

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592269

研究課題名(和文)骨形成促進剤、骨吸収抑制剤の骨密度、骨質、骨強度に及ぼす影響についての検討

研究課題名(英文)Effect of anabolic agent and anti-resorptive agents on bone mineral density, bone quality, and strength in the treatment of osteoporosis

研究代表者

馬渡 太郎 (Mawatari, Taro)

九州大学・医学(系)研究科(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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：骨粗鬆症の評価手法として、臨床応用されている骨密度(aBMD)に加え、臨床用CTによる脊椎の3次元情報を用いて、骨微細構造解析、さらに有限要素法を用いた骨強度解析手法を確立した。これら手法を経時的に用いて、原発性骨粗鬆症で骨吸収抑制剤と骨形成促進剤の及ぼす影響についてin vivoで検討した。骨吸収抑制剤、骨形成促進剤ともに骨量、骨微細構造の改善を認め、骨強度の改善も期待されるが、骨梁連結性に関しては骨吸収抑制剤ではその回復に限界があり、骨形成促進剤では改善の可能性が示唆された。一方、DXAによるaBMDでは骨微細構造や骨強度の変化を過小評価していると考えられた。

研究成果の概要(英文)： In order to elucidate microarchitecture and strength of human vertebral bone in the clinical setting, we have developed analytical system including morphometric analysis and finite element analysis using 3D information obtained by computed tomography. Effects of anti-resorptive and anabolic agents for primary osteoporosis were evaluated in vivo by using this system. Our results indicate that both anti-resorptive and anabolic agents can increase bone mass, positively alter trabecular microarchitecture, and improve the estimated bone strength. However, trabecular connectivity could not be restored by anti-resorptive treatment, and may only be improved by anabolic agent. Areal BMD measured by DXA may underestimate the change in bone mass, microarchitecture, and the strength.

研究分野：整形外科学

キーワード：骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症診療の臨床現場で広く用いられている DXA (dual X-ray absorptiometry) は、高い再現性と、膨大な臨床データの蓄積から、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。しかしながら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、ビスフォスフォネート製剤でのせいぜい 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、など多くが報告されている。1つの理由として、DXA による骨密度は、volumetric BMD (mg/cm³) ではなく、areal BMD (mg/cm²) 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, bone infarction, marginal condensation 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。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、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を描出可能である。Micro-CT と骨粗鬆症動物モデルにより発展してきた骨微細構造解析手法を、この臨床用モダリティに応用することで、in vivo で実際の症例を解析することが可能である。さらに CT データを有限要素解析することにより、圧縮強度を定量的に算出することができる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨強度に寄与する骨密度、および、骨質について、上記の種々の手法を CT の DICOM データを用いる解析システムとして確立し、骨吸収抑制剤と骨形成促進剤の及ぼす影響について in vivo で検討することである。具体的には、原発性骨粗鬆症やステロイド性骨粗鬆症症例に対し、骨吸収抑制剤である Bisphosphonate 製剤による治療が行われた症例、骨形成促進剤である Teriparatide による治療が行われた症例、あるいは無投薬経過観察症例の過去の臨床データについて、骨密度、骨質双方に関して詳細に検討し、経時的に評価することで、治療の及ぼす効果や差について検討を行う。

3. 研究の方法

本研究の対象としては、脆弱性骨折が危惧される原発性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、関節リウマチ患者で、腰椎の CT 評価が行われた症例を対象とした。骨代謝に影響を及ぼす疾患への罹患や、薬物使用症例は除外した。DXA では、L2-4 前後、及び大腿骨近位部の BMD

計測を行っている。内服薬や閉経時年齢等の修飾因子についても調査し、データベースを構築した。

(1) 定量的 CT による vBMD 計測：専用ソフトウェア (QCT Pro, Mindways) による解析を行った。

(2) 微細構造解析：DICOM format でワークステーションに運び、オリジナルソフトウェアを用いて解析した。Local thresholding 法を用いて二値化、ノイズ除去を行い、いわゆる purified volume data を作成し、海綿骨領域を抽出、骨体積密度 (BV/TV)、Tb.Th. や Tb.N. 等の metric な指標、連結性密度等の non-metric な指標を用いて定量的に評価した。連結性密度は位相幾何学的手法により求めた一次元ベッチ数を用いて算出し、更に三次元画像再構築を行う。腰椎ファントムを用いて行った再現性の検定では、CV 値は、BV/TV で 1.1%、連結性密度で 7.2% であった。

(3) Subtraction 法：経時的な骨の増減を、経時的に撮像した二つの再構築画像を三次元的に 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 表示させるという「Subtraction 法」をオリジナルな手法として考案しているが、本研究では superimpose のアルゴリズムに相互情報量を用いることで知能化した。

(4) 有限要素解析：CT の DICOM データを対象として専用ソフトウェア (Mechanical Finder, RCCM) による解析手法を確立した。

(5) 評価においては、骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤による治療が行われた症例、骨形成促進剤である Teriparatide による治療が行われた症例、あるいは無投薬経過観察症例の過去の臨床データについて、これらの手法を経時的に行うことで、変化率を算出した。

(6) 症例調査の過程で、原発性副甲状腺機能亢進症症例について、副甲状腺摘出術前後での骨構造の変化について検討した。副甲状腺ホルモンの骨への大きな影響について CT 画像を用いて検討した。(Irie T, Mawatari T, Ikemura S, et al.: Korean J Radiol 16(3):1-4, 2015)

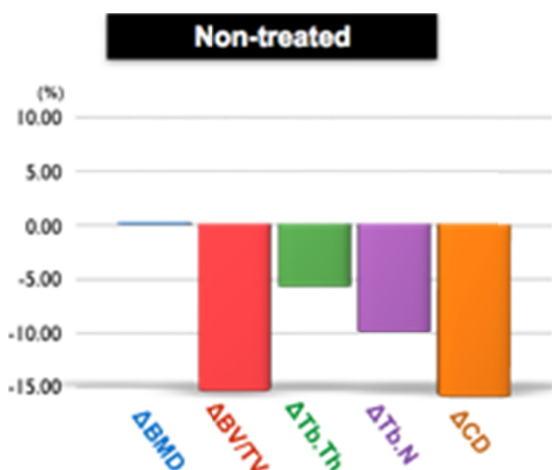
4. 研究成果

(1) 骨吸収抑制剤 (Minodronate, MIN) の骨密度、骨微細構造、有限要素強度に及ぼす影響の検討

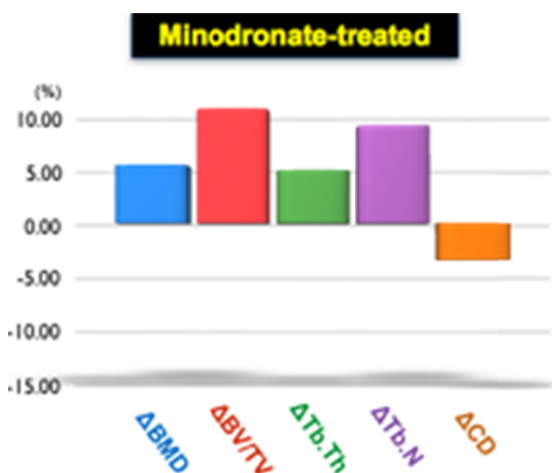
骨吸収抑制剤については、ミノドロネート (MIN) を投与された原発性骨粗鬆症症例 (n=10) について、骨粗鬆症治療薬を投与されていない historical control (n=9) との比較検討を行った。1年間の MIN 治療で、DXA に

よる aBMD の変化率はそれぞれ+0.12%、+5.12%、CT データからの海綿骨領域の BV/TV の変化率はそれぞれ-14.52%、+13.84%と、MIN 投与群では増加したが、その変化の程度は BV/TV のほうが大きかった。骨微細構造は未投薬群では、骨量幅-5.43%、骨梁数-9.38%と減少したが、MIN 群では、それぞれ+4.65%、+8.53%と増加した。骨梁連結性は、それぞれ-19.89%、-3.24%と減少し、骨吸収抑制剤では増加させることは困難であると考えられた。有限要素強度は control (n=5) -17.4%に対し、MIN 投与群 (n=6) で+12.5%と増加した。(図 1,2)

(図1) 未治療症例の骨構造の変化



(図2) MIN治療症例の骨構造の変化



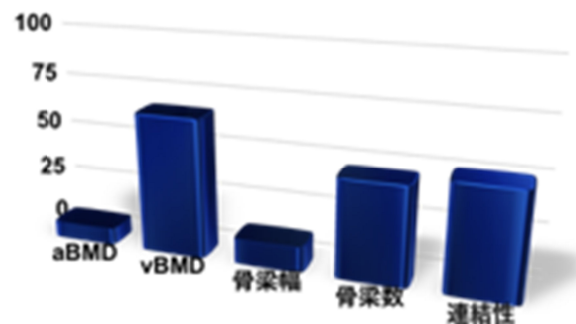
- ・骨の未投薬での減少、MIN 投薬による増加は、DXA による BMD より海綿骨 BV/TV の変化のほうがいずれも大きい。
- ・MIN 投薬により、骨量のみならず、骨梁幅、骨梁数ともに増加する。
- ・連結性は症例によりばらつきが大きいですが、MIN 治療で減少した状態からは復活困難。
- ・DXA による BMD は、減少・増加とも、有限

要素強度の変化より小さい。

(2) 骨形成促進剤(Teriparatide 連日製剤, TPTD)の骨密度、骨微細構造、有限要素強度に及ぼす影響の検討

骨形成促進剤については、テリパラチド連日製剤(TPTD)を投与された原発性骨粗鬆症症例(n=10)について検討した。1年間のTPTD治療で、aBMD +8.1%、BV/TV +67.8%、骨梁幅+12.4%、骨梁数 +47.7%、連結性+51.8%といずれも増加した。(図3)

(図3) TPTD治療症例の骨構造の変化



- ・TPTD 投薬による DXA での BMD 増加より、海綿骨 BV/TV の変化のほうがはるかに大きい。
- ・TPTD 投薬により、骨量のみならず、骨梁幅、骨梁数ともに増加する。
- ・連結性は症例によりばらつきが大きいですが、全体に増加していた。
- ・Subtraction法による骨梁のTPTD投薬での大幅な増加を可視化した。
- ・本研究における TPTD 症例の有限要素強度解析はまだ終了できていないが、過去の報告によると TPTD 投与 18 ヶ月で、腰椎 aBMD+9.9%増加、有限要素骨強度+21.1%増加とされており、DXA での aBMD 増加率よりも大幅に強度が向上していることが報告されている。

(3) 考察、および、今後の課題

本研究では、限られた症例数ではあるが、骨吸収抑制剤、骨形成促進剤ともに骨量、骨微細構造の改善効果を認めたが、骨梁連結性に関しては骨吸収抑制剤ではその回復に限界があり、骨形成促進剤では改善の可能性が示唆された。骨粗鬆症治療開始時期や薬物選択において、考慮しておく必要があると考えられた。また、日常臨床で用いられている DXA による aBMD では骨量や強度の変化を過小評価していると考えられた。一方問題点として、システムの構築に時間を要し、またそれぞれの解析に manual な作業が多いため、迅速な解析が困難であった。今後症例数を増やしてさらに詳細に検討を加える予定である。

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 1件)

1. Irie T, Mawatari T, Ikemura S, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H, Kawahara S: Brown tumor of the patella associated with primary hyperparathyroidism, a case report. Korean J Radiol 16(3):1-4, 2015 (査読あり)

[学会発表](計 25件)

1. 馬渡太郎: 目標を目指した骨粗鬆症治療 (招待講演)、佐賀県臨床整形外科医会、2015年3月14日、ホテルニューオータニ佐賀 (佐賀県佐賀市)
2. 馬渡太郎: 整形外科とバイオメカニクス (招待講演)、第4回いわて3Dプリンタ活用研究会、2015年3月4日、岩手県民情報交流センター (岩手県盛岡市)
3. 馬渡太郎: 関節リウマチと骨粗鬆症 (招待講演)、EFFORT Consortium 2015、2015年2月21日、Station Conference Tokyo (東京都千代田区)
4. 馬渡太郎: ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン2014年改訂版への対応、博多リウマチセミナー、2015年1月25日、アクロス福岡 (福岡県福岡市)
5. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、下関骨形成カンファレンス、2014年11月20日、下関グランドホテル (山口県下関市)
6. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、福岡骨形成会議、2014年10月18日、ヒルトン福岡 (福岡県福岡市)
7. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、第6回お茶の水骨粗鬆症Web Conference、2014年10月15日、東京ガーデンパレス (東京都文京区)
8. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、旭川PTH療法セミナー、2014年10月10日、クイーンズK (北海道旭川市)
9. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、熊本骨形成治療学術講演会、2014年10月2日、熊本市医師会医師会館 (熊本県熊本市)
10. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: Relationship between Response to Treatment with Risedronate and Baseline Characteristics Including Age, BMD, and Serum 25(OH)D Level -Subanalyses of Japanese Risedronate Phase III Trials-, American Society for Bone and Mineral Research 2014, 2014年9月12日、Minneapolis (米国)

11. 馬渡太郎: 骨粗鬆症診療の新展開 (招待講演)、広島整形外科臨床懇話会、2014年8月21日、リーガロイヤルホテル広島 (広島県広島市)
12. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、日本臨床整形外科学会学術集会、2014年7月21日、仙台サンプラザホール (宮城県仙台市)
13. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、朝日医学・医療セミナー Bone Masters Course III、2014年7月5日、JA共済埼玉ビル (埼玉県さいたま市)
14. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、これからの骨粗鬆症治療を考える会、2014年6月20日、鹿児島サンロイヤルホテル (鹿児島県鹿児島市)
15. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、第34回日本骨形態計測学会、2014年6月13日、さっぽろ芸文館 (北海道札幌市)
16. 馬渡太郎: 骨形成促進剤の新展開 (招待講演)、骨粗鬆症治療を考える会、2014年5月29日、ステーションホテル小倉 (福岡県北九州市)
17. Mawatari T, Ohishi M, Iwamoto Y: Effect of Minodronate on Vertebral Bone Microarchitecture in Vivo Assessed by Computed Tomography, European Calcified Tissue Society, 2014年5月17日、Prague (チェコ共和国)
18. 馬渡太郎: 骨構造と強度からみた骨粗鬆症 (招待講演)、骨粗鬆症フォーラム、2014年5月10日、京都ブライトンホテル (京都府京都市)
19. 馬渡太郎: 骨粗鬆症診療の新しい展開 (招待講演)、第28回日本整形外科学会基礎学術集会、2013年10月17日、幕張メッセ国際会議場 (千葉県千葉市)
20. 馬渡太郎: 脊椎骨微細構造に対するテリパラチドの効果、第15回日本骨粗鬆症学会、2013年10月11日、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
21. 馬渡太郎: リセドロネートの治療効果と背景因子 (TRACP-5b, BAP) との関係、第15回日本骨粗鬆症学会、2013年10月11日、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
22. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y: Relationship between Response to Treatment with Risedronate and Baseline TRACP-5b Activity -Subanalysis of Japanese Risedronate 75mg Phase III Trial-, 2013年10月4日、Baltimore (米国)
23. 馬渡太郎: 骨形成促進剤を用いた骨粗鬆症治療 (招待講演)、大腿骨転子部骨折セミナー、2012年6月16日、TKP天神テイセンター、(福岡県福岡市)
24. 馬渡太郎: 骨粗鬆症診療の新しい展開と骨強度 (招待講演)、第32回日本骨形態計測学会、2012年、6月9日、大阪国際会

- 議場（大阪府大阪市）
25. 馬渡太郎：骨形成促進剤を用いて骨粗鬆症治療と関節リウマチ（招待講演）、第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012年4月27日、グランドプリンスホテル新高輪（東京都港区）

〔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 馬渡太郎
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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：