

201025004B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

定量的 CT を用いた有限要素法による
骨強度診断法の実用化に関する研究

平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書

研究代表者 大西 五三男

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

定量的 CT を用いた有限要素法による
骨強度診断法の実用化に関する研究

平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書

研究代表者 大西 五三男

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

- 定量的CTを用いた有限要素法による骨強度診断法の実用化に関する研究…………… 1
研究代表者 大西 五三男
国際医療福祉大学臨床医学研究センター
- CT/FEM法による大腿骨の力学強度に関する研究…………… 17
分担者 伊東 昌子
長崎大学放射線部
- 定量的CTを用いた有限要素法による骨強度診断法の実用化に関する研究…………… 19
分担者 遠藤 直人
新潟大学整形外科
- 地域在住高齢者における低骨密度およびサルコペニア高齢者に関する研究…………… 21
分担者 金 憲経
東京都健康長寿医療センター研究所
- 定量的CTを用いた有限要素法による2型糖尿病患者の椎体骨折に関する検討…………… 23
分担者 杉本 利嗣
島根大学医学部内科学講座内科学第一
- 骨粗鬆症および関節リウマチの骨強度に関する研究…………… 27
分担者 萩野 浩
鳥取大学医学部保健学科
- 定量的CTを用いた有限要素法による骨強度診断法の実用化に関する研究…………… 39
分担者 林 直人
東京大学医学部附属病院コンピュータ画像診断学／予防医学講座
- 定量的CTによる有限要素法を用いた健常若年成人の骨強度に関する研究…………… 47
分担者 曾根 照喜
川崎医科大学放射線医学（核医学）

CT/有限要素法による非線形解析を用いた大腿骨近位部の強度評価に関する研究 …… 49
(大腿骨近位部骨折患者の非骨折側の予測骨強度・部位の評価)

分担者 時村 文秋

東京都健康長寿医療センター 整形外科

三次元有限要素法による大腿骨骨腫瘍患者の骨折予測に関する研究 …… 53

分担者 井樋 栄二

東北大学整形外科

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 55

III. 研究成果の刊行物・印刷 …… 67

I 総合研究報告

定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度診断法の実用化に関する研究

研究代表者 大西 五三男 国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授

研究要旨 骨折転倒は要介護となる原因の第3位で、要介護度も高い。要介護者の低減には骨折リスクの早期診断、介入効果の定量的判定に資する骨強度判定法が必須である。現在、骨粗鬆症検診には、踵骨での定量的超音波測定法（以下 QUS）、椎体・大腿骨での2重エックス線吸収法（以下 DXA）が用いられているが、いずれも骨強度との関係が不明であり、感度や再現性にも課題がある。本研究代表者らは、骨に最適な解析理論を新たに導入し、非侵襲・高感度・高再現性に骨強度を診断可能な方法を開発した。本法は、骨量ファントムとともに CT 撮像を行い、骨のデータをコンピュータ処理し、患者固有の3次元骨構造、骨形態、骨量分布、材料特性分布をもった解析モデルを作成し、有限要素法(以下 FEM)により骨強度の定量と骨折発生部位の同定を行う（以下 CT/FEM）。本研究代表者らは、新鮮死体標本を用いた実証実験を実施し、本法の正確性と再現性が高く、臨床的に実用レベルであることを実証した。本研究は、CT/FEM を今後の予防保健での一般住民の階層化、保健指導判定値、受診勧奨判定値の設定に供し、骨粗鬆症骨折の予防に対する「ポピュレーションアプローチ」「ハイリスクアプローチ」のいずれにも資する骨強度診断法へ向けての標準化・実用化を目的とする。

20-22 度に、本研究においてプロトコールにしたがい、各施設において、倫理委員会の承認後に、各研究機関においてのデータ収集を開始、解析を行った。

A. 研究目的

骨強度/骨折リスクの正確診断は、有効・適切な骨折予防体系の構築に資する。体系的な予防施策の基に、幅広いリスクに応じ最適な予防・治療を早期に開始することができれば骨折発生を効果的に予防し、要介護率を一層低減できる。診断法には、簡易性、標準性、実用性、正確性、高再現性、高感度・特異度が求められる。普及している DXA または QUS は骨強度との関係が不明であり、感度や再現性にも課題がある。骨密度の計測

ではなく真の骨強度を診断できる必要がある。骨強度を計測するには荷重試験による破壊が必要であるが臨床診断としては用いられない。CT/FEM は、骨強度に関連する多くの要因を考慮し、骨折荷重、骨折部位を非侵襲・高感度・高再現性で診断可能である。外力の作用部位や方向を任意に設定し、強度を個別に定量できる。CT/FEM は通常の診療用 CT を使うため、CT を設備している病院・診療所であれば新たな CT を購入する必要はない。安定した骨量ファントムを同時に撮像するため、CT 機種の違いがあってもデー

データの標準化が可能である。また汎用のコンピュータを使用するため安価に導入できる。CT/FEM は、医療画像の標準規格で記述された CT データを利用するため、検診業務で使用される PET/CT や通常の診療で撮像された CT でも元データがあれば骨強度診断が可能である。そのために多数の検診者を対象に一次検診として用いることが可能であり、レントゲン写真や QUS の一次検診の結果、有リスク検診者に CT/FEM を二次検診として用いることも可能である。CT/FEM が一般検診や老人医療の臨床現場で広く用いられ、多数の検診者・患者に真の骨強度 (CT/FEM) の正確診断を提供できるよう標準化・実用化を実現するための技術開発研究を行う。技術的課題として、骨領域の自動抽出、診断の自動化、CT 機種・撮像条件・解像度などの相異による CT データの標準化を行う。

臨床的課題であり、骨折リスク評価における CT/FEM の臨床有用性が、DXA または QUS との比較において高く、実用化を推進する必要性が高いことを多施設臨床試験により検証する。

B. 研究方法

*臨床研究

対象施設・対象者

東京大学付属病院 22 世紀医療センター一検診部の検診者の PET/CT (東京大学医学部付属病院が現有) および東京都健康長寿医療センター・研究所、健康長寿医療センターの検診・受診者、各研究分担者の医療機関の新規・継続受診患者

対象部位

CT/FEM は大腿骨近位部、第 2 腰椎

を対象とする。大腿骨は骨頭から小転子以下 15cm まで、第 2 腰椎は椎体全体を各々測定する。ただし当該部位に既存骨折がある場合は除外する。既存骨折の診断は、ガイドラインに準拠する。

1.

a. 横断研究 (一般成人の骨強度基準値の取得)

方法

対象施設受診者に説明、同意の上の当該部位の CT データを習得し解析をおこなう。CT データから CT/FEM による骨強度値を計算し、一般成人の年齢別・性別の強度値の基準データを取得する。

検査項目

□CT/FEM 右大腿骨近位および第 2 腰椎

□DXA 右大腿骨頸部、第 2-4 腰椎正面

□QUS 右踵骨

麻痺がある場合は麻痺側、大腿骨近位部が変形している場合 (外傷等により) がある場合は罹患側を除外し、対側を検査する。その場合、CT/FEM, DXA, QUS は同側を検査する。

CT/FEM のデータから年齢別の基準値を作成する。

DXA, QUS はそれぞれ実施している施設で行う。

検診者・受診者の既往歴・現病歴・治療歴は各施設の調査資料 (問診表等注 2) を参考にし、おこなう。

除外基準

1 大腿近位部および第 2 腰椎ともに

CT撮影ができない場合

2 撮影する領域内に金属のあるもの
(halation の起きる可能性のあるもの)

3 手術部位が第2腰椎に及んでいるもの(前方手術、instrumentation 後など)

4 続発性骨粗鬆症患者

5 骨粗鬆症を引き起こす薬の内服患者

*骨粗鬆症薬内服患者は対象とする
(ただし、基準値作成に際しては内服を考慮し検討する)

強度値(CT/FEM)の経年的な推移・低下傾向を、既に確立しているDXAの年齢別の基準値と比較し、骨密度と骨強度の基準値の経年的低下率を比較検討する。

QUS,DXA,および強度値(CT/FEM)の各診断法の度数分布グラフから、リスクの程度による予防保健での検診者の階層化、保健指導判定値、受診勧奨判定値の設定が明確化するか比較検討していく。また簡便なQUSの検診としての意義を、強度値(CT/FEM)との同時比較から検証する。

b. ケースコントロール研究(骨折リスク予測におけるCT/FEMの有用性の検討)

対象患者

対象施設における、既存・新鮮脊椎骨折を有する患者群、大腿骨頸部新鮮骨折患者群および非骨折患者・受診者

除外項目

1. 非脆弱性骨折患者または既存脆弱性骨折患者のうち

- ・歩行不能な者
- ・続発性骨粗鬆症の既往・現病のあるもの

- ・骨粗鬆症を引き起こす薬*の薬剤歴があるものまたは内服中のもの

2. 新鮮脊椎骨折患者または大腿骨近位部骨折患者のうち

- ・大腿近位部および第2腰椎ともに

CT撮影ができない場合

- ・撮影する領域内に金属のあるもの
(halation の起きる可能性のあるもの)

- ・手術部位が第2腰椎に及んでいるもの(前方手術、instrumentation 後など)

- ・受傷前に歩行不能な者

- ・受傷機転が交通事故、転落などの高エネルギー外傷である場合

検査項目

CT/FEM 右大腿骨近位および第2腰椎

DXA 右大腿骨頸部,第2-4腰椎正面

QUS 右踵骨

麻痺がある場合は麻痺側、大腿骨近位部が変形している場合(外傷等により)がある場合は罹患側を除外し、対側を検査する。その場合、CT/FEM,DXA,QUSは同側を検査する。

検査条件

新規骨折患者または大腿骨近位部骨折患者については反対側(健常側)の大腿骨のCT/FEM、DXA、QUSを行う。(大腿骨のCT/FEMは術前

に行う。DXA,QUS は術前、術後を指定しない。術後は 2 週以内に検査を行う。)脊椎骨折は受傷後 2 週以内に CT/FEM、DXA、QUS を行う。

CT/FEM のデータから年齢別の基準値を作成する。

DXA,QUS はそれぞれ実施している施設で行う。

方法

DXA または QUS と強度値 (CT/FEM) に関する Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い、DXA と CT/FEM および QUS と CT/FEM の比較・検討を行う。

年齢、性別、身長、体重など骨強度・骨密度を修飾する交絡因子を群間で調整し、骨折要因の抽出を行う。

2. 前向きコホート研究 (骨折発生リスク予測と治療効果判定における有用性の比較検討)

a.骨折発生予測

対象患者

対象施設を新規または継続受診中の骨量減少または、原発性骨粗鬆症と診断された者 (日本骨代謝学会 2000 年基準) (年齢、性別不問) で以下の 1,2 を満たすもの

1.自立歩行可能なもの (T 字杖歩行までは可)

2.書面で同意を得た受診者

除外基準

- 1.認知症を有する患者
- 2.担癌患者

3.ホルモン療法の既往

4.骨粗鬆症を引き起こす薬の服薬既往・内服中

5.副甲状腺障害、DM,腎不全、肝不全、胃切後、RA などの続発性骨粗鬆症

6.卵巣の切除歴のあるもの

7.両側大腿骨近位部および第 2 腰椎椎体骨折の既往があり、CT 撮影が 3 部位とも不適當なもの

8.第 2 腰椎に手術的侵襲が及んでいるもの

*ただし、ビスフォスフォネート、SERM の内服歴があるものは本研究にエントリー可能

中止基準

1.新規大腿骨近位部骨折または新規第 2.腰椎圧迫骨折

→中止時点で骨折予測横断

研究の対象とする

*橈骨遠位端、上腕骨近位部骨折、他の部位の脊椎骨折を起こした場合には除外としない(患者情報としては記録する)。

3.長期療養(1 ヶ月程度)を要する病態が発生した場合

4.研究期間中に除外基準に該当した場合 (担癌、インスリン導入、腎不全など)

方法

問診表作成

実施すべき検査

□CT/FEM 右大腿骨近位および第 2 腰椎

□DXA 右大腿骨頸部,第 2-4 腰椎正面

□QUS 右踵骨

□Xp 胸腰椎側面 両股関節正面
DXA,QUS はそれぞれ実施している
施設で行う。

ベースライン、6 ヶ月、12 ヶ月、18
ヶ月、24 ヶ月、30 ヶ月、36 ヶ月の
各時期に行い、追跡期間内の測定値
の絶対値と変化率、骨折の発生の有
無を評価する。

最長フォローアップ期間は 3 年、最
短フォローアップ期間は 1 年とな
る。

b.治療効果判定における有用性の比
較検討

対象者

対象施設を新規または継続受診し、
新規にビスフォスフォネート、
SERM で治療を開始する原発性骨粗
鬆症患者で次の 1,2 を満たすもの。

1.自立歩行可能なもの (T 字杖歩行ま
では可)

2.書面で同意を得た受診者

除外基準

1.認知症を有する患者

2.担癌患者

3.ホルモン療法の既往

4.骨粗鬆症を引き起こす内服の既往

5.副甲状腺障害、DM,腎不全、肝不
全、胃切後、RA

6.卵巣の切除歴のあるもの

7.両側大腿骨近位部および第 2 腰椎
椎体骨折の既往があり、CT 撮影が 3
部位とも不適當なもの

8.第 2 腰椎に手術的侵襲が及んでい
るもの

9.過去にビスフォスフォネートまた
は SERM の内服歴

*ただしカルシウム製剤または活性型

VitD 内服歴は除外しない

10.逆流性食道炎の既往(ビスフォス
フォネートの投与は行わない)

中止基準

1.大腿骨近位部骨折または第 2 腰椎
圧迫骨折が新規に発生した場合

→中止時点で骨折予測横断研究の対
象とする

*橈骨遠位端、上腕骨近位部骨折、他
部位の脊椎骨折を起こした場合には
除外としない(患者情報としては記録
する)。

2.長期療養を要する病態に陥った場
合

3.ビスフォスフォネートまたはラロ
キシフェン内服中断

4.研究期間中に除外基準に該当した
場合

方法

問診表作成

検査項目

□DXA または QUS と CT/FEM の測
定：介入前、6,12,18,24,30,36 ヶ月
後

□尿中 Ca/Cre、および血清 BAP の測
定 介入前、3,6,12,24,30,36 ヶ月後

□血清 NTx の測定 介入前、6 ヶ月以
内

DXA または QUS と CT/FEM の追跡
期間内の測定値の絶対値と変化率を
評価する。最長フォローアップ期間
は 3 年、最短フォローアップ期間は 1
年となる。

(倫理面での配慮)

1)対象者の人権擁護

対象者の骨強度値および骨折予測部位に

関する結果について本人に還元している。対象者以外には知らせず、研究成果が公表される場合にも対象者の氏名等を公表しない。疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示)、臨床研究に関する倫理指針(平成16年厚生労働省告示第459号)、および東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して調査研究を遂行している。CT/FEM 検査および臨床情報の収集については、各施設において倫理審査委員会の承認を得る。調査票、診療記録からの情報収集については、文書でインフォームドコンセントを取得してから行っているが、その際に研究参加後も対象者本人の意思で自由に中止できること伝え、同意取得は強制にならないよう配慮している。承認が得られなかった場合は対象外とする。未成年者や十分な判断力のない者は対象から除外する。個人情報および解析結果は、鍵のかかる保管庫にて厳重に保管し、秘密を厳守する。結果を学術論文や学会で報告する場合も対象者のプライバシーの保護を優先し、個人を識別しうる情報は公表しない。個人情報はコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることは決してない。臨床情報は、連結式匿名化にて統合するため、それぞれ別のデータ管理としたシステムを確立している。ヒト組織を研究に使用する場合には、厚生省答申の「ヒト組織を研究開発に利用するために必要とされる要件」を遵守している。

2) 対象者の不利益及び安全性

今回の研究ではCT撮像を行うため、放射線被曝が問題になる。CT撮影による本診断での照射量は約15 mGyと考えられ、腰椎の4方向のレントゲン撮影分と同じ程度の被曝量である。また患者が研究参加しない、あるいは参加中止する場合にも診療において不利

益を受けないよう配慮する。

*技術課題

1. 解析ソフトの改良
2. CT機種間の標準化の確認

方法

1. 3次元有限要素解析ソフトウェア メカニカルファインダーの発売元 計算力学研究所と共に、解析の問題点を明らかにし簡素化、自動化に向けて検討を行った。
2. 新鮮死体凍結大腿骨をホルマリン固定し、その後、グリセリンで脱水処理を行いポリエステル樹脂を注入し包埋した「骨強度標準化ファントム」を作成した。

● 標準化手法

- ▶ 樹脂大腿骨を骨量ファントムとともに各CTで撮影
 - ◇ Light Speed Ultra 16: 120kv, 50mAs, Pixel space: 0.91 mm, Slice thickness: 1.25 mm GE
 - ◇ Aquilion Super 4: 120kv, 75mAs, Pixel space: 0.40 mm, Slice thickness: 3 mm Toshiba
 - ◇ Brilliance 64: 120kv, 130 mAs, Pixel space: 0.36 mm, Slice thickness: 3 mm Phillips
 - ◇ Aquilion Super 64: 120kv, 75mAs, Pixel space: 0.68 mm, Slice thickness: 3 mm Toshiba
- ▶ 各撮影ごとに、検体をCT装置に再設置し、各CTで計6回撮影
- ▶ 各撮影ごとのCTデータに対して、予測骨折荷重を解析 予測骨折荷重の平均値の有意差を検定 (ANOVA)

C. 研究結果

臨床研究

1. a. 横断研究(一般成人の骨強度基準値の取得)

主任研究者施設において、大腿骨近位部を 825 例、分担研究者において 148 例の計 973 例の解析を行った。椎体に第 2 腰椎については、主任研究者施設で 337 例、分担で 108 例の計 445 例が有限要素解析された。

分担研究者の結果を合わせての統計解析を今後行っていく予定である。

現在、統計解析の終わっている主任研究者の施設におけるデータをしめす。

2008-09 年に東大病院検診部にて検診を受け、除外基準に該当しない 40 歳以上の男性 552 名(平均 55.0 歳 40 歳-87 歳)、女性 273 名(平均 59.0 歳 40 歳-83 歳)を対象とした大腿骨近位部の荷重・拘束条件を立位条件と転倒条件の 2 条件とし、非線形解析を行った。骨折条件はシェル(皮質骨外層)が、1要素以上破壊とした。[6]

2009 年検診を受け、除外基準に該当しない 40 歳以上の男性 217 名(平均 57.0 歳 40 歳-89 歳)と女性 120 名(平均 57.0 歳 40 歳-75 歳)を対象とした。第 2 腰椎の荷重・拘束条件を単軸圧縮とし、非線形解析を行った。骨折条件はソリッドの圧壊が 1要素以上とした。

検診時のデータとして、身長、体重を計測、また、問診表より現病歴、既往歴、薬剤歴について所領した。

性別ごとに骨強度値 vs 年齢の分布図を作成し、線形解析を行った。また、骨密度の年齢別標準値にならい 5 歳ごとの年齢区分とし、各年齢帯の相関と一次配置分析を行った。大腿骨近位部の骨強度に影響する因子として、年齢、身長、体重に対して重回帰分析を行い評価した。有意水準: $p < 0.05$ とした。

RESULT :

● 大腿骨近位部の骨強度値

女性が男性に対し各年齢帯の平均値において、有意に骨強度が低かった。

次に、男女別に、年齢、身長、体重、腹囲を用い解析ソフト SPSS で重回帰分析を行った。

大腿骨近位部の骨強度値(S)は、男性では立位条件では年齢との有意な相関($p < 0.05$)があったが、転倒条件では有意差は見られなかった($p = 0.678$)。

男性立位条件で立位条件骨折予測荷重を従属変数、身長、体重、年齢を独立変数として、ステップワイズ法を用い、重回帰分析を行うと、身長は標準回帰係数 -0.28 となり除外される。標準化係数が、年齢 -0.113 、体重 0.673 、腹囲 -0.113 である重回帰式で表された。同様に転倒条件で解析を行うと、転倒条件では標準化係数 年齢 0.091 、身長 -0.083 と低く、除外され、標準化係数が、体重 0.372 、腹囲 -0.227 である重回帰式で表わされた。

女性においては、立位条件骨折予測荷重を従属変数、身長、体重、年齢を独立変数として、ステップワイズ法を用い、重回帰分析を行うと、標準回帰係数が身長 0.110 、腹囲 -0.132 となり除外された。標準化係数 年齢 -0.450 、体重 0.361 である重回帰式で表された。

同様に転倒条件で行うと、標準回帰係数が身長 0.085 、腹囲 -0.147 となり除外される。標準化係数 年齢 -0.376 、体重 0.204 である重回帰式で表された。

さらに、性別ごとに 5 歳ごとの年齢区分において 1 次元配置分析を行うと、男性では、年齢帯とともに減少し、立位条件においては 75-79 歳の群と 40 歳から 64 歳までの各群との間に有意差があった($p < 0.05$)が、転倒条件では各群間に有意差はなかった。女性では、

立位、転倒条件とも年齢帯ごとに減少し、立位条件では 40-44 歳と 55 歳以上の各群との間に、転倒条件では 40-44 歳の群と 65 歳以上の各群との間に有意差があった。

● 第 2 腰椎骨強度

女性の骨強度値は、男性よりも同一年齢帯において有意に低かった。

骨強度値と年齢との相関係数は、男性では $R=-0.276$ 、女性は $R=-0.681$ で、骨強度値は男女とも年齢とともに有意に減少した。さらに女性では、骨強度値は身長や BMI と有意に相関($p<0.05$)した。

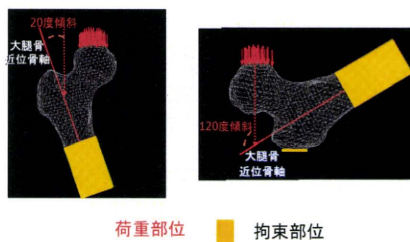
骨強度値と年齢との単回帰分析では、骨強度値の年間減少率は、男性では 55 N/年、女性では 164 N/年であった。

また、骨強度は男性では 5 歳区分の年齢帯とともに減少傾向があったが、40 歳から 89 歳までの隣あう各群間で有意差はなかった。女性では、45-49 歳と 50-54 歳の群間で有意差があった。

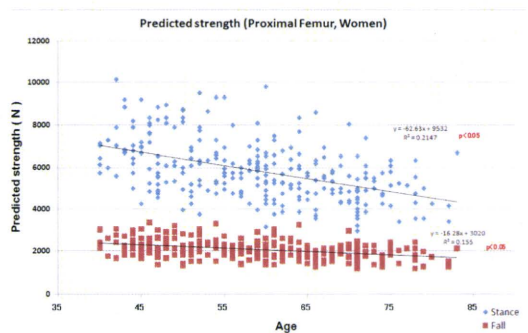
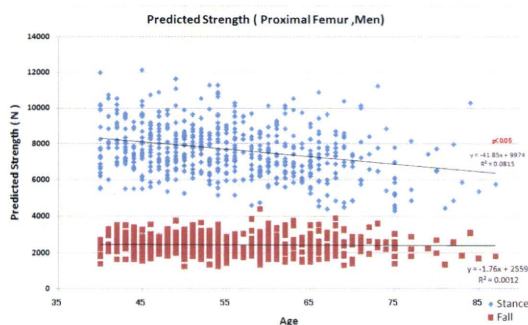
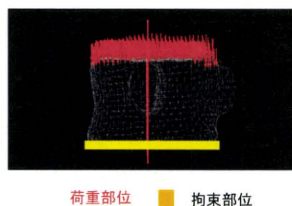
骨強度値を YAM 値(%)で表すと、男性では 75-79 歳群の平均値は 77%、女性では 70-79 歳群で 47%であった。

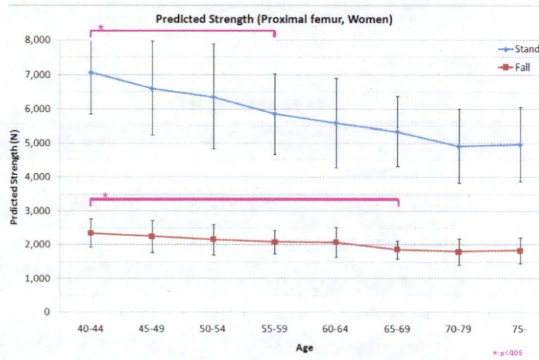
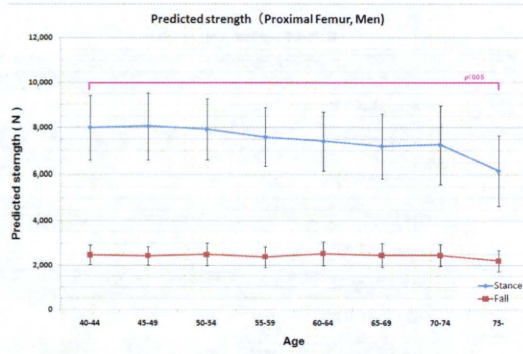
重回帰分析の結果、男性では、体重および BMI の標準化係数はそれぞれ 0.140, 0.122 であり、これらの因子は除外され、年齢と身長の標準化係数がそれぞれ -0.331 , -0.144 である重回帰式で表された。女性では、身長と体重および BMI の標準化係数がそれぞれ 0.022, -0.028 , -0.036 で、これらが除外され、年齢の標準化係数が -0.681 である回帰式で表された。

荷重・拘束条件(立位条件・転倒条件)



荷重・拘束条件(単軸圧縮)





大腿骨近位部予測骨強度値(男性)

年齢	N	立位条件	± SD	Base Line(%)	転倒条件	± SD	Base Line(%)
40-44	76	8009	± 1401	100.0	2484	± 451	100.0
45-49	103	8063	± 1472	100.7	2449	± 428	98.6
50-54	102	7927	± 1324	99.0	2505	± 520	100.9
55-59	82	7598	± 1260	94.9	2395	± 476	96.4
60-64	76	7407	± 1277	92.5	2543	± 551	102.4
65-69	68	7200	± 1393	89.9	2462	± 539	99.1
70-74	22	7259	± 1683	90.6	2466	± 501	99.3
75-	23	6149	± 1510	76.8	2207	± 490	88.8

Base Line(%) :40-44歳の値を100としての値 SD:標準偏差

大腿骨近位部予測骨強度値(女性)

年齢	N	立位条件	± SD	Base Line(%)	転倒条件	± SD	Base Line(%)
40-44	26	7071	± 1216	100.0	2350	± 417	100.0
45-49	40	6606	± 1361	93.4	2255	± 475	96.0
50-54	38	6291	± 1635	89.0	2162	± 449	92.0
55-59	39	5855	± 1189	82.8	2086	± 351	88.8
60-64	45	5596	± 1311	79.1	2081	± 436	88.6
65-69	31	5345	± 1037	75.6	1858	± 262	79.1
70-74	34	4910	± 1089	69.4	1797	± 387	76.5
75-	20	4963	± 1088	70.2	1833	± 376	78.0

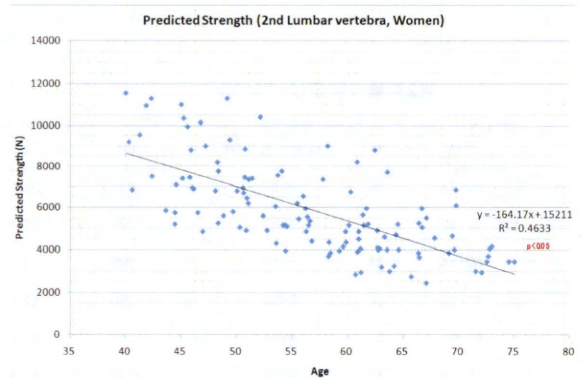
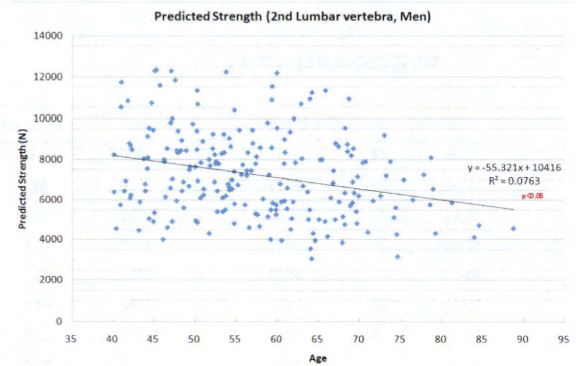
Base Line(%) :40-44歳の値を100としての値 SD:標準偏差

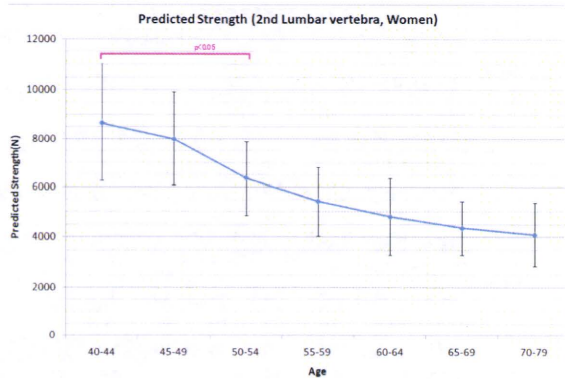
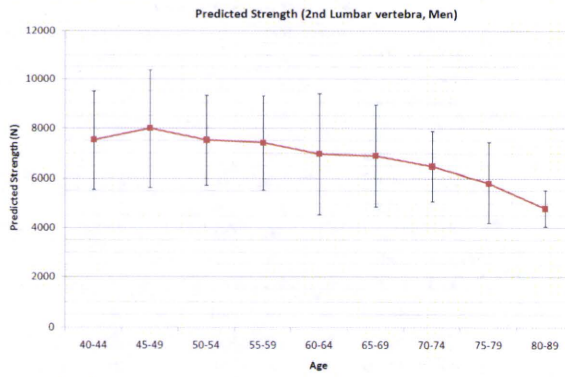
大腿骨近位部予測骨強度(男性) 相関係数

	Stand	Fall	Age	Height	Weight	A.C	BMI
Stand	Pearsonの相関係数						
	有意確率(両側)						
Fall	Pearsonの相関係数	.410					
	有意確率(両側)	.000					
Age	Pearsonの相関係数	-.286	-.035				
	有意確率(両側)	.000	.410				
Height	Pearsonの相関係数	.290	.088	-.390			
	有意確率(両側)	.000	.039	.000			
Weight	Pearsonの相関係数	.413	.179	-.221	.485		
	有意確率(両側)	.000	.000	.000	.000		
A.C	Pearsonの相関係数	.232	.091	.072	.194	.854	
	有意確率(両側)	.000	.032	.091	.000	.000	
BMI	Pearsonの相関係数	.316	.155	-.045	.023	.883	.876
	有意確率(両側)	.000	.000	.291	.582	.000	.000

大腿骨近位部予測骨強度(女性) 相関係数

	Stand	Fall	Age	Height	Weight	A.C	BMI
Stand	Pearsonの相関係数						
	有意確率(両側)						
Fall	Pearsonの相関係数	.565					
	有意確率(両側)	.000					
Age	Pearsonの相関係数	-.473	-.394				
	有意確率(両側)	.000	.000				
Height	Pearsonの相関係数	.395	.296	-.449			
	有意確率(両側)	.000	.000	.000			
Weight	Pearsonの相関係数	.388	.230	-.057	.319		
	有意確率(両側)	.000	.000	.348	.000		
A.C	Pearsonの相関係数	.121	.013	.288	-.071	.791	
	有意確率(両側)	.046	.830	.000	.241	.000	
BMI	Pearsonの相関係数	.212	.095	.156	-.149	.888	.862
	有意確率(両側)	.000	.119	.010	.013	.000	.000





第2腰椎骨強度値 (男性)

年齢	N	平均骨強度値(N)	±	SD	Base Line(%)
40-44	24	7538	±	1958	100.0
45-49	35	8006	±	2376	106.2
50-54	41	7533	±	1796	99.9
55-59	31	7426	±	1887	98.5
60-64	31	6976	±	2431	92.5
65-69	28	6907	±	2036	91.6
70-74	14	6486	±	1412	86.0
75-79	9	5817	±	1624	77.2
80-89	4	4800	±	745	63.7

Base Line(%):40-44歳の値を100としての値 SD:標準偏差

第2腰椎骨強度値 (女性)

年齢	N	平均骨強度値(N)	±	SD	Base Line(%)
40-44	9	8661	±	2402	100.0
45-49	20	7993	±	1930	92.3
50-54	23	6367	±	1509	73.5
55-59	16	5422	±	1390	62.6
60-64	28	4814	±	1517	55.6
65-69	13	4362	±	1053	50.4
70-79	11	4105	±	1246	47.4

Base Line(%):40-44歳の値を100としての値 SD:標準偏差

第2腰椎予測骨強度(女性) 相関係数

	Vertebra_strength	Age	Height	Weight	BMI
Vertebra_strength	Pearsonの相関係数				
	有意確率(両側)				
Age	Pearsonの相関係数	-.681**			
	有意確率(両側)	0			
Height	Pearsonの相関係数	.278**	-.381**		
	有意確率(両側)	0.002	0		
Weight	Pearsonの相関係数	-0.063	0.052	.221*	
	有意確率(両側)	0.492	0.572	0.015	
BMI	Pearsonの相関係数	-0.174	.204*	-.186*	.916**
	有意確率(両側)	0.058	0.025	0.042	0

第2腰椎予測骨強度(女性) 相関係数

	Vertebra_strength	Age	Height	Weight	BMI
Vertebra_strength	Pearsonの相関係数				
	有意確率(両側)				
Age	Pearsonの相関係数	-.681**			
	有意確率(両側)	0			
Height	Pearsonの相関係数	.278**	-.381**		
	有意確率(両側)	0.002	0		
Weight	Pearsonの相関係数	-0.063	0.052	.221*	
	有意確率(両側)	0.492	0.572	0.015	
BMI	Pearsonの相関係数	-0.174	.204*	-.186*	.916**
	有意確率(両側)	0.058	0.025	0.042	0

b. ケースコントロール研究(骨折リスク予測における CT/FEM の有用性の検討)

対象患者

対象施設における、既存・新鮮脊椎骨折を有する患者群、大腿骨頸部新鮮骨折患者群および非骨折患者・受診者とする。非骨折患者は前述の検討受診者のうち、骨折患者と年齢調整を行ったものとする。

結果

新規大腿骨近位部骨折者 女性 40名に対し CT/FEM を行った。現在、非骨折患者と年齢調整を行い解析中である。

2. 縦断研究

東京都健康長寿医療センターにおいて骨強度外来を設置し、健康長寿医療センター・研究所より、検診における(DTX:橈骨遠位 1/3 の骨密度)で骨量低下、骨粗鬆症を指摘された女性 126名 男性 24名に対し、CT/FEM を行った。検査の結果で、要加療と診断し、同意のえられた 45 名に対して、薬物治療を行い、投与後の CT/FEM をを行い、最長 2 年、計 5 回の検査を行った。2009-10 年で、健康長寿医療センター・研究所において生体インピーダンス法等でサルコペニアを指摘された女性 88 名に対しても同様に検査を行い、要加療と診断され、同意のえられた患者 15 名に薬物投与を開始し、最長 1 年、計 3 回の検査をおこなっている。

2010 年度は新規に非サルコペニアと判定された 76 歳以上の女性 108 名に対しても同様に検査を行った。

また、検査の結果、経過観察としたものに対しても、半年に 1 度の検査を推奨し、骨折発生の縦断研究の対象としている。

結果

現在、薬剤効果について、投与薬剤にわけ CT/FEM と DXA の解析を行っている。今までの解析では、DXA に比べ、感度高く薬剤効果がみられているが、投与薬剤、投与期間などを加味して、結果の解析を行っていく。

また、観察期間中に新規に大腿骨頸部骨折を起こした者は 1 名、新規椎体骨折を起こした者は 1 名となっている。

考察

大腿骨近位部の骨折リスク「女性、高齢、低体重」と、今回の骨強度の解析でえられた、

「女性が男性に対し有意に骨強度が低く、年齢が上がるにつれ骨強度の低下があり、また、低体重で骨強度が低い傾向がある」という結果は、矛盾しない。これらより、骨折リスクと CT/FEM による骨強度が強く関連性があると考察される。また、男女とも、この骨強度の解析方法においては、身長による骨強度へ関与は小さかった。

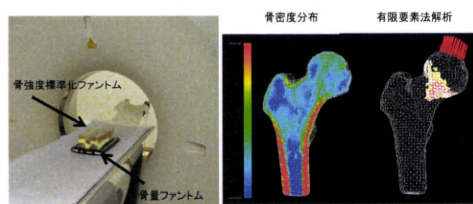
第 2 腰椎の骨強度は年齢に大きく依存し、体格(身長、体重、BMI)の影響が少ないことが明らかになった。今回の結果は、椎体骨折のリスクは、女性と年齢であるという先行研究の結果と矛盾しない。第 2 腰椎椎体強度の年間減少率は、女性では男性の約 3 倍であった。骨強度値の減少のパターンには性差があり、女性が 50 歳を境に大きく減少に転じるのに対し、男性では 40 歳から徐々に減少する傾向があった。DXA による骨密度は、女性では 40 歳以降で減少に転じ、60 歳から減少幅が小さくなることが報告されており、骨強度の減少パターンは、骨密度と相異した。20-44 歳での骨密度の平均値を 100 とした若年成人平均値(YAM:Young Adult Mean) (%)は男性の 75-79 歳群での YAM 値は 89%、女性の 75-79 歳群で 71%であった。これに対し、骨強度値を YAM 値(%)で表すと、男性では 75-79 歳群の平均値は 77%、女性では 70-79 歳群で 47%であり、骨強度は骨密度と比べて、男女ともに減少率が大きい傾向があった。

今後、症例数を増やし、年齢別骨強度基準値の作成とともにより多くの骨強度関連因子について評価を行う。

骨強度外来受診者：骨粗鬆症患者、サルコペニア、非サルコペニア、大腿骨近位部骨折の患者に対しても、同様の解析を行っていくことにより、骨折リスクの予測に有用であると考ええる。

骨強度外来において、骨密度の低下があり、薬物治療を開始した。薬物治療を行った患者に対して、薬物効果の判定を今後行っていき、薬物効果判定におけるCT/FEMの有用性を検証していく。

骨強度標準化ファントムの解析



• CT撮影

技術課題

1. 解析ソフトの改良により、骨軸設定、荷重方向の設定が簡素化され、半自動化された。最新の Ver6.0 では、骨量ファントムの選択が容易に行えるようになった。解析中、内部メッシュの作成のためコンピュータが計算を行う時間があつたが、同じコンピュータ内の他の領域で計算が進行するため、違う症例の解析が進められるようになった。これらの改善により、一症例あたりの解析時間は、大腿骨、第2腰椎で2-30分と改善された。現在、骨強度の解析に特化しさらに自動化されたクリニックバージョンが発売にむけて開発が進んでいる。

2. CT機種間での標準化

作成した骨強度標準化ファントムをもちい、各機種間で6回撮影をおこなった。解析した結果においては、統計学的な有意差は存在しなかった。

骨強度標準化ファントム

作成手順

標本：新鮮死体凍結大腿骨
(72歳女性)

使用溶剤：ホルマリン
グリセリン
ポリエステル樹脂

手順	内容	期間
1	ホルマリン(10%溶液)固定	1ヶ月
2	グリセリン(30%溶液)脱水処理	2週間
3	グリセリン(50%溶液)脱水処理	2週間
4	グリセリン(80%溶液)脱水処理	2週間
5	グリセリン(100%溶液)脱水処理	2週間
6	ガラス粉型にてポリエステル樹脂注入	
7	硬化後 組型	
8	サンドペーパーによる研磨	1ヶ月
9	研磨材による仕上げ	



結果

Aquilion Super 4 (Toshiba Medical Systems Co.)		Light Speed Ultra 16 (GE Healthcare Japan Co.)		Brilliance 64 (Royal Philips Electronics)		Aquilion Super 64 (Toshiba Medical Systems Co.)	
試行回数	予測骨折荷重	試行回数	予測骨折荷重	試行回数	予測骨折荷重	試行回数	予測骨折荷重
1	8000	1	7900	1	8150	1	7900
2	8200	2	7900	2	8000	2	7750
3	7900	3	7750	3	7950	3	7900
4	7800	4	8150	4	8050	4	7950
5	8050	5	7750	5	7750	5	7800
6	7950	6	7850	6	8100	6	8150
平均値	7983	平均値	7883	平均値	8000	平均値	7908
標準偏差	127	標準偏差	147	標準偏差	141	標準偏差	139

統計学的有意差なし (P=0.297)

結論

CT/FEMは、通常の臨床用CTを設備している病院・診療所であれば新たにCTを購入する必要はない。また汎用のコンピュータを使用するため経済負担少なく導入できる。また、現在、高性能の画像診断装置を有する検査専用のクリニックもあり、そのような施設での検査が可能であればCT設備をもたない開業医であっても骨強度の検査が可能となる。検診業務用のPET/CTや通常の診療で撮像されたCTでも元データがあれば、骨強度解析が可能である。薬剤投与をされていても、手指骨をもちいたDIP法で経過をみている場合もおおい。しかし、DIP法は薬物効果をはっきりとわからない。DXA法も脊椎の変形や測定角度による差異により効果判定が困難である。CT/FEMは、薬剤効果判定にも適した方法である。

さまざまなCT機種を用いて撮影したものであっても、もっとも標準的な軟部条件を用い、骨量ファントムと共に撮影されれば、検

査結果に有意差はないということも示唆された。

解析ソフトウェアも改良が進み当初、医症例あたり 1 時間以上かかっていた解析も 2-30 分程度で結果が出るようになっている。

さらに、骨強度解析を簡便にし、一般にひろめるために、現在、ソフトウェアの骨粗鬆症の診断目的の骨強度解析に特化したソフトウェアが開発中である。改良されたソフトウェアによってさらなる解析時間の短縮、自動化がなされる予定である。

今後、横断的、縦断的研究を継続的に行うことにより、一般成人の年齢別・性別の骨強度値の基準データを取得し、経年的な推移・低下率や、薬物による治療効果判定、骨折予測の感度得意度の判定に用いることが可能となる。

c. 研究発表

1. 論文発表

大西五三男, 別所雅彦, 松本卓也, 金子雅子, 大橋暁, 今井一博, 中村耕三、骨粗鬆症における画像診断 有限要素法による骨強度評価の臨床応用(解説)、Osteoporosis Japan 18 巻 2 号 Page192-196、2010

大西五三男、骨粗鬆症診断・治療の新展開 定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度評価。臨床整形外科、45 巻 10 号、Page 887-892、2010

大西五三男、脊椎・脊髄のバイオメカニクス 椎骨(椎体)の力学的特性 骨密度と椎体骨折の力学解析、脊椎脊髄ジャーナル 23 巻 8 号、Page 785-789、2010

大西五三男、【ロコモティブシンドローム 高齢社会における運動器障害の予防】運動器医療の応用研究 有限要素法による骨粗鬆症(骨強度)評価、治療学 44 巻 7 号、

Page 778-781、2010.07

大西五三男、最新用語解説 臨床(第 31 回) 三次元有限要素法 骨粗鬆症治療 9 巻 2 号 Page181-184 2010

大西五三男, 別所雅彦, 松本卓也, 金子雅子, 大橋暁, 今井一博, 中村耕三、骨粗鬆症における画像診断 有限要素法による骨強度評価の臨床応用 Osteoporosis Japan 18 巻 2 号 Page 192-196、2010

大西五三男、【運動と骨 II】基礎 骨のバイオメカニクス(有限要素法も含めて)、THE BONE、24 巻 2 号 Page 143-150、2010

Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Navigated unilateral external fixation system for deformity correction incorporating preoperative surgical simulation and intraoperative laser guidance. J Biomech 43, suppl. 1, 2010, p S71

2. 学会発表

別所雅彦、大西五三男、金子雅子、大橋暁、飛田 健治、中村耕三、定量的 CT 画像を用いた大腿骨近位部の骨強度評価 - 有限要素法による予測骨強度と大腿骨頸部の骨密度による大腿骨近位部骨折の識別力についての検討 - Osteoporosis Japan p190, 18 巻, 増刊 1 号 p190, 2010

金子雅子、大西五三男、別所雅彦、大橋暁、飛田 健治、中村耕三、CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 - 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析 - Osteoporosis Japan, p190, Osteoporosis Japan 18 巻 増刊 1 号, 2010

別所雅彦, 大西五三男, 松本卓也, 金子雅子, 大橋暁, 飛田健治, 松山順太郎, 中

村耕三、定量的 CT を用いた有限要素法による大腿骨近位部の予測骨強度と大腿骨頸部の骨密度による大腿骨近位部骨折の識別力についての検討、日本整形外科学会雑誌 84 巻 4 号 PageS469、2010

松本卓也、大西五三男、別所雅彦、金子雅子、大橋暁、飛田健治、山本哲生、苅田達郎、近藤泰児、中村耕三、CT/有限要素法による骨強度評価の臨床応用 - 癌骨転移例に対する治療方針の検討 -, 日本コンピュータ外科学会誌 2010 Nov. Vol. 12 No. 3, p344-5

大橋暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、松山順太郎、飛田健治、金子雅子、中村耕三、B-mode 超音波メカニカルスキャンを用いた三次元的関節軟骨圧測定 - MRI 測定との比較 -, 日本コンピュータ外科学会誌 2010 Nov. Vol. 12 No. 3, p348-9

別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋暁、飛田健治、松山順太郎、中村耕三、

CT/非線形有限要素法を用いた大腿骨近位部と腰椎の骨強度評価について - 大腿骨近位部と腰椎の骨強度の相関について -, 日本コンピュータ外科学会誌 2010 Nov. Vol. 12 No. 3, p410-1

大西五三男、別所雅彦、松本卓也、金子雅子、今井一博、中村耕三、骨粗鬆症の治療とその評価をどのように行うか 定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度診断 骨粗鬆症の臨床診断への応用、日本整形外科学会雑誌 84 巻 3 号 PageS192、2010

別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋暁、飛田健治、松山順太郎、中村耕三、定量的 CT を用いた有限要素法による大腿骨近位部の予測骨強度と大腿骨頸部の骨密度による大腿骨近位部骨折の識別力についての検討、日本整形外科学会雑誌

84 巻 4 号 PageS469、2010

大橋暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三、CT/有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測、日本整形外科学会雑誌 84 巻 4 号 PageS539、2010

金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋暁、飛田健治、中村耕三、CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析 84 巻 4 号 PageS711、2010

別所雅彦、大西五三男、金子雅子、大橋暁、飛田健治、中村耕三、定量的 CT 画像を用いた大腿骨近位部の骨強度評価 - 有限要素法による予測骨強度と大腿骨頸部の骨密度による大腿骨近位部骨折の識別力についての検討 - Osteoporosis Japan p190, 18 巻, 増刊 1 号 p190, 2010

金子雅子、大西五三男、別所雅彦、大橋暁、飛田健治、中村耕三、CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 - 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析 - Osteoporosis Japan, p190, Osteoporosis Japan 18 巻 増刊 1 号, 2010

飛田健治、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、中村耕三、低出力超音波パルス治療の骨癒合強度に対する効果 - マイクロ CT を用いた仮骨強度予測と点曲げ試験による実測値の比較 -, 第 14 回 超音波骨折治療研究会 2011 年 p28

Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K.

Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit

osteotomy model evaluated by quantitative micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia, 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010

Bessho, M., Ohnishi, I., Matsumoto, T., Kaneko, M., Ohashi, S., Tobita, K., Nakamura, K, Strength index by quantitative computed tomography-based finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck, Transactions P285, 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010

Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Kenji Tobita, Masako Kaneko, Juntaro Matsuyama, Kozo Nakamura, Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography, 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010

Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K.

Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodeling in a gap healing model

- Evaluation by bone morphometry using 3-dimensional quantitative micro computed tomography -11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010

Kaneko M.*, Ohnishi I., Bessho M., Matsumoto T., Ohashi, S., Tobita K., Nakamura K.

Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method -Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population and analysis of risk factors for hip fracture- 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010

Bessho, Masahiko; Ohnishi, Isao; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Tobita, Kenji; Nakamura, Kozo, CT-based finite element method for predicting the strength of the proximal femur in patients with postmenopausal osteoporosis - Evaluation of inter- and intra-observer reliabilities and reproducibility -, Transactions Vol. 36, p2275, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011

C. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし