT-based Finite Element Modeling and Microstructural Analysis Detect Reduced Bone Mineral Content and Bone Strength in the Spine after CT Fluoroscopy-guided Interventional Procedures: 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, December 1 - 6, 2013
 - 7) Takasu M, Kaichi Y, Ishikawa M, Akiyama Y, Date S, Sakai A, Kuroda Y, Awai K: MR Evaluation of Multiple Myeloma at 3.0 Tesla: How do bone marrow signal intensity and selection of protocols affect lesion conspicuity?: 21thAnnual Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Salt Lake City, Utah, USA, April 20 - 26, 2013
 - 8) Takasu M, Kaichi Y, Date S, Asaoku H, Kuroda Y, Sakai A, Nango N, Awai K: Vertebral fracture risk of multiple myeloma assessed by a CT-based finite

element- and trabecular structure analysis: 14th International Myeloma Workshop, Kyoto, Japan, April 3 - 7, 2013
9) Takasu M, Kaichi Y, Date S, Akiyama Y, Kuroda Y, Sakai A, Awai K: Can IDEAL-MR imaging of multiple myeloma be used as a biomarker for predicting symptomatic myeloma?: 14th International Myeloma Workshop, Kyoto, Japan, April 3 - 7, 2013
10) Takasu M, Kaichi Y, Tanitame K, Date S, Akiyama Y, Kuroda Y, Sakai A, Awai K: MR Evaluation of Multiple Myeloma at 3.0 Tesla: How does selection of protocols affect lesion conspicuity?: 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, November 25 - 30, 2012
11) Takasu M, Higaki T, Tani C, Kiguchi M, Tatsugami F, Awai K, Kuroda Y, Sakai A: Patients with Multiple Myeloma: Finite Element Analysis Using Multidetector CT to Predict Pathological Fracture: 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, November 25 - 30, 2012
12) Takasu M, Tani C, Ishikawa M, Komoto D, Tanitame K, Akiyama Y, Kuroda Y, Sakai A, Awai K: Iterative Decomposition of Water and Fat with Echo Asymmetry and Least-Squares Estimation (IDEAL) Imaging of Multiple Myeloma: Discriminant Analysis for Differentiation of Tumor Staging: 20th Annual Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Melbourne, Australia, April 5 - 11, 2012
13) Tanitame K, Nakamura Y, Kaichi Y, Tani C, Honda Y, Takasu M, Awai K: The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Value for the Diagnosis and the Assessment of the Therapeutic Effect on Autoimmune Pancreatitis (AIP): 20th Annual Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Melbourne, Australia, April 5 - 11, 2012
14) Takasu M, Akiyama Y, Tani C, Tanitame K, Sakai A, Awai K, Date S, Kajima T: Iterative Decomposition of Water and Fat with Echo Asymmetry and Least-Squares Estimation (IDEAL) Imaging of Multiple Myeloma: Initial Clinical Efficiency Results: 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, November 25 9 - December 2, 2011
15) Takasu M, Kiguchi M, Ishikawa M, Date S, Sakai A, Awai K, Matsuda M, Asaoku H:

Transient Thickening of Trabecular Bone in Patients with Multiple Myeloma Detected by Microstructure Analysis of Lumbar Vertebrae Using Multidetector Computed Tomography: 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America, Chicago, Illinois, USA, November 25 9 - December 2, 2011

〔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：
出願年月日：
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

高須 深雪 (TAKASU MIYUKI)
広島大学・大学病院・病院助教
研究者番号：70565647

(2) 研究分担者

田中 信弘 (TANAKA NOBUHIRO)
広島大学・大学病院・助教
研究者番号：20363062
坂井 晃 (SAKAI AKIRA)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：70284221
粟井 和夫 (AWAI KAZUO)
広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：30294573

(3) 連携研究者

()

研究者番号：