

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 遠藤 香織

### 学位論文題名

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)

【目的】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。現在、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、近年、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骨髄内環境の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。

#### 第一章：骨質指標①ハイドロキシアパタイト（HAp）配向と骨強度

【背景と目的】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。

【方法】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。

【結果と考察】3 方向弾性率の最大／最小比は  $1.50 \pm 0.44$  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。

#### 第二章：骨質指標②海綿骨構造特性と骨強度、再骨折リスク

【背景と目的】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。

【方法】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。

【結果と考察】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、慎重な保存的加療を要することを示唆している。

### 第三章：骨質指標③骨髄内脂肪を焦点とした骨質評価と骨強度

【背景と目的】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。

【方法】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 5×5×5 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、2 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。

【結果と考察】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。MRI は非侵襲的検査法であり、繰り返し撮像しても放射線被曝もないことから、生活習慣病やステロイド剤長期使用患者など骨質異常の危険因子を持っている患者の骨折リスク評価や縦断的な薬剤効果判定などに有用と考えられた。