



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	海綿骨の骨質と力学的特性に関する研究 [全文の要約]
Author(s)	遠藤, 香織
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2281 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12540号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65995
Type	doctoral thesis
File Information	Kaori_Endo_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

海綿骨の骨質と力学的特性に関する研究

(Studies on relationship between
bone quality and mechanical properties of cancellous bone)

2017年3月

北海道大学

遠藤 香織

Kaori Endo

学位論文（要約）

わが国においては人口の急激な高齢化によって、骨粗鬆症を基盤とした脆弱性骨折が著しく増加している。現在、本邦では 1280 万人の骨粗鬆症患者が存在すると推定されており、人口の高齢化とともに増加の一途をたどっている。骨折リスクの評価は主に骨密度測定によってなされるが、骨質異常（骨密度以外の要因）によっても骨折リスクが上昇することが明らかとなってきた。しかし、骨質評価法は未だ確立されておらず、骨質と力学的特性との関係についても不明な点が多い。

本研究の目的は、将来的な非侵襲的骨質検査法の開発を目標に見据え、海綿骨の骨質と力学的特性の関係についての基盤データを構築することである。さまざまな骨質指標のうち、本研究では、①超微視的（分子）レベルの構造指標のひとつであるハイドロキシアパタイト（HAp）配向、②微視的レベルの指標である海綿骨の骨梁構造、および③骨髓内環境の 3 つの指標に焦点を当てて実験を行った。骨質異常と骨強度の関係が明らかになれば、より正確な骨折リスクの評価や治療効果判定を実現することができると期待される。

①ハイドロキシアパタイト（HAp）配向と骨強度

回折 X 線は物質の結晶構造を調べる手法であるが、骨の構成要素である生体 HAp 結晶配向性の評価にも応用することができる。すでに皮質骨では、HAp 配向性が骨強度と相関することが明らかとなっている。本研究では、海綿骨についても同様の方法で HAp の配向性を評価することが可能かどうかを検討するとともに、弾性率（可逆的変形のしやすさ）との相関を検討した。

ウシの大腿骨頸部と骨幹部から、海綿骨立方体試験片を各 5 個採取した。Micro-CT を撮像し、海綿骨の 3 次元微細構造を定量的に評価した。非破壊圧縮試験により 3 方向（x、y、z 軸）の弾性率を算出した。回折 X 線を試験片に 3 方向から入射して HAp 結晶の回折強度分布をイメージングプレートで検出し、HAp 結晶の配向度の指標である $\langle \cos^2 \beta \rangle$ を算出した。 $\langle \cos^2 \beta \rangle$ は 0 から 1 の間の数値を取り、1 に近づくほど HAp 結晶格子面が同じ方向を向いていることを示す。

3 方向弾性率の最大／最小比は 1.50 ± 0.44 であり、海綿骨には強い力学的異方性があることを確認した。骨幹部海綿骨試験片では、 $\langle \cos^2 \beta \rangle$ と弾性率の間に正の相関 ($r = 0.43$ 、 $p < 0.05$) が見られた。すなわち、海綿骨においても HAp 結晶配向度と海綿骨異方性弾性率の間に相関があることが明らかになった。

②海綿骨構造特性と骨強度、再骨折リスク

骨粗鬆症を基盤とした脆弱性骨折では、骨癒合が得られる前に圧潰が進行し、大きな変形や機能障害を生じることある。この受傷後早期に発生する再骨折（圧潰）のリスクは骨量減少や骨質劣化の程度によって異なると考えられるが、臨床的に有用な指標は確立されていない。本研究では、骨折後早期の再骨折リスク予測を念頭に、海綿骨構造と骨折後の力学的特性の低下率との関係を検討した。

ウシ大腿骨骨頭、頸部および骨幹部から海綿骨試験片を各 5 個作成した。Micro-CT を撮像し、海綿骨の構造特性を算出した。骨長軸方向に圧縮、徐負荷を 5 サイクル繰り返ししか

けて各回の弾性率と骨折を起こす降伏応力を計測した。1 から 5 サイクルの弾性率と降伏応力の低下率を求めた。また、圧縮試験後に再度 micro-CT を撮像し、圧縮前後での骨体積密度 (BV/TV) の変化を調べた。

繰り返し圧縮破壊試験による弾性率および降伏応力の低下は、指数関数に近似された ($r^2 = 0.92$)。弾性率と降伏応力は BV/TV、骨梁の形状 (SMI) および骨梁間隙と相関があった ($p < 0.01$)。1 回目から 5 回目にかけての弾性率および降伏応力の低下率は、BV/TV、SMI と高い相関があった ($p < 0.01$)。すなわち、もともと骨体積密度の低い患者ほど初回骨折後の再骨折リスクが高いと考えられる。

③骨髄内脂肪を焦点とした骨質評価と骨強度

核磁気共鳴画像法 (MRI) は生体の質的評価に最適な検査法であるが、直接、骨質評価に使うことはできない。これは骨基質そのものが無信号あるいは低信号であるためである。しかし、MRI T1 マッピングは骨髄脂肪髄化を反映し、MRI T2 マッピングは骨髄の水分含有量を反映することから間接的な海綿骨構造の指標となる可能性がある。本研究では、加齢や閉経による骨髄脂肪化や海綿骨骨粗鬆症化による骨髄腔の増大が骨の強度低下と関係することに着目し、定量的計測値である MRI T1 マップ値や T2 マップ値が骨質指標として骨の力学的特性の予測因子となるかどうかを検討した。

変形性股関節症に対して人工股関節置換術を行った閉経後女性 4 名 (平均年齢 67.3 ± 5.5 歳) を対象とした。摘出した 4 つの骨頭から $5 \times 5 \times 5$ mm の海綿骨立方体試験片を計 40 個切り出し、手術前に測定した MRI T1、T2 マッピングデータからそれぞれの試験片に一致する領域の T1、T2 マップ値を算出した。各試験片は micro-CT による骨塩量および海綿骨構造評価を行った後、圧縮試験で骨強度と再骨折リスクを算出した。ピアソンの相関係数、偏相関係数、重回帰分析による自由度調整済み決定係数を算出した。

MRI T1 マップ値は、骨密度 (BMD) や海綿骨構造と相関するとともに、骨強度とも相関した。一方、T2 マップ値は BMD や海綿骨構造とは相関しなかったが、再骨折リスクパラメータと相関があった ($p < 0.01$)。T1 マップ値は、単独では骨密度による骨強度予測精度を上回るものではなかったが、骨密度と T1、T2 マップ値を組み合わせた重回帰分析を行うと、骨密度単独より精度の高い骨強度、再骨折リスク予測が可能であった。また、T1、T2 マップ値は骨密度の影響を除いた場合でも、骨強度あるいは再骨折リスクパラメータと相関があったことから、骨質を反映する指標であることが示唆された。ただし、MRI T1、T2 は共に骨密度の低い試験片では、相関が低くなるという欠点があり注意が必要である。

【全実験の総括】

本研究全体から得られた新しい知見は下記の通りである。

- ①骨密度の低い試験片については、X 線回折により計測される HAp 結晶 c 軸の配向度から、異方性弾性率を予測することが可能であった。
- ②海綿骨の微細構造は骨強度を規定するだけでなく、圧壊 (再骨折) リスクに関わる力学的指標とも相関することを明らかにした。すなわち、骨折部近傍の健常部の骨体積密度を測定することができれば、初回骨折後の圧壊 (再骨折) リスクを推定することができる。
- ③骨髄脂肪髄化や骨髄腔が拡大する骨粗鬆症では、骨髄の状態を核磁気共鳴画像法 (MRI) T1、

T2 mapping 撮影で評価することにより間接的に骨質や骨強度、再骨折リスクを評価できることを明らかにした。海綿骨の骨強度や圧壊（再骨折）リスクは、骨密度の情報に海綿骨微細構造指標と MRI T1, T2 map 値の示す骨質の情報を統合することによって、より正確に予測できることを明らかにした。

上記3つの新知見の意義は三つある。

第一の意義は、正確な骨強度を測定しうる骨質検査法が確立されていない現状で、骨生検を利用しない非侵襲的な画像解析により、情報を取得することができる点である。第二の意義は、骨折リスクだけではなく、今までに解析が成されていなかった海綿骨の圧壊現象を含んだ再骨折リスクを論じ、骨密度に加え、骨質情報をどのように加味するかを検討している点である。第三の意義は、MRI T1, T2 mapping 撮影の間接的な骨質情報が有用であることから、海綿骨領域の多様な情報を得られる可能性があることを示唆した点である。特に、骨髄内脂肪については、世界で学術的注目が集まる分野であり、骨粗鬆症の新しい評価法の主軸を成す可能性もある。

本研究の知見から、実際に臨床応用が可能な非侵襲的骨質検査法を確立することができれば、骨粗鬆症診療において臨床検査法として確立している骨密度だけでは説明が付かなく、骨質が大きな骨折リスク増大の要因を担う二次性骨粗鬆症患者の正確な骨折・圧壊（再骨折）リスク推定や治療効果判定へ貢献する可能性がある。具体的には、罹患患者の多い生活習慣病、ステロイド使用者を対象とした骨強度を検討することなどが挙げられる。また、骨粗鬆症治療薬の中でも、エストロゲン受容体調節薬 Selective estrogen receptor modulators (SERM)や副甲状腺ホルモン製剤 Teriparatide (TPD)といった骨質改善効果がある薬剤の治療効果判定ができれば、より良い治療薬選択を提案していくことができる。

今後の課題として、本研究は全て基盤データであり、臨床応用に至るまでには更なる基盤データの蓄積が必要となる。例として、回折 X 線を用いた解析では、照射 X 線が海綿骨試験片を通過する際の回折様式を解析する必要性がある。また、臨床応用を考える上で、高線量機器を検討し、実験系の改善と被曝量の低減を工夫する必要がある。Micro-CT を用いた海綿骨微細構造指標は、圧壊現象を詳細に追うためにも、微小骨折を追跡することから構造破壊の様式を更に検討する必要がある。特に、骨折後の骨強度は指数関数的に低下し、材料強度と構造強度が作用し合う点は、正確な圧壊リスクを評価することに非常に重要である。海綿骨の単純なモデルでのシミュレーションから、徐々に大腿骨や椎体全体の応力推移を見る必要もあると考えられる。MRI を用いた間接的な骨質情報を臨床応用するためには、動物やヒトを対象とした研究において、健常個体や大腿骨だけではなく、他部位からの検体や、疾患特異的な研究データも取得する必要性がある。