

図 4-1 症例 1 の骨折部 X 線像の経時変化

24 歳女性。左脛骨近位部の骨折に対しギプスによる保存治療を行った症例の測定結果
(文献 6 より引用改変)

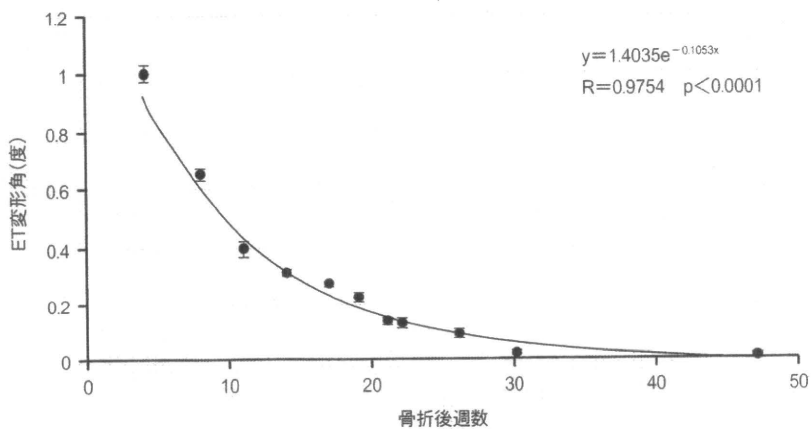


図 4-2 ET 変形角の経時変化

4 週目より 11 週目まで急激な ET 変形角の減少を示し、その後も減少傾向が続き、21 週以降の測定では健常側より少ない ET 変形角を示した。

(文献 6 より引用改変)

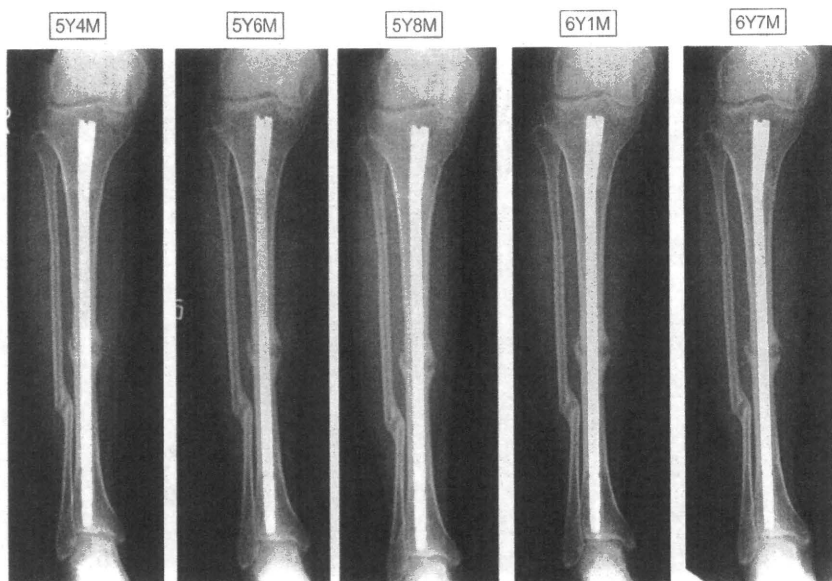


図 5-1 症例2のX線像の経時変化

26歳女性。右脛骨骨幹部骨折に対して、髓内釘による内固定術が行われた。
(文献6より引用改変)

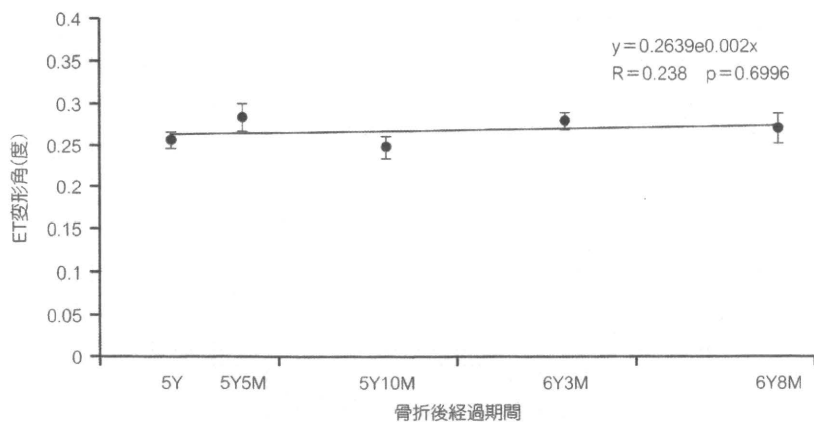


図 5-2 ET変形角の経時変化

6カ月の経過にて明らかな減少傾向はなく、健常側に対しても常に5倍以上の変形角を示していた。

(文献6より引用改変)

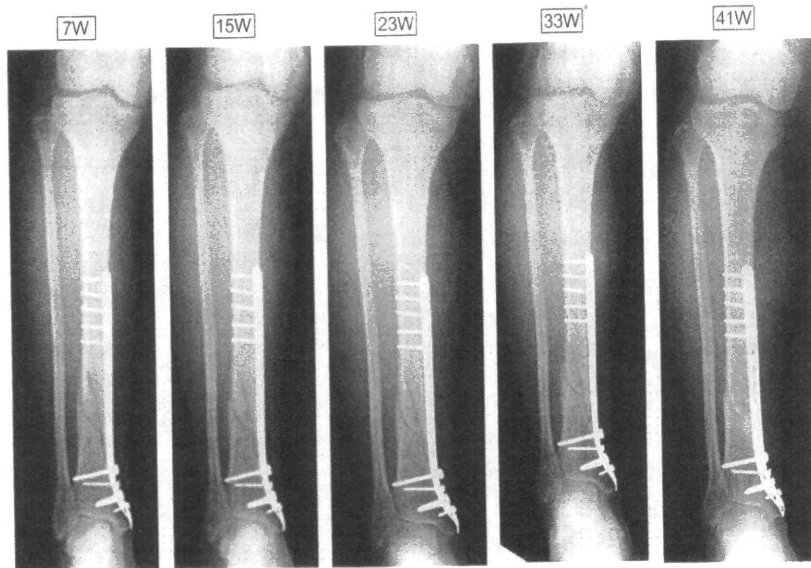


図 6-1 症例 3 の骨折部 X 線像の経時変化

右脛遠位部の骨折に対し、ステンレス製プレートにより固定を行った手術症例。
(文献 6 より引用改変)

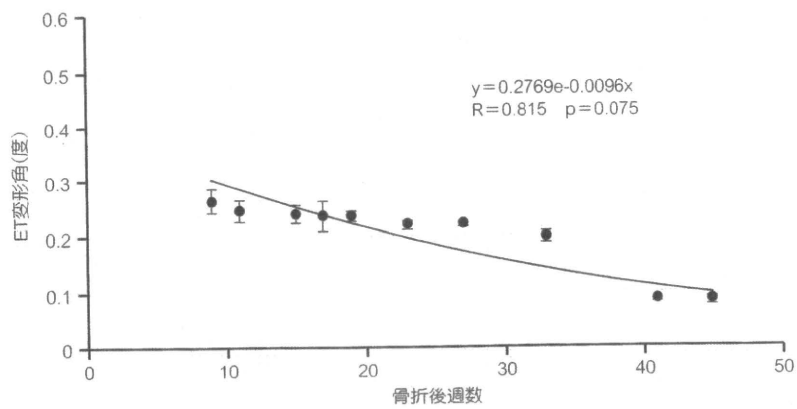


図 6-2 ET 変形角の経時変化

術後 9 週から 17 週間に 4 回の計測を行った。8 週の経過では ET 変形角の減少傾向はわずかであった。

(文献 6 より引用改変)

この3点曲げによるET計測により、骨癒合の進行と遷延を非侵襲に定量的に判別可能であった。既存の骨癒合判定法において非侵襲に骨の力学的特性を高精度に定量評価できたものはなく、このET測定により初めて測定が可能となった。

骨癒合判定を目的とし骨折患者を対象に測定を行っているが、ET計測の対象としては健常骨の測定も可能である。年齢により骨強度が低下することは周知の事実であり高齢化が進む現在、骨粗鬆症患者の数は急速に増加し、社会問題になっている。現在、骨強度を非侵襲に評価可能な測定法は存在せず、現状においてそのほとんどが骨密度(bone mineral density:BMD)測定により代用されている。しかし、BMD測定が強度と必ずしも相関しないことはすでに明らかにされている⁵⁾。ET計測による骨強度判定が可能となれば、その応用範囲は飛躍的なものになると考える。

おわりに

本法は、非侵襲に骨癒合の強度(剛性)を定量的に評価でき、骨癒合の経過を力学的指標で診断ができる。骨癒合の遷延や不全を診断できるとともに、今後の治療法の効果判定にも適応できると思われる。特定の骨折に対して、実施している治療が効果的かあるいは治療法を追加・変更する必要があるかどうかを、感受性高く評価できれば、常に

最適な骨折の治療法を選択できる。そのための定量的診断法として有用性を発揮する可能性がある。

文 献

- 1) Bhandari M, et al: A Lack of Consensus in the Assessment of Fracture Healing Among Orthopaedic Surgeons. *J OrthopTrauma* **16**(8): 562-566, 2002.
- 2) Hokanson DE, Mozersky DJ, Sumner DS, et al: A phase-locked echo tracking system for recording arterial diameter changes *in vivo*. *J Appl Physiol* **32** (5): 728-733, 1972.
- 3) J Matsuyama, et al: A new method for measurement of bone deformation by echo tracking. *Med Eng & Phys* **28**: 588-595, 2006.
- 4) R Sakai, et al: A Minute Bone Bending Angle Measurement Method Using Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength *In Vivo*. *Proc IEEE Ultrasonics Symposium*:241-244, 2008.
- 5) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* **23** (4): 570-578, 2002.
- 6) Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, et al: A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking. *Ultrasound in Med & Biol* **34** (5) 775-783, 2008.



0511

33冊

日本臨牀 第67巻・第5号（平成21年5月号）別刷

特集：骨粗鬆症の薬物療法

定量的CTを用いた有限要素法による
骨強度評価と薬剤効果判定

大西五三男

定量的CTを用いた有限要素法による 骨強度評価と薬剤効果判定

大西五三男

Prediction of vertebral strength using a CT based finite element method—clinical application in evaluation of the efficacy of alendronate

Isao Ohnishi

Department of Orthopaedic Surgery, The University of Tokyo

Abstract

QCT-based nonlinear finite element method (CT/FEM) can accurately predict vertebral compressive strength *ex vivo*. Alendronate effects were also prospectively assessed using CT/FEM in 33 patients with postmenopausal osteoporosis who were treated with alendronate at a dose of 5 mg/day for 1 year. At 3 months, vertebral strength significantly increased by 10.2 % from baseline ($p < 0.0001$). The minimum principal strain distribution showed that the area of high fracture risk decreased. At 1 year, the density of the inner cancellous bone increased by 8.8 % ($p = 0.0013$), while the density of the juxta-cortical area increased by 13.6 % ($p = 0.0004$). CT/FEM detected alendronate effects at 3 months. Alendronate altered density distributions, thereby decreasing the area with a high fracture risk, resulting in increased vertebral strength.

Key words: CT based finite element method, osteoporosis, vertebral strength, alendronate, fracture risk

はじめに

骨粗鬆症に対する薬剤の効果を評価する場合、骨折発生率の抑制にどの程度有効であったかを評価できることが最も重要な評価指標であることは言うまでもない。しかし、これは多数の症例を対象にした2-3年という長期にわたるメタアナリシスの結果を待って初めて明らかになる¹⁾。しかし、臨床の現場では、個々の患者に対して、特定の薬剤が有効であるか、更には骨折をどの程度予防しているかを、早期に感度・特異度高く診断できる方法が望まれる。

骨の強度は、現在、骨密度と骨質の両者で決

定すると考えられている²⁾。ここで、骨質とは骨密度に関係のない骨強度に影響する諸因子と定義されている。しかし、骨はナノ単位からミリ単位に至る階層構造をもつ臓器であり、それぞれのスケールにおいて種々の骨強度関連因子すなわち骨質関連因子が存在する³⁻⁵⁾。例えば、ナノレベル以下の階層では、コラーゲン構造、コラーゲンのクロスリンキング、ミネラルのタイプや結晶構造、コラーゲンとミネラルの界面の性状などが骨質に関連し、ナノからミクロンのレベルでは、コラーゲンやミネラルの分布や配向、マイクロダメージのタイプ、量、分布などが関連し、ミクロンからミリのレベルでは、

東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学 整形外科

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS

微細構造, 多孔性, 皮質骨の厚さ, 骨小腔の数, サイズ, 分布などが関連し, ミリ以上のレベルでは, 骨のサイズ, 形状, また骨密度の量や空間分布が関連する. これらの種々の因子の関与によって, 骨の材料としてのヤング率や降伏応力, また臨界応力などの材料特性の分布が異なってくることになり, 骨全体としての強度に影響を与える⁶⁾. 当然のことながら臨床診断において考慮できる骨質関連因子は限られている. 骨強度の臨床診断においては, このような種々の骨強度関連因子をより多く包含して考慮できる方法が理想的である.

dual energy X-ray absorptiometry (DXA), quantitative computed tomography (QCT)などの骨密度測定は, bone mineral content (BMC) や areal bone mineral density (aBMD) また volumetric bone mineral density (vBMD) を測定することができ, これらはある程度, 骨の力学特性や骨折リスクを反映している⁷⁾. しかし, 骨粗鬆症治療薬の効果を判定する randomized clinical trial (RCT) では, DXA を用いた骨密度測定では十分に薬剤の骨折予防効果を評価できないと指摘されている. すなわち, aBMD の増加は薬剤の骨折予防の効果をわずかしか評価できていないという⁸⁻¹⁰⁾. 例えば, alendronate の脊椎椎体骨折予防効果に関する Cummings らのメタアナリシスに関する総説では, 閉経後骨粗鬆症の女性に対して alendronate の投与後1年に, 脊椎椎体の骨密度は placebo との比較において 3.9% 増加した^{6,11)}. 更に3年後の試験終了時には alendronate は椎体骨折の危険度を 47% 減少した. 結果として椎体骨密度の増加は, alendronate 投与による椎体骨折の危険度の減少のうち 16% を説明できたにすぎなかった. risedronate では3年間の試験後の aBMD の増加は 4.3-5.8% であり, このことから予測された相対リスクは 0.8 程度であったが, 実際に観察された骨折発生の相対リスクは 0.5 であり, 現実には薬剤効果は骨密度によって予測したものより効果的であった.

骨粗鬆症の薬剤効果の判定を行う診断法として骨密度測定による診断法では十分でない可

能性があり, 更に感度・特異度の高い診断法が望まれる. 近年, 定量的 CT データを用いた有限要素法 (CT/FEM) による骨強度評価が開発され¹²⁾, 一部の方法では臨床応用が始まっている¹³⁾. 予備的な結果からは, 本法の感度・特異度は DXA よりも高いことが示されている¹⁴⁾.

本稿では, CT/FEM について解説し, 本法を骨粗鬆症患者に対する薬剤効果判定に用いた予備的な臨床研究の結果について概説する.

1. 定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度予測診断

有限要素法は複雑な形状や構造をもった物体の強度を定量的に予測評価する方法として開発されている¹⁵⁾. 近年において, 患者から取得した定量的 CT データをもとにして有限要素解析モデルを作成し強度解析を行う方法が提唱された¹⁶⁾. これは患者固有の骨強度解析モデルといえるものである.

CT/FEM の方法を概説する. CT 画像から解析対象の骨の形状と構造を抽出する. 3次元の患者固有の骨のモデルを作成する. この3次元モデルは, ボクセルから構成されているが, すべてのボクセル内には対応する CT 値が存在する. 各ボクセル内の CT 値は, 同時に撮像された骨量ファントムの CT 値から検量線を用いて, 3次元骨密度値に置き換えられる. ここで, 3次元の骨モデルは患者固有の形状・構造・骨密度分布を有する骨モデルになる. このデータを有限要素解析のソフトウェアに入力すると, 有限要素モデルが作成される. 骨の解析モデルの各要素内には, 骨密度値が配置されているが, 先行研究の骨密度対材料特性 (ヤング率, 降伏応力, および臨界応力) を関係づけるデータを用いて, 骨密度は各材料特性に置き換えられる. ここで骨モデルは患者固有の材料特性分布をもつ解析モデルとなる. この骨モデルに対して仮想的な荷重や拘束条件を設定して, 条件ごとに破壊 (骨折) 荷重を予測する. また予測骨折部位を表示することができる.

臨床用の CT を用いるために臨床応用が可能であり, 有限要素解析を追加すること以外は全

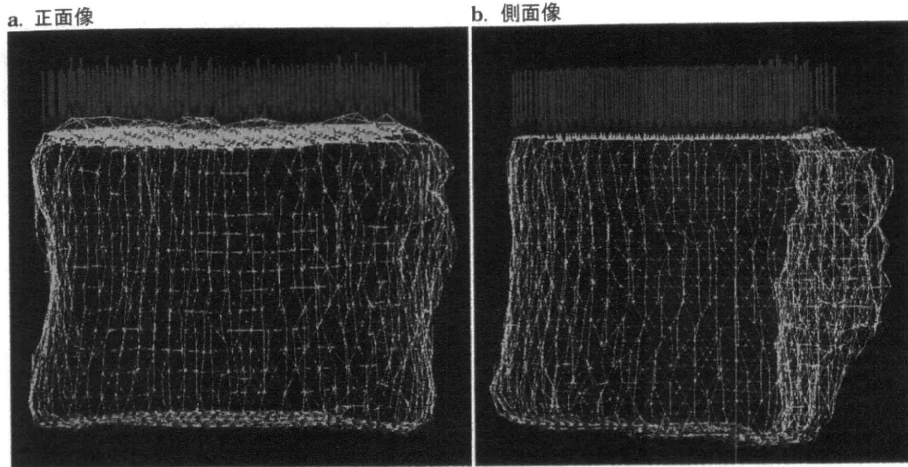


図1 単軸圧縮による荷重拘束条件

第2腰椎椎体の荷重・拘束条件を示す。椎体の頭側の終板から垂直に均一な分布の荷重を作用し、尾側の終板部分を完全に拘束する単軸圧縮条件を用いた。(文献¹⁸⁾より改変)

く定量的CTと同等の検査・診断法である。しかし理論的には臨床応用が可能であるが、現実には臨床で実用的な方法の開発までには至らず、方法の正確性の検証も十分ではなかった¹⁷⁾。著者らは、臨床の現場で実用的でありかつ正確な結果を得ることができるCT/FEMを産学連携研究で開発し実用化した^{18,19)}。開発した方法の正確性について新鮮死体標本を用いて検証した^{18,19)}。結果として十分実用的な正確性を有することを実証した。この方法を予備的に臨床応用した。

2. 骨粗鬆症患者に対する薬剤効果判定への臨床応用—予備的な臨床試験—

原発性骨粗鬆症の患者に対して、ビスホスホネート製剤であるalendronateの効果をCT/FEMを用いて評価した。骨強度に影響する既往歴、薬剤歴がなく第2腰椎に骨折がない原発性骨粗鬆症の女性37人を対象とした¹⁴⁾。alendronateを5mg/dayにて投与した。第2腰椎の椎体の予測骨折強度を評価対象とした。荷重条件は頭側の椎体終板に均一な垂直荷重が加わる単軸圧縮とした(図1)。CT/FEMによる予測強度の評価および同じデータを使うQCTによる第2腰椎椎体中央部のvBMDの評価を投

与前・投与後3・6・12カ月時に、第2腰椎-第4腰椎正面のDXAによるaBMDの評価を投与前・投与後6・12カ月時に行った。更に、骨吸収に関して、骨代謝マーカーである尿中のN-telopeptide of type collagen(NTx)の測定を投与前と投与後3カ月において行った。12カ月を追跡期間として、その期間中に副作用などで投与継続できなかった2人および、第2腰椎に骨折が生じた2人を除外した33人(平均年齢76.5歳)について、alendronateの効果判定をCT/FEMとQCTおよびDXAの間で比較検討した。

骨粗鬆症患者33人に対するalendronate投与の結果、DXAによるaBMDの増加は投与後6カ月で平均3.7%(有意差なし)であり、12カ月では7.5%であり有意に増加した(paired t-test, $p < 0.0001$)。またQCTによるvBMDの増加は、投与後6カ月で、5.1%(有意差なし)で、投与後12カ月で8.8%であり有意に増加した($p = 0.0013$)。これに対して、CT/FEMによる椎体の予測強度は投与後3カ月で10.2%、6カ月で16.7%、12カ月で26.9%であり、それぞれ有意に増加した(Freedman test, $p < 0.0001$)。CT/FEMによる予測強度は3、6、および12カ月のすべての時期で投与前よりも有意に増加した。

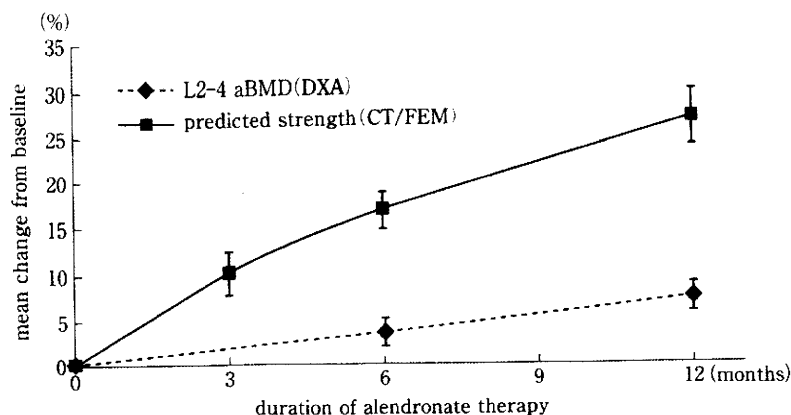


図2 CT/FEMによる予測強度とDXAによる骨密度の薬剤投与後の推移

alendronate投与後のCT/FEMによる予測強度と、DXAによる骨密度の推移を示す。予測強度は、投与3カ月時に投与前よりも有意に増加した。骨密度は12カ月時に有意に増加した。予測強度の増加率は、骨密度の増加率を大きく上回った。
(文献¹⁴)より改変)

尿中のNTxは全例において投与3カ月で有意な減少があった($p < 0.0001$)。このことから、CT/FEMはDXAやQCTよりも早期に感度高く薬剤効果の判定が可能であった(図2)。

Keavenyは、teriparatideとalendronateの治療効果をCT/FEMを用いて評価している。この臨床試験では原発性骨粗鬆症の女性25人に対して投与前、投与後の6カ月および18カ月でCT/FEMによる第3腰椎椎体の圧縮における予測強度を評価している。FEMの方法においては著者らの方法と異なるが、結果としてはalendronateによる骨粗鬆症の治療を最も感度高く評価したのはCT/FEMであり、次いでQCTによるvBMDによる評価であり、DXAによるaBMDの評価は最も感度が低かった²⁰。このことは著者らの方法における結果と同様で矛盾はなかった。

これらの結果から、alendronateは骨密度を増加させるが、それ以上に脊椎椎体強度を増加させることが示唆された。このことは、alendronateなどの骨吸収抑制薬が骨密度の増加以上に骨折の発生を抑制したという複数の臨床試験の結果を支持する事実である。予測強度の方が骨密度よりも薬剤による増加が大きかった要因につき検討する。要因の一つは、

DXAがaBMDの測定すなわち面積密度を計測し、CT/FEMはQCTのvBMDの体積密度のデータを用いることにある。先行研究においても、vBMDはaBMDよりも、より骨強度に相関が高いことが示されている²¹。Blackらのalendronateの効果もvBMDとaBMDの両者で評価した研究においてもvBMDの方が感度高く効果を評価している²²。CT/FEMでは更にvBMDの分布に関する情報を加味して構造解析を行う。すなわち構造強度として評価する。そこで薬剤が密度分布や骨の構造を強度が増加する方向で効果を発揮すれば、当然、骨強度は単なる骨密度の増加を凌駕し、更に大きく増加することになる。著者らが行った予備的臨床試験において、患者の椎体骨の骨密度分布を検討すると、椎体の皮質シェルの近傍または同部の隣接部分に骨密度の増加領域が著明に存在した。また圧縮による骨折の危険が高い領域である最小主歪みの絶対値の大きい部分を見てみると、治療経過とともに、危険領域が減少していることが明らかであった。すなわち構造強度として圧縮破壊のリスクの高い各部位が治療とともに減少したことが明らかである。薬剤効果として、皮質シェル近傍部分で骨密度が特異的に増加して、圧縮応力の集中が軽減した結果、最小主歪み分布が改善

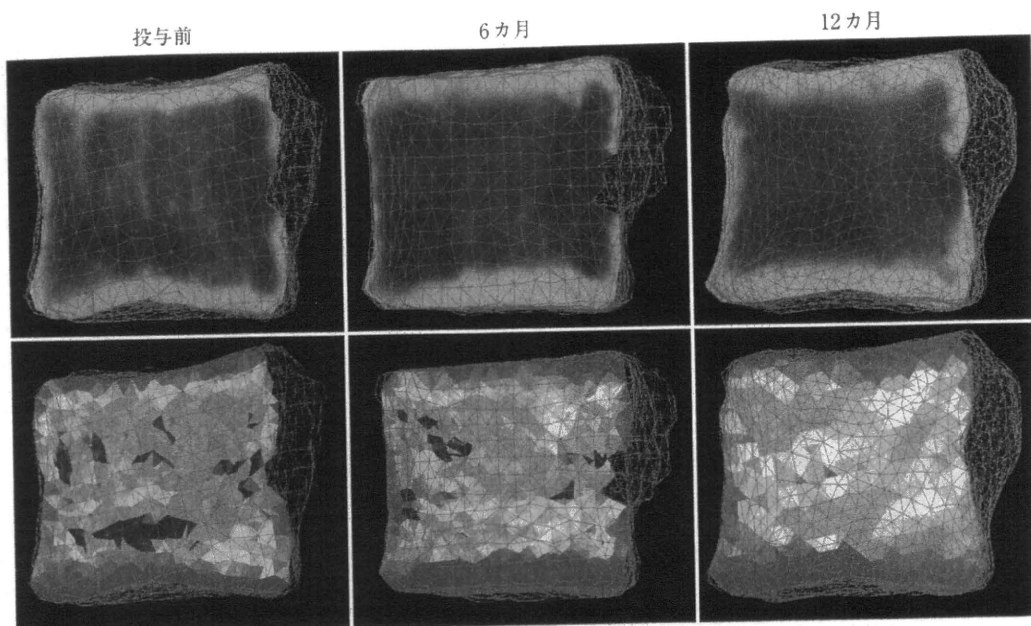


図3 Alendronate 投与後の骨密度と最小主歪み分布

alendronate 5mg/day 投与後の骨密度と最小主歪み分布を示す。症例は74歳女性で、第2腰椎側面を示す。骨密度分布の推移を上段に示す。1kNを圧縮負荷した状態の最小主歪みを下段に示す。カラースケールにおいて、青色の部分は最小主歪みの絶対値が大きく、骨折の危険が高い領域である。投与後、骨密度は椎体の周辺に増加し、骨折リスクの高い領域(青の部分)は経時的に減少した。(文献¹⁹⁾より改変)

し、椎体強度が大きく増加したことが示唆される(図3)。DXAによるaBMDの評価ではとられない薬剤効果をCT/FEMでは評価できる可能性がある。

本稿で紹介したCT/FEMによる骨強度の評価法は、実質的な診断技術の内容としては、患者から検査対象の骨を仮想的に摘出して、それを仮想的な静的な荷重による力学試験にかけて強度を評価するというものである。これはある特定の患者が転倒したときに果たして骨折するのかどうかを判定するものではない。この判定を実現するためには、患者の転倒しやすい方向を確定すること、あるいは患者の皮下脂肪などの軟部組織の衝撃吸収能がどの程度であるか、また転倒に際してどの程度の衝撃力が作用するか、などについて正確な評価がなされなければならない。これを正確に行うにはまだまだ骨強度解析法において未解決の問題がある。今後はこのような評価ができる方法の進歩が必要であ

る。しかし、現状でも十分に骨強度を指標とした評価ができるので、本法の臨床応用は確実に進めていく意義があると考えられる。

おわりに

本稿で紹介したCT/FEMによる骨強度の評価は、当然自然経過で骨強度が加齢とともに減少していく経過を追跡することも可能である。ただし、本法は定量的CTを行う必要があり、CTの撮影を必要とすることから、多数の検診者を対象にすることは現状では困難である。また骨強度の有限要素法解析には解析法を熟知した専門家の介在を要する。多くの検診者・患者に適用するには、まだまだ問題がある。しかし、CT装置の更なる普及や有限要素法解析が自動化されることで、より多くの検診者・患者に適用できるようになると考えられる。そうすれば近い将来において本法が大いに普及すると考えられる。

■ 文 献

- 1) McClung MR, et al; Hip Intervention Program Study Group: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344(5): 333-340, 2001.
- 2) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 17(1): 1-45, 2000.
- 3) Chesnut CH 3rd, Rosen CJ; Bone Quality Discussion Group: Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 16: 2163-2172, 2001.
- 4) Bouxsein ML: Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 14(Suppl 5): S118-127, 2003.
- 5) Felsenberg D, Boonen S: The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 27: 1-11, 2005.
- 6) Cummings SR, et al: Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 288: 1889-1897, 2002.
- 7) Marshall D, et al: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259, 1996.
- 8) Cummings SR, et al: Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 112: 281-289, 2002.
- 9) Sarkar S, et al: Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 17: 1-10, 2002.
- 10) Delmas PD, et al: Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res* 19: 330-337, 2004.
- 11) Schuit SC, et al: Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34: 195-202, 2004.
- 12) Faulkner KG, et al: Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* 179: 669-674, 1991.
- 13) Bessho M, et al: Prediction of the strength and fracture location of the femoral neck by CT based finite element method: a preliminary study on patients with hip fracture. *J Orthop Sci* 9(6): 545-550, 2004.
- 14) Imai K, et al: Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporosis Int*, 2008. (available online)
- 15) Turner MJ, et al: Stiffness and deflection analysis of complex structures. *J Aero Sci* 23: 805-823, 1956.
- 16) Faulkner KG, et al: Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* 179: 669-674, 1991.
- 17) Keyak JH, et al: Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 31: 125-133, 1998.
- 18) Imai K, et al: Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site. *Spine* 31(16): 1789-1794, 2006.
- 19) Bessho M, et al: Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT based finite element method. *J Biomech* 40(8): 1745-1753, 2007.
- 20) Keaveny TM, et al: Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 22: 149-157, 2007.
- 21) Cody DD, et al: Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 32: 1013-1020, 1999.
- 22) Black DM, et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349(13): 1207-1215, 2003.

II 疾患編

癌)やAFP(肝細胞癌)は診断に役立つ。CEAやCA19-9などの腫瘍マーカーのみでは原発巣を確定できないが、原発性骨腫瘍や造血器悪性腫瘍、骨髄炎などと鑑別が問題の場合に癌の存在を示せる。

確定診断のポイント

画像で骨転移の可能性があれば、腫瘍マーカーなどで癌の存在を確認、場合により生検で組織診断。組織学的に骨転移癌と診断、原発不明の場合、腫瘍マーカーの検索と同時に、理学的診断(甲状腺癌、乳癌)と胸部と腹部CTで腫瘍像の有無を確認。また、内視鏡で消化管癌の存在を検索。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

- 1 原発性骨腫瘍(⇒1472頁)
- 2 骨粗鬆症(⇒1476頁)
- 3 感染性疾患：炎症症状(BSG, CRP 亢進)、脊椎では椎間板の狭小化、MRIによる膿瘍の存在、穿刺による膿の培養。
- 4 骨 Paget 病：溶骨像から硬化像まで種々の画像を呈するが、多くは骨幅が拡大、骨梁の粗大化。ALPの上昇。組織所見は破骨細胞の増加とcement lineのmosaic pattern。

なかなか診断のつかないとき試みること

組織診断のみでは、転移と原発性骨腫瘍、悪性リンパ腫、骨髄腫の鑑別に有用だが、原発巣までは発見できないことがある。有症状の骨転移には、治療と並行して原発巣検索も考慮すべきである。

予後判定の基準

最も信頼できる予後因子は原発腫瘍(肺癌、肝細胞癌、消化管の癌は予後不良、前立腺癌、乳癌、甲状腺癌は予後良好)。他の重要臓器(肺、脳、肝)転移の有無、転移数、全身状態(performance status)、病的骨折の有無などが予後因子。

合併症・続発症の診断

- 1 病的骨折：外傷性骨折と鑑別が重要。軽微な外傷でも発症、骨折部位に骨吸収像の存在。
- 2 脊髄麻痺：脊椎転移では、脊柱構築の破綻による不安定性と腫瘍浸潤による脊髄、神経根の圧迫で麻痺症状が発生。MRIにより圧迫部位、腫瘍の範囲を確認。
- 3 高Ca血症：骨転移例の約10~15%に高Ca血症を併発することがある。血清Ca値チェック。

1476

経過観察のための検査・処置

骨転移しやすい腫瘍で無症状の場合、6か月に1回、骨シンチグラム撮像。異常集積を認めれば、X線とMRIで確認。不明確なら骨生検を行うか、時間をおいて再度画像評価。

治療法ワンポイント・メモ

- 1 治療目的は除痛と機能回復によるQOL改善。薬物療法、装具療法、放射線療法、手術療法がある。どれを優先するかは予後と骨転移状況で判断。
- 2 薬物療法にホルモン療法、化学療法、強オピオイド鎮痛薬(疼痛緩和)、ビスホスホネート製剤(骨転移の疼痛軽減、進行抑制、骨再形成)。
- 3 放射線療法は骨折準備状態に達していない場合や除痛目的、脊椎不安定性や神経圧迫がない脊椎転移例、手術に併用する場合も。また、外照射で制御不良の多発性骨転移(骨シンチ陽性)にβ線放出放射性医薬品(ストロンチウム89)を注射。
- 4 手術は存命期間中にQOL温存が保存療法のみでは得られないと判断できる場合に検討。

手術適応のポイント

QOL、生命予後を考慮し適応を決定。長管骨の骨折例、切迫骨折例、脊椎不安定性に起因する疼痛・麻痺例は、全身状態が許されるかぎり手術療法が適応。手術術式には局所根治手術と支持性のみ目的の姑息的緩和手術。術式選択には的確な予後予測が重要。局所根治手術は、転移巣が限局し、長期予後が期待の場合に適応。

さらに知っておくと役立つこと

骨転移癌は必ずしも末期癌ではない。ほかの重要臓器転移と比べて明らかに予後良好で、比較的長期生存例も稀でない。また、転移巣の根治手術で、延命が期待できるものもある。

骨粗鬆症・骨軟化症

Osteoporosis, Osteomalacia

遠藤 直人 新潟大学大学院教授・整形外科学

I 骨粗鬆症

骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでに

もっている人に起こる骨格の疾患(2000年, NIH)で, 原発性と続発性骨粗鬆症(ステロイド性など)に分けられる。日本では1,000万~1,100万人罹患と推定。

診断のポイント

- 低骨量: X線写真で骨萎縮・骨粗鬆症化,あるいは骨量(骨密度)測定で低値。
- 脆弱性骨折: 軽微な外力による骨折で部位は脊椎, 大腿骨頸部, 上腕骨頸部, 橈骨遠位端, 骨盤(恥骨, 坐骨, 仙骨)など。
- 危険因子: 高齢, 既存骨折, アルコール摂取(1日3単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴。
- 身長低下, 脊柱変形(亀背, 姿勢異常): 最大身長から4cm以上の低下は椎体骨折を示唆。rib-pelvis test, wall-occiput test。

移送の判断基準

脊椎椎体骨折で脊柱管内の脊髓を圧迫し, 神経症状を呈している場合。

症候の診かた

- 低骨量だけでは無症状。
- 脊椎椎体骨折: 腰部・背部痛(臨床骨折。動作時, 荷重時に疼痛増悪, 安静では軽減), 棘突起部に圧痛・叩打痛, 脊柱変形。脆弱が高度では明らかな疼痛などの臨床症状を呈さずに骨折している例もある(形態骨折)。
- 大腿骨頸部骨折: 疼痛, 立位・歩行不能となる。不全骨折では立位可能例もある。

検査とその所見の読みかた

- 骨折の確認: X線, MRI, 骨シンチが有用
- X線: 脊椎椎体で骨粗鬆症化, 大腿骨頸部で骨萎縮を認める
- 骨密度: 腰椎(L2~3, L1~4), 大腿骨頸部あるいはほかの部位で測定し, YAM70%未満で骨粗鬆症。70~80%では疑い。
- 血液検査: Ca, iPは基準値以内, ALPは基準値以内あるいは軽度高値(基準値の1.5倍以内)。ほかに異常を認めず。

確定診断/鑑別すべき疾患のポイント

他の疾患を除外, 鑑別することで確定診断に至る。腰背部痛を呈する疾患(脊椎症など), 腫瘍(骨転移), 骨髄腫, 骨軟化症, 上皮小体(副甲状腺)機能亢進症

などを鑑別。血液・尿検査, X線・MRIなどの画像検査が有用。

予後判定の基準

神経障害を有する例, 多発性の骨折, 脊柱変形(後彎)を有する例では予後不良。

合併症・続発症の診断

脊椎骨折: 神経障害, 呼吸機能障害, 消化器障害(逆流性食道炎), 慢性腰痛。運動機能低下・廃用性萎縮, QOL低下。

経過観察のための検査・処置

画像検査, 血液・尿(代謝マーカーなど)

治療法/手術適応のポイント

骨折予防とQOLの維持を目指す: 栄養・運動療法を基本とし, 必要に応じて薬物治療を行う。骨折に対しては通常の骨折治療に準じ, 脆弱骨に配慮して保存的あるいは手術的治療を行う。神経障害に対しては除圧術などの対応を要する。

さらに知っておくと役立つこと

ステロイド性骨粗鬆症の日本におけるガイドラインは「経口ステロイド3か月以上使用または使用予定で, 脆弱性骨折, 骨密度80%YAM未満, プレドニゾロン換算5mg/日以上, いずれか」の場合に治療を開始する。

II 骨軟化症

骨質の形成後(matrix formation)に, Ca, Pが沈着(石灰化; mineralization)するが, この石灰化が障害された状態がくる病(rickets; 成長期で骨端線閉鎖以前), 骨軟化症(osteomalacia; 成長完了以後で骨端線閉鎖完了後の成人)である。骨石灰化が障害され, 骨脆弱性が亢進し, 組織学的には類骨過剰状態を示す。

リン酸代謝は PHEX, FGF23 により調節されており, これらの異常による病態がある(図1)。

分類: ビタミンD作用不全と低リン血症, その他(アシドーシスなど)に分けられる。

診断のポイント

■原因となりうる病態, 疾患の有無を検索。ビタミンD欠乏, 作用不全(食事内容, 日光曝露不足, 食物アレルギーなど), リン欠乏, アシドーシス, 消化

- 生命予後に影響を与える因子としては、性(男性のほうが不良)、年齢(高齢者ほど不良)、受傷前の歩行能力(低い者ほど不良)、認知症(有するほうが不良)などがある(表4)⁴⁰⁾。
- 治療法別には人工骨頭置換術のほうが、骨接合術より死亡率が高く、おそらく手術侵襲の差によるものと考えられる。

文 献

- 1) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン. 東京:南江堂; 2005.
- 2) Committee for Osteoporosis Treatment of the Japanese Orthopaedic Association. Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop 2004;9:1-5.
- 3) Orimo H, et al. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. Arch Osteoporos 2009;4:71-77.
- 4) Hagino H, et al. Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. Osteoporos Int 2009;20:543-548.
- 5) Aoyagi K, et al. Falls among community-dwelling elderly in Japan. J Bone Miner Res 1998;13:1468-1474.
- 6) Leslie WD, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. JAMA 2009;302:883-889.
- 7) Sakamoto K, et al. Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. J Orthop Sci 2006;11:127-134.
- 8) Hagino H, et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. Osteoporos Int 2009;20:695-702.
- 9) Tsuboi M, et al. Mortality and mobility after hip fracture in Japan: A ten-year follow-up. J Bone Joint Surg 2007;89-B:461-466.
- 10) Kitamura S, et al. Functional outcome after hip fracture in Japan. Clin Orthop 1998;348:29-36.

③ 脊椎圧迫骨折の予後

1 脊椎圧迫骨折の現状・発生率

- 骨粗鬆症を基盤とする骨折のなかで脊椎椎体圧迫骨折は最も高い頻度で発生する。加齢とともに増加し、特に60歳以降で発生率は急増する。無症状から軽症で経過する例も多く、痛みを伴う骨折は全体の1/3に過ぎず、あとの2/3は無症状と考えられている。
- 脊椎椎体圧迫骨折は疼痛などの臨床症状を伴う「臨床骨折 clinical fracture」と疼痛などを伴わず、X線により椎体変形の程度から判定される「形態骨折 morphometric fracture」がある。
- X線ではっきりせず、MRI骨シンチグラフィーで「新規骨折」と診断される例もある。
- 脊椎椎体骨折の頻度は高く、日本では70歳代前半では25%、80歳以上では43%が椎体骨折を有している。また、50歳の日本人女性が死亡するまでに椎体圧迫骨折を起こす確率はおよそ37%と報告されている^{1,2)}。

2 脊椎椎体骨折の症状・臨床像

- 新鮮骨折では急性の腰部背部痛を生じる。疼痛は基本的に動作時、荷重時痛であり、安静臥床では軽減する。脊椎椎体骨折は椎体(円柱形)が上下方向で圧縮される負荷によ

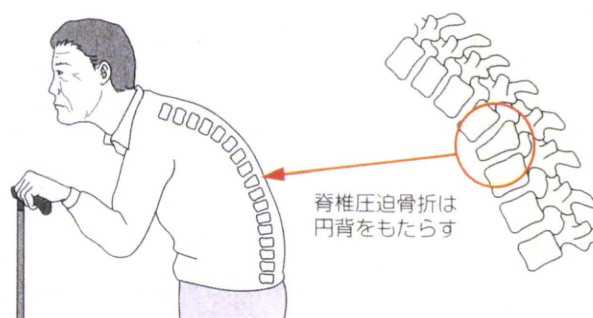


図28 脊椎圧迫骨折とその臨床像

最も高頻度であり、骨折直後のみならず、骨折治癒後の変形が残存する。

- ・背中が丸くなる(後弯)。
- ・重症例では神経圧迫⇒痛み、しびれ、筋力低下、尿失禁。
- ・骨折後も背骨の変形(後弯)残る。

り生じるもので、椎体はつぶされた形態となる(圧迫骨折)。

- 椎体骨折は圧迫骨折であり、椎体高が低減し、多くの例では前方部分が後方に比して高度に圧潰し、椎体高が減じる。その結果、椎体骨折が多発すると身長低下、脊柱の後弯変形をきたす。この変形は骨折癒合後も残存する。
- 逆に「2.5cm以上の身長低下」は椎体骨折の存在を示唆する
- 重症の場合、椎体後方部分(後壁)が圧潰し、脊柱管内への骨片の突出、脊柱アライメントの変化により脊髄、脊髄神経根を圧迫する。痛みに加え、しびれ、筋力低下、尿失禁、歩行障害などの神経症状をきたす。
- 骨粗鬆症に起因する椎体圧迫骨折で生じる後弯変形が、胃・食道逆流現象、神経障害、膀胱直腸障害などを引き起こす。
- 以上のことから脊柱後弯変形はADLの制限、QOLを低下させる原因となる(図28)。

3 後弯変形がADL・QOLに及ぼす影響

- 椎体骨折は複数以上になると脊柱全体として後弯変形、いわゆる円背(丸い背、腰曲がり)を呈する。このように脊椎椎体骨折では治癒した後も後弯変形が残り、身体的、心理的に障害を及ぼす。
- 日本骨代謝学会骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表(JOQOL)は骨粗鬆症の疾患特異的なQOL評価のために作成された質問表で、その内容は痛み、日常生活、娯楽・社会的活動、総合健康度、姿勢・体型、転倒・心理的要素、家族支援、総括に分けられ、39の質問で構成されている(表5)。
- 後弯変形患者(45°以上の変化)と非後弯変形患者を対象に調査した結果では、「痛み」、「日常生活での家事」、「姿勢と体型への不満」、「転倒とそれに伴う心理的不安」の4つの項目で後弯変形患者の得点が有意に低かった(図29)。
- 骨粗鬆症外来患者65人(平均年齢64歳)を対象にJOQOLドメイン別評価を行った結果では、娯楽・社会的活動、総合的健康度、姿勢・体型、転倒・心理要素などの項目で点

表5 JOQOL, 2000 versionの日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表

痛み	5 questions
日常生活 ADL	
身の回りのこと	4
家事	5
移動	7
娯楽, 社会的活動	5
総合健康度	3
姿勢・体型	4
転倒・心理的要素	5
家族支援	1
総括	1
total	39

osteoporosis-targeted instrument であり, 自記式である。

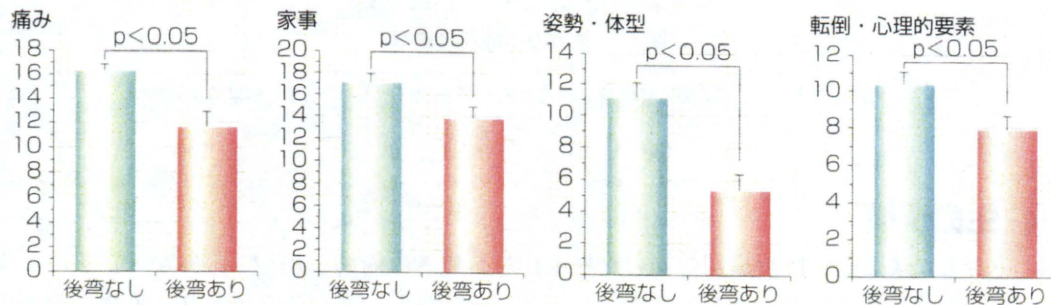


図29 後弯変形症例, 非後弯症例において差異がみられたQOLドメイン

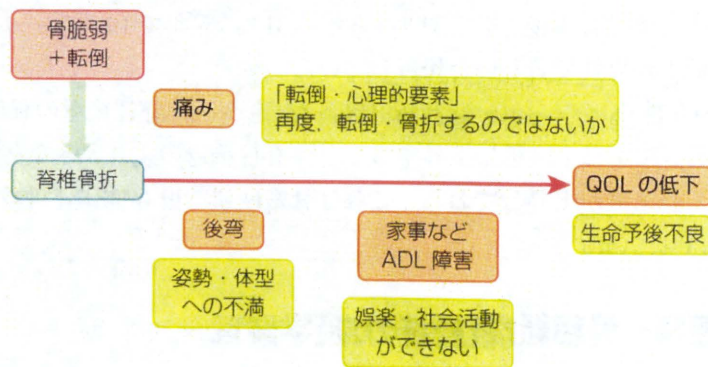


図30 骨粗鬆症患者の転帰

骨折によりADL, QOL低下し, 生命予後も不良となる。

数が低かった。

- 骨粗鬆症による骨の脆弱化のために, 転倒により骨折をきたす。その結果, 痛みと後弯変形などの姿勢・体型上の問題が生じ, 身体的には日常生活の障害, 心理的には再度の転倒骨折への不安が生じ, QOL低下に至る (図30)^{3,4)}。

3 ロコモティブシンドロームを構成する要素の

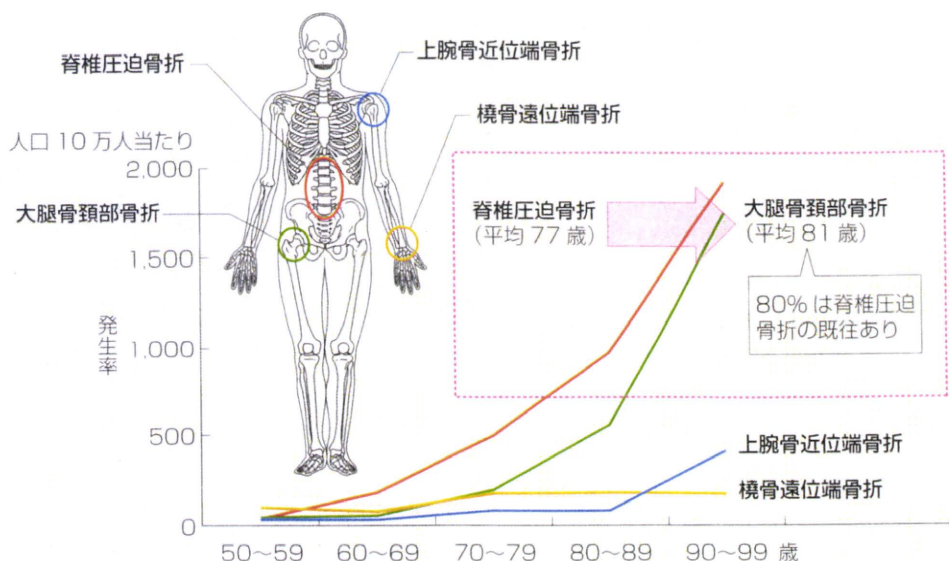


図31 骨折の年齢別発生率

骨折のドミノ(連鎖)がみられる。

注：新潟県佐渡市における医療機関を受診された骨折者についての調査結果である³⁾。

4 生命予後

- 中野らによると、医療機関受診の脊椎椎体骨折患者は受傷1年後に10%が死亡すると報告している。大腿骨頸部骨折患者の生命予後と同等レベルに不良であり、椎体圧迫骨折は身体的障害をもたらすばかりでなく生命予後も障害されている⁵⁾。
- Medicare (アメリカメディケア) の調査で椎体骨折患者は対照群に比して、2倍の死亡率であった。生存率は骨折後3年で54%、5年で31%、7年で10%であり、骨折後6ヵ月間の生存率低下が男性で著しいと報告している⁶⁾。
- 67～93歳の女性610名について経時的に経過を追うと、脊柱後弯の程度が1SD増加するたびに死亡リスクは1.14倍に上昇すること、脊柱後弯のより大きな女性では、より早期に死亡するリスクが上昇しており、これは骨密度値、既存椎体骨折数とは関係ないこと、が報告されている⁷⁾。

5 骨折の連鎖—骨粗鬆症性骨折の疫学調査—

- 新潟県佐渡市(2004年、総人口70,011人、そのうち65歳以上は23,787人、高齢化率は34.0%)で行われた疫学調査では椎体圧迫骨折発生数163、大腿骨近位部骨折85、人口10万人当たりの発生率に換算するとそれぞれ232.8、121.4骨折であった。
- 大腿骨近位部骨折患者の8割に椎体圧迫骨折の既往(既存骨折)が認められた。
- 椎体圧迫骨折の発症率は大腿骨近位部骨折の2倍程度であった。椎体圧迫骨折の受傷年齢の平均は77歳であるのに対して大腿骨近位部骨折受傷年齢の平均は81歳であった。
- 椎体圧迫骨折の既往のある例は、大腿骨近位部骨折を発症する危険が高いものと考えられる(図31)³⁾。

6 骨折危険因子の視点から見た脊椎椎体骨折

- 年齢は骨折危険因子である。骨折発生率は高齢者ほど高く、同じ骨密度であれば年齢が高いほど高くなる⁸⁾。
- 骨折の既往は大きな骨折リスクである。新規椎体骨折の発生リスクは非既往例に比べて既往例で4倍、他の骨折の既往例でも2倍に高まる。過去に骨折を起こしている方は、次の骨折を起こしやすい⁸⁾。

文献

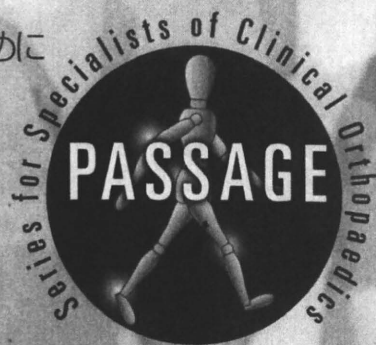
- 1) Fujiwara S, et al. Fractures prediction from bone mineral density in Japanese men and women J Bone Miner Res 2003; 18: 1547-1553.
- 2) Ross PD, et al. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. Int J Epidemiol 1995; 24: 1171-1177.
- 3) Sakuma M, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporos Int 2006; 17: 1608-1614.
- 4) 徳永邦彦, 他. Osteoporosis Jpn 2001; 9: 480-484.
- 5) 中野哲雄. 骨粗鬆症椎体圧迫骨折の死亡率. Osteoporosis Jpn 2009; 17: 207-210.
- 6) Lau E, et al. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the medicare population. J Bone Joint Surg 2008; 90: 1479-1486.
- 7) Kado DM, et al. Hyperkyphosis predicts mortality independent of vertebral osteoporosis in older women. Annals Int Med 2009; 150: 681-687.
- 8) 日本骨代謝学会ガイドライン. JBMM 2005; 23: 105-109.

e バランス機能の低下

1 バランス機能の障害

- バランス機能(平衡機能)の障害は、
 - ・ 前庭迷路の機能障害に由来するもの
 - ・ 脊髄障害や末梢神経障害による深部感覚障害に起因するもの
 - ・ 身体平衡に関する各種感覚を統合する中枢の機能障害によるものに分けられる¹⁾。
- ① 前庭迷路の機能障害に由来するもの
 - ・ 前庭迷路の機能障害は、メニエール病や炎症、薬物中毒などによる内耳の病変に基づき、通常は感音性難聴を伴う。
- ② 脊髄障害や末梢神経障害による深部感覚障害に起因するもの
 - ・ 脊髄後索の比較的限局した病変によって両下肢の深部感覚障害を認める場合には、著しい体幹の動揺を生じる。
 - ・ 古典的には梅毒による脊髄痙が有名である。現在では後索に限局した脊髄腫瘍や血流障害、多発性硬化症などが多い原因である。
 - ・ 糖尿病などによる末梢神経障害によっても深部知覚障害を生じ、体幹の動揺を認める。

運動器専門医の外来診療と保存療法のために



整形外科臨床
パッセージ

4

骨粗鬆症の トータルマネジメント

総編集

中村耕三 東京大学

専門編集

遠藤直人 新潟大学

中山書店

整形外科臨床パサージュ 4
骨粗鬆症のトータルマネジメント
目次

1 骨粗鬆症はどのような疾患か

定義と概念	遠藤直人	2
骨粗鬆症の定義 2/概念 2/骨粗鬆症で見られる骨折とその経過 2/成因 3 /分類 3/病態:骨リモデリングの異常 3/骨粗鬆症を有する高齢者への対応 4/治療目標 4		
骨粗鬆症, 脆弱性骨折の疫学	萩野 浩	6
骨粗鬆症の有病率 6/脆弱性骨折の疫学 7		
骨代謝と骨粗鬆症の病態	森 諭史	17
骨の働き 17/骨の構成成分 17/骨の構造 19/骨の代謝 20/骨粗鬆症の病 態 25		

2 診察・検査の手順と評価, 原発性骨粗鬆症の診断

病歴のとり方	細井孝之	30
骨粗鬆症の診断における病歴聴取の位置づけ 30/骨粗鬆症に関する診察を受け ることになった経緯 30/自・他覚症状 31/骨折歴 31/転倒歴と転倒リスク 32/併発症や既往症 32/生活歴 33/家族歴 33/薬物療法関連の情報 34		
身体診察の進め方, 身体所見のとり方	原田 敦	36
身体診察の意義 36/身体診察の進め方 37/身体所見のとり方 37/身体的診 察のポイント 41		
診断の進め方, 診断基準	山崎 薫	44
骨粗鬆症の定義の変遷 44/WHOの診断基準とわが国の診断基準 45/低骨量 の評価 47/脆弱性骨折の評価 49/鑑別診断の重要性 51/鑑別すべき代表的 疾患 51/臨床症状からみた鑑別診断のポイント 54		
骨量測定の進め方とその評価	曾根照喜	56
骨量測定の意義 56/骨量測定の方法 56/骨粗鬆症診断における骨量測定の進 め方 58/測定結果の評価 61/診断のためのカットオフ値 63/DXAによる大 腿骨近位部ジオメトリーの評価 64		
画像検査の進め方	伊東昌子, 上谷雅孝	66
骨萎縮度の評価 67/椎体骨折の評価 68/骨粗鬆症性非椎体骨折 72/骨粗鬆 症以外の骨疾患への画像診断の役割 73/骨粗鬆症診断におけるX線写真以外の 画像診断の役割 74		