

第41回 日本骨形態計測学会 記録集



編集／日本骨形態計測学会
責任編集／山本智章，乳原善文



第41回 日本骨形態計測学会 記録集



ハンズオンセミナー風景



評議員会の風景



表彰式後の写真



閉会式後の全員写真

編集／日本骨形態計測学会
責任編集／山本智章，乳原善文

序文

乳 原 善 文

虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科



第 41 回日本骨形態計測学会は 2021 年 7 月 1～3 日にかけて御茶ノ水ソラシティーカンファレンスセンターにおいて主に現地開催形式にて行われ、皆様のご協力により無事に終了できたことに対し改めて御礼申し上げます。昨今、他学会で行われていた映像を通じての学会があまりにも味気ないことから、あえて現地開催にこだわった次第です。ちょうど新型コロナウイルス感染症のピークの谷間に相当した好条件にも恵まれました。実際現地に集合していただいた演者は生で行われる会話に飢えていたせいもあり（笑）、制限時間を超えてしまうほどの議論になったセッションも多く見受けられましたし、よくぞ現地開催に踏み切っていただいたと多くの参加者の皆様から前向きなコメントをいただきました。そして、コロナ禍で大変な思いをしてまで開催した指定講演の多くの内容がこれまで成書にないものも多く、学会のみの発表で終わるのは実に惜しいのでむしろ成書に残したらいかがかという提案をいただきました。それを受けて理事会にはかり承認を得た後に、「運動と骨、骨質からみた RA、骨細胞ネットワーク、顎骨壊死、等々」の主に指定演題に限り執筆に許可をいただいた各演者のみにその内容を 2 ページでまとめていただくという形ですすめました。類似した他の骨粗鬆症学会や骨代謝学会と一線を画し、本学会が何をしているのかといった本学会の存在感を訴えるものになればと考えます。原則学会員とその関係者への配布を考えていますが、学会の許可が得られた希望者には PDF での配布も考えています。

第 41 回日本骨形態計測学会 記録集の発刊に際して

山本 智章

日本骨形態計測学会編集委員会委員長



2021 年 7 月 1～3 日にかけて、第 41 回日本骨形態計測学会学術集会が乳原善文先生（虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科）会長の下に開催されました。コロナ禍の中でさまざまな制約もあったかと思いますが、興味深いテーマでの企画が多く、歴史ある本学会の中でも記憶に残る学術集会となりました。会長の乳原先生には心から敬意を表します。

そしてその記録を形あるものに残したいという乳原会長の熱意と関係者の皆様の尽力により本記録集が発刊されたことは、日本骨形態計測学会にとっても大きな財産となることと思います。

高齢化により骨粗鬆症および骨代謝疾患の診療は益々重要になっている中で、骨組織の形態や代謝の基礎や臨床に関わる本学会の役割は極めて大きいと考えます。本記録集が多くの研究者、臨床医の目に留まることを期待しております。

第 41 回日本骨形態計測学会 記録集の刊行に寄せて

曽根 照喜

川崎医科大学放射線核医学



第 41 回日本骨形態計測学会は乳原善文会長の主催により、2021 年 7 月 1 日～3 日にかけて東京御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンターにて開催されました。コロナ禍にもかかわらず、現地開催で盛況に終了したことに改めてお慶び申し上げるとともに開催時の学会理事長として感謝いたします。また、この度発表内容をまとめた成書を拝見し、その内容の濃さに感銘しております。

本学会は骨の形態を組織画像から解析する研究を中心として始まりました。近年では DXA, QCT, HR-pQCT などの臨床機器による骨の量や形態の解析, μ CT や電子顕微鏡などを利用した解析, さらにはさまざまな物理化学的な分析法を用いた骨の微細構造や材料特性の評価にまで広がっています。これら骨の形態学的研究に関する新しい方法の開発の成果は骨粗鬆症をはじめとした骨疾患の病態解析や治療に応用されています。一方、骨の組織形態計測学の重要性も失われていないと思っております。今回まとめていただいた成書には、「骨の研究を主に形態学的方法およびそれに関連する方法で推進し、その進歩発展に寄与すること」とした本学会の目的に一致した内容が随所に含まれており、本書が会員をはじめとする関係者のお役に立つことを期待します。

第 41 回日本骨形態計測学会 記録集の作成にあたって

酒 井 昭 典

日本骨形態計測学会理事長



乳原善文先生会長の下、第 41 回日本骨形態計測学会が 2021 年 7 月 1～3 日にかけて御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンターで開催されました。「目前に悩む患者の中に明日の骨形態計測学教科書の中身がある」という乳原会長の熱い思いが溢れる学会でした。コロナ禍中ではありましたが、現地開催形式に主軸を置いた素晴らしい学会を実現されました。

学会では、特別企画・特別講演・シンポジウム・一般講演があり、制限時間を超えるほどの活発な議論になったセッションも数多く見受けられました。その中には成書にまだ記載されていない知見や新しい視点からの解析結果を含む貴重な講演が数多くあったのですが、残念ながら勤務先施設の規制などで参加が叶わなかった先生方もおられました。このような素晴らしい講演を学会発表のみで終わるのは実に惜しいということで、理事会の賛同を得て発表内容を記録集という形で残すことといたしました。

本学会の目的は、「骨の研究を主に形態学的方法およびそれに関連する方法で推進し、その進歩発展に寄与すること」です。乳原会長は、本学会の原点に立ち戻り、骨病変を骨形態計測学の立場からもう一度見直そうと企画してくださいました。本学会では、個体レベルから、組織、細胞、分子レベルまでの議論が活発に行われました。このマルチスケールで骨について議論できるのは本学会の大きな魅力です。もうひとつの魅力は、医・歯・薬・工学、基礎医学・臨床医学、内科・整形外科・産婦人科・放射線科など、さまざまな分野の枠を超えて議論できることです。

本記録集は、本学会がどのような活動をし、他学会とどのように異なるのか、などを示す上でも大切です。また、本記録集を通じて、本学会が唯一無二の学会であることを示す一助になれば幸いです。そして皆様のお役に立つことを願っています。

目次

序文	乳原善文	2
第 41 回日本骨形態計測学会記録集の発刊に際して	山本智章	3
第 41 回日本骨形態計測学会記録集の刊行に寄せて	曾根照喜	4
第 41 回日本骨形態計測学会記録集の作成にあたって	酒井昭典	5
目次		6
略語一覧		9

会長講演

二次性副甲状腺機能亢進症と骨	乳原善文	12
副甲状腺機能低下症と骨	乳原善文	14
異所性石灰化（骨化）	乳原善文	16
SAPHO 症候群の骨病変	乳原善文	18
骨軟化症の骨病変	乳原善文	20

特別講演

宇宙から骨へのメッセージ—宇宙飛行の骨量減少と対策—	大島 博	22
多様性の尊重とキャリア形成について考える	伊東昌子	24
スポーツと医学，健康スポーツ—健康スポーツと競技スポーツは，基本的に何が違う？—	長崎文彦	26

シンポジウム 1 運動と骨（1）

女性アスリートと骨—女性医学の視点から—	倉林 工	28
運動は本当に骨の味方か？	小池達也	30
荷重による骨への機械的刺激と骨微細構造変化—運動と骨折予防の観点から—	塚本 学・他	32

シンポジウム 2 全身疾患における骨病変の骨形態計測・組織解析

骨生検による骨軟化症の診断	平松里佳子・他	34
CKD-MBD の形態計測分類を再考する	風間順一郎	36
がん骨転移における転移ニッチ	平賀 徹	38
骨組織に対する副甲状腺ホルモン作用の組織学的知見	長谷川智香・他	40

シンポジウム 3 骨質から見た RA

骨基質配向性から見たリウマチ	中野貴由・他	42
関節リウマチにおける酸化ストレス, 骨形態計測学的所見	近藤直樹	44
関節リウマチの長期罹患患者における骨形態計測手法による骨組織の検討	羽多野雅貴・他	46
有限要素法を用いた RA 椎体強度評価	馬渡太郎	48
関節リウマチ動物モデルにおける骨質変化	高畑雅彦	50

シンポジウム 4 運動と骨 (2)

臨床的な観点から運動による骨折予防は期待できるか?	岩本 潤	52
地域在住中高齢者における運動機能と骨および筋由来バイオマーカーの関連	森脇健太・他	54
超少子高齢社会での運動と骨の考察	池田 聡・他	56
アスリートと骨	鳥居 俊	58
運動と骨—疲労骨折を中心に—	宮本健史	60

シンポジウム 5 骨細胞ネットワークによる骨代謝調節の最前線

組織学からみた骨粗鬆症治療薬の骨リモデリングとモデリング	網塚憲生・他	62
骨細胞ネットワークと骨細胞分化の組織学・微細構造学	長谷川智香・他	64
OCY ネットワークと骨基質配向性	中野貴由・他	66
骨代謝調節における骨細胞と歯の関わり	石原嘉人・他	68

特別企画 1 長期透析患者の骨病変の解析

腎性副甲状腺機能亢進症治療下での骨細胞性骨石灰化と 副甲状腺機能低下症での Micropetrosis について	矢島愛治・他	70
長期透析患者の不全骨折・難治骨折例における病態を骨形体計測にて解明し 治療へと結びつけた 2 症例報告	羽多野雅貴・他	72

特別企画 2 画像で見る関節リウマチの骨関節

関節リウマチの骨関節評価に適した画像検査とは	澤 直樹	74
関節エコーから見る関節リウマチの骨関節	岡野匡志	76

特別企画 3 医用画像から新しい骨形態計測への橋渡しを担う AI

内分泌攪乱物質 AhR リガンド B[a]P は Cyp1a1 シグナルを介して

破骨細胞分化および骨代謝を制御する	井澤 俊・他	78
骨格形状への機械学習の応用	諸岡健一・他	80

特別企画 4 デジタル時代の骨形態計測の展望, 薬剤性顎骨壊死の基礎と臨床研究の最前線

病理組織学的・免疫病理学的観点から捉えた

薬剤関連顎骨壊死の病因・病態解明と治療法開発研究	黒嶋伸一郎	82
骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対するテリパラチド療法	大林由美子	84
薬理作用からみた薬剤関連顎骨壊死	佐藤孝紀・他	86

特別企画 5 骨形態計測学から見た薬剤治療におけるモデリング, リモデリングの概念とメカニズム

ヒト海綿骨におけるモデリングによる

骨組織所見 (forming minimodeling structure) の検討	佐野博繁・他	88
骨粗鬆症を伴う脊椎に対するテリパラチド補助療法		
—海綿骨と皮質骨動態からみた投与期間の影響—	澤上公彦・他	90
骨組織形態計測から見たモデリング, リモデリングとエクステンデッドリモデリング	田中伸哉	92
Modeling, Remodeling から見た骨粗鬆症治療	山本智章	94

ハンズオンセミナー

骨形態計測ハンズオンセミナーの成り立ち	山本智章	96
骨形態計測ハンズオンセミナー 2021—座学編—	関 あずさ	98
骨形態計測ハンズオンセミナー 2021—実習編—	島倉剛俊・他	100

Key words index		102
-----------------------	--	-----

略語一覧

略語	欧文	語句
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
AG	anion gap	アニオンギャップ
AGEs	advanced glycation end products	終末糖化産物
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ARONJ	anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw	骨吸収抑制薬関連顎骨壊死
BAP	bone specific alkaline phosphatase	骨型アルカリフォスファターゼ
B.Ar	bone area	骨面
BFR	bone formation rate	骨形成速度
BGP	bone Gla protein	オステオカルシン
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体格指数
BP	bisphosphonate	ビスフォスフォネート
BRONJ	bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw	ビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死
BS	bone surface	骨表面
BV	bone volume	骨量
Ca	calcium	カルシウム
CCP	cyclic citrullinated peptide	抗環状シトルリン化ペプチド
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral and bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常症
Cr	creatinine	クレアチニン
CRH	corticotropin-releasing hormone	コルチコトロピン放出ホルモン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
dLS	double labeled surface	二重標識面
DRONJ	denosumab-related osteonecrosis of the jaw	デノスマブ関連顎骨壊死
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	2 重エネルギー X 線吸収測定法
EA	energy availability	利用可能エネルギー
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
eRBBF	extended remodeling based bone formation	リモデリングの広がりによる骨形成
ES	eroded surface	浸食面
FAT	female athlete triad	女性アスリートの三主徴
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
fT	free testosterone	遊離テストステロン値
GH	growth hormone	成長ホルモン
Glu	glucose	グルコース（ブドウ糖）
GnRH	gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
HA	hyaluronic acid	ヒアルロン酸

略語	欧文	語句
HAS	hyaluronic acid synthase	ヒアルロン酸合成酵素
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HD	hemodialysis	血液透析
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
H.M.Ar	hypomineralized area	低石灰化骨面
HR-pQCT	high resolution peripheral quantitative CT	高解像度末梢骨用定量的 CT
HRT	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
IGF-1	insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子 1
IVH	intravenous hyperalimentation	中心静脈栄養
LBM	lean body mass	除脂肪体重
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LS	labeled surface	標識面
Ly	lysosome	水解小体
MAR	mineral apposition rate	骨石灰化速度
MBBF	modeling based bone formation	モデリングによる骨形成
MRONJ	medication-related osteonecrosis of the jaw	薬剤関連顎骨壊死
MS	mineralizing surface	骨石灰化面
N.Oc	osteoclast number	破骨細胞数
NAC	N-acetylcystein	N-アセチルシステイン
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptides	I 型コラーゲン N 末端架橋テロペプチド
OA	osteoarthritis	変形性関節症
Ob.S	osteoblast surface	骨芽細胞面
OC	osteocalcin	オステオカルシン
Oc.S	osteoclast surface	破骨細胞面
OCY	osteocyte	骨細胞
OS	osteoid surface	類骨面
OV	osteoid volume	類骨量
P	phosphorus	リン
P1NP	type I procollagen-N-propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
pH	pounds Hydrogenii	水素イオン指数
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTHrP	parathyroid hormone-related peptide	副甲状腺ホルモン関連蛋白
PTX	prathyroidectomy	外科的副甲状腺摘除術
PTX-AT	total parathyroidectomy with immediate autotransplantation	副甲状腺全摘除術および一部自家移植術
QCT	quantitative CT	定量的コンピューター断層撮影
QOL	quality of life	生活の質
QQ-PBMNCs	quality and quantity controlled peripheral blood mononuclear cells	高機能化末梢血単核球
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RBBF	remodeling based bone formation	リモデリングによる骨形成

略語	欧文	語句
RED-S	relative energy deficiency in sports	相対的エネルギー不足
RF	rheumatoid factor	リウマチ因子
ROD	renal osteodystrophy	腎性骨異栄養症
RTA	renal tubular acidosis	尿細管性アシドーシス
SERM	selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体作動薬
sLS	single labeled surface	一重標識面
SMI	skeletal muscle mass Index	骨格筋指数
SMI	structure model index	構造モデル指標
SOS	speed of sound	超音波速度値
Sp	Separation	間隙
SSM	statistical shape model	統計的形状モデル
Tb	Trabecula	骨梁
TBPf	trabecular bone pattern factor	骨パターン因子
Tc	tetracycline	テトラサイクリン
Th	thickness	幅
TPTD	teriparatide	テリパラチド
TRACP-5b	tartrate-resistant acid phosphatase 5b	骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ
TRAP	tartrate-resistant acid phosphatase	酒石酸耐性酸フォスファターゼ
TV	tissue volume	組織量
U-pH	urine pH	尿 pH
UA	uric acid	尿酸
XLHR	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia	X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症
2HPT	secondary hyperparathyroidism	二次性副甲状腺機能亢進症

二次性副甲状腺機能亢進症と骨

乳原善文

虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科

key words：二次性副甲状腺機能亢進症，線維性骨炎，外科的副甲状腺摘除術（PTX），破骨細胞，骨芽細胞

はじめに

慢性腎不全患者において腎機能低下の進行に伴い 1,25 (OH)2D3 の低下と相まって副甲状腺ホルモン (PTH) が上昇することは必然的であり，PTH 上昇が遷延すると，骨芽細胞活性が亢進し，それに反応しては破骨細胞活性が亢進して二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT) に伴う線維性骨炎という骨病変が発症する。これを予防するために多くの内科的治療が試みられてきた。高 P 血症を予防するための治療薬，ビタミン D 補充のための活性化ビタミン D 製剤で対応されるも PTH 上昇を抑える効果は十分でなく，内科的治療の限界に達した場合には外科的副甲状腺摘除術 (PTX) が施行されてきた。しかしカルシウム受容体作動薬 (シナカルセト) の登場により，多くの症例で PTX を必要としない時代に突入してきた。しかし一部の症例では依然として 2HPT に伴う線維性骨炎は存在する。従来二次性副甲状腺機能亢進症による骨病変をも含めて腎不全期の骨病変は腎性骨異常栄養症 (ROD) として一つの疾患単位であった。

次項に典型例を紹介する。

症例提示

- ・45 歳女性，血液透析 (HD) 歴 9 年，歩行不能となり入院。I-PTH 2,300 pg/mL，BGP 870 ng/mL，ALP 2,418 IU/L である。
- ・腰椎 X-P では椎体骨の遠位部と近位部が白色で骨硬化が強い像を示す。中心部が黒色の透亮像を呈して，ラグビーでのジャージに似ていることから「rugger jersey sign」と称される画像所見を呈する。手指骨は橈骨側，尺骨側ともに辺縁が不整であり「bone resorption, periosteal neostosis」と称される。頭骨は小さい辺縁不整な黒色点が目立ち「salt-and-pepper」と称される (図 1)。いずれも骨吸収と骨新生が旺盛であることを示す。
- ・腸骨骨生検では PTH の高値を反映してか，Tc による黄色の二重標識が明らかで，7 日の休薬期間の間にこれだけの骨形成が行われている上に 2 回目の投与の後骨生検までの 10 日の間にこれだけの類骨形成が行われていることがわかる。それに隣接して骨芽細胞があたかも line dance を踊っているかのように一例に並んでいる様は異常に速い骨形成ということになる。一方で目を転じて別の領域をみると大型の多核の破骨細胞が

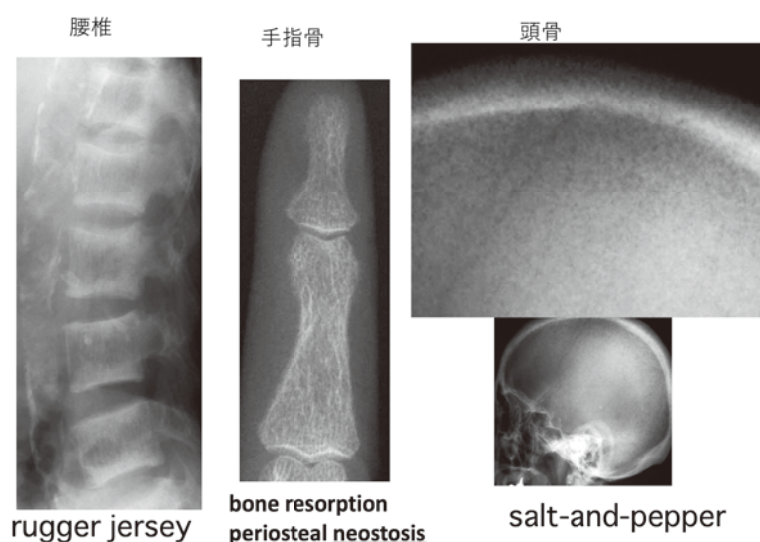


図 1 二次性副甲状腺機能亢進症の X 線像

2次性上皮小体機能亢進症

線維組織量33.4%(>0.5%)
類骨量 19.3 %(>15%)
混在型と診断

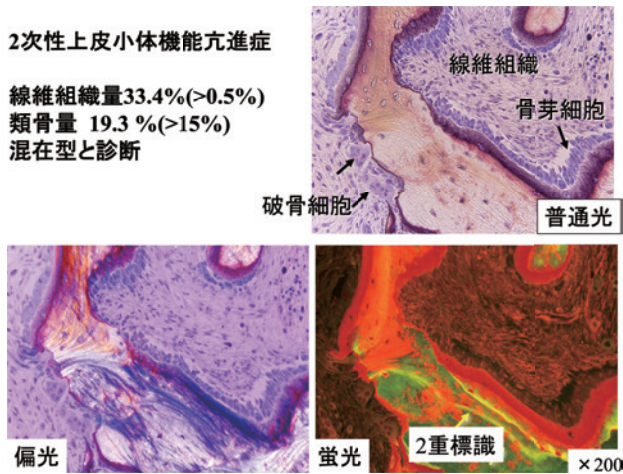


図2 骨生検像1

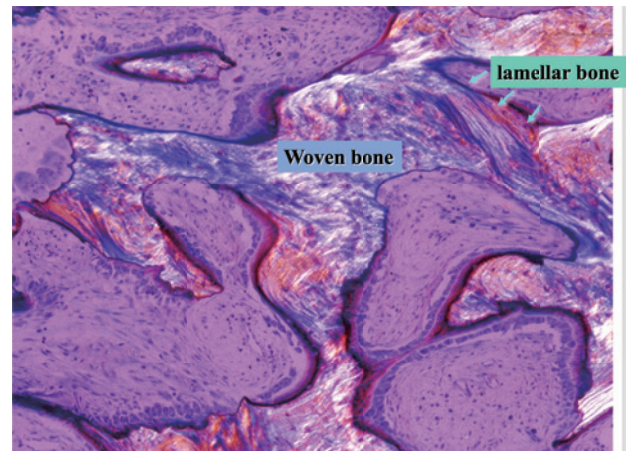


図3 骨生検像2

リングをかじるかのようにして勢いよく骨を食べている姿が明らかである。そして食べた後の食べかすである線維組織が残る。通常線維組織はすぐに処理され吸収されてしまうため目立たないが、あまりにも破骨細胞による骨吸収が速い場合には残り、これがカウントされ線維組織量として計算される(図2)¹⁾。骨形成と骨吸収が勢いよくみられているが、骨形成が行われているすぐ後ろに線維組織が大量にみられるというのは、少し前にこの部位の骨が破骨細胞により吸収されていた場所であることを示しています。すなわち骨吸収が一転して骨形成への場と転換していることがわかる。家を建て直す場合にまず家を壊して更地にしてから新しい家を建てるのが通常であるが、十分に更地にしない状態で新しい家を建てるため十分な整備ができない突貫工事の状態を想像されるとよいかもしれない²⁾。

- ・したがって骨吸収に続いて勢いよく骨形成が行われ結果できた骨は通常過重方向に向かって流線状にみられる lamellar bone とは異なる方向性が一定しない woven bone ということになる。これは PTH のいたずらにより無秩序に形成された骨ということになるのかもしれない(図3)。
- ・PTH, ALP, TRAP の高値を特徴とし、PTH は骨芽細胞活性を亢進させるが同時に破骨細胞活性の亢進も必要になる。

- ・通常は破骨細胞により古い骨の骨吸収が進むと吸収窩を作る。そして、その後くぼんだ吸収窩の跡は骨芽細胞による骨形成で新しい骨ができ修復が終了する。これを remodeling という。一方で破骨細胞による骨吸収が行われない部分(まだ修復する必要のない骨)に骨形成のみは進み骨が増幅される。これを minimodeling と呼ばれる。主に運動により増幅される骨形成に相当する³⁾。
- ・長期透析で PTH が高いが PTX をせずに保存的に経過をみたらどうなるか? 特に, immobilization (不動化) の状態にあると骨吸収が骨形成を上回り骨減少へとつながり、皮質骨の多孔化 (porosis), 海綿骨化と骨髓腔化, 海綿骨の骨減少と脂肪髄化が進み骨組織が消えてしまう。
- ・逆に適切な運動が行われると海綿骨の消失と骨髓腔化は予防され残存する。

文 献

- 1) Oda Y, et al : CJASN **15**, 2020 (cover page).
- 2) Ubara Y, et al : Bone histomorphometrical analysis in patients on long term dialysis treatment for more than ten years. Osaka City J M **44** : 133-153, 1998.
- 3) Ubara Y, et al : Histomorphometric features of bone in patients with primary and secondary hypoparathyroidism. Kidney Int. **63** : 1809-1816, 2003.

副甲状腺機能低下症と骨

乳原善文

虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科

key words : 副甲状腺機能低下症, 無形成骨, adynamic bone disease, 異所性石灰化, 外科的副甲状腺摘除術 (PTX)

はじめに

副甲状腺機能低下症による無形成骨 (adynamic bone disease) は腎性骨異常栄養症 (ROD) のもう一つとして疾患概念として注目されてきた。腎不全患者の中には二次性副甲状腺機能亢進症を呈する症例が大多数であるが、内科的治療に伴い、あるいは外科的副甲状腺摘除術 (PTX) 後に副甲状腺機能低下症になる症例もありこの病態は依然として解決されなければならない病態である。すなわち上記治療により副甲状腺ホルモン (PTH) が下がりすぎてしまった場合にどう対応すればよいかという課題である。そして摘除副甲状腺を移植すべきか？ 副甲状腺機能低下症はよくないのか？ についての答えは依然と存在しない。この質問に対する答えの一つが、生まれつき、あるいは長い間 PTH が低い特発性副甲状腺機能低下症といわれている疾患の骨を調べればわかる、ということである。この疾患単位の合併症として骨折しやすいということが endocrinology の教科書において記載されていないのがその特徴を如実に示している。

I. 症例提示

- ・58歳女性。血液透析 (HD) 2年。腎不全保存期からHD導入後も一環してPTHは低く、特発性副甲状腺機能低下症と診断。
- ・大脳基底膜の石灰化がその特徴だが、骨 X-P 上とてももろそうな骨にはみえない。むしろ丈夫そうで骨太である (図1)。
- ・腸骨骨生検では海綿骨の骨量は十分に維持されていることがわかる。海綿骨での層状構造は維持されており (荷重方向に骨が形成されている。そしてさまざまな方向に層状構造がみられるということはどんな方向から力が加わっても対応できるということになる) 正常といってよく、この骨と骨が手をつないでいる bone connectivity が保たれているということは大切な現象である。つまり、ラグビーのスクラムにおいてがっちりと組んでいる状態であれば、どこから力が加わったとしても崩れず対応できるのと同様で、骨の丈夫さを語るものである。PTH が低いにもかかわらず、なぜ骨形成が行われているのかを伊藤明美氏がみつけてくれた

症例(58歳女性) HD2年
腎不全保存期からHD導入後も一環してPTHは低く、特発性副甲状腺機能低下症と診断



骨痛はなく、X-P上もむしろ丈夫そうな骨

図1 副甲状腺機能低下症のX線像

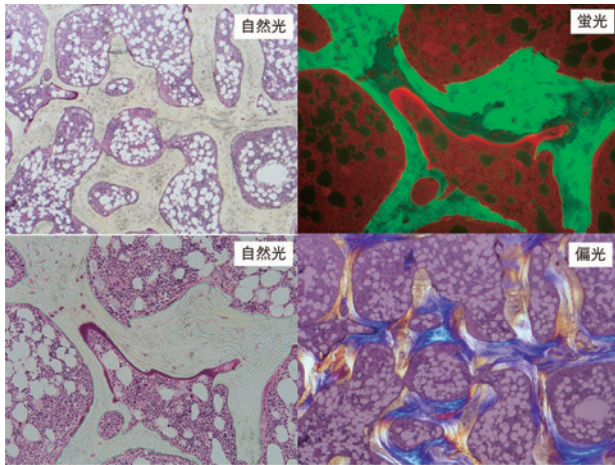


図 2 骨生検像 1

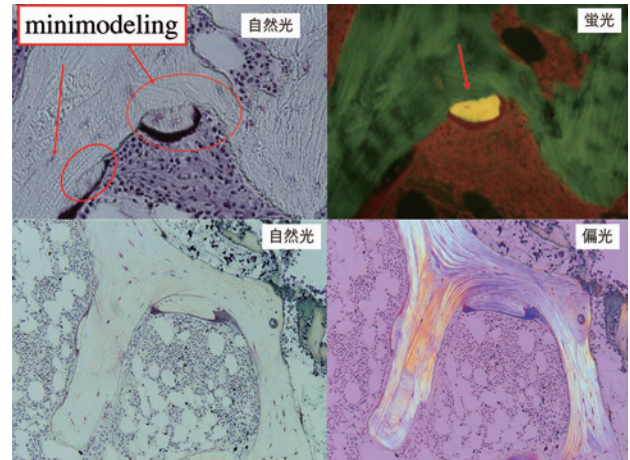


図 3 骨生検像 2

(図 2)。

- ・休止面から突然こぶ状の骨形成がみられている。PTH が高い場合にみられ、骨吸収に続いて骨形成が起こる remodelinging とは性格が異なり、minimodeling と呼ばれ骨吸収面のない、すなわち休止面に骨が新たに形成される現象である。minimodeling による骨量/全骨量 = 0.13 (13%) が本症では多いことがわかる (図 3)。
- ・蛍光顕微鏡で組織をみると大多数の骨表面において Tc による黄色の二重標識がみられず、線維組織、類骨もみられないことから、骨回転が極めて遅いことがわかる。しかし一部に特に minimodeling の部位にのみ標識されていることを示している。これは骨形成がかなり遅いにもかかわらず minimodeling による骨形成が確実に起こっていることを示しているのかもしれない (図 3)。
- ・原発性のみならず、長期透析に伴う 2 次性副甲状腺機能低下症症例においても骨形成が存在し、骨量維持機序の一つに minimodeling 現象が関係しているのではないかと推察した¹⁾。
- ・そこで PTX を必要とする二次性副甲状腺機能亢進症患者と副甲状腺機能低下症患者を比較すると明らかに後者で minimodeling による骨量が多いことが判明した。次に副甲状腺機能低下症患者の中で寝たきり度の高い長期の入院透析の患者と元気に通院されている日常生活動作 (ADL) の高い症例を比較した。すると後

者の方が有意に海綿骨の骨量が維持されているのみか、minimodeling による骨量も多いことが判明した。

- ・以上の結果から低 PTH 血症の方が高 PTH 血症より minimodeling による骨形成が起こりやすい。低 PTH 血症になり PTH による remodeling 機序が抑えられた場合に、minimodeling 機序が骨量維持のために働き出す。この機序は ADL の高い症例にのみ発現し、低 PTH 血症を呈する透析症例では運動が骨形成に重大な因子になり得ることを示していた²⁾。

II. Adynamic bone の問題点とは？

Adynamic bone を持つ患者では PTH が低いため、骨回転が遅く骨での緩衝作用が乏しいため容易に Ca や P の上昇が起こり Ca×P 積の増加による動脈壁を中心に異所性石灰化が起こり、特に透析患者では中膜への石灰化を来し、動脈硬化性病変が惹起されることに注意が必要である。

文 献

- 1) Ubara Y, et al : Significance of minimodeling in dialysis patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* **68** : 833-839, 2005.
- 2) Ubara Y, et al : Histomorphometric features of bone in patients with primary and secondary hypoparathyroidism. *Kidney Int* **63** : 1809-1816, 2003.
- 3) Hiramatsu R, et al : Tumoral calcinosis in a patient with hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia syndrome undergoing hemodialysis. *Clin Case Rep* **3** : 73-75, 2015.

異所性石灰化（骨化）

乳原善文

虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科

key words：異所性石灰化，異所性骨化，破骨細胞，骨芽細胞

はじめに

異所性石灰化（骨化）とは本来骨組織のない部位に Ca 塩の沈着あるいは骨組織がみられる現象である。通常は以下の様な病態が報告されている。①慢性腎不全期の Ca, P 代謝異常，②感染症（結核）後の陳旧性変化として起こる慢性炎症と関係したもの，③前立腺癌の造骨性骨転移，骨肉腫，軟部組織での脂肪肉腫や奇形腫に伴う腫瘍と関係したもの，が報告されている。一番多く報告されている透析患者にみられる慢性腎不全期の Ca, P 代謝異常により軟部組織腫瘍状石灰化 uremic tumoral calcinosis としてまとめられている一例を示す。

I. 症例提示

- ・57歳女性。糖尿病による末期腎不全にてHD導入後4年で両側股関節，肩関節と左肘関節に疼痛部位に一致して腫瘍状石灰化が出現。二次性副甲状腺機能（2HPT）を背景にCa×P積高値が持続していたことが判明。補正Ca 10.8 mg/dL, P 3.4 mg/dL, HbA1c 7.2%で当院受診。6.0 mg/dL, Ca×P 積 65, iPTH 572 pg/mL, CRP が3.4と陽性反応でした。
- ・骨シンチで異常集積を認めた肩，肘関節，股関節周辺に一致して，CT検査では関節周囲の特に，筋肉内に石灰化像を認めた（図1）。
- ・右腸骨周辺の異所性骨石灰化組織を図2aに示す。筋

肉内の組織には骨組織と石灰化組織がみられる。多核破骨細胞様巨細胞も認められる。

- ・異所性骨を蛍光顕微鏡（図2b），偏光顕微鏡（図2c），自然光（図2d）にて観察すると，蛍光では黄色の二重標識が確認でき骨形成が高速度で進行しており，高度のhigh turnoverを示す線維性骨炎像であることがわかり，偏光では出来上がった骨は層状構造（lamellar bone）を呈する部分と無構造（woven bone）を呈する特徴を有し，woven mineralized bone/TBV = 77.4%とwoven boneの方が多いことがわかる。このことは腸骨と連続性をもたないことから荷重がかからないことと，骨形成が高回転で起こっていることを示している。
- ・次に石灰化組織と骨組織が連続性を有している部位を観察した（図3）。青色の多数の島状を呈した石灰化組織の周辺ではcathepsinKとTRAP染色陽性多核細胞がみられ，それに連続する形でALPやRunx2陽性の骨芽細胞が確認でき，さらにその延長上には線状に並列した骨芽細胞が線状の類骨形成へと進み，さらに石灰化が完成した骨組織への進化の過程が観察される。
- ・本症では外科的副甲状腺摘除術（PTX）施行後CaとP管理を行ったところ股関節周囲および肘の石灰化は縮小傾向を示している¹⁾。
- ・先ほどの章ではPTH低値での低回転骨に異所性石灰化が起こりやすいことを説明したが，PTHの高い高回

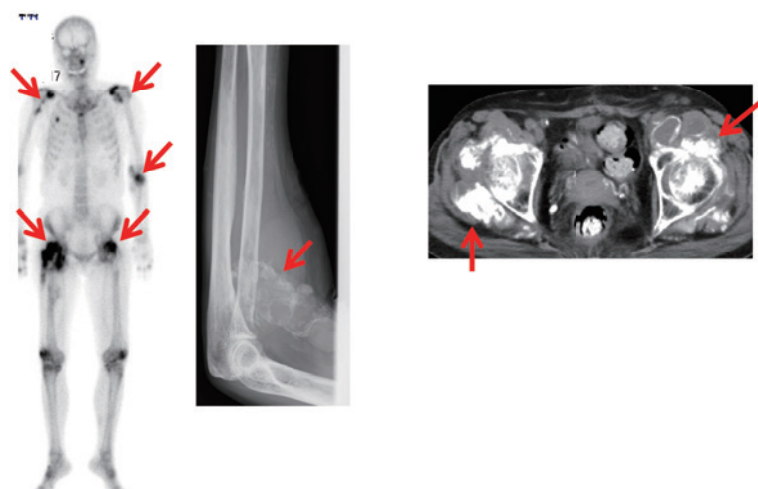


図1 異所性石灰化（骨化）のX線像

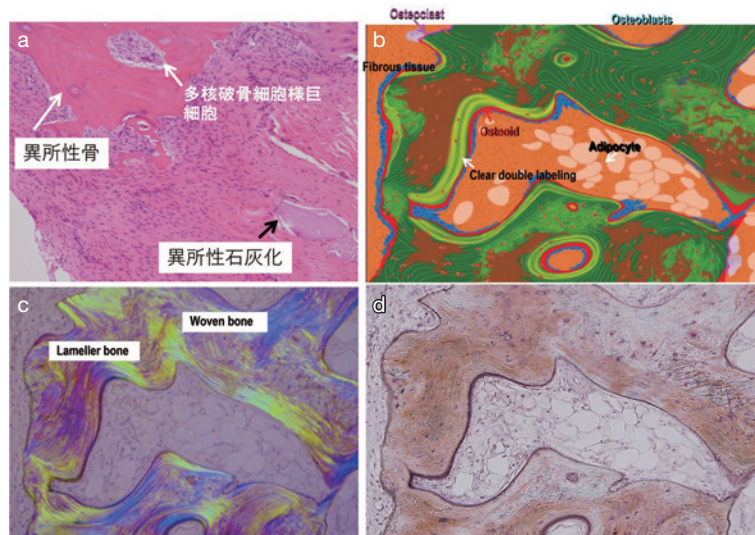


図 2 骨生検像 1

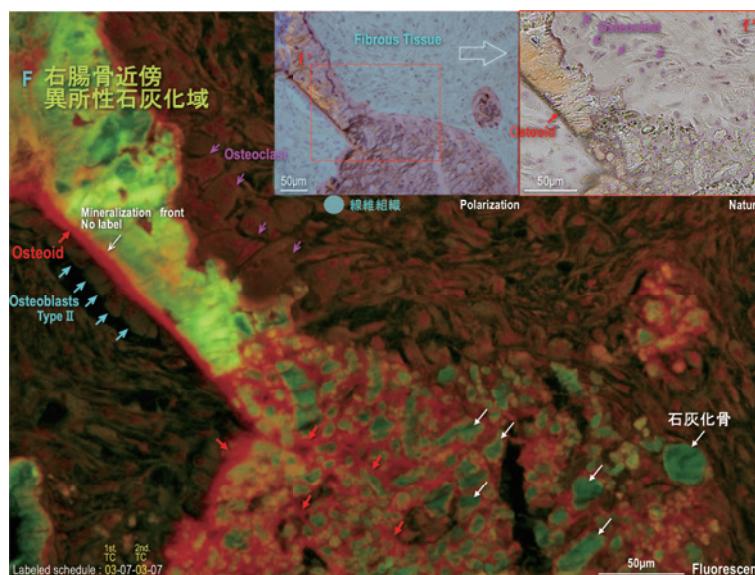


図 3 骨生検像 2

転骨においても $\text{Ca} \times \text{P}$ 積の高い状態が遷延化すると異所性石灰化が起こり、さらに進んでその延長上に異所性骨化が起こることが判明した。

II. 他症例の紹介

- ①関節可動域を酷使し続けると、その部位に異所性石灰化と異所性骨化が起こることを報告した²⁾が、プロ野球選手が肘周囲の異所性骨で除去手術をしたことを報道しているが、丁度それに相当するかもしれない。
- ②腹腔内での慢性炎症によると考えられる石灰化巣と考え経過観察されている患者が、そのサイズが経時的に腫大していることに注目して除去したところ、liposarcomeに付随した骨化であることが判明した。詳細に検討すると liposarcome により取り囲まれた円盤状の骨が観察され liposarcome による誘発された骨形成として報告した³⁾。

III. 考 察

異所性石灰化が起こると、それに生体は反応して間葉系のマクロファージが誘導され、除去しようとして破骨細胞活性を獲得する。それに反応してその近傍に骨芽細胞が誘導される。そして骨形成が始まることが判明した²⁾。骨のみならず石灰化組織、虫歯の詰め物にも破骨細胞が集簇することも観察されている。

文 献

- 1) Hiramatsu R, et al : Occurrence of new bone-like tissue formation in uremic tumoral calcinosis. *Bone* **52** : 684-688, 2013.
- 2) Hatano M, et al : New bone-like tissue formation in calcific tendinopathy: A case report. *Bone Rep* **6** : 14, 2021.
- 3) Yamauchi J, et al : Retroperitoneal liposarcoma with lamellar bone inside. *Lancet* **377** : 941, 2011.

SAPHO 症候群の骨病変

乳原善文

虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科

key words : SAPHO 症候群, 掌蹠膿疱症

はじめに

SAPHO 症候群とは Synovitis (滑膜炎), Acne (にきび), Pustulosis (膿疱症), Hyperostosis (骨増殖), Os-teitis (骨炎) の所見が揃った場合に診断され、掌蹠膿疱症の骨合併症の一つとして知られている。局在性の骨増殖像が特徴とされており、その不思議な現象について注目しながらもその病態については不明である。われわれはその病態に迫ってみた。

I. 症例提示

- ・ 77 歳男性。45 歳ごろに掌蹠膿疱症と診断。56 歳ごろ難治性の歯肉炎に際し、金属アレルギー検査が行われニッケルおよび合金で陽性が確認された。72 歳時前立腺癌に対して射線外照射、ホルモン療法を受けた。
- ・ 今回頸部、肩、仙腸、手、膝、手指、胸肋鎖関節の痛みがありリウマチ性疾患疑いとのことで紹介受診。
- ・ 骨シンチでは痛みを訴えた部位に一致して陽性像を認めるのみならず、CT にて両側性にみられる胸肋鎖関節の骨関節肥厚像と鎖骨近位に硬化を認めるも胸骨柄に変化はなかった。X-P 上頸椎から腰椎にかけて骨棘

が連続して骨化し癒合した bamboo bone 像を認め (図 1), CRP の持続陽性, HLA B27 陽性, リウマチ因子陰性であることから SAPHO 症候群が診断された。

- ・ 胸肋鎖関節部の痛みの精査のため悪性腫瘍除外診断の目的にて骨生検が施行された。
- ・ 薄い皮質骨に囲まれた豊富な海綿骨が認められた。
- ・ 海綿骨では厚い類骨層を伴う骨稜が確認されているが通常みられる石灰化の進行を示す二重標識が認められず (図 2), 皮質骨では逆に二重標識が明らかなで骨形成速度が亢進していることが確認された (図 3)。
- ・ 従来の骨代謝機序の考え方として、成長が止まった成人の皮質骨部では骨回転が緩徐であるため二重標識は確認されず、逆に海綿骨部では二重標識が確認されるほどに急速な骨回転を示すとされているが、本症では通常の骨代謝の逆転現象であり、むしろ皮質骨部で骨形成が旺盛で、出来上がった骨は海綿骨化した後は骨形成回転が止まり骨吸収も止まっていることを示しているようにも思える。いつまでも成長を続ける、あたかも 10 代の小児期にみられるような骨形成の病態が、成人期であっても外に向かって伸び続けて骨増殖を続ける本症特有の説明になるのではないかと推察された。

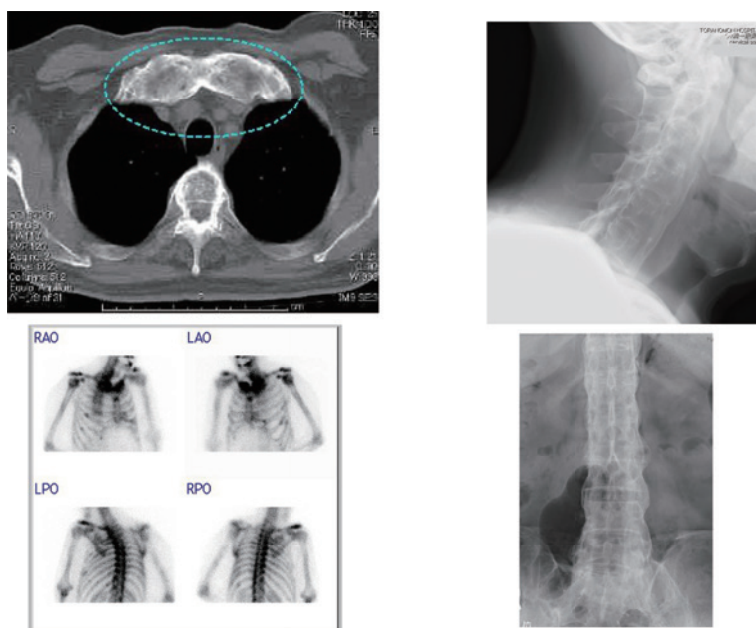


図 1 SAPHO 症候群の X 線像

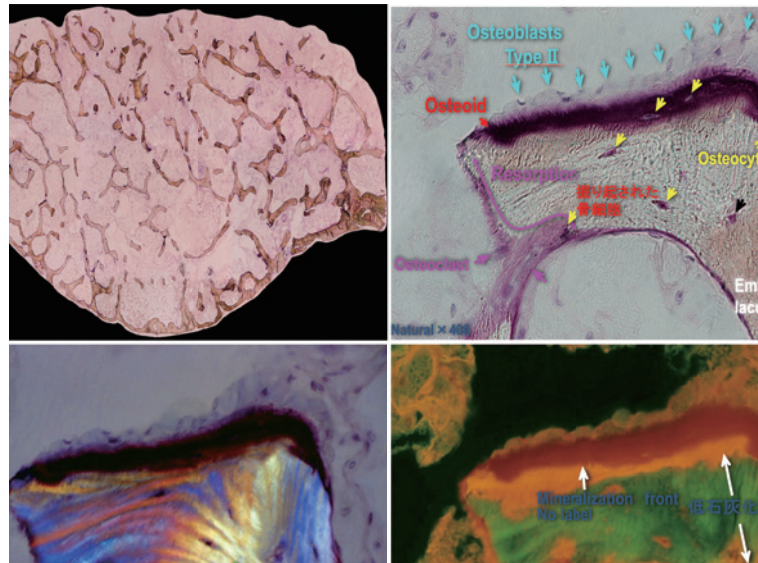


図 2 骨生検像 1

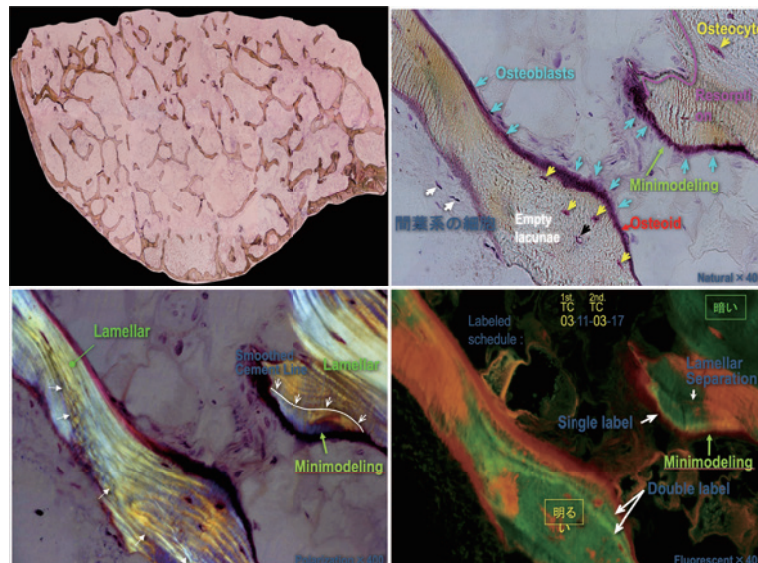


図 3 骨生検像 2

この小児期への逆戻りがどうして起こるかは今後の課題になる¹⁾。

II. 他症例での報告

われわれは同様に掌蹠膿疱症患者において左大腿部の局在性のあり骨増殖が確認された一例を経験した。この症例では皮質骨のみならず海綿骨においてもほとんどの骨表面において二重標識を認める骨形成が証明され、同部位には骨芽細胞群が破骨細胞群を抑えて優位になっていることが証明された²⁾。

III. 考 察

掌蹠膿疱症の病態は依然と不明ながら上気道や頭頸部

の慢性炎症が関係していることは疫学的調査で判明しているが、特殊な慢性炎症がなぜ全身のさまざまな領域に局在性の骨増殖を来すかは今後の課題であるが、扁桃腺摘除術+ステロイド療法は治療法の一つであり、さらに最近 IL-23p19 を選択的に抑える分子標的薬が保険適用になったことから骨病変への関与も注目されている。

文 献

- 1) Mokuda S, et al : Bone histomorphometric analysis of SAPHO syndrome with sternoclavicular hyperostosis. Arthritis Rheum 62 : 3364, 2010.
- 2) Watanabe S, et al : Bone histomorphometric and immunohistological analysis for hyperostosis in a patient with SAPHO syndrome: A case report. Bone Rep 15 : 13, 2020.

骨軟化症の骨病変

乳原善文

虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科

key words : 骨軟化症, looser zone, ビタミン D 不足, Fanconi Syndrome

はじめに

骨軟化症は骨や軟骨の石灰化障害により、類骨（石灰化していない骨器質）が増加する病気で、骨成長後の成人に発症するものを「骨軟化症」と呼び、これに対して、骨成長前の小児に発症するものを「くる病」という。骨軟化症の原因としては、低リン血症、ビタミン D 代謝物作用障害、石灰化を障害する薬剤性（アルミニウム、エチドロネートなど）など多岐にわたる。慢性の低リン血症の病因として線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）作用過剰を来す腫瘍性骨軟化症や含糖酸化鉄による低リン血症などが注目されている。一方先天性疾患では PHEX 変異による X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLHR）が知られている。

I. 症例提示

・55 歳女性。2 年前より全身骨痛（特に股関節痛）が出現し、徐々に増悪し歩行不能臥床状態となり入院。入院時 Cr 2.6 mg/dL, UA 3.6 mg/dL, Ca 8.4 mg/dL, P 2.3 mg/dL, ALP 2,111 IU/L, iPTH 184 pg/mL,

ビタミン D3 6.0 ng/L ↓, pH 7.16 ↓, AG 14, U-pH 5.0, U-Amino acid⁺, U-Glu⁺。

- ・ALP の異常高値、低 P と低 UA 血症、AG 正常の代謝性アシドーシスを伴い Fanconi Syndrome を合併した RTA 2 型と診断された。
- ・股関節痛に一致して X-P 上は大腿骨近位部に長軸に対して垂直に水平に 1 本の透亮像とその上下に白い硬化像が確認される。looser zone（pseudofracture）である。よくみると左右対象であるが右側に顕著である。さらに皮質骨が薄く、海綿骨の骨稜線も不明瞭である。骨軟化症の典型的な X-P 所見である（図 1）。鎖骨にも Looser zone を認めた。骨シンチでは Looser zone 領域のみならず、肋骨、鎖骨に多発集積像、骨盤、肩、膝、手根骨を含めた多くの領域にも陽性像を認めた。さらに骨盤の変形、斜めに寝たきり状態を反映して CT では胸郭に変形像を認め代謝性全身性疾患であることがわかる。
- ・腸骨骨生検では海綿骨において自然光で褐色、蛍光で赤色の領域が目立ち（図 2）、類骨量 OV/BV 71%（> 15%）であり、Tc による標識が全くないことから骨

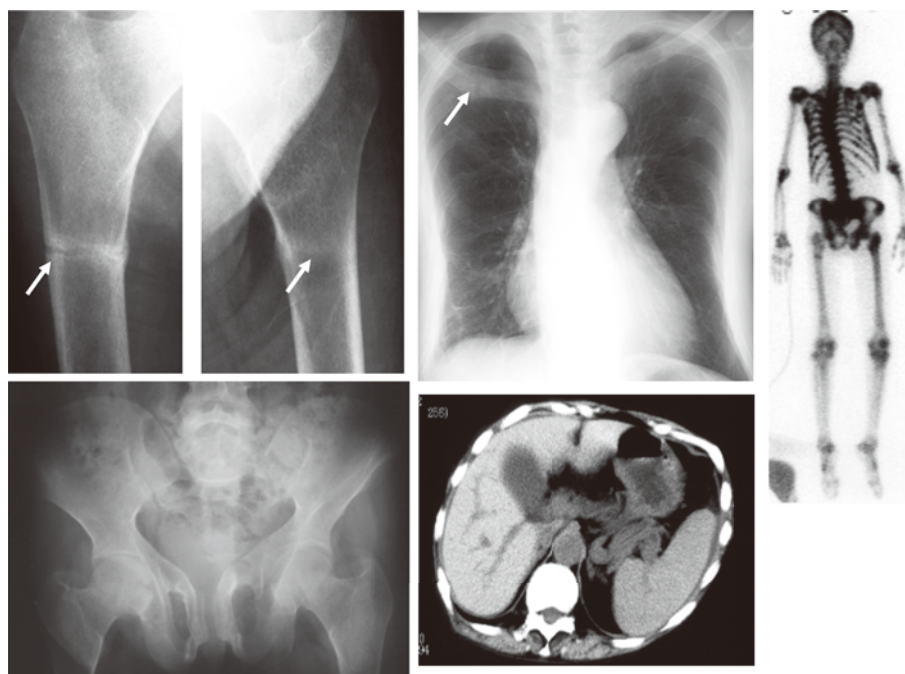


図 1 骨軟化症の X 線像

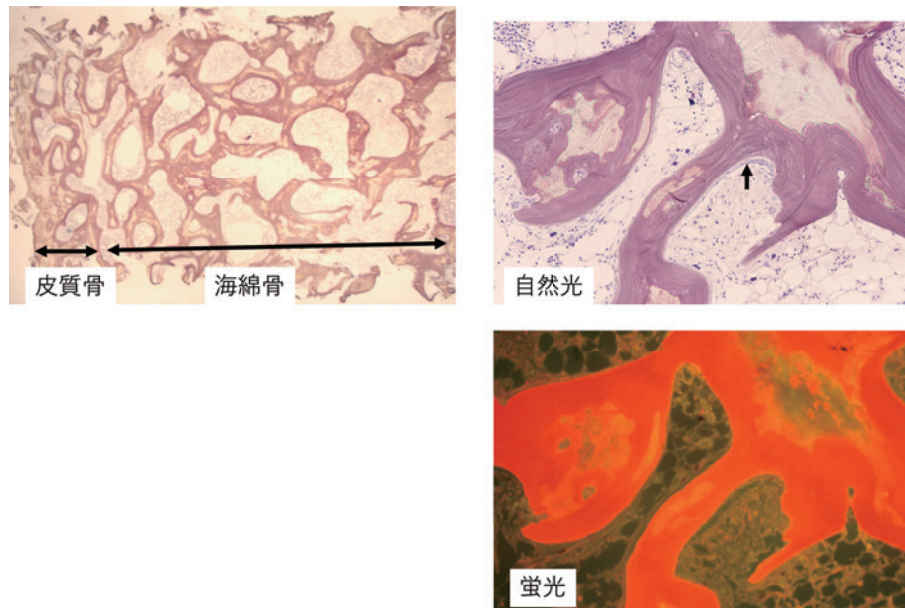


図 2 骨生検像 1

軟化症に相当する。類骨の表面には単核の骨芽細胞が一行に並んでいる像が観察され、類骨までの骨形成が行われていることが判明したが、その後の石灰化と関係した二重標識が起こらないことから石灰化障害が起こっていることが示唆された。

- ・ Fanconi Syndrome に伴い 1,25(OH)₂ ビタミン D₃ の低値と関係した骨軟化症であることから活性化ビタミン D 製剤（アルファロール）と重曹の投与で対応したところ上記血液所見は改善に伴い疼痛は改善し歩行は可能になった。

骨軟化症についてはわれわれは多くの病態で発症することをこれまで報告してきた。

- ①常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）の長期透析患者において活性化ビタミン D 製剤が投与されていない症例に起こった骨盤骨折²⁾。
- ②長期透析患者でのビスフォスフォネート投与中、活性化ビタミン D 製剤中止後に発症³⁾。
- ③長期透析で外科的副甲状腺摘除術（PTX）後、活性化ビタミン D 製剤が投与されずに起こった大腿骨骨幹部での非定型骨折例。

- ④長期透析，小腸切除後短腸症候群患者に P 補充不足による中心静脈栄養（IVH）療法後に発症した例。
- ⑤ B 型肝炎で低容量アデフォビル投与後に発症した骨軟化症。
- ⑥長期透析ではビタミン D 不足は骨軟化症を呈する。
- ⑦透析のリウマチ患者での慢性炎症管理が不十分な患者に起こったビタミン D 抵抗性高軟化症。

Ⅱ．考 察

一貫してみられるみられる骨軟化症の病態はビタミン D 不足が多いが、ビタミン D 抵抗性を示す慢性炎症、P 不足、日光不足も考慮すべきである。

文 献

- 1) Ubara Y, et al : A patient with symptomatic osteomalacia associated with Fanconi syndrome. Mod Rheumatol **15** : 207-12, 2005.
- 2) Hiramatsu R, et al : Osteomalacia and insufficiency fracture in a hemodialysis patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. Intern Med **51** : 3277-3280, 2012.
- 3) Hatano M, et al : Case report: Osteomalacia due to bisphosphonate treatment in a patient on hemodialysis. BMC Nephrol **22** : 298, 2021.

宇宙から骨へのメッセージ

—宇宙飛行の骨量減少と対策—

大島 博

牛尾病院整形外科/JAXA 客員

key words：宇宙飛行，骨量減少，尿路結石，ビスフォスフォネート

I. 宇宙飛行の骨量減少

ヒトは進化の過程で1Gの地球環境に適した構造と機能を獲得してきた。微小重力の宇宙環境では骨への力学的負荷が減少するため骨量は急速に減少し、骨折や尿路結石のリスクが高まる（図1）。宇宙飛行と長期臥床による骨量減少は、続発性・不動性の骨粗鬆症に分類される（図2）。

閉経後骨粗鬆症，老人性骨粗鬆症，および宇宙飛行の骨量減少の特徴を表に示す。閉経後骨粗鬆症は，エストロゲンの欠乏が原因で閉経期以後の女性に生じ，骨量減少率は月経不順期では2～3%/年，その後は老人性骨粗鬆症と同様に1～2%/年となる。老人性骨粗鬆症は，加齢に伴うカルシウム吸収能低下などにより65歳以上の高齢者に多く，骨量減少率は1～2%/年である。一方，長期宇宙飛行に参加した宇宙飛行士の骨量減少率は1～2%/月（12～24%/年）と老人性骨粗鬆症の約10倍で，骨吸収は著しく亢進する。骨量減少は骨が担う荷重負荷に反比例し，荷重骨で海綿骨の豊富な腰椎，大腿骨，骨盤などでは骨量減少は大きく，非荷重の上肢では変動が少ない。

定量的コンピューター断層撮影（QCT）での大腿骨頸部の骨密度減少率は，海綿骨2.7%/月，皮質骨0.4%/月，全体1.2%/月で，骨量減少は骨代謝の活発な海綿骨で著しく，皮質骨は内側から薄くなる。大腿骨近位部の骨量は，6カ月の宇宙滞在により2重エネルギーX線吸収測定法（DXA）で9%，QCTで15%減少するが，帰還後の回復には3～4年間を要し，飛行前値まで回復しない場合もある。

宇宙飛行ではCTXなどの骨吸収マーカーが，飛行中約2倍に亢進した状態が持続し，地球に帰還後もしばらく上昇が継続し4週間かけて正常化する。一方，骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）などの骨形成マーカーは，飛行中は低下し，帰還後歩行開始とともに亢進する。このように微小重力の宇宙飛行では骨への荷重負荷が消失し，骨吸収亢進と骨形成低下のアンカップリングが生じ骨量は著しく減少する。

宇宙船は紫外線を遮蔽する構造のため，飛行中の25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] や活性型の1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)₂D] は低下する。微小重

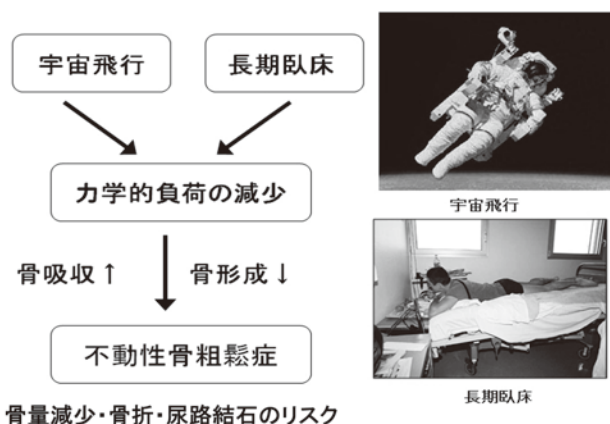


図1 不動性骨粗鬆症の病態

(JAXA, NASA 写真提供，著者作成)

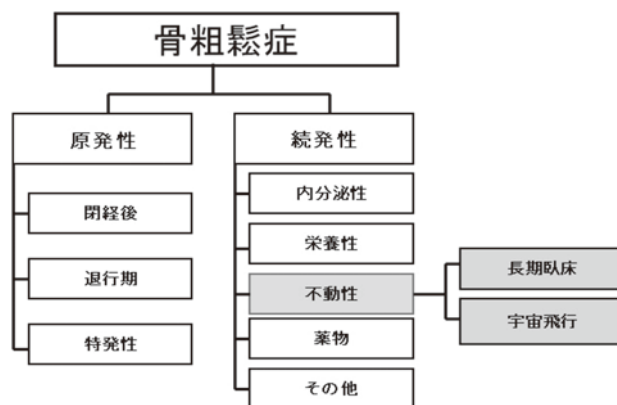


図2 不動性骨粗鬆症の分類

(著者作成)

力環境では，骨に蓄積されたカルシウムが放出され，血清イオン化Ca濃度は正常域内でやや高まる傾向になり，副甲状腺ホルモン（PTH）は低下する。PTH減少は腸管からのカルシウム吸収を抑制し，ビタミンDの代謝も低下するため骨量減少が進む。

飛行前は，カルシウム摂取量とほぼ等しい量を尿中あるいは便中に排出し，カルシウム出納はバランスが取れている。宇宙飛行では，腸管からのカルシウム吸収低下と，便・尿中へのカルシウム排泄増加のため，カルシウムバランスは-250mg/日となり尿路結石のリスクが高まる。

表 閉経後・老人性・不動性骨粗鬆症の比較

	閉経後骨粗鬆症	老人性骨粗鬆症	不動性骨粗鬆症 (長期臥床と宇宙飛行)
原因	エストロゲン減少	加齢変化	非荷重
好発年齢	閉経期以後 (50~70歳)	老年期 (65歳以後)	宇宙飛行時 (30~60歳)
骨代謝	骨吸収亢進 高回転型	骨吸収増加 低/高回転型	骨吸収亢進 骨形成低下
骨量減少率	2~3%/年 (月経停止3年以内)	1~2%/年	1~2%/月 (12~24%/年)

宇宙飛行の骨量減少率は、大腿骨近位部で1~2%/月(12~24%/年)と骨粗鬆症の約10倍に相当する。(著者作成)

II. 宇宙飛行の骨量減少対策

1. 栄養・飲水

飛行前の宇宙飛行士の年次医学検査では25(OH)Dを測定し、基準値(30 ng/mL)に満たない場合には、25(OH)Dを投与する。国際宇宙ステーション(ISS)長期滞在宇宙飛行士には、毎日1,200mgのカルシウムと10 μ gのビタミンDを含む約2,400 kcal/日のバランスの良い栄養素を含む宇宙食と、ビタミンDサプリメント(Cholecalciferol, 800 IU)を提供する。

飲水量低下(宇宙酔いによる嘔吐予防のため、打上前の飲食を控える飛行士も多い)や尿量低下に、尿中カルシウム排泄増加が重なると尿路結石のリスクが高まる。宇宙飛行士には、水分摂取(飲水量や尿量の目標は2,000 mL/日以上)を促す。

2. 運動

ISS滞在中の宇宙飛行士は、自転車エルゴメータ、トレッドミル、および改良型抵抗運動機器を利用し、有酸素運動と抵抗運動からなる体力トレーニングを毎日2時間週6日間実施する¹⁾。トレッドミルによるランニングの際には、ハーネスとバンジーコードを用いて、身体へ荷重を加えながら走る。改良型抵抗運動機器を用いてSquats, Heel Raise, Dead Liftなどの運動を行い、骨へ

の荷重負荷と筋萎縮予防を行う。

3. 薬剤

骨は骨細胞、破骨細胞、骨芽細胞と、コラーゲン線維とピロリン酸から構成される骨基質からなる。ピロリン酸の化学構造を変えたビスフォスフォネートは、骨基質に取り込まれ破骨細胞をアポトーシスに導く。骨吸収抑制剤ビスフォスフォネートは、骨粗鬆症治療薬として臨床現場で活用されており、宇宙飛行の骨量減少予防対策への活用を提案し、宇宙実験として採択された。

予防的ビスフォスフォネート投与により宇宙飛行士の骨量減少・尿路結石のリスク軽減効果を確認めるJAXAとNASAの共同研究[JAXA側代表研究者(PI)は徳島大学 松本俊夫名誉教授、NASA側PIはDr.Sibonga]を実施した。薬剤投与群の被験者は、AREDを用いた抵抗運動とビタミンDサプリメント(800 IU/d)に加えて、アレンドロネート(70 mg)を飛行前と飛行中に予防的に毎週服用した。その結果、宇宙飛行の骨量減少は、ARED運動とビスフォスフォネートを併用すると骨量減少がほとんど予防できることが確認された²⁾。宇宙飛行中は骨吸収マーカーの尿中NTXと尿中Ca排泄に加えて尿酸や尿酸がともに亢進するが、ビスフォスフォネート投与によりそれらは抑制され、尿路結石リスクの予防効果もあることも確かめられた³⁾。

宇宙飛行の骨量減少・尿路結石は、有人宇宙飛行の最重要課題とされていたが、適切な栄養摂取、骨への荷重負荷運動、および最適な薬剤を予防的に投与すれば、リスクを軽減できることが確かめられた。

文 献

- 1) 大島 博, 他: 有人宇宙飛行とリハビリテーション, 先端医療シリーズ40 リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学(上月正博, 他 編), pp.18-21, 先端医療技術研究所, 東京, 2010.
- 2) Sibonga, et al: Resistive exercise in astronauts on prolonged spaceflights provides partial protection against spaceflight-induced bone loss. Bone **128**: 112037, 2019.
- 3) Okada, et al: Bisphosphonate use may reduce the risk of urolithiasis in astronauts on long-term spaceflights. JBMR Plus, 2021. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10550>

多様性の尊重とキャリア形成について考える

伊東 昌子

長崎大学理事（学生担当・国際担当）

key words : アンコンシャス・バイアス（無意識の偏見）、ワーク・ライフ・バランス、ポジティブ・アクション、アイゼンハワー・ボックス、ダイバーシティ推進

はじめに

学術の世界においても生産性向上に男女共同参画の意味が大きいという報告は散見される^{1,2)}。あらゆる人材が活躍できる「ダイバーシティ」社会には、仕事とプライベートの両立（ワークライフバランス）と、能力を十分に発揮できる環境の提供（ポジティブ・アクション）とが、車の両輪として実現されることが重要である。また、ダイバーシティ実現の根底にある「アンコンシャス・バイアス（無意識の偏見）」の解消は、関係の質を向上させるためにも、生産性を向上させるためにも、重要な課題として最近注目されている。

研究者にとって自己実現のための、もう一つの支柱は「働き方直し」である。長時間勤務をやめることや、柔軟な勤務体制などは働き方を変える「手段」であって目的ではない。働き方改革の目的は、ピーター・ドラッカーの言葉を借りると、「仕事を通じて価値を生み出した」という強い自己を育てることである。本稿では、アカデミックキャリア形成に必要な、両立支援、ポジティブ・アクション、アンコンシャス・バイアスをキーワードとして、研究者として教育者・管理者として、よりよい働き方を考えていきたい。

I. 両立支援とポジティブアクションの両輪

働きやすい環境の基本となる「ワークライフバランス」、その人の能力を評価し、その能力に相応しい仕事ができる環境を提供する「ポジティブ・アクション」、この両輪を同時に推し進めることが重要である（図1）。ワークライフバランス支援が整った働きやすい環境でも、女性の能力が正當に評価されていなければ、マミートラックに代表されるように、モチベーションは上がらない。逆に、女性の能力を伸ばそうとしても、両立支援がなされていなければ、スーパーウーマンしか生き残れない。両立支援とポジティブ・アクションは同時に進めていくべきものである。

II. アンコンシャスバイアスの解消

両立支援とポジティブアクションの両輪をうまく機能させていく上で障害となるのは、性別に基づく固定観念やアンコンシャスバイアスである。無意識の関連づけや思い込みは、相手にネガティブな影響を与えることがあ

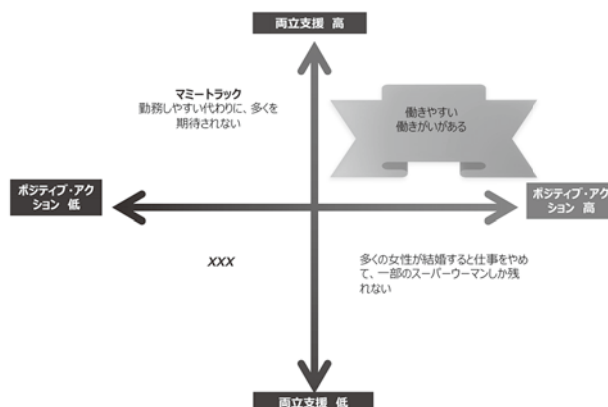


図1 両立支援とポジティブ・アクションは車の両輪

る。悪気がなくても、例えば（男性の部下には中長期的な仕事を与えるのに）女性の部下に対しては短期的な仕事しか与えない、年下の相手の発言に対して「どうせ…」と考えがちになる、など。何気ない日々の行動や言動が積み重なっていくと、職場の人間関係を悪化させることに繋がる。

家父長的固定観念・性別役割分担・統計的差別などは、差別をしてしまう側のバイアスであり、一方で、内在的な偏見や自信のなさ（インポスター症候群）等により差別を受けやすくしてしまう状況があり、これらはダイバーシティ推進の障壁となりうる。まずは、誰もが自分の中にあるアンコンシャスバイアスに気づき・意識することが重要である。具体的な解消法については、紙面の関係上割愛する。

III. 長崎大学におけるダイバーシティ研究環境実現の取組

学長自らがダイバーシティの重要性を発信することは、大学内において、ダイバーシティの正しい理解と多様性を尊重する意識の醸成に不可欠である。

取組の一例であるが、女性研究者の採用・育成・登用においては、大学のみならず各部局においても、将来設計を見据えた女性教員の採用と登用に向けた行動計画および数値目標を明示すること、さらには、女性教員比率向上に向けて、人事選考の透明化を図るため、教員選考に関するガイドを作成して、公募内容・公募者・審査結果の報告を全部局で実施することとしてきた。

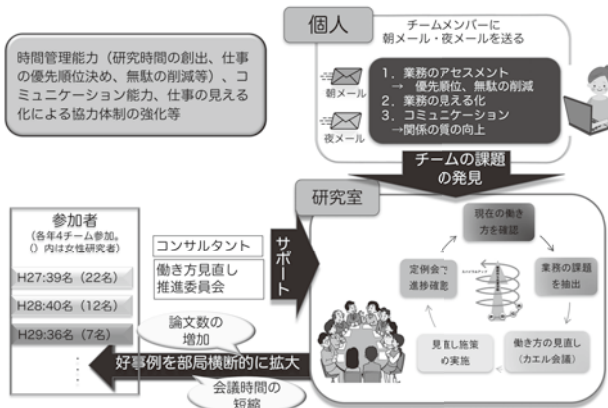


図2 研究時間創出のための働き方見直しプログラム

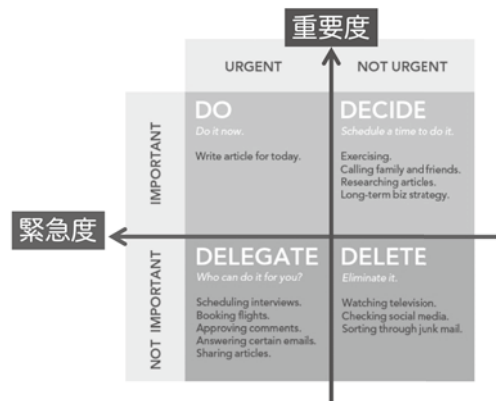


図3 アイゼンハワー・ボックス

(文献3より)

IV. 大学教職員のためのワークスタイルイノベーション

研究時間創出のための働き方見直しプログラム（図2）は、研究における時間管理能力、コミュニケーション能力、仕事の効率アップを目指しており、女性研究者を含む約10名1チームの業務ユニットで実施する。例えば「朝メール」というコミュニケーションツールは、チームメンバーが、それぞれ自分の1日の業務の時間の見積もりを行い、スケジュールを時間割に落とし込み、その内容をチームメンバーにメール（朝メール）して共有する。メールを書いている本人は優先順位を考えてスケジュールを決め、終業時には一日の業務内容を再びメール（夜メール）作成において、自身の業務に関する振り返りができる。そのことで時間管理能力が上がり、情報の共有化、業務の見える化、コミュニケーション能力の向上につながり、さらに自分の働き方の課題も見えてくる。この作業と並行して、チームメンバーみんなは週1回30分程度の（働き方を変える）カエル会議において、現状分析から、課題の解決策をみんなで考え、改善そして効果の確認というPDCAサイクルを回しながら働き方の改善を進める。その結果として、互いのコミュニケーションが取りやすくなり、初動と決定が早くなった、カエル会議や朝メールを通じ、メンバーの人となりや仕事の様子が分かるようになった、スピード重視でトライアンドエラーを行った、マネジメントで改善する面白さを体感できた、朝メールのおかげで、若手メンバーも論文を書くことができた、などの感想が寄せられ、さらには、論文の数が増えた、会議の時間が半分になったという成果も出ている。成果やノウハウは学内で横断的に拡大させるよう取組を進めている。

組織における基本的な業務の見直し方として有効であるのは、アイゼンハワー・ボックス³⁾（図3）である。米国大統領であったアイゼンハワーは、「重要なことはめったに緊急ではなく、緊急なことはめったに重要ではない」という考え方で、業務を重要度と緊急度によって4象限に分けて、重要度も緊急度も低い業務は辞める、重要度も緊急度も高い業務は、すぐやる、あるいは任せられる人を探す、重要度は低いが緊急度が高い業務は、誰かに任せるとした。重要度は高いが緊急度が低い業務、例えば長期的な計画を立てる、後輩の指導をする、自己研鑽などは、大変重要な業務であるにもかかわらず、日常の喧噪の中に忘れられがちになりやすい。それについては、いつするかを決めることが重要だと言っている。私たちの業務もこの4象限で整理して、どれから取り組むかをチームで決めて行うことを大切にしてきた。業務の整理を行うために無駄を取り除くことは有効な方法であるが、無駄と思っていることの中に重要なことを見落としていないかという危機感は常に頭に置いておくことが重要である。

おわりに

ダイバーシティ研究環境実現のための、両立支援、ポジティブ・アクション、アンコンシャス・バイアスについて、次にアカデミックキャリア形成に向けた働き方見直しについて述べた。

文献

- 1) https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/126715/ELS_Germany_Gender_Research-SinglePages.pdf
- 2) Campbell LG, et al : Gender-heterogeneous working groups produce higher quality science. PLoS One 8 : e79147, 2013.
- 3) <https://jamesclear.com/eisenhower-box>

スポーツと医学，健康スポーツ

—健康スポーツと競技スポーツは，基本的に何が違う？—

長崎 文彦

医療法人社団ながさき長崎内科クリニック

key words：健康スポーツ，競技スポーツ，LSD (long slow distance)，CPX (Cardio Pulmonary Ex. Test)，50%の理論

I. ロコモ対策と生活習慣病予防のための運動

健康スポーツの目的は，①ロコモティブ症候群（ロコモ）対策と②生活習慣病の予防である。ロコモとは，運動器症候群（骨・関節・筋肉・脊椎など）の運動器の機能障害である。これらにより歩行機能やバランス機能が悪化し運動ができなくなる（図1a）。まずは①ロコモ予防が重要となる。予防のポイントは良い姿勢が保てるよう，バランス良く体幹部を中心に筋肉強化・持久力アップが重要になる（図1b）。また肥満による過体重は不利な要素となる。次に②生活習慣病予防に適した運動についてである。生活習慣病とは高血圧・糖尿病・高脂血症・メタボ（肥満）など，生活習慣が悪化して体の代謝や調節機構などがスムーズに機能なくなり病的になっている状態である。これらに適した運動は基本的に変わらない。食事療法とともに，適した運動を取り入れて体内の代謝や調節機構がスムーズになるようにすることである。この際に配慮すべき重要なポイントは，運動による酸化ストレスができるだけ最小限になるよう配慮することである。エネルギー消費量を多くさせることばかりに目を奪われないよう配慮しなくてはならない。生活習慣予防に現在広く推奨されている運動は，レジスタンス（筋トレで息が切れる強い運動：100%）と有酸素運動（息が切れるか切れないか程度の運動：75%程度の運動強度）の二種類である。有酸素運動がより効果的であるが，われわれの長年の運動機能評価の結果から三番目の方法としてlong slow distance（LSD）という運動方法がより安全で効果的であると考えられる。LSDは有酸素運動であるが，従来の有酸素運動の概念と違って，息が切れない50%程度の運動強度でゆっくり長めに続ける運動方法である。現在まで健康運動のための運動方法として臨床的に提唱されていないが，われわれが長年スポーツ選手から一般人の運動能力テストを経験してきて，基礎体力づくりに有効で健康づくりに取り入れやすい方法である。

II. 生活習慣病予防のための運動能力評価

運動能力評価には，アネロビックやエアロビックまで多くの手法があるが，これらの内でCardio Pulmonary Ex. Test（CPX）が有酸素運動能力を中心に運動能を全

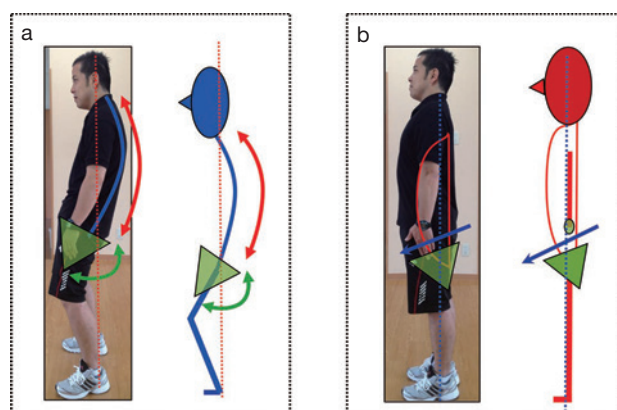


図1 両立支援とポジティブ・アクションは車の両輪

a. ロコモなどの運動器障害悪い姿勢

b. 正しい姿勢が保てるように体幹部の大きな筋群を育てる

体的に的確に評価し，健康に適した運動かどうかを判断する最適な方法であった。これを基にして生活習慣病予防の運動方法（レジスタンス，有酸素運動，LSD）を評価し考えてみた。

欧州やJリーグのサッカー選手，駅伝の選手，一般アスリート，また生活習慣病予防のために運動している一般人に対して30年に及ぶ多数のCPXを行った結果，われわれが分かったことを以下に述べる。

図2は，a. 運動習慣のない人，b. 息の切れるレジスタンス的な運動やAT付近での運動をしている人，c. LSDを持続的に行っている人，の代表的なCPXの結果である。□が酸素摂取量，■が炭酸ガス排泄量である。a. 運動習慣がない人はゆっくり運動していても呼吸商（炭酸ガス排泄量と酸素摂取量の比）は1か1以上で体動中は常に糖代謝依存で脂肪が使えない状態である。つまり平常の体動時に常に酸化ストレスにさらされている可能性があると考えられる。b. 息の切れる強度の運動（AT付近やレジスタンス的な強い運動）を続けている人では，ゆっくり息の切れない運動時でも呼吸商が1付近にあり，脂肪が効果的に使えない状態である（糖代謝への依存が高い）。c. LSDを続けている人では，AT以下の息の切れない範囲の運動では□と■が離れており呼吸商が1以下で，酸素摂取量も高くしかも活性酸素障害の可能性が低く，酸化ストレスにさらされにくい状態と考えられる。これらの結果から，主なる健康運動として

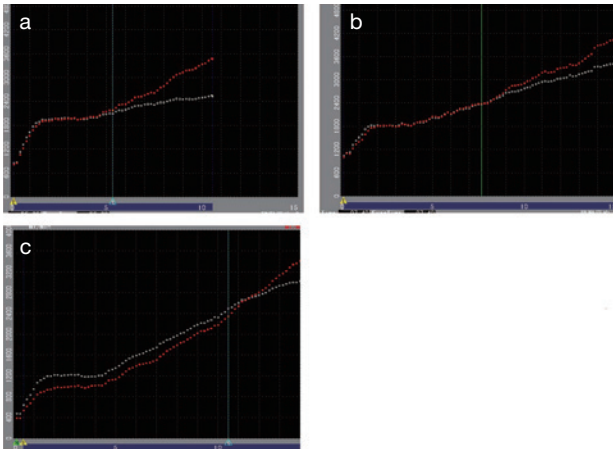


図 2 代表的な CPX の結果

- a. 運動習慣のない人 必要な時しか動かない
- b. AT 付近の運動や息が切れる運動
- c. LSD を続けている

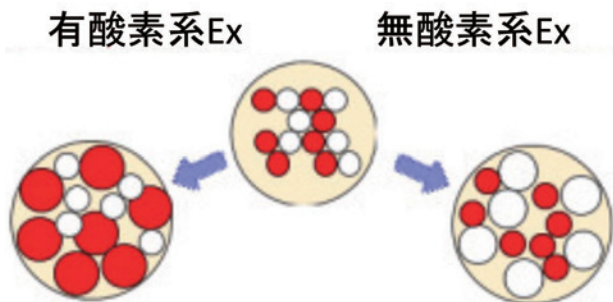


図 3 運動強度により発達する筋繊維の違い

LSD は最も推奨できる運動と考えられる。

III. 赤筋と白筋

筋肉は、赤筋（持久系）●と白筋（速筋系）○に 2 大別される（図 3）。CPX の結果から、LSD により健康に向けた赤筋が効果的に発達することが分かる。LSD 的な運動を行うと、赤筋が主に育ち持久力が増して活性酸素障害（酸化ストレス）を予防でき、日常生活がより活動的で快適となる。

息の切れる強い運動を続けている人では主に白筋（速筋系）が育ち赤筋（持久系）は育たない（図 3）。このため活性酸素障害（酸化ストレス）が生じやすい身体となる。心筋を例にとっても考えると理解しやすくなる。健康な平常の心筋では脂肪酸代謝であり（LSD 的な運動に相当する）、心筋虚血時（息の切れる強い運動時に相当する）では、糖代謝依存となる。

強い運動を過度に続けすぎた状態を考えてみる。白筋系ばかりに刺激が入り赤筋系は刺激されないため（全か無かの法則）、白筋ばかりが発達し、赤筋は未発達で取り残された状態となる（図 3）活性酸素障害が起こりやすく、糖依存、交感神経緊張、RAS 系が活性化しやす

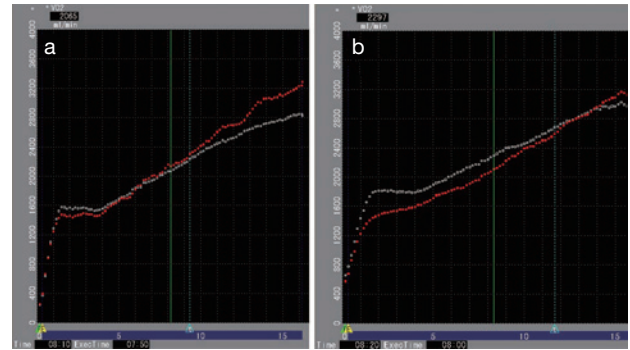


図 4 オーバートレーニング症候群

- a. オーバートレーニング状態 b. 回復した状態

く身体の障害が起こりやすい状態に陥る。スポーツ選手でいうとオーバートレーニング症候群の状態である（図 4）。

また、健康スポーツと競技スポーツの違いについて考えてみる。CPX の結果からは、両者ともに赤筋（持久系）が重要といえる。白筋（速筋系）に関しては、競技スポーツではこの強い筋肉で勝負するので最重要で必須となるが、赤筋のサポートがないとオーバートレーニング症候群など障害が発症しやすくなってしまいます。健康スポーツの場合は、日常生活のそのほとんどが息の切れない範囲の体動であり、速筋系にたよることは少ないため、息の切れない範囲の運動（LSD 主体）が重要であり、速筋系の運動（AT 付近での運動やレジスタンス系の強めの運動）は少なくてもよいと考えられる。

IV. LSD 主体の運動の推奨

一般に行われている健康運動指導は、エネルギー消費に主体が置かれており、どちらかというと短時間での強めの運動に偏りがちだと筆者は考えている。われわれは、時間が少し多めにかかっても酸化ストレスの少ない LSD 主体の運動を推奨し実践してきている。健康運動のための運動は長続きしなければ意味がない。息が切れない範囲で楽しく続けたいものである。

武田信玄公訓言（五分を以て上となす）や、仏陀の教えの中道は、50%の程度を重要視しており、LSD もこれらの考え方に相通ずるものがある。私はこれを 50%の理論と名付けたいと思う。

スポーツ関係経歴

現在、清水エスパルスチーム Dr（フィジカル担当）、ロアッソ熊本フィジカルアドバイザー

その他、日本サッカー協会日本代表岡田ジャパンフィジカルアドバイザー、バンフォーレ甲府、京都サンガ、FC 岐阜などフィジカルアドバイザーを歴任、元日本トライアスロン協会医事委員

女性アスリートと骨

—女性医学の視点から—

倉林 工

新潟市民病院産婦人科・患者総合支援センター（スワンプラザ）

key words : アスリートの三主徴 (female athlete triad), 利用可能エネルギー (energy availability), 骨粗鬆症, エストロゲン, 女性医学

はじめに

「女性医学」とは、産婦人科の専門領域のひとつで、QOLの維持・向上のために、女性に特有な心身にまつわる疾患を主として予防医学の観点から取り扱うことを目的とする。骨粗鬆症もその重要領域の1つで、そのハイリスク女性を若年時からスクリーニングして早期から予防対策をとることが、女性医学の重要な役割である。

I. アスリートの三主徴

女性のライフコースを骨代謝からみると、初経以降のエストロゲンの増加とともに骨密度が増加し20歳頃には最大骨量に達する。この時期の運動習慣は骨に対して力学的ストレスが加わり、骨の強度や骨密度は高くなる。しかし、痩せを要求される陸上長距離、新体操、体操などのアスリートでは、疲労骨折を起こす可能性がある。その背景として、女性アスリートの三主徴 (FAT) である、①利用可能エネルギー (EA) の不足、②視床下部性無月経、③低骨量 (骨粗鬆症) がある (図1)¹⁾。この中でも EA (=エネルギー摂取量-運動によるエネルギー消費量) 不足が最も重要であり、EA が 30kcal/除脂肪量 1kg1日あたり (kcal/kg LBM・d) 未満となると、黄体形成ホルモン (LH) の pulsatility が低下し排卵障害も起こり、低エストロゲンによる無月経が持続し、骨代謝にも大きな影響を与える。さらにスポーツにおける相対的エネルギー不足 (RED-S) の健康への影響も考慮すべきである。すなわち低エストロゲン状態が選手時代の骨に対するリスクばかりでなく、その女性の将来の健康へも影響を及ぼすことを念頭において診療あるいはヘルスケア教育にあたる必要がある。

II. アスリートの骨粗鬆症の病態と診断

過度のトレーニングが骨密度低下に及ぼすホルモン関連因子は図2のように考えられる²⁾。すなわち、①GnRH分泌低下からゴナドトロピンが低下して低エストロゲンとなり無月経を引き起こす、②強力な骨形成因子の Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) が低栄養状態のため低下する、③ストレスにより CRH が増加し、GnRH 分泌抑制とともにコルチゾールを増加させ骨密度の低下に関与する、④体脂肪の減少でレプチンが低下し GnRH 分

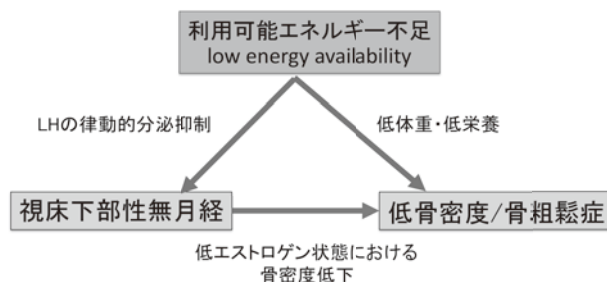


図1 女性アスリートの三主徴

(文献1より作成)

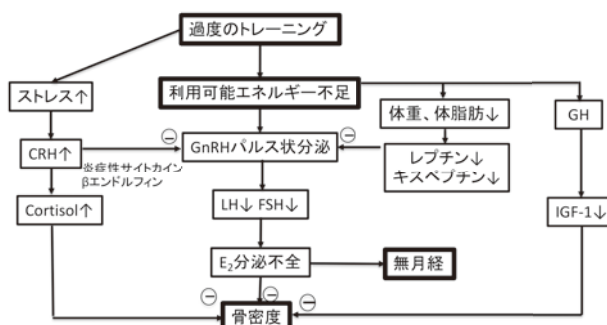


図2 過度のトレーニングが骨密度に低下に及ぼす因子

(文献2より引用改変)

泌抑制となる。EA不足女性の骨代謝マーカーの検討では、骨吸収の亢進と骨形成の低下が認められる。

アメリカスポーツ医学会によるアスリートの低骨量/骨粗鬆症の診断基準を図3に示す³⁾。また、最近の月経順調なトライアスロン選手とコントロール女性のDXAとHR-pQCTの皮質骨の指標の比較では、トライアスロン選手の方が骨量も多く構造的にも強いが、トライアスロン選手をエネルギー摂取別に低EA群と正常EA群で比較すると前者で構造的にも脆弱であることが骨形態からも示された (表)⁴⁾。

III. アスリートの骨粗鬆症・骨量減少の管理

アスリートの無月経と低骨量に対する治療は、まずEAを増加させることが基本であり、そのためには栄養調査と栄養指導が有用である。アメリカスポーツ医学会の指針では³⁾、低EAの際の食事管理に関して、まずトレーニング量に見合ったエネルギー量を摂取することが

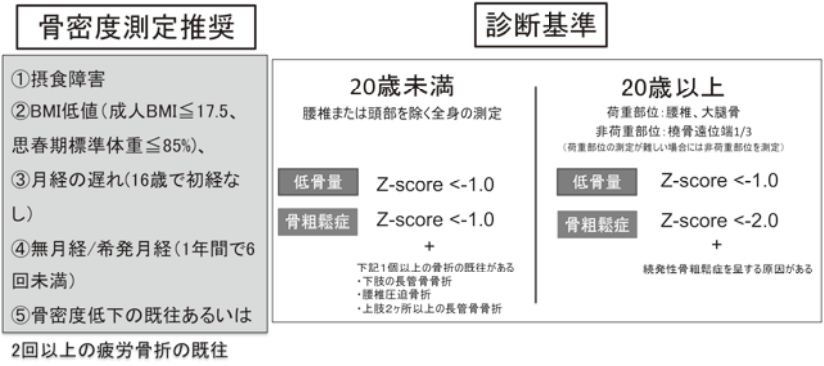


図 3 アスリートの低骨量 / 骨粗鬆症の診断基準
—アメリカスポーツ医学会の指針—
(文献 3 より引用改変)

	Low EA (n = 12)	Adequate EA (n = 11)	p value
Anthropometry			
Age (years)	37.2 (24.7 / 52.4)	37.3 (28.6 / 45.7)	0.323
BMI (kg/m ²)	22.7 (18.6 / 25.5)	20.8 (18.9 / 28.8)	0.056
DXA			
FMI (kg/m ²)	6.5 (3 / 11)	3.0 (2 / 11)	0.016
LMI (kg/m ²)	15.0 (13.0 / 18.0)	15.5 (14.0 / 17.0)	0.397
ALMI (kg/m ²)	7.0 (6.0 / 8.0)	7.0 (6.0 / 8.0)	0.914
Lean/Fat mass (ratio)	2.91 (1.58 / 6.30)	4.18 (1.22 / 6.87)	0.210
Lowest Z-score	-0.9 (-1.8 / -0.1)	-0.9 (-1.3 / 0.0)	0.091
HR-pQCT			
D100-R (mg HA/cm ³)	292.8 (243.6 / 341.3)	343.7 (274.8 / 404.6)	0.025
Dcomp-T (mg HA/cm ³)	922.9 (872.7 / 962.1)	950.4 (919.5 / 993.8)	0.048
Ct.Th-R (μ m)	0.66 (0.48 / 0.85)	0.86 (0.62 / 1.01)	0.025
Ct.Ar-R (mm ²)	46.4 (32.2 / 59.2)	54.4 (40.5 / 62.4)	0.038

Only significant differences between groups concerning HR-pQCT parameters are shown.
Abb: BMI, body mass index; FMI, fat mass index; LMI, lean mass index; ALMI, appendicular lean mass index; R, radius; T, Tibia; D100, average vBMD; Ct.Th, cortical thickness; Ct.Ar, Cortical area; Dcomp, cortical vBMD; Data are expressed as median (minimum – maximum).

表 月経順調女性なトライアスロン選手のエネルギー
摂取別 DXA と HR-pQCT の指標の比較
(文献 4 より引用)

重要であり、①最近減少した体重を元に戻す、②正常月経が保てる体重に戻す、③成人 BMI ≥ 18.5 、思春期標準体重 $\geq 90\%$ 、④エネルギー摂取量 2,000 kcal/日 + α (トレーニングのエネルギー消費量)、⑤EA ≥ 45 kcal/kg LBM $\cdot$ d が示されている。また公認スポーツ栄養士への相談も勧められている。

EA 不足の改善を 1 年間行っても効果が認められない場合には経皮 E₂ 製剤によるホルモン補充療法 (HRT) を行う。アスリートでの HRT 開始基準は、3 カ月以上の無月経持続かつ低骨密度または血中 E₂ が 30 pg/mL 以下という報告もある。ただし体重減少性無月経で標準体重 70% 以下の場合には原則として消退出血を起こさない。若い痩せ女性に起こり得る摂食障害に対する対応も重要である。希発月経アスリートに対する HRT による骨密度の変化率は、IGF-1 低下作用のある内服製剤よりも経皮製剤のほうが有効である⁵⁾。アスリートにとって、月経周期に伴う心身の変調も大きな問題であり、低用量ピルによる調節も有用である。

その他の薬物療法として、ビスフォスフォネート、デノスマブ、テリパラチド、ロモソズマブは、現時点では若年女性に対する効果と安全性から第一選択薬には推奨されず、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) はドーピング禁止物質である。

まとめ

①女性アスリートの三主徴からみたさらなる病態解明が

必要である。

②アスリートのうち特に痩せや無月経女性の骨量測定が必須である。

③治療には、まず利用可能エネルギーの増加が重要であり、薬物療法として HRT がある。HRT の開始時期・方法や、その他の薬物療法に関しては今後のさらなる検討が必要である。

④低 EA がもたらす骨量低下および低エストロゲン状態が、競技中のリスクばかりでなく、その女性の将来の健康へも影響を及ぼすことを念頭において診療やヘルスケア教育にあたる必要がある。

文 献

1) Nattiv A, et al : American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. Med Sci Sports Exerc **39** : 1867–1782, 2007.
2) Maimoun L, et al : Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition **99** : 4037–4050, 2014.
3) De Souza MJ, et al : 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad. Br J Sports Med **48** : 289, 2014.
4) Gama EMF, et al : Low Energy Availability Interferes With Exercise-Associated Bone Effects in Female Long-Distance Triathletes as Detected by HR-pQCT. J Clin Densitometry : S1094–6950 (21) 00014–7, 2021. [Online ahead of print]
5) Ackerman KE et al : Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial. Br J Sports Med **53** : 229–236, 2019.

運動は本当に骨の味方か？

小池 達也^{*1,2}

^{*1} 白浜医療福祉財団骨リウマチ疾患探索研究所 (SINBAD)

^{*2} 大阪市立大学大学院医学研究科高齢者運動器変性疾患制御講座 (CSDD)

key words : 骨, 転倒, 骨折, 運動

はじめに

運動と骨代謝は深い関わりを有するが、その関わり方を研究する際の方法論としてはいくつかの違いがある。エンドポイントとして、骨折や骨塩量など骨代謝に直接関連する項目を設定するか、生活の質 (QOL) などの複合的指標をターゲットにするかで大きく分かれる。さらに、介入か観察か、他の治療との併用効果を調べるなどのオプションが存在する。最も大きく異なるのは「運動」の評価方法で、この点が最も難しく研究ごとの違いも際立っている。最近の研究ではアメリカ成人において、有酸素と筋力強化運動を同時にガイドラインレベルで行えば、全死亡率を40%低下させ得ることが示された。また、単純に歩行数が多いほど死亡率が低いことも知られている。両研究ともに評価対象は死亡というハードエンドポイントであり、運動は健康に良さそうである。しかし、これらの研究では長く継続されてきた生活習慣の結果をみているに過ぎない。これから実施する運動介入により、死亡率が減ること、また骨分野でいえば骨折が抑制されるということとは別問題である。

I. 転倒予防

カナダの長期ケア施設でビデオを用いた3年間にわたる転倒発生調査が行われた。平均年齢78歳の住民130人に227回の転倒が生じたが、転倒のきっかけで有意に多かった理由は「体重移動の失敗」、つまりバランスを崩すということであった¹⁾。ならば、高齢者を対象にした運動介入は効果があるはずである。実際に、しっかりとランダム化試験で運動介入が転倒回数を有意に減少させたとする報告は複数存在する。しかし、身体能力が非常に低下している高齢者に運動強化を行った場合に、期待される結果が得られるとは限らない。以前より動けるようになると、転倒のチャンスも増大し、骨強度の改善が伴っていなければ骨折のチャンスも増えてしまう。転倒を抑制できたとする運動介入試験であっても、骨折の抑制は証明されていない。

アメリカで実施されたLifestyle intervention and independence for elders (LIFE) という有名な研究がある。1,635名の70~89歳の高齢者をランダムに2群に分け、一方は筋力強化やバランス訓練を行い、他方にも集合形式でストレッチ運動を行わせ、健康教育を実施す

る。エントリー条件は補助具無しで15分以内に400m歩行が出来、かつshort physical performance battery (SPPB) という身体能力評価法 (12点満点) で9点以下というものであった。つまり、少し足腰の弱い高齢者を集めて運動介入の効果をみたわけである。42カ月にわたる観察で、エントリー条件の一つである15分以内の400m歩行ができなくなった対象者は運動群のほうが有意に少ないことが判明した (ハザード比0.82, 95%CI 0.69~0.98)。しかし、骨折や外傷による入院は両群間で有意な差を認めなかった (ハザード比0.90, 95%CI 0.66~1.23)。

II. 骨折予防

脆弱性骨折のほとんどは転倒に伴って生じる。しかし、転倒したからといって常に骨折が生じる訳ではない。したがって、転倒を予防することによる骨折予防は非常に効率が悪い。転倒ゼロを達成できるような介入方法は存在せず、たった1回の転倒で骨折が生じることも多いからである。しかも、運動介入は継続率が悪いことがよく知られている。コントロール群が存在しない「転倒予防教室」の評価で、転倒が減少し、骨折も少なかったとする報告があるが、脱落率が非常に高く、もともと運動好きで転倒骨折リスクの低い参加者が残っただけと考えることもできる。筆者は運動による骨折予防の否定論者である。

では、骨折はいかにして予防するか。骨折は骨に衝撃力が加わり、衝撃力が骨強度を超えた際に生じる。予防するには骨強度を上げるか、衝撃力を下げればよい。骨強度を上げる方法としても運動がしばしば注目される。多くの横断研究で、運動歴のある群で骨塩量高値が観察される。これも過去の生活習慣の蓄積を観察しているに過ぎない。運動をすれば食事量も増え、栄養面でも長期にわたり、骨への好影響があったかも知れない。目の前の高齢者に運動介入を行って骨塩量が増加すると考えるのはあまりに楽観的であるし、それを証明できた研究もない。ただし、逆に運動量が減った場合には骨塩量は確実に減少する。2020年から始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックで、多くの高齢者が出歩かなくなり、骨粗鬆症治療を行っている患者群の骨塩量が軒並み減少したのを目の当たりにして、運動が骨塩量に与える影響にはどこかに閾値が存在すると確信し

た。これを今後、科学的に証明してみたい。

骨強度を上げるもっと確実な方法は薬物介入である。骨吸収抑制剤、骨形成促進剤あるいはビタミン D など、われわれが処方できる骨粗鬆症治療薬は多く存在する。大規模臨床試験で、有意な骨折抑制効果が証明されている薬剤も多いが、非椎体骨折に関しての骨折抑制率はたかだか 50% 程度である。なぜか？骨強度が上がる前に転倒するからである。骨粗鬆症治療には時間ファクタの考慮が必要である。ビスフォスフォネート (BP) による大腿骨近位部骨折抑制効果を世界で初めて証明した研究においても、転倒骨折リスク因子を有する 80 歳以上の女性 (骨塩量は評価せず) に限定すると、リセドロネート投与 3 年では骨折発生率にコントロール群との有意の差を認めなかった²⁾。BP は骨量増加が緩やかであり、骨折を生じるような転倒が起こる前に骨塩量を骨折閾値以上に増加させることができなかったのが原因と考えられる。では、この研究で、もし運動介入を同時に行っていたら結果は違っただろうか。運動介入により転倒が少し減り、BP の骨量増加作用を待つことができる。運動介入により活動範囲が広がり、BP の効果が出る前に転倒して骨折する。どちらであろうか、非常に興味がある。

骨折予防のもう一つの方法として、衝撃力を減弱するという選択肢がある。床に衝撃吸収能力を持たせることも施設などでは有効であろう。個人に衝撃減弱能力を与える方法として、大腿骨近位部骨折予防のみが目的ではあるが、ヒッププロテクタという装具が存在する。大転子側方に衝撃減弱パッドをあてがう装具であり、われわれの研究では転倒歴を有する痩せ型の高齢者に対しては骨折抑制効果を証明できた³⁾。しかし、アドヒアランスが非常に悪く、材質の画期的進歩がないと普及は難しいと考えている。

■ おわりに (図)

健康な宇宙飛行士が無重力に晒されても、高齢者がさまざまな疾患により寝たきり状態になっても、骨強度は

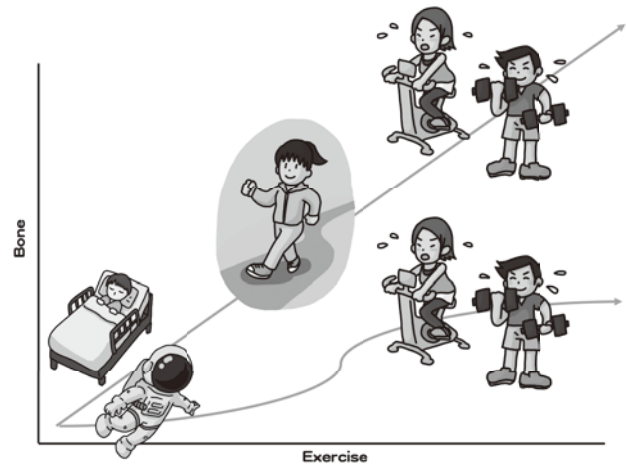


図 運動への幻想

寝たきりや宇宙飛行士は骨塩量が低く骨強度も劣る。通常の日常生活を送っていれば彼らよりは骨塩量が高い。しかし、もっと激しく運動したからといって直線的に骨の健康が増加するわけではない。どこかに、閾値が存在し、それ以下の運動であれば骨にとって非常に不健康な状態であるが、そこを超えると運動の骨への影響は限定的であると考ええる。

低下する。この極端な状態からの類推で、運動は骨の味方であると考えがちである。通常の日常生活を送っていれば、寝たきり患者よりも骨塩量が高い。しかし、そのまま直線的関係が持続する訳ではない。激しい運動により骨関節に障害が生じることはよくあり、不動者に運動負荷を与えることで転倒骨折の機会を増やしてしまうこともある。骨にとっての「適度な運動」を見極めるのは非常に難しい。

文 献

- 1) Robinovitch et al : Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *Lancet* **381** : 47-54, 2013.
- 2) McClung MR et al : Effect of risenedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* **344** : 333-340, 2001
- 3) Koike T et al : External hip protectors are effective for the elderly with higher-than-average risk factors for hip fractures. *Osteoporos Int* **20** : 1613-1620, 2009

荷重による骨への機械的刺激と骨微細構造変化 —運動と骨折予防の観点から—

塚本 学^{*1}・田島貴文^{*1}・山中芳亮^{*1}・藤井紀文^{*2}・沖本信和^{*3,4}・酒井昭典^{*1}

^{*1} 産業医科大学整形外科

^{*2} シムラ病院リハビリテーション科

^{*3} 沖本クリニック

^{*4} シムラ病院整形外科

key words : メカニカルストレス (mechanical stress), 骨粗鬆症 (osteoporosis), サルコペニア (sarcopenia), 転倒 (falls)

はじめに

2007 年からわが国は超高齢社会となり、改正高年齢者雇用安定法により勤労者は 65 歳まで継続して働くことが可能となり、2021 年には 70 歳までの就業確保措置をとることが努力義務として追加された。高齢者も貴重な労働力として求められる時代となり、勤労者における健康寿命の維持・増進は今後の重要なテーマであるといえる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」では、“運動によって骨密度は上昇するか?” という問いに対し、閉経後女性に対する運動介入には、骨密度を上昇させる効果がある (グレード A: 行うよう強く勧められる) と回答している。一方で、“運動は骨折予防に有効か?” という問いに対しては、骨折を抑制するとの報告がある (グレード B: 行うよう勧められる) としているが、結果の普遍性については確立されていないと評価している。骨折予防のための運動指導の主な目的は、筋力やバランス機能を改善させて転倒を予防することであったり、骨密度や骨質を改善させて骨強度を上げることであるため、本稿では、当科や他施設の研究結果を基に運動介入による各要因 (筋力、バランス、骨密度、骨質) への効果を考察する。

I. 運動による転倒予防効果

転倒の予防のためには、筋力やバランス機能の向上が重要である。下肢や体幹の筋力低下は転倒のリスク因子とされており、片脚起立時間や歩行速度は転倒の予測因子といわれている。特に高齢者においては、片脚起立時間が 15 秒未満であると転倒による橈骨遠位端骨折の危険性が高くなり¹⁾、6 カ月間の片脚起立訓練を行うと、片脚起立時間が延長し、転倒回数が減少すると報告されている。

近年、労働の現場では転倒災害が増加しており、若い勤労世代から筋力やバランス機能の低下が始まっている可能性が指摘されていた。われわれは、勤労者 1,849 名を対象として、大腰筋や脊柱起立筋の筋面積変化を 10 年間追跡調査したところ、体幹の筋面積減少は 30 代から始まっていることを明らかにした (図 1)。さらに、脊柱起立筋の筋面積減少の危険因子は、年齢 (60 歳以上)、肥満 [BMI 25 kg/m² 以上、内臓脂肪面積 100 cm² 以上]、運動不足 (仕事以外の運動量が週に 900 kcal 未満) であった²⁾。「サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版」の“運動がサルコペニア発症を予防・抑制できるか?” という問いに対し、運動習慣ならびに豊富な身体活動量

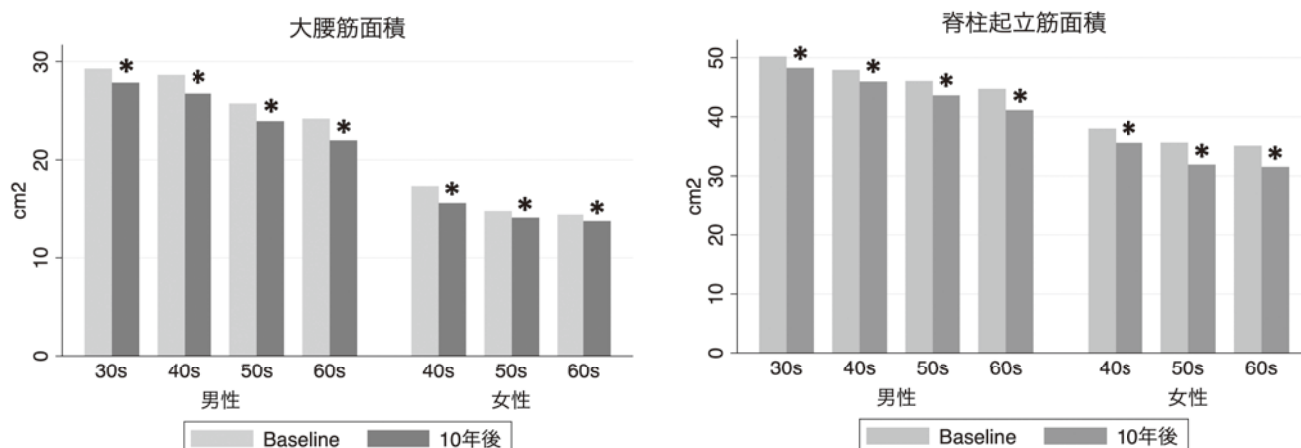


図 1 各世代における大腰筋と脊柱起立筋面積の 10 年間の推移

大腰筋と脊柱起立筋はともに 30 代から減少し始めていた。*: ベースラインに対して有意差あり ($p < 0.05$)

(文献 2 を改訂し著者が作成)

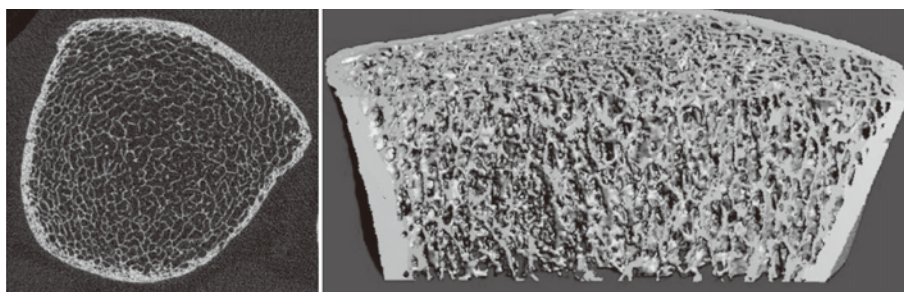


図 2 健康者の脛骨遠位部における骨微細構造

HR-pQCT とは高解像度の末梢骨用の定量的 CT 装置である。約 4 分間の撮影により図のような画像が得られる。
(シムラ病院 沖本信和先生提供)

はサルコペニアの発症を予防する可能性があり、運動ならびに活動的な生活を推奨する、と回答している一方で、明確な運動量は示されておらず、本報告は、体幹筋面積を維持するための必要運動量を示した貴重なエビデンスであるといえる。

II. 運動による骨強度上昇効果

骨強度は、7 割が骨密度、3 割が骨質で説明できるとされている。骨強度を知る上で、骨密度は重要なパラメータであり、閉経後女性に対する運動介入には、骨密度を上昇させる効果があるため、ガイドライン上でも運動を行うよう強く勧められている。一方で、骨質に関しては、骨微細構造や骨代謝回転、微小骨折、石灰化などで構成されるため、運動の効果判定が難しいのかもしれない。当科では、後肢非荷重モデル（尾部懸垂モデル）や自発的運動負荷モデル（クライミングモデル）を用いて、マウス下肢骨の骨微細構造や骨代謝動態の変化を観察してきた。通常の荷重による機械的刺激は下肢骨の骨微細構造の維持に重要な因子であり、クライミングのような運動負荷により下肢骨の海綿骨量はさらに増加することを明らかにしている。

最近では、HR-pQCT によって、ヒトの骨微細構造も容易に観察することができるようになった（図 2）。日常における下肢への機械的刺激に関連する体重や BMI が骨密度と関連することはよく知られているが、骨微細構造との関連を示した報告はなかった。われわれは、閉経後女性 57 名の橈骨と脛骨の骨微細構造を HR-pQCT で解析し、BMI が海綿骨の骨微細構造パラメータと関連していること、橈骨よりも脛骨の方がその関連性が強い傾向にあることを報告した³⁾。他の施設からは、身体活動量が皮質骨と海綿骨の両方における骨微細構造パラメー

タと関連することが示された。その他、成長期における運動は皮質骨における骨膜側の変化に関連し、老齢期における運動は内骨膜側の変化に関連することを示唆する報告もあり、2002 年に当科が報告した運動負荷によるマウスの皮質骨変化と類似していることが実に興味深かった（クライミング 2 週間で骨膜周囲長が大きくなり、続く 2 週間で内骨面の変化が生じることで皮質骨幅が増加する）。HR-pQCT では、介入による骨微細構造変化が生じる局在についても解析できるため、半年間のホッピング運動による骨の応答が脛骨の前外側部に局限していることを示した報告もあった。今後さらに HR-pQCT によるさまざまな研究成果が増えていくことが予想され、運動による骨への影響がより明らかになっていくであろう。

おわりに

運動による骨折予防効果については、骨折を抑制するとの報告がある一方で、結果の普遍性については確立されていない。しかしながら、これまでの研究成果を考慮すれば、運動による転倒予防効果や骨強度上昇効果は明らかである。今後、エビデンスを積み重ねていけばいずれ証明されることであり、骨折予防に向けた運動指導は積極的に取り組むべきである。

文 献

- 1) Sakai A, et al : Shorter unipedal standing time and lower bone mineral density in women with distal radius fractures. *Osteoporos Int* **21** : 733-739, 2010
- 2) Murata Y, et al. Longitudinal study of risk factors for decreased cross-sectional area of psoas major and paraspinal muscle in 1849 individuals. *Sci Rep* **11** : 16986, 2021
- 3) Fujii N, et al : Differences in the effects of BMI on bone microstructure between loaded and unloaded bones assessed by HR-pQCT in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Sarcopenia* **7** : 54-62, 2021

骨生検による骨軟化症の診断

平松里佳子^{*1,2}・乳原 善文^{*1}

^{*1} 虎の門病院腎センター内科

^{*2} ロンドン医療センター

key words : 骨軟化症, 石灰化障害, 骨生検

はじめに

骨軟化症は骨器質の石灰化障害により骨石灰化度の低下を主体とする病態である。その主な病因としてビタミンD欠乏, 低P血症や石灰化障害を惹起する薬剤性などがある。骨軟化症の診断においては, 石灰化障害の定量的証明のため厳密には骨生検を要するのが原則であるが¹⁾, 骨生検は侵襲的な検査であること, また日常臨床で施行できる施設が限られていることなどから, 実際には骨痛などの臨床所見に加え, 低P血症や高ALP血症, ビタミンD低値などの特徴的な検査所見, 骨シンチグラフィにおける多発集積像などの画像検査を組み合わせ, 臨床的に診断される場合が多く, 骨軟化症の骨組織像を日常臨床で経験することは少ない。当院では, 骨軟化症の疑われる症例に対し, 骨生検による診断に積極的に取り組んできた。これまで拒食症や短腸症候群など栄養障害を主因とする低P血症性骨軟化症やB型肝炎治療薬アデホビルによる薬剤性低P血症性骨軟化症, 長期透析患者におけるビタミンD活性化障害および高度の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う症例における石灰化障害など, さまざまな臨床的背景をもつ骨軟化症例を経験してきた。

本シンポジウムではこれらの症例の臨床的背景と骨生検像を紹介した。その中から, 特に印象的な症例として, B型肝炎治療薬アデホビルによる低P血症性骨軟化症において, ビスフォスフォネート (BP) 製剤の内服の有無により, 骨組織像で興味深い差異を呈した2症例と拒食症患者にみられた低栄養性石灰化障害の症例を紹介する。

症例提示

B型肝炎治療薬アデホビルによる薬剤性低P血症はよく知られている。症例は①67歳女性, ②65歳女性であり, アデホビル内服開始後, それぞれ56カ月, 70カ月で骨痛を認めた。両症例ともDXAでT-scoreは-2.5以下であり, 症例②では, 低骨密度のため, 「骨粗鬆症」と診断され, BP製剤が開始されていた (図1)。当院紹

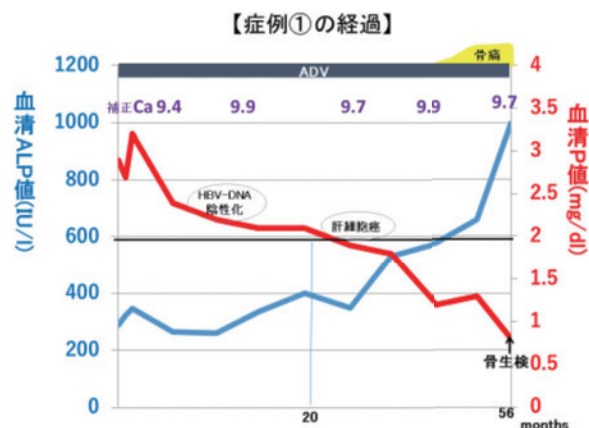


図1 症例①の臨床経過

介時, 骨痛, 著明な低P血症および高ALP血症を認めていた。二重エネルギーX線吸収測定法 (DXA) では低骨密度であり, 骨軟化症を疑い骨生検を施行した (図2a, b)。骨生検では, 両症例とも骨軟化症を認めたが, 症例②では, 症例①に比して, 類骨量の増加が著明 (OV/BV: 18.7% vs 53.8%) であった。さらに, 吸収面の低下 (ES/BS: 44.8 vs 7.27%) を認めた。石灰化障害にBP製剤による骨吸収抑制作用が加わることで, 骨回転が低下し, 石灰化障害がより顕著なものとなった可能性が示唆された²⁾。もう1例は, 拒食症患者の骨生検像でみられた石灰化障害の症例である。34歳女性で, 約10年以上の拒食の経過があり, 当院紹介時BMIは10.9 kg/m², DXAではT-score -4.8と著明な低骨密度を呈した。骨生検では海綿骨において, 骨梁減少, 連結性の消失, 島状化, 脂肪髄化が目立ち, 皮質骨幅は狭小化し, 海綿骨化していた。テトラサイクリン標識は認めず, 石灰化障害を呈していた (図3a)。さらに, 特徴的な所見として, 骨細胞にはempty lacunaeを認めた (図3b)。これらは極度の栄養障害を示唆していると考えられた³⁾。

おわりに

骨生検は侵襲的であり, 施行できる施設は限られるが,

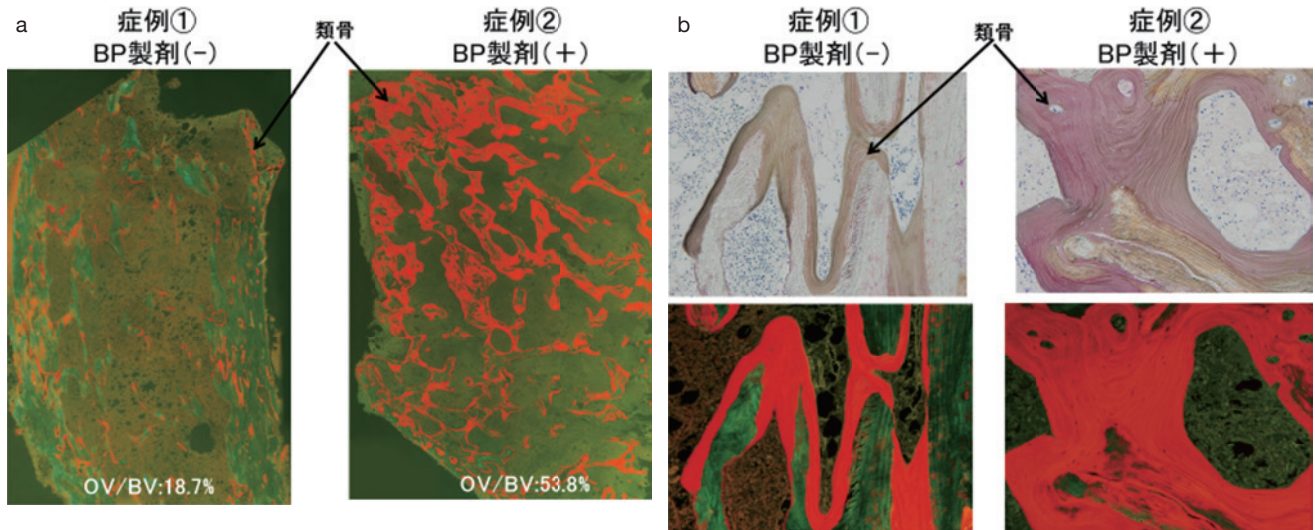


図 2 アデホビルによる骨軟化症 (BP 製剤の有無による組織像の違い)

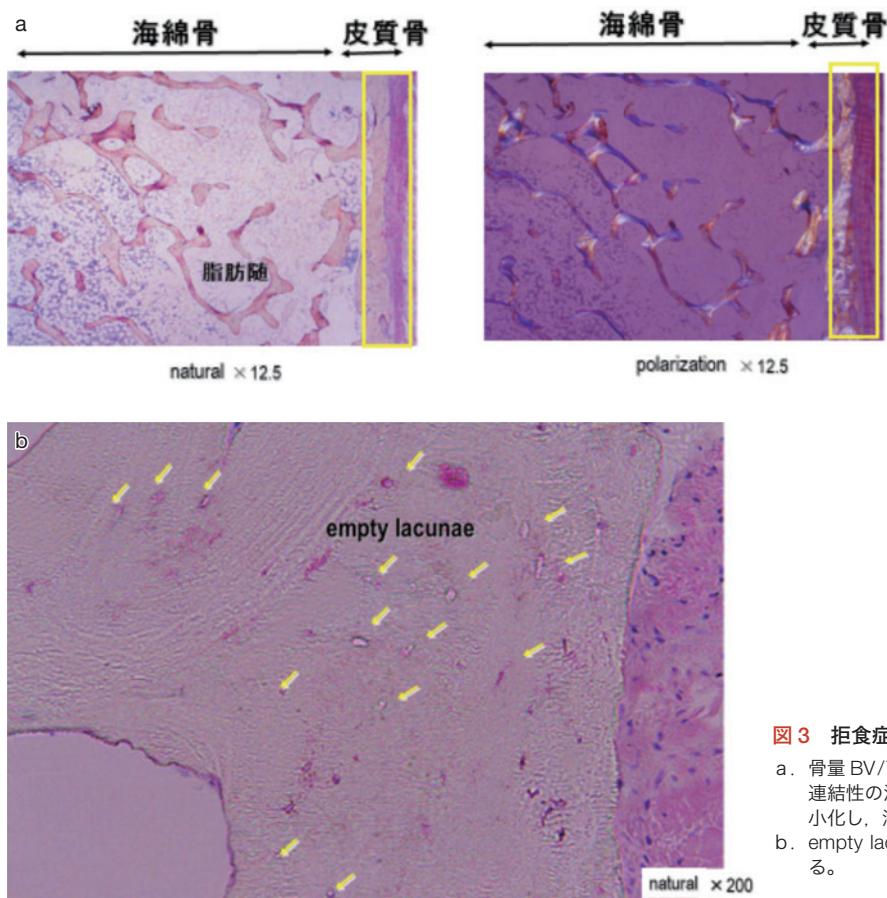


図 3 拒食症患者にみられた骨組織像

- 骨量 BV/TV 13.4% (19~27) と低下。海綿骨：骨梁減少、連結性の消失、島状化、脂肪髓化が目立つ。皮質骨：幅は狭小化し、海綿骨化している。
- empty lacunae が目立つ。栄養障害を示す所見と考えられる。

(文献 2 より引用)

石灰化障害を視覚的、定量的に明らかにするだけでなく、症例ごとのより詳細な骨代謝の病態を把握するのに有用であると考えられた。

文 献

- 1) 日本内分泌学会, 日本骨代謝学会 編: くる病・骨軟化症診断マ

ニュアル. 日本内分泌学会雑誌 91 (Suppl), 2015

- 2) Hiramatsu R, et al : Bone histology of two cases with osteomalacia related to low-dose Adefovir. Intern Med 55 : 3013-3019, 2016.
- 3) Hiramatsu R, et al : Bone histomorphometric analysis in a patient with anorexia nervosa. Bone 56 : 77-82, 2013.

CKD-MBD の形態計測分類を再考する

風間順一郎

福島県立医大腎臓高血圧内科・運動器骨代謝学講座

key words : chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), renal osteodystrophy (ROD), 古典的 ROD5 分類, turnover-mineralization-volume (TMV) 分類, 海綿骨構造特性

緒言

Chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD) は、「骨や心血管の異常を呈するに至る慢性腎臓病に伴う全身性ミネラル代謝異常」と定義される病態生理学的概念である。CKD-MBD による骨の代謝異常はかつて renal osteodystrophy (ROD) と呼ばれていた概念とほぼオーバーラップするが、今日では ROD は CKD-MBD による骨代謝異常の形態所見であると再定義された¹⁾。

I. ROD の形態学的分類

ROD の診断には形態学検査が必須であり、従来からテトラサイクリン標識に基づく組織形態計測を用いた5つのカテゴリーへの分類法が汎用されてきた。すなわち、形態を骨石灰化速度と骨の細胞の活性度の2つの軸で $2 \times 3 = 6$ つの範疇に分類する。ただし、骨の細胞の活性が著しく低い場合は類骨が産生されず石灰化速度は評価できない。そこで、これらの群では石灰化速度による中敷居を取り扱う。

この古典的 ROD5 分類はあくまでも形態の分類法であるにも関わらず、あたかもその枠を超えて病態生理学的概念であるかのように捉えられてきた。それはテトラサイクリン標識に基づく組織形態計測が、骨代謝回転や特に骨石灰化速度を知るためにはきわめて有用なデバイスであったためである。加えて、透析患者の骨は代謝回転や石灰化速度に大きなバリエーションがあり、少なくとも 2000 年代初頭までの理解ではこの二者を知ることが「骨代謝」を把握するための「全て」だった。

その現状に異を唱えたのが 2005 年の KDIGO マドリッド会議であった。「古典的 ROD5 分類で不足しているものは何か？」という視点から、新たな病理形態分類の策定が提唱されたのだ。この問いかけ自体は正しい。近年では、骨代謝には骨吸収・骨形成・石灰化だけではなく構造や材質も深く関与すると認識が改まりつつある²⁾。ただし、その不足している要因を骨生検組織の中から見いだすことは困難だった。テトラサイクリン標識に基づく組織形態計測は「骨吸収・骨形成・石灰化」という古典的な骨代謝を評価することにほぼ特化しているからである。それでも何か捻り出せと言われたら「構造」くらいしか思いつかないので、そこから提唱されたのが

turnover-mineralization-volume (TMV) 分類である。これはざっくり言えば、古典的 ROD5 分類に単位海綿骨量 (BV/TV) をもう一つの評価軸として加えただけのものである³⁾。

ただし、この TMV 分類は今日に至っても一般的な受け入れがよくない。新たに加えた BV/TV という評価軸の意義がよくわからないのだ。時に聞かれるのは「BV/TV とは骨吸収と骨形成の積算値である」という珍説であるが、もちろん腸骨で測定される BV/TV にそんな一般的な意義はない。そもそも、厳密に言えば BV/TV は石灰化骨の「量」ではなく、単位空間内に密度としては不均一な石灰化骨が占める体積の割合という「構造」の概念である。

というわけで、本稿では BV/TV、あるいはもっと広義に考えて海綿骨構造が、CKD-MBD を特徴づける全身性ミネラル代謝異常を投影して評価する軸となりうるかを検証した。

II. BV/TV などの構造指標が示すもの

切片標本から計測した二次元 BV/TV と、同じ検体をマイクロCTで連続断面撮影してレンダリングすることによって得られたバーチャル空間から計算した三次元レベルでの BV/TV は、有意に相関するが、関係は緊密というほどでもない⁴⁾。しかし二次元レベルでの BV/TV は、バーチャル空間で測定した node-strut 解析 (NSA)、星体積法 ($V \cdot \text{space}$)、あるいはオイラー数 (EN/TV) のいずれによる評価でもトポロジー概念である海綿骨連結性と正の相関を示した⁵⁾。CKD-MBD に伴う代表的な検査値の異常として intact PTH (PTH) を、これに骨の応答を投影する指標として骨形成速度 (BFR/BS) を採り上げると、皮質骨厚は PTH と負の相関を示したが、BFR/BS との関連は示さなかった。逆に BFR/BS は海綿骨パターン因子 (TBPf) や構造モデル指標 (SMI) との間に負の相関を示したが、PTH との間には関連がなかった (図 1)。 $V \cdot \text{space}$, EN/TV , NNd/NTm などとは PTH も BS/BFR も関連を示さなかった (図 2)。そして肝心の BV/TV も、PTH や BFR/BS とは関連を示さなかった (図 3)。

III. 考察

副甲状腺機能亢進症は皮質骨菲薄化を誘導するが、こ

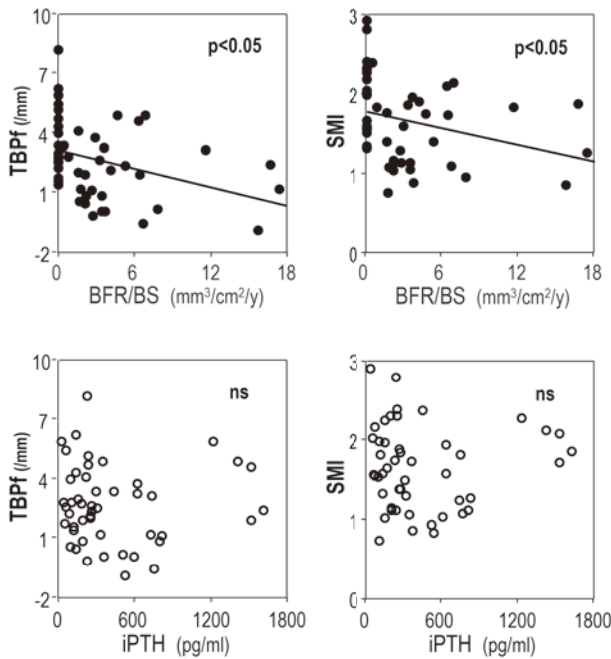


図 1 PTH, BFR/BS と海綿骨表面形状の関係

PTH は関連がないが、BFR/BS が高いほど海綿骨表面には細かく複雑な凹凸や小さな分岐が多くなり、全体像としては塊状パターンから板状物の集合パターンに変貌していった。

の工程は主に海綿骨において行われるリモデリングとは一線を画す現象であり、したがって BFR/BS との関連は希薄である⁶⁾。一方、海綿骨に起こるリモデリングの頻度を反映する BFR/BS は、高回転骨では表面の小さな凹凸やその延長上にある小さな枝分かれが増えて全体としては塊というよりも板状体の集合に近い形態概要になる、という海綿骨の表面形状の変化を鋭敏に感知していた。特に SMI が BFR/BS との間に有意な関連を持つことは、与えられた骨形態計測値を解釈する際にわきまえておかなければならない知見である。

このように海綿骨表面形状パターンの変化はミネラル代謝異常を映す鏡の役割を、少なくとも部分的には、しないこともない。ただ、その変化には海綿骨連結性を動かすほどのインパクトはなく、病態生理学的に意味があるかといえば疑問である。そもそも BV/TV 自体はこれらと関連せず、ミネラル代謝の物差しという機能は果たしていなかった⁷⁾。

結 語

改めて益なきことは、改めぬのをよしとするなり。ならば、定着していた古典的 ROD5 分類を改めるからには、それによって相応の益がもたらされなければならない。日本人なら室町の昔からそんな風に考えそうなものだが、この分類の提唱者たちはおそらく徒然草など読んだこともないだろうから「BV/TV を加えてみたらもっとよくわかるんじゃないか？」みたいな軽いノリで TMV 分

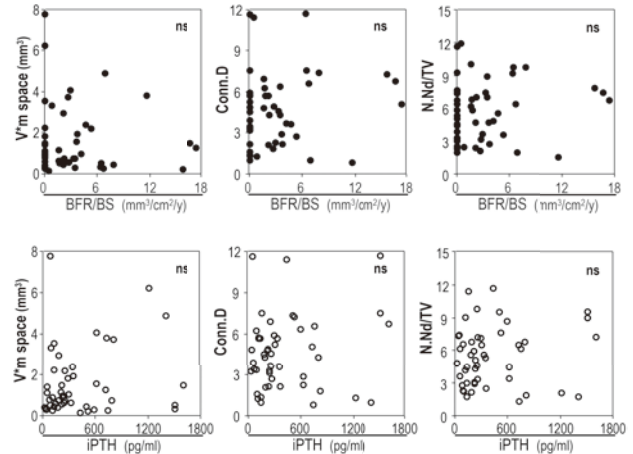


図 2 PTH, BFR/BS と海綿骨連結性の関係

PTH も BFR/BS も海綿骨連結性とは関連を示さなかった。

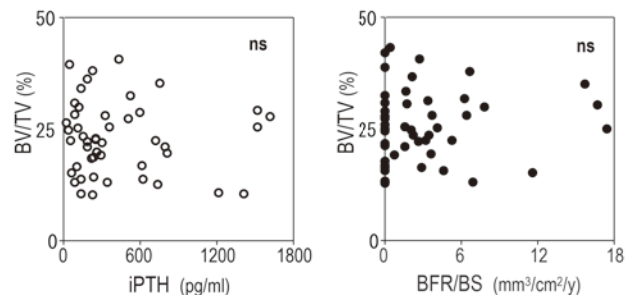


図 3 PTH, BFR/BS と BV/TV の関係

PTH も BFR/BS も BV/TV とは関連を示さなかった

類を始めてしまったのではないだろうか。筆者は真剣にそう疑っているが、そうではないことを切に望んでもいるので、できれば科学的に反論してほしい。それまでは、TMV 分類の適用を誰にも推奨しない。

文 献

- 1) Moe S, et al : Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **69** : 1945-1953, 2006.
- 2) Kazama JJ, et al : Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* **3** : 446-450, 2011.
- 3) Kazama JJ : Bone histology in chronic kidney disease-related mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* **15** (Suppl 1) : 23-25, 2011.
- 4) Kazama JJ, et al : Comparison of quantitative cancellous bone connectivity analyses at two- and three-dimensional levels in dialysis patients. *Calcif Tissue Int* **84** : 38-44, 2009.
- 5) Kazama JJ, et al : Cancellous bone volume is an indicator for trabecular bone connectivity in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **5** : 292-298, 2010.
- 6) Kazama JJ, et al : Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* **33** : 245-252, 2015.
- 7) Kazama JJ, et al : Parathyroid Hormone and Bone in Dialysis Patients. *Ther Apher Dial* **22** : 229-235, 2018.

がん骨転移における転移ニッチ

平賀 徹

松本歯科大学歯学部解剖学講座

key words : がん, 骨転移, 転移ニッチ

はじめに

骨はがんが高頻度に転移する臓器の一つである。また、がんの中でも特に骨に転移しやすい種類のがんがあることが知られている。このような、ある種のがんが特定の臓器へ転移しやすいという現象は、「がん転移の臓器特異性」と呼ばれる。そのメカニズムの詳細は、いまだ解明されていないが、今から 100 年以上前に Stephen Paget が提唱した「Seed and Soil Theory」という仮説が、がん転移の臓器特異性を説明しうる一つの概念とされる。この説は、がん細胞を種 (seed)、転移臓器を土壌 (soil) に例えて、「転移の成立はがん細胞の生存・増殖に適した微小環境を有する臓器でのみ可能である」というものである。今日では、この説にある「がん細胞の生存や増殖を支持する微小環境」を「転移ニッチ」と呼んでいる。微小環境は臓器によって異なるため、がん転移の臓器特異性を決定する重要な要因である。骨転移においては、骨微小環境を構成する全ての要素が骨転移ニッチの候補となり得る。われわれは、これまでに骨転移がん細胞と骨微小環境との相互作用に注目した研究から、増殖因子、細胞外基質、骨髄間葉系細胞などが骨転移ニッチとして機能することを見いだしている。

I. 骨基質由来増殖因子による骨転移ニッチ

骨転移は臨床的・病理学的に溶骨型、造骨型、およびその両者の混合型に分類されるが、ほとんどのがん種において骨破壊の亢進によって引き起こされる溶骨型が主体となる。骨基質中には insulin-like growth factor (IGF) や transforming growth factor β (TGF β) をはじめとする多くの増殖因子が大量に蓄積されており、骨破壊に伴って骨微小環境中に放出される。これら骨基質由来増殖因子が骨転移の成立・進展に多大な影響を与える。その作用の一例として、IGF はがん細胞の増殖を促進し、アポトーシスを抑制する。その結果、IGF は骨転移に対して促進的に作用する¹⁾。TGF β は強力な骨吸収促進作用を有する parathyroid hormone-related protein (PTHrP) や cyclooxygenase-2 (COX-2) の産生・発現を増加させることにより骨破壊のさらなる亢進を引き起こす²⁾。骨基質由来増殖因子を介した骨とがん細胞とのクロストークは骨転移を進展させるドライビングフォースとして働き、骨転移の「悪循環サイクル」と呼ばれる。

このメカニズムは、破骨細胞の抑制薬であるビスフォスフォネートや抗 RANKL 抗体による「悪循環サイクル」の遮断が骨転移に対して抑制的に作用することからもサポートされている。

II. 細胞外基質による骨転移ニッチ

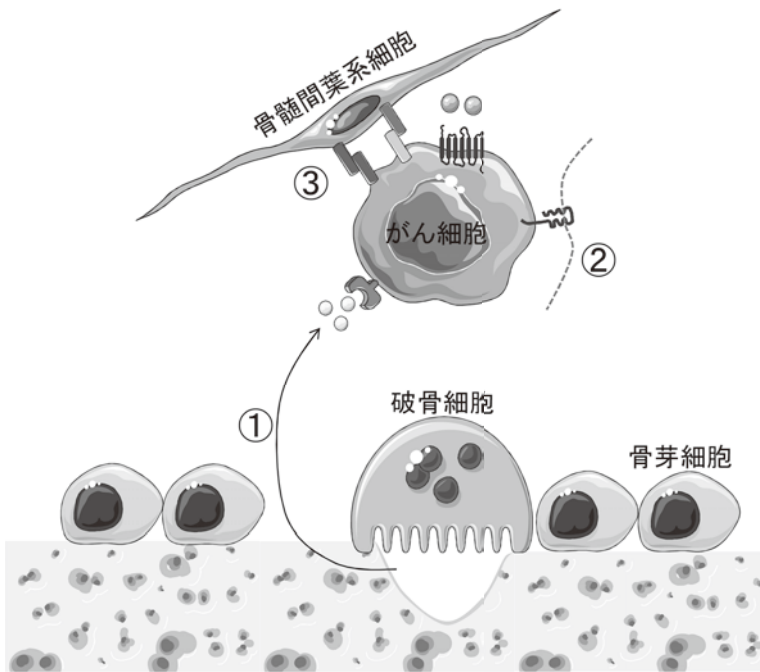
細胞外基質成分も重要ながん転移ニッチの一つとされる。われわれは動物実験モデルにおいて高い骨転移能を有するがん細胞のタンパク発現を検討したところ、いずれの細胞でも高い CD44 発現が確認されたことから、CD44 発現と骨転移との関連に注目した³⁾。CD44 は、ヒアルロン酸 (HA) をはじめとする細胞外基質をリガンドとする細胞接着分子であり、がん細胞の遊走、浸潤、転移との関連が報告されてきた。加えて、近年は、複数のがん種においてがん幹細胞マーカーとして報告され、その機能が注目されている。われわれの検討においても CD44 発現ががん幹細胞形質と関連することが確認され、骨転移形成の促進に関与することが示されている。また、マイクロアレイ解析から、CD44 ノックダウンがん細胞ではヒアルロン酸合成酵素 (HAS) の一つである HAS2 の発現が著明に減少していることが見いだされた。この結果と一致して、CD44 ノックダウンがん細胞の骨転移巣では HA の局在が減少していた。さらに、HA 合成阻害薬が骨転移形成を阻害したことから、HA が CD44 を発現するがん幹細胞のニッチとして機能することが示唆された。

III. 骨髄間葉系細胞による骨転移ニッチ

間葉系細胞は多くの臓器において重要ながん転移ニッチとして機能することが報告されている。われわれは、骨髄間葉系細胞が以下の分子を介して骨転移ニッチとして機能する可能性を報告している。

1. Cadherin-11/Cadherin-11

Cadherin-11 は、骨芽細胞から同定されたカドヘリンで、骨組織では骨芽細胞や骨髄間葉系細胞に特異的な発現が認められる。一方、乳がんや前立腺がんにおいて、特に悪性度が高く間葉系の形質を示す細胞で Cadherin-11 の発現が報告されている。われわれは Cadherin-11 過剰発現がん細胞を用いた解析で、同細胞が①Cadherin-11 を発現する骨芽細胞系細胞株と特異的に接着すること、および、②骨への初期のホーミングを促進し、骨転



骨微小環境が形成するがん骨転移ニッチ

① 骨基質由来増殖因子、② 細胞外基質、③ 骨髄間葉系細胞、をはじめとする骨微小環境を構成する全ての要素が骨転移ニッチの候補となり得る。

移を増加させること、を見いだしている⁴⁾。

2. E-cadherin/N-cadherin

Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) は、前述の CD44 同様に、多くのがん種においてがん幹細胞マーカーとして知られる分子である。われわれは、EpCAM 発現がん細胞が、がん幹細胞様形質を示し、高い骨転移能を有することを明らかにしている⁵⁾。また、EpCAM 発現細胞が、同じく上皮系細胞のマーカーである E-cadherin を発現していることを確認している。Cadherin は本来、ホモフィリックに結合する細胞接着分子であるが、骨には E-cadherin を発現する細胞は存在しない。しかし、① E-cadherin が骨芽細胞系細胞が発現する N-cadherin とヘテロフィリックに結合すること、および、② E-cadherin/N-cadherin を介するがん細胞と骨芽細胞系細胞の接着が骨転移でみられること、が報告されている。

以上 1. 2. の所見から、骨微小環境は異なる cadherin を使い分けることで、間葉系形質を示すがん細胞と上皮系形質を示すがん細胞のどちらにも対応できるニッチを提供している可能性が推測される。

3. CXCR4/CXCL12

骨髄間葉系細胞は造血幹細胞ニッチとして機能することが広く知られているが、同ニッチを骨転移がん幹細胞が共有することが示唆されている。このニッチ形成には、骨髄間葉系細胞が産生する CXCL12 とがん細胞が発現する CXCR4 の相互作用が重要な役割を果たすと考えられている。この説をサポートする所見として、われわれ

は granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) が骨髄間葉系細胞の CXCL12 産生を抑制し、CXCR4 を発現するがん細胞の骨へのホーミングを阻害することを報告している⁶⁾。

おわりに

このように骨微小環境のさまざまな構成要素が骨転移ニッチとして複雑に機能していると考えられる。骨転移ニッチは骨転移治療の重要なターゲットとなる可能性を秘めており、さらなる解析が求められる。

文 献

- 1) Hiraga T, et al : Bone-derived IGF mediates crosstalk between bone and breast cancer cells in bony metastases. *Cancer Res* **72** : 4238-4249, 2012.
- 2) Hiraga T, et al : Stimulation of cyclooxygenase-2 expression by bone-derived transforming growth factor β enhances bone metastases in breast cancer. *Cancer Res* **66** : 2067-2073, 2006.
- 3) Hiraga T, et al : Cancer stem-like cell marker CD44 promotes bone metastases by enhancing tumorigenicity, cell motility and hyaluronan production. *Cancer Res* **73** : 4112-4122, 2013.
- 4) Tamura D, et al : Cadherin-11-mediated interactions with bone marrow stromal/osteoblastic cells support selective colonization of breast cancer cells in bone. *Int J Oncol* **33** : 17-24, 2008.
- 5) Hiraga T et al : EpCAM expression in breast cancer cells is associated with enhanced bone metastasis formation. *Int J Cancer* **138** : 1698-1708, 2016.
- 6) Hiraga T, et al : Opposing effects of granulocyte colony-stimulating factor on the initiation and progression of breast cancer bone metastases. *Mol Cancer Res*. [Online ahead of print]

骨組織に対する副甲状腺ホルモン作用の組織学的知見

長谷川智香^{*1}・山本知真也^{*1,2}・本郷裕美^{*1}・阿部未来^{*1}・網塚憲生^{*1}

^{*1} 北海道大学大学院歯学研究院硬組織発生生物学教室

^{*2} 陸上自衛隊北部方面衛生隊

key words : 副甲状腺ホルモン (PTH), 骨芽細胞, 前骨芽細胞, 骨細胞, 骨特異的血管

はじめに

副甲状腺ホルモン (PTH) は、骨量を増加させる骨粗鬆症治療薬として有益に作用する一方、副甲状腺機能亢進症などの全身疾患に伴う過剰産生・分泌による線維性骨炎や、PTH 製剤の長期間投与による皮質骨の多孔化など、さまざまな影響を及ぼすことが知られている。われわれは、これまで PTH の骨組織に対する多様な作用について検索してきた。その結果、PTH は、骨芽細胞・前骨芽細胞といった骨芽細胞系細胞のみならず、骨細胞や血管内皮細胞・血管周囲細胞の組織構築をダイナミックに変化させることを明らかにしている。

本稿では、われわれの研究室で得られた PTH 投与動物モデル実験を中心とした知見を簡単に紹介する。

I. PTH による骨量増加作用

PTH 製剤をマウスに間歇投与すると、前骨芽細胞の細胞増殖を促進する一方、成熟型骨芽細胞に対して破骨細胞とのカップリングに依存した骨形成を亢進させることが報告されている。さらに、われわれは、これまでの研究から、PTH 間歇投与の投与間隔の違いにより、骨の細胞群の挙動が異なることを明らかにしている。PTH を高

頻度に投与したマウスの長管骨では、成熟型骨芽細胞による活発な骨形成が生じるとともに、前骨芽細胞が著明に増加し厚い細胞性ネットワークを形成する。また、前骨芽細胞層に多数の破骨細胞が誘導されており、高骨代謝回転型の骨リモデリングによる骨形成が誘導されていた。一方、PTH を低頻度で投与したマウスでは、成熟型骨芽細胞による骨形成が亢進するものの、前骨芽細胞層はあまり増加しておらず、破骨細胞の形成誘導も著明には認められなかった。その結果、PTH の低頻度投与では、骨リモデリングだけでなくミニモデリングの両機序によって骨形成が誘導されることが明らかにされた (図 1)¹⁾。このことは、PTH 製剤の投与頻度によって骨形成促進作用の機序が異なる可能性を示唆している。

II. 骨の血管および血管周囲細胞に対する PTH 作用

骨組織には、endomucin 陽性/CD31 陽性を示す骨特異的血管の存在が報告されており、endomucin 陽性骨特異的血管が骨芽細胞を活性化させ、骨形成を促進する可能性が示唆されている。われわれは、endomucin 陽性骨特異的血管の多くは、EphB4 陽性を示す静脈系毛細血管であること、また、これら EphB4 陽性骨特異的血管

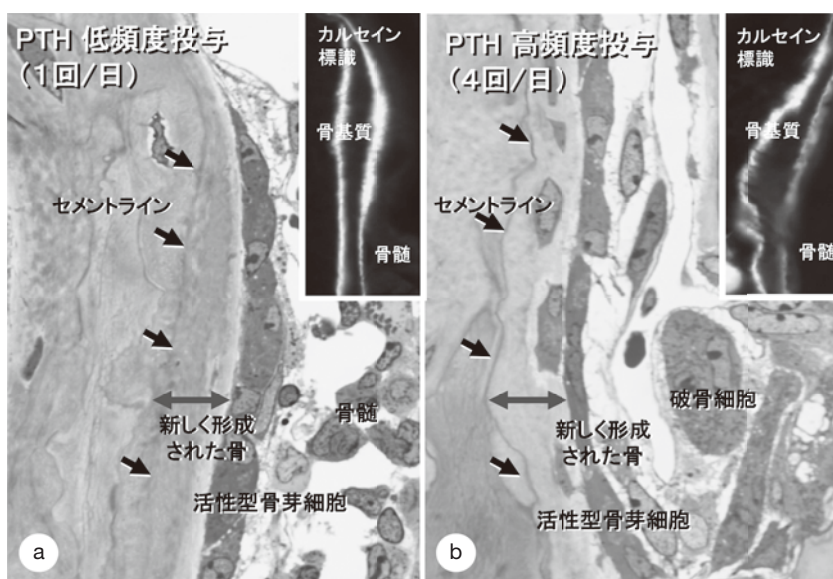


図 1 PTH の投与頻度の違いによる骨形成の組織学的差異

PTH を低頻度投与したマウスでは、活性型骨芽細胞直下に形成された新生骨と既存骨の間に滑らかなセメントライン (アレストライン) が観察され (a), ミニモデリングによる骨形成が推測される。一方、PTH 高頻度投与マウスでは、骨梁内部に鋸歯状のセメントラインが認められるとともに、新生骨には多数の骨細胞が埋め込まれていた (b)。これらの所見は、PTH 高頻度投与により活発な骨リモデリングが生じている可能性を示唆している。(文献 1 を改変)

に近接して ephrinB2 陽性骨芽細胞が局在し, EphB4/epnrinB2 を介した血管と骨芽細胞の interaction がある可能性を見いだしている。一方, PTH 受容体は, 血管内皮細胞やその周囲の細胞群にも発現が認められることから, PTH が骨芽細胞系細胞のみならず, 骨特異的血管や血管周囲の細胞群に影響を及ぼす可能性が推測される。

われわれが, PTH 間歇投与マウス大腿骨を解析したところ, endomucin 陽性血管の数や管腔径の増大を認めた。endomucin 陽性血管は EphB4 陽性を示し, これら血管に近接して ephrinB2 陽性骨芽細胞が増加していた。さらに, α SMA 陽性血管や血管周囲に局在する α SMA 陽性細胞の増加を見いだしている。血管周囲の α SMA 陽性細胞は, PTH 投与で増加した前骨芽細胞層内部に局在し, 一部は間葉系幹細胞のマーカーである c-kit や骨芽細胞系細胞のマーカーである組織非特異型アルカリフォスファターゼ (ALP) 陽性を示していた²⁾。これらの結果は, PTH が血管周囲の細胞に働きかけ, α SMA 陽性血管平滑筋を増加させるほか, 間葉系幹細胞から前骨芽細胞に至るまでの比較的未分化な α SMA/c-kit 陽性細胞から ALP 陽性前骨芽細胞まで, 幅広いステージの細胞の分化・増殖に影響を及ぼす可能性を示唆している。

III. 骨細胞性骨溶解

かねてから, PTH 投与や低カルシウム食により, 骨細胞が周囲骨基質の溶解を行う「骨細胞性骨溶解」という現象が提唱されている。マウスを用いたわれわれの解析から, PTH 投与は破骨細胞の有無にかかわらず骨細胞周囲の基質ミネラル流出を誘導すること, また, 骨細胞性骨溶解は全ての骨細胞で一様に生じるのではなく, 主に規則的な骨細胞ネットワークが存在する成熟骨 (皮質骨) でグループとして生じることを見いだしている。これらの基質ミネラルの流出は, 骨細胞周囲骨基質の弾性率を低下させる一方, PTH により骨基質ミネラルが流出した部位には, カルシウムの蓄積, すなわち, 再石灰化が生じることを明らかにしている (図 2)³⁾。このことから, 骨細胞は, PTH に反応し周囲の骨基質を溶解する一方, 再石灰化する能力を有する可能性が推測される。

おわりに

PTH は, 骨芽細胞系細胞に作用し, 海綿骨量を増加させるだけでなく, 骨細胞や血管内皮細胞・血管周囲細

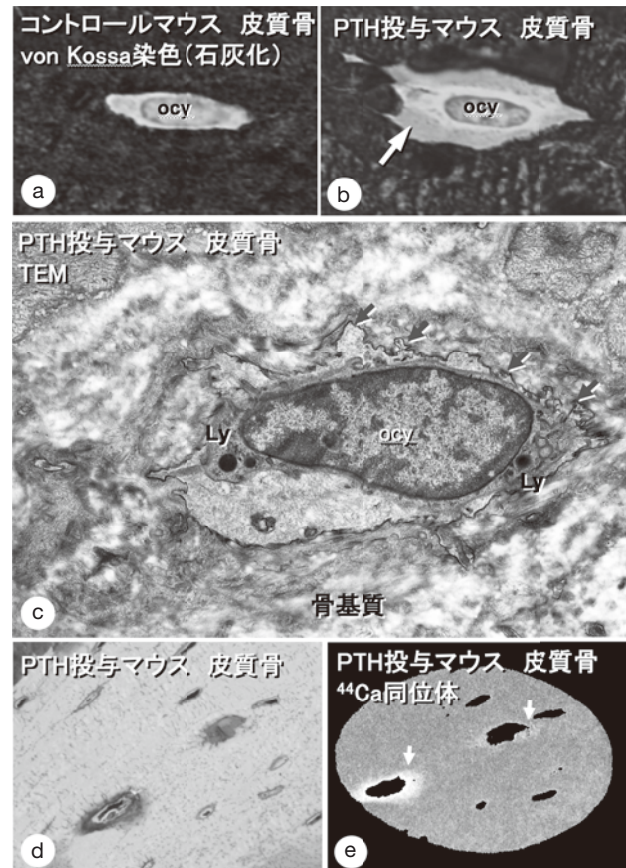


図 2 PTH による骨細胞性骨溶解と再石灰化

PTH を外頸静脈から単回投与すると, 骨細胞周囲の骨基質ミネラルが流出する (b, 矢印)。骨細胞周囲の骨小腔壁は鋸歯状を呈し (c, 矢印), 骨細胞と骨小腔の間には不定形構造物を認める。また, 骨細胞は水解小体 (Ly) を含有している。一方, PTH 投与により溶解した骨小腔壁に, カルシウムの沈着 (e, 矢印) を認めた。

ocy: 骨細胞, Ly: 水解小体

(文献 3 を一部改変)

胞にも作用し, 骨に対してさまざまな変化を引き起こす。PTH による骨作用は多岐にわたっており, 今後のさらなる解明が期待される。

文 献

- 1) Yamamoto T, et al: Frequency of teriparatide administration affects the histological pattern of bone formation in young adult male mice. *Endocrinology* **157**: 2604–2620, 2016.
- 2) Zhao S, et al: Intermittent PTH administration increases bone specific-blood vessels and surrounding stromal cells in murine long bones. *Calcif Tissue Int* **108**: 391–406, 2021.
- 3) Hongo H, et al: Osteocytic osteolysis in PTH-treated wild-type and Rankl^{-/-} mice examined by transmission electron microscopy, atomic force microscopy, and isotope microscopy. *J Histochem Cytochem* **68**: 651–668, 2020.

骨基質配向性から見たリウマチ

中野 貴由^{*1}・小笹 良輔^{*1}・石本 卓也^{*1}・松垣あいら^{*1}・嘉村 聡志^{*2}・吉田 広人^{*3}
 間木 麻友^{*3}・松本 義弘^{*3}・櫻庭 康司^{*2}・藤村 謙次郎^{*2}・宮原 寿明^{*2}

^{*1} 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻生体材料科学領域

^{*2} 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター整形外科・リウマチ科

^{*3} 中外製薬株式会社プロダクトリサーチ部

key words : 骨質, アパタイト配向, コラーゲン, リウマチ, 強度

はじめに

米国国立衛生研究所 (NIH) により, 骨強度予測には従来から用いられている骨密度 (BMD) だけでは不十分であり, それ以外の骨強度を表す指標としての「骨質 (bone quality)」パラメータの確立が重要であることが指摘された。著者らは材料科学的観点から, 骨基質としてのコラーゲン線維/アパタイト結晶の配向性に注目し, その優先配向方向や配向度合いが骨質指標の一つとして極めて重要であることを示してきた¹⁾。つまり疾患骨や再生骨の機能・強度診断のためには, BMD の評価のみならず, 骨内のアパタイト結晶が異方性の強い六方晶系をベースとする結晶構造を持つことに基づき, 骨基質中のアパタイト結晶の *c* 軸配向性とそれに平行するテンプレートとしてのタイプ I コラーゲンの走行性が重要な骨質指標となり得る。

今回は, これまでに明らかになっている正常骨, 再生骨, 疾患骨とともに, 新たに関節リウマチ (RA) の骨基質配向性の変化に注目した。RA は続発性骨粗鬆症を来す疾患であり骨折リスクが著しく上昇するものの, RA による骨脆弱化の本質はいまだ明らかではない。

本研究では, 骨基質配向性とその形成機構, その影響因子について紹介するとともに, RA 患者において, 骨質としての骨基質配向性が骨強度に与える影響に関する最新の知見について言及する²⁾。

I. 骨質指標としての骨基質配向性

正常骨は, 図 1 に示すように, 解剖学的部位に応じた異方性アパタイト結晶の *c* 軸配向性を示す¹⁾。その特徴は, ①長管骨, 下顎骨, 腰椎骨は, それぞれ, 骨軸方向, 近遠心方向, 頭尾軸方向に沿った 1 軸配向性を示す, ②頭蓋骨は, 骨面に沿った 2 次元配向性を示し, 縫合線や骨成長段階にも影響を受ける, ③咀嚼荷重の影響を受ける下顎骨の歯冠直下部では, 咀嚼に伴う局所 3 次元応力分布を反映し変化する, ④海綿骨では, 骨梁に沿ったパケット構造に沿って *c* 軸配向性が形成される, などがある。すなわち正常な皮質骨や海綿骨は, *in vivo* 応力に適応した骨基質優先配向性を示し, 力学機能の必要性に応じた骨微細構造を構築する。とりわけ, 最大主

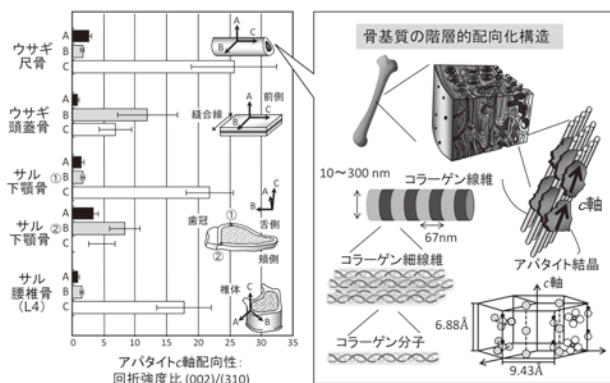


図 1 種々の皮質骨部位におけるコラーゲン/アパタイトの優先配向性 (文献 1 より改変, 引用)

応力ベクトル分布が 3 次元での配向化構築につながることから, 正常骨の 3 次元配向分布は応力テンソル成分の影響を強く受ける骨質指標といえる。

アパタイト配向性は, 再生骨の機能評価手法としても極めて有効である。図 2 には, 最先端骨再生医療手法としての骨形成タンパク rhBMP2 のゼラチンハイドロゲルからの徐放による長管骨大欠損部での骨再生過程を示す。アパタイト結晶の *c* 軸配向性を指標とすることで, ①骨配向性指標の回復は BMD 再生に大きく遅れることから, BMD では配向性を代替することはできない, ②骨力学機能は, BMD よりも, 骨基質配向性との間で強い相関を示すこと, などが理解される。この場合, 力学機能はおおむね 7 割がアパタイト配向性により支配されることから, 新生骨形成過程にて, アパタイト配向性の重要性は極めて大きい。

多様な疾患骨においても, 骨基質配向性が敏感に変化する。変形性膝関節症では, 軟骨消失部での関節面法線方向への骨基質配向性は有意に上昇する。骨粗鬆症では, 原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症 (Ca 欠乏食) のラット腰椎骨はともに骨量や BMD の低下を示すが, 配向性の変動方向が異なる。こうした知見は, 骨粗鬆症治療薬等の薬効評価にも有用であり, 薬剤投与後の配向性を指標とした骨質改善効果の検証が可能となる。

II. RA における骨基質配向性の変化

脛骨近位端・大腿骨頭いずれにおいても RA 骨は変形

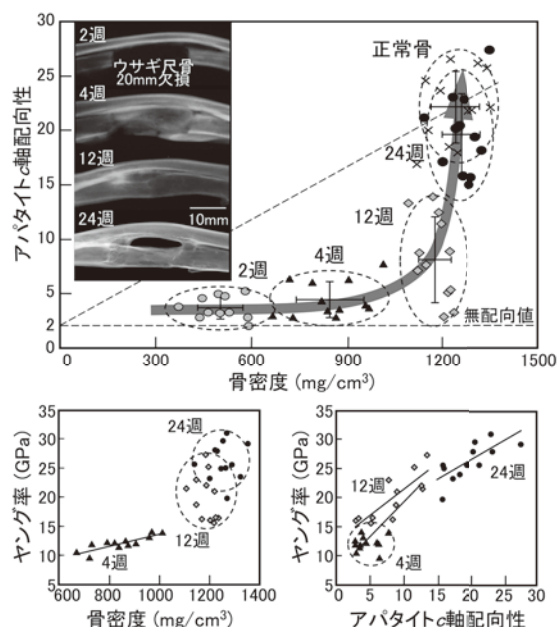


図2 長管骨再生過程における配向性回復の遅延と、配向性の骨密度よりも顕著な力学機能への寄与

性関節症 (OA) 骨と比較して軟骨下骨の BMD および骨厚みが低下した。アパタイト配向性は、RA 骨でランダム化すると同時に骨強度の低下が見いだされ、RA 骨において骨基質配向性低下が骨力学機能の破綻に大きく寄与していることが重回帰分析によって示唆された。RA 重篤化は免疫機能異常によりもたらされるが、*in vitro* においては炎症性マクロファージ活性化によるインターロイキン 6 の異常産生が少なくとも骨芽細胞に働きかけ、その配列化を大きく乱す³⁾ことで骨基質配向化を低下させることが見いだされた。すなわち、RA を含む自己免疫疾患における骨機能回復には、サイトカイン制御による骨質正常化が重要であることが理解された。

Ⅲ. 骨基質配向性に及ぼす諸因子

図3に示すように、疾患、再生、遺伝子変異等のさまざまな要因に対し、骨基質配向性は、アパタイトの配向性とコラーゲン線維の走行方向との対応関係を維持しつつ敏感に影響する。骨基質配向化は、応力をはじめとする外部環境や生体内環境と密接に関係し、骨形成を担う骨芽細胞、骨吸収を担う破骨細胞、*in vivo* 応力を感じ受けるOCYの細胞レベルの働きに強く支配されることが明らかになり、現在では情報伝達をつかさどる分子レベル、遺伝子レベルからの配向化機序の解析や配向化の支配因子の解明へと研究が進んでいる。今回、RA骨は炎症性サイトカインを産生することで骨基質の配向性を変化させることにより力学機能の低下を招くことが予測された²⁾。さらに、従来、破骨・骨芽細胞の分化や活性化の調整因子であると認識されていた遺伝子・分子が、実際

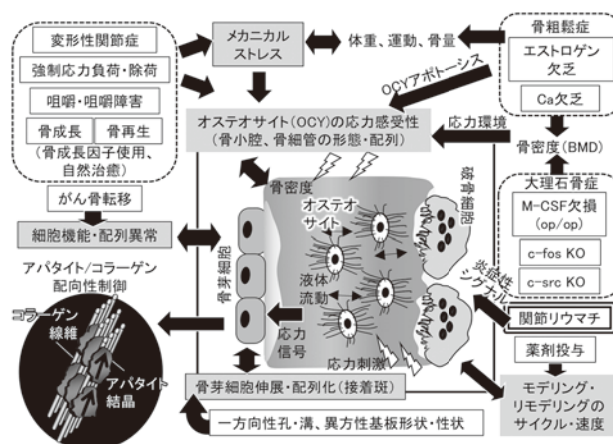


図3 これまでに明らかとなった骨基質配向性に対する種々の影響因子

には骨配向化にも深く関与することが明らかとなり、骨配向化を通して遺伝子・分子の未知の機能性が理解されつつある。こうした生物学的機序の解明は、骨基質異方性の制御による骨健全化にもつながるものと期待している。

おわりに

骨基質の健全性は、コラーゲン線維走行とそれに関連するアパタイト結晶の配向性を骨質指標の一つとして診断することが可能である。骨基質配向性は *in vivo* 応力分布に強く依存することが知られているが、RA においては産生される炎症性サイトカインが骨基質配向性の変化に大きく寄与し、骨折リスクが上昇することが示唆された。したがって、RA 患者の骨折リスク低減に向けて骨質の改善を意識した治療が必要となる。

in vivo 応力や骨代謝さらには炎症性サイトカイン産生などに対し敏感な骨基質配向性は、BMD や他の骨質指標に加えて重要な指標となり、近い将来、BMD・骨量をベースにしたスカラー医療から、骨基質配向性に根差したベクトル医療へと、骨医療を変革する可能性を秘める。

謝辞 本研究は、基盤研究(S)(JP18H05254), 中外製薬(株)共同研究費をはじめとする研究費支援により実施された。

文献

- 1) Nakano T, et al : Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by micro-beam X-ray diffractometer system. Bone **31** : 479-487, 2002.
- 2) Ozasa R, et al : Bone fragility via degradation of bone quality featured by collagen/apatite microarrangement in human rheumatic arthritis. Bone **155** : 116261, 2022.
- 3) Matsugaki A et al : A novel role of interleukin-6 as a regulatory factor of inflammation-associated deterioration in osteoblast arrangement. International Journal of Molecular Sciences **21** : 6659, 2020.

関節リウマチにおける酸化ストレス、骨形態計測学的所見

近藤 直樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野

key words : 関節リウマチ, 酸化ストレス, N-アセチルシステイン, 股関節, 骨形態計測

I. 関節リウマチ (RA) の病態における酸化ストレスの関与

RA の病態形成に酸化ストレスが関与している報告は以前より多数あり, RA 患者において好中球が活性酸素種を過剰に産生していること, 滑液に多量の活性酸素種が同定されること, などが報告されていた。

酸化ストレスの指標として尿中 8-オキシデオキシグアノシンや血液あるいは尿中のペントシジンが用いられてきた。筆者らは, d-reactive oxygen metabolites (d-ROM) を酸化ストレスの指標として検討した。フリーラジカル解析装置 FREE (ウイスマー社) を用いて, 活性酸素, フリーラジカルによる代謝物, ヒドロペルオキシドの総和量を Fenton 反応を利用して測定し, 検体内の酸化ストレスの総和として評価した。ヒト血清の正常値は 200~300 U.CARR である。

RA 患者血清での予備実験では, 生物学的製剤非使用例では平均 448 U.CARR と最も高く, TNF 阻害薬では 388 U.CARR と若干の減少がみられた。トシリズマブ症例では 269.6 U.CARR と最も低く, 正常の酸化ストレス状態であった。

トシリズマブを新規導入した RA 11 症例を前向きに追跡した。トシリズマブは疾患活動性を有意に低下させ, 血清 MMP-3 値も低下した。この挙動とともに, d-ROM 値も有意に低下し, トシリズマブ導入後 1 年でも低い d-ROM 値を維持していた¹⁾。

RA においてどのような機序で酸化ストレスは低下するかについて基礎実験を行った。

N-アセチルシステイン (NAC) は抗酸化作用と解毒作用があり, 実臨床ではアセトアミノフェン中毒に適応がある薬剤である。

リウマチ滑膜繊維芽細胞株である MH7A 細胞は RA 患者から採取した滑膜細胞に SV40 T antigen を組み込んだ遺伝子組み換え細胞株である。MH7A 細胞を単層培養し NAC を添加あるいは JNK 阻害薬 SP600125 を添加し各サイトカインや MMP-3 の発現の変化やシグナル伝達経路の検証を行った。RA 患者から採取した滑膜からの初代培養細胞 (RA-FLS) を用いて JNK 阻害薬を添加し, 同様の実験を行った。

MH7A 細胞が産生する活性酸素量は過酸化水素の添

加 1 時間で有意に上昇したが, NAC の 24 時間投与により有意に低下した。以上より, NAC は MH7A 細胞における酸化ストレス産生量を軽減した。

Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) は酸化ストレス応答系の主たる制御因子であり, Nrf2 は Keap1 と通常結合した状態にあるが酸化ストレスがかかると共役因子である p62 がリン酸化し Keap1 と結合する。Nrf2 は Keap1 と解離し, 細胞質より核内へ移行し酸化ストレス応答部位に結合し解毒酵素や抗酸化蛋白であるヘムオキシゲナーゼ 1, 抗炎症酵素の発現を促進する。NAC 1,000 μ M の 24 時間の投与により Nrf2 やリン酸化した p62 の発現が有意に上昇していた。

次に共焦点レーザー顕微鏡で細胞を観察したところ, 未処理の状態では緑色を呈する Nrf2 は細胞質内に局在していたが, NAC の投与によって核内へ移行し抗酸化作用を発揮することが示された。

NAC 24 時間の投与によって MMP-3 蛋白の発現が有意に低下し, なおかつ JNK のリン酸化が NAC 投与 3 時間後に有意に抑制されていた。

過酸化水素添加によって上昇した活性酸素は JNK 阻害薬 SP600125 の投与によって有意に減少し, なおかつ MH7A 細胞上清中の IL-6 濃度も有意に減少させた。以上から, JNK 経路が酸化ストレスの経路および IL-6 の抑制に重要な役割を担っていることが示された。

RA 患者の滑膜組織から得た初代培養細胞, RA-FLS を用い同様の実験を行った。JNK 阻 SP600125 の 30 μ M の投与によって, MMP-3 のたんぱく発現が有意に抑制された。MMP-3 の産生経路に JNK 経路がかかわっていることが示された。

以上の実験結果から, MH7A 細胞において, NAC は ROS の産生を抑制し, MMP-3 の発現と JNK のリン酸化を抑制した。MH7A 細胞において JNK の特異的阻害薬は ROS の産生を抑制し, MMP-3 および IL-6 のたんぱく発現を抑制した。また RA-FLS において JNK 阻害薬が MMP-3 を抑制したことから, JNK 経路は RA 治療の新たな標的になる可能性が示唆された²⁾。

II. RA の股関節病変における骨形態計測学的検討

RA の股関節病変においては炎症と変性が高度に進行

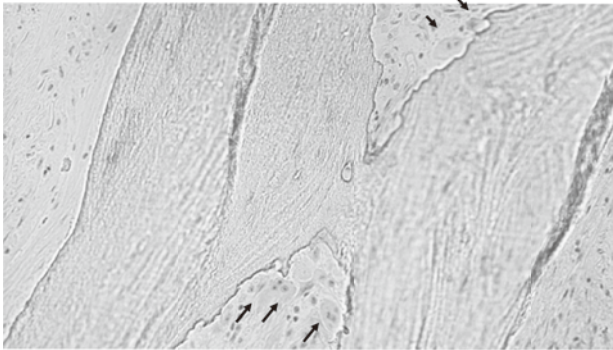


図 1 股関節破壊群 (Des 群) の骨染色組織所見

Des 群の骨梁周囲に破骨細胞 (黒矢印) が多数みられる。倍率 100 倍。

すると白底突出症と呼ばれるように、股関節全体を破壊させる病変となるが、股関節局所における骨代謝動態はどのようなになっているのか不明な点が多い。

RA によって破壊を呈し人工股関節置換術に至った症例を対象とし、骨形態計測学的検討から骨代謝動態を把握できるかどうかを検証した。

破壊群は Destructive 群 (Des 群) と定義した。対照として RA 症例で大腿骨頸部骨折を生じ人工骨頭置換術あるいは人工股関節置換術を要した症例とし、骨折群は Fracture 群 (Fx 群) と定義した。Des 群は X 線で 18 症例全例が Larsen 分類 IV だった。Fx 群は Larsen 分類で 0 が 9 例, I が 1 例, total で 10 例だった。

摘出した大腿骨頭を Villanueva 骨染色後に非脱灰標本作製し、荷重の影響を受けない軟骨下骨の region of interest を設定し、骨形態計測を行った。

患者背景では Des 群 18 例, Fx 群 10 例で男女比、年齢、RA 罹病期間、ビスフォスフォネート製剤使用率、プレドニゾロン使用率と使用量、生物学的製剤使用率にいずれも有意な差はみられなかった。手術前の CRP 値、リウマトイド因子、MMP-3 はいずれも有意な差を認めず、疾患活動性も 2.56 と 2.54 とほとんど差を認めなかった。寛解と低疾患活動性を合わせた比率も両群に違いはなかった。

骨染色では Fx 群に比べ Des 群の類骨形成が顕著にみられ、類骨形成量や幅も多く認められた。骨梁組織に付着する破骨細胞も Des 群で多くみられた (図 1)。

骨量関連パラメータでは骨梁幅が有意に Des 群で高かった。類骨量が有意に Des 群で高かった。吸収関連パラメータでは浸食面、破骨細胞面、線維量いずれも有意に Des 群で高かった (図 2)。

股関節破壊について、Des 群では Fx 群に比べて類骨パラメータの多くの項目、および吸収パラメータも有意に高値であった所見から、RA 特に破壊の高度な股関節

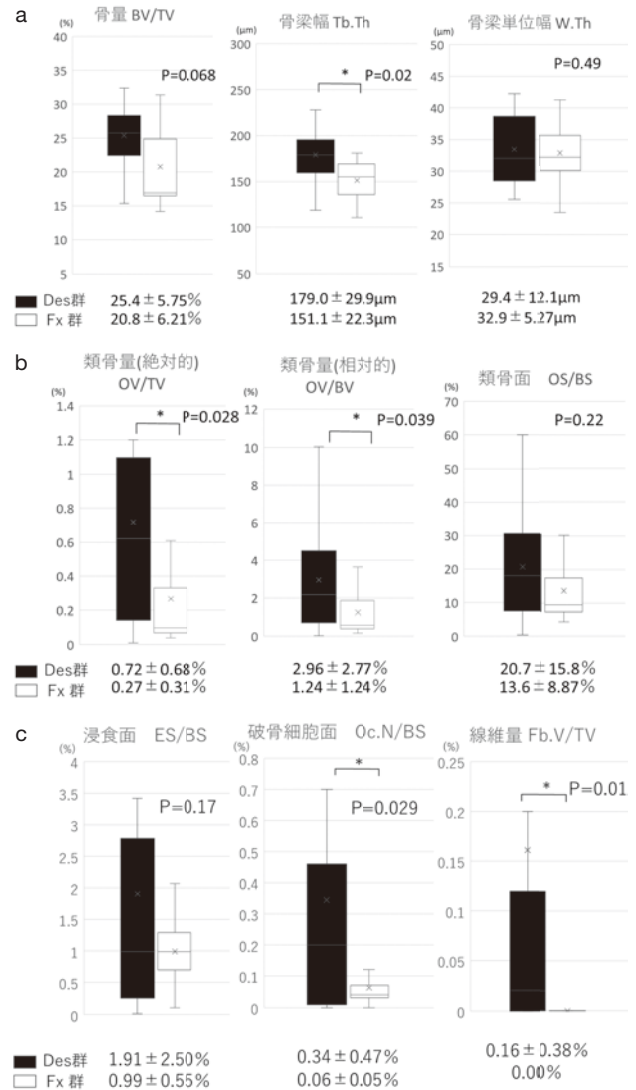


図 2 RA 股関節軟骨下骨における海綿骨骨形態計測学的所見

a : 骨量関連パラメーター
b : 類骨関連パラメーター
c : 吸収関連パラメーター

局所では骨破壊が進行し、bone remodeling によって骨形成と吸収のパラメータがともに亢進していることすなわち破壊骨に対する修復反応が示唆された³⁾。

文 献

- 1) Kondo N, et al. Tocilizumab significantly decreases reactive oxygen species level in patients with rheumatoid arthritis. Open J Rheumatol Autoimmune Dis **7** : 46-52, 2017.
- 2) Kanai T, et al. The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through suppression of MMP-3. J Orthop Surg Res **15** : 87, 2020.
- 3) Kijima Y, et al. Bone histomorphometry of femoral head cancellous bone in patients who underwent total hip arthroplasties due to destructive hip in rheumatoid arthritis. Acta Medica Okayama **75** : 125-131, 2021.

関節リウマチの長期罹患患者における骨形態計測手法による骨組織の検討

羽多野雅貴*1,2・乳原 善文*3

*1 虎の門病院分院整形外科

*2 横浜労災病院整形外科

*3 虎の門病院腎センター

key words : 関節リウマチ, 長期ステロイド投与, 不動性骨粗鬆症

はじめに

関節リウマチ (RA) 患者の骨病変は主に関節病変が取り上げられてきたが、一方で RA 患者特有な骨病変について骨形態計測の立場からの報告は少ない。臨床においては長期 RA 歴をもつ症例での剖検骨からみた腸骨と人工関節手術の際に採取された関節部分の骨の評価を行った。

I. 関節内での滑膜炎の波及による軟骨・軟骨下骨障害によるもの

1. 関節リウマチにおける膝関節病変を非脱灰標本にて解析した一例

症例 1 は 56 歳女性で主訴は左膝痛。X-16 年 (40 歳時) 関節リウマチと診断され疾患修飾性抗リウマチ薬やステロイド剤による加療を行うも効果不良で関節変形・破壊進行し X-6 年 頸椎固定術実施, X-5 年 左人工股関節全置換術実施, X-3 年 ネフローゼ症候群を来とし急激に腎機能増悪, 血液透析導入された。X-2 年プレドニゾロン, タクロリムスにエタネルセプトを加え併用療法を行うも関節症状が増悪し X 年膝関節の高度変形, 腫脹, 疼痛が著明となり左人工膝関節全置換術目的に当院入院した。左膝関節 X 線では膝関節内側での関節破壊が著明で, CT 検査では関節内側での軟骨下骨は骨硬化と骨嚢胞がみられた。左膝関節内側の摘出された骨病理像を非脱灰標本を用い軟骨下骨の性状を関節軟骨の有無に着目して評価した (図 1)。関節軟骨残存部位の海綿骨領域では負荷方向に縦に伸びた層板構造が特徴的であった。一方で, 関節軟骨消失部位では骨幅は肥厚し骨量が増加しているようにみえるが, その実態は骨稜線に規則性のない線維状骨 (woven bone) が主体であり, 骨量は多そうにみえるが実は脆い骨であった¹⁾。

2. 関節リウマチにおける股関節病変を非脱灰標本にて解析した一例

症例 2 は 75 歳男性で主訴は左股関節痛。X-38 年 (37 歳時) 関節リウマチと診断し疾患修飾性抗リウマチ薬やステロイド剤による加療を行うも効果不良で関節変形・破壊進行し X-15 年 左足関節固定術実施, X-14 年 左人

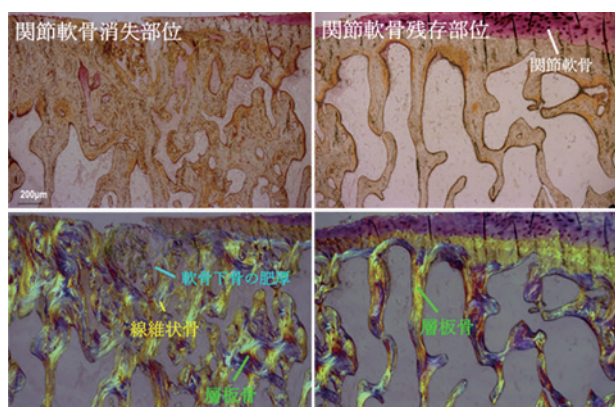


図 1 左脛骨骨組織 (関節面) 非脱灰標本

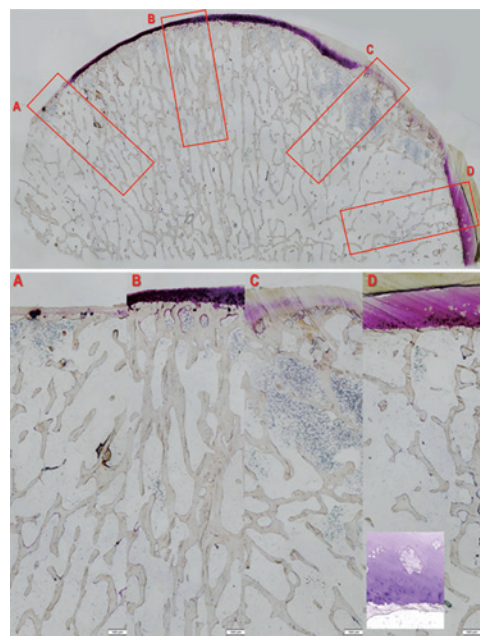


図 2 左大腿骨骨頭骨組織非脱灰標本

工肘関節全置換術実施, X-6 年右手関節固定術実施。同時期より左股関節痛出現し左人工股関節全置換術目的に当院入院した。左人工股関節全置換術の際に摘出した大腿骨骨組織を非脱灰標本を用い軟骨下骨の性状を関節軟骨の有無に着目して評価した (図 2)。関節軟骨が適切に維持されている箇所では軟骨下骨では荷重方向に伸びる

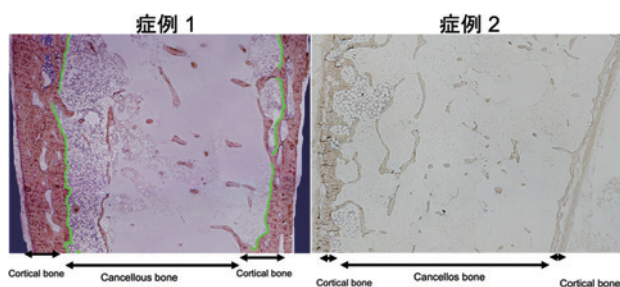


図 3 症例 1, 症例 2 の腸骨骨病理全体像

層状構造が確認された。一方で関節軟骨完全消失や不完全消失部位のみならず異所性石灰化がみられた部位では軟骨下骨での皮質骨が菲薄化し、海綿骨の荷重方向への連続性が失われていた。軟骨の障害が起こることで軟骨のクッション効果が損なわれ頭側からの荷重に耐えきれなくなり股関節での痛みを生じる可能性が示唆された。

II. 高サイトカイン血症による高疾患活動性+不動性 (immobilization)+長期のステロイド使用

・高疾患活動性の持続, 不動化ステロイド長期内服症例

症例 1 は 64 歳女性の方で 45 歳で関節リウマチ発症し疾患修飾性抗リウマチ薬 (金製剤 9 年, プシラミン 7 年, メソトレキセート 3 年) を使用していたがコントロール不良のためステロイドも併用した。64 歳で間質性肺炎で死亡しステロイドは計 19 年 平均 10mg/日投与された。

症例 2 は 85 歳女性の方で 71 歳で関節リウマチ発症し疾患修飾性抗リウマチ薬 (プシラミン 5 年, メソトレキセート 9 年) を使用していたがコントロール不良のためステロイドも併用した。85 歳で誤嚥性肺炎で死亡しステロイドは計 15 年平均 5~10mg/日投与された。長期 RA 患者で 10 年以上の長期ステロイド服用に加えて高疾患活動性と不動化が加わった患者における骨病変を剖検骨で解析した (図 3)。剖検の際に摘出した腸骨を用いて骨形態計測を実施しいずれも骨量が大幅に減少, 類骨パラメーターも低値を示した。腸骨骨病理全体像において海綿骨領域では, 骨量が激減して, 島状の骨梁 (island bone) が点々と認められるのみで, 皮質骨においても多孔化が確認された。また, 症例 2 では, 皮質骨幅が非常に細くなっていた。

19 年のステロイド服用歴のある 64 歳女性での評価では海綿骨の高度な消失が特徴的であった。15 年のステロイド服用歴のある 85 歳女性では海綿骨の消失に加えて皮質骨の高度の多孔化と海綿骨化が特徴的であった²⁾。

III. Vitamin D 抵抗性の石灰化障害

・透析歴 10 年の RA 患者で vitaminD 抵抗性骨軟化症を呈した一例

症例 61 歳女性で主訴は多関節。31 歳で関節リウマチ

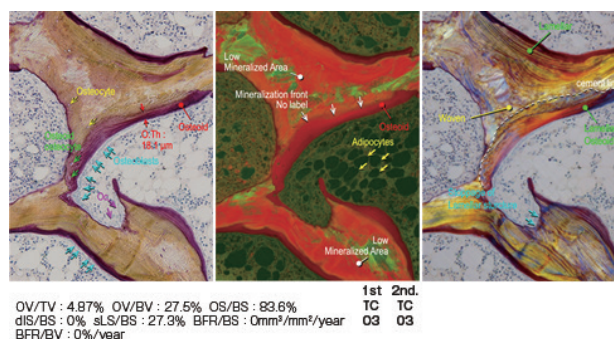


図 4 骨生検 (左腸骨) における骨病理像

発症し NSAIDs でコントロールされていた。51 歳で IgA 腎症により血液透析導入し 58 歳多関節痛が出現し炎症反応も高値を示したことから関節リウマチの増悪と判断し TNF- α 製剤とステロイドの併用治療を開始した。また, 同時期より 2 次性副甲状腺機能亢進症の治療のためシナカルセト, 活性型 VitaminD 製剤を開始した。X-1 年 ALP 値が上昇し, 疼痛の改善もないため精査加療目的に入院した。ALP 511IU/L, BAP 72.2U/L, iPTH 102pg/mL, osteocalcin 110ng/mL, CRP 2.3mg/dL と高値を示した。入院時の骨シンチグラフィーでは, 多発肋骨, 左手関節, 脊椎, 左大腿骨, 両足関節に集積がみられ代謝性骨疾患を疑った。骨形態計測の結果, 類骨量 OV/BV=27.5% (>15%), 線維組織量 V/TV=0.03%で Tc による二重標識はみられず骨軟化症と診断した (図 4)。活性型 VitaminD 製剤を増量し ALP は改善傾向にはあったが骨痛は改善しなかったため, X+3 年に TNF- α 製剤から IL-6 阻害薬に RA 治療薬を変更後, CRP, ALP, 多関節痛改善がみられ現在に至っている。

透析歴 10 年の RA 症例に対して, 活性型 Vitamin D 投与下で二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療を行っているにもかかわらず全身骨痛が持続し ALP 上昇を伴っているために骨生検施行したところ骨軟化症と診断された。RA の疾患活動性を IL-6 阻害薬投与して抑えた後から ALP は低下して骨痛が軽減した。RA に伴う疾患活動性は骨軟化症を介したもう一つの骨病変に関与している可能性が示唆された³⁾。

文 献

- 1) Hiramatsu R, et al : Cartilage-dependent subchondral ossification in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. **40** (11) :1923-1924, 2013. doi : 10.3899/jrheum.130201.
- 2) Hatano M, et al : Long-Term Use of Glucocorticoid Exacerbates Bone Lesions in Postmenopausal Women With Rheumatoid Arthritis. Mod Rheumatol Case Rep **25** : rxab028, 2021. doi : 10.1093/mrcr/rxab028.
- 3) Hatano M, et al : Vitamin D-resistant osteomalacia after 10 years of hemodialysis in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) **24** : keab660, 2021. doi : 10.1093/rheumatology/keab660.

有限要素法を用いた RA 椎体強度評価

馬 渡 太 郎

国家公務員共済組合連合会浜の町病院整形外科

key words : 有限要素法, 骨強度, 骨密度, 椎体強度評価

はじめに

骨粗鬆症による骨折を防ぐには、究極的には骨強度の正確な評価が重要である。現在評価手法のスタンダードとなっている二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) による骨密度測定は 2 次元的评价であり、撮影肢位の影響を受けやすく、骨棘や血管石灰化の影響の排除も不可能である。現在 *in vivo* で測定しうる最も正確性が高い強度の評価方法が CT データを用いた有限要素法である。

I. 有限要素法とは

対象物を要素という小領域に分割し、モデルを作成する。これは大変な作業であるが、CT の voxle data をそのまま用いることで大幅に手間が軽減されている。CT の濃度値と力学特性との相関関係がすでに報告されているので、境界条件と荷重条件を設定すれば、強度を推定することが可能である (図 1)。

要素分割を行う場合、ミクロな構造を表現するには十分にサイズの小さい要素を用いることが必要であり、例えば、数十ミクロンのヒトの骨梁を表現するには、 μ CT レベルの分解能が要求されるが、現時点で臨床的に脊

椎や股関節といった central skeleton を撮影できる装置は存在しない。たとえ装置があったとしても、そのような高分解能でモデル化を行うためには、高い signal to noise ratio が要求されることと、被爆の問題が常に存在する。微細な骨梁構造までは加味できないが、ヒト脊椎や大腿骨近位部の強度解析を行うには、臨床で用いられている CT 装置を用いた分解能 0.8~5 mm 程度のデータを用いることが現時点では現実的と思われる。一方、このような解析を行う場合、机上の空論とならないように、特定の条件下で有限要素法で推定した強度が力学試験の結果ときちんと相関することをあらかじめ示しておかないといけない。

II. 関節リウマチ (RA) の椎体強度評価

Mawatari らは RA 29 症例 (20 症例が低容量経口ステロイド内服) の第 3 腰椎を定量的 CT で撮像、非線形有限要素解析を行った¹⁾。骨粗鬆症の薬物治療を行わなかった場合と alendronate 治療を行った場合について、1 年間の無作為前向き研究で脊椎骨強度を経時的に評価した。図 2 に第 3 腰椎 3 次元再構築画像を示すが、骨粗鬆症治療を行わないと著明に骨減少が生じていること、ま

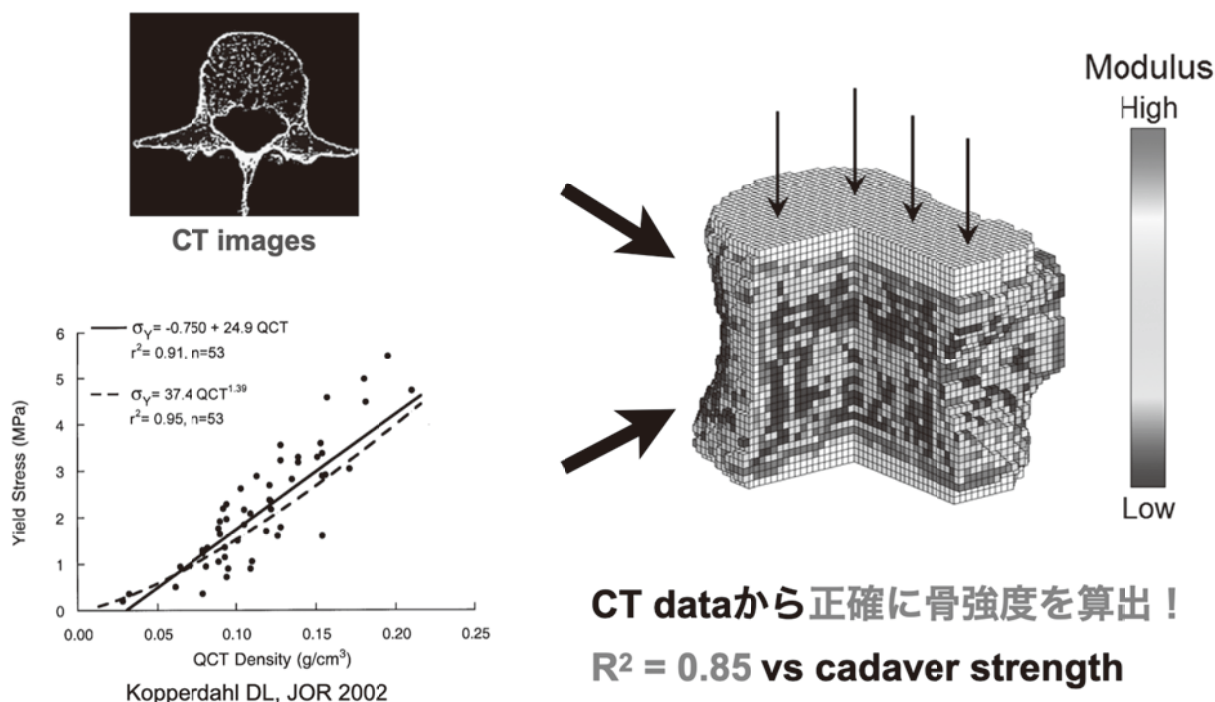


図 1 CT データを用いた有限要素解析

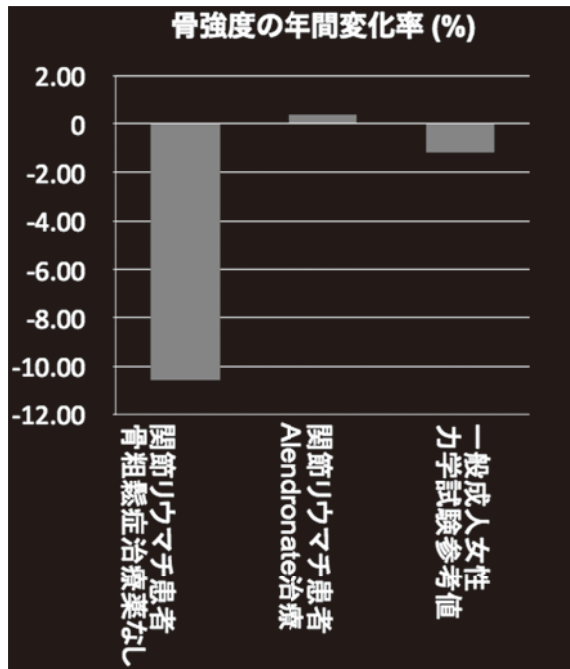


図2 RA患者の脊椎骨強度の年間変化率

(文献1より引用, 改変)

た alendronate 治療により骨減少が抑制されていることがわかる。有限要素解析の結果、骨粗鬆症治療を行っていない症例では、年間 10.6% も圧縮強度と曲げ剛性は減少し、これは報告されている加齢に伴う骨強度減少の 8 倍以上の速度に相当することがわかった。骨強度減少は DXA による骨密度の減少量よりも大きく、DXA では骨強度減少を過小評価してしまう可能性がある。一方、alendronate 治療により、骨強度を維持できることも明らかとなった。

皮質骨シェルを含む辺縁部 2 mm の領域を除外したモデルについても強度解析し、強度の減少は海綿骨領域により強く生じ、alendronate 治療は皮質骨シェル近傍の領域の強度増加により寄与していることがわかった。

CT データを用いた有限要素法による骨強度解析は、3 次元評価であり、骨の空間的な distribution を評価できる強みがある。数%の骨密度低下で骨折リスクが大きく上昇し、また薬物治療による 3~5%の骨密度上昇で骨折リスクが 40~60%も低下することが報告されているが、その理由として、図3のようなモデルを考えると、骨減少は骨全体からみるとごく一部でも強度には大きな影響を与えうること、骨密度では骨強度減少を過小評価してしまう可能性があること、一方、治療により必要な部位に骨を添加できれば、少ない骨増加量でも大きな骨強度増加を得ることが推察される (図3)²⁾。

Ⅲ. 課題と今後の展望

臨床に特に問題となる大腿骨近位部骨折抑制効果を示すためには 1 万人以上のプラセボ/実薬対照の大規模試

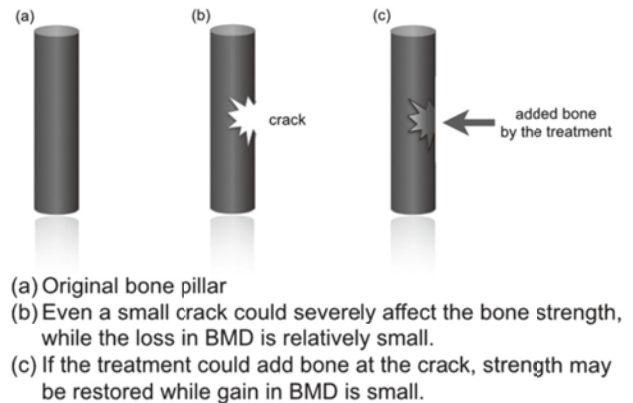


図3 骨減少/増加と骨強度

(文献2より引用)

験が必要であり、非効率的で必ずしも倫理的とはいえず、国内では実施困難である。また個々の患者の治療目標とは乖離がある。この有限要素法を用いた薬効判定は、近年新規開発されたほとんどの治療薬物の評価手段として用いられている²⁾。

この定量的 CT データを用いた有限要素法は、骨折に直接関係する骨強度を正確に評価できるという点で極めて魅力的であるが、実臨床に応用するためには、いくつかの問題が存在する。まず本手法ではファントムを用いた定量的 CT データが必要であったが臨床の現場では極めて煩雑である。最近、大動脈の血液や内臓脂肪を用いてキャリブレーションすることで、従来の定量的 CT 法と遜色の無い ($R^2 \geq 0.98$) 正確な骨強度評価が可能となっており、今後ファントムレスデータの利用も期待されている³⁾。一方、有限要素推定強度の結果を得たとしても、個々の患者の評価に用いるための日本人での「脆弱性強度」の基準値が確立されておらず、今後の課題である。

さらに「骨質」と呼ばれる“骨密度以外の骨強度に寄与する因子”の一つに、コラーゲン架橋の異常が挙げられることを齋藤充先生らは明らかにしてきた。この点は石灰化骨を評価する DXA による骨密度でも、CT データを用いた有限要素法でも考慮されておらず、今後の検討課題の一つである。

文 献

- 1) Mawatari T, et al : Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by finite element analysis of clinical computed tomography scans: a prospective randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* **58** : 3340-3349, 2008.
- 2) Mawatari T, et al : Vertebral Strength Changes as Assessed by Finite Element Analysis. *Osteoporosis in Orthopaedics: Assessment and Therapeutic Options* (ed. by Shimada Y, Miyakoshi N), pp.81-99, Springer, Tokyo, 2016.
- 3) Lee DC, et al : Phantomless calibration of CT scans for measurement of BMD and bone strength-Inter-operator reanalysis precision. *Bone* **103** : 325-333, 2017.

関節リウマチ動物モデルにおける骨質変化

高畑 雅彦

北海道大学大学院医学研究院整形外科科学教室

key words：関節リウマチ，二次性骨粗鬆症，ステロイド性骨粗鬆症，骨質，脆弱性骨折

緒言

関節リウマチ（RA）では，傍関節性骨粗鬆症や全身性骨粗鬆症が生じ，脆弱性骨折が高率に生じる¹⁻³⁾。しかし，RA 患者に生じる骨粗鬆症の成因は複雑で，身体活動性の低下や関節不動化による応力遮断性骨粗鬆症，炎症性サイトカインによる骨吸収の亢進に加えて薬剤性骨代謝異常が組み合わさり，高度の骨脆弱性が生じる。とくにステロイド薬の慢性的な服用はもっとも重要な骨折危険因子の一つであり，骨量減少とともに骨質異常を惹起する。メトトレキサート（MTX）や生物製剤の使用によってステロイド薬の服用率や服用量は減少傾向にあるものの，いまだ除痛や炎症沈静化のためにステロイド薬を使用している患者が多い。また，RA が女性に多いことや寿命が延伸していることから，閉経後骨粗鬆症や慢性腎臓病などの併存疾患も RA 患者の骨脆弱性を助長させる要因の一つとなっている。

RA 患者では，骨密度から予測される以上に骨折率が高いことが大規模疫学研究によって明らかになっており，骨量以外の骨強度規定因子である骨質の劣化が生じていると考えられる⁴⁾。そのため，RA 患者の骨折リスクやその発症メカニズムの解明，適切な治療薬を選定するためには，RA 動物モデルを用いた骨質異常の検討が必要である。しかし，慢性炎症やステロイド剤の慢性使用，過重負荷の減少など RA による骨脆弱性発症の成因は複数あり，要因ごとに分けた解析や要因間の相加効果，相乗効果，相殺効果についても検討する必要がある。

I. 動物モデルの骨質の評価法

骨質のうち骨微細構造などの構造的特性は，高分解能を有した CT により評価する。一方，コラーゲンや石灰化度，アパタイト結晶配向性などの材質的特性は，フーリエ変換型赤外分光法⁵⁾，Raman 分光法⁶⁾，X 線回折法や光第 2 次高調波発生イメージング法といった物理化学的な分析手法によって計測する。骨の強度は長幹骨では三点曲げ試験が，椎骨などの扁平骨では押し潰し試験が行われる。また，骨材質強度を測る方法としてマイクロ，ナノインデンテーション試験が行われる。

II. 慢性炎症，関節炎の影響を観察するための RA 動物モデル

慢性炎症は誘発型関節炎モデルや自然発症型関節炎

モデルのいずれでも再現し得るが，ほぼ 100% 関節炎を発症する TNF transgenic mice⁷⁾や SKG mice⁸⁾など遺伝子改変動物や遺伝子変異を有する自然発症型マウスのほうが安定した結果が得られやすく，骨粗鬆症や骨質異常の研究には適している。われわれの動物モデルを用いた研究において，骨形態計測および血清中骨代謝マーカーを測定した結果，慢性炎症は全身性骨吸収を亢進させるが，骨形成は抑制することが確認された^{7,8)}。すなわち，全身骨代謝は uncoupling 状態となり，骨量減少や骨微細構造の劣化が生じていることが示された。

また，関節炎モデルではヒトと同様に傍関節性骨粗鬆症も再現される⁸⁾。傍関節領域では海綿骨だけでなく皮質骨にも大きな構造的劣化がみられるだけでなく，骨量減少とともに石灰化度の低下やコラーゲンの配向性低下が観察される。その結果，傍関節領域の骨の破断強度や靱性は著明に低下した。

III. RA 動物モデルにおけるステロイドによる影響

ステロイドの効果を齧歯類で検証する際には使用する動物の系統やステロイド投与量に注意する必要がある。ヒトとは異なり，大多数のマウスやラット系統では低用量のステロイド使用で骨形成はかえって亢進する。ヒトでみられるようなステロイドによる骨形成抑制を再現するためには高用量のステロイド投与が必要とされており，Prednisolone 2.1～12.5 mg/kg/d が用いられている⁹⁾。また，ヒトに類似した反応性を示すマウス，ラット系統が限られていることから，使用する動物の種類や系統も慎重に選択する必要がある。Swiss Webster マウス，FVB/N マウス，F344/Jcl ラットなどがステロイドに対して比較的ヒトに近い反応を示すモデルとして報告されている^{10,11)}。ステロイド持続投与には皮下埋植型徐放タブレットが頻用される。これは毎日の注射のストレスを動物に与えないでよいという利点がある。われわれの動物実験では，高用量のステロイドを使用すると骨形成が持続的に抑制されることが，カルセインやテトララサイクリンで骨を標識した硬組織標本の観察によって明らかとなった。一方，骨吸収亢進は開始後早期に一時的に強く生じるのが特徴で，マウスモデルだとステロイド使用後 2 週間程度は大量の破骨細胞の誘導が確認されるが 4 週間後にはコントロールと同程度となった。ステロイド投与後の一過性の骨吸収亢進はヒトでも報告されており，ステロイド投与後早期の骨折率上昇の原因と考えられて

いる。ステロイドはまた、骨細胞のアポトーシスを引き起こし、ラクナ周囲の石灰化度を減少させることも報告されている¹⁰⁾。

■ IV. RA 動物モデルにおける慢性炎症とステロイドの相加的作用について

慢性炎症とステロイドの2つの要因がどのように骨に影響を及ぼすのかを明らかにするため TNF α トランスジェニックマウスまたは野生型マウスにステロイドまたは偽薬を投与し、骨の解析を行った⁷⁾。まず骨強度についてはステロイド投与と関節炎により、長管骨の曲げ強度は相加的に低下、延性と靱性は増加した。これは容易に骨折するが、完全骨折にはすぐに至らない不完全骨折リスクの高い状態となることを示している。一方、椎骨は圧縮に対して、強度、剛性、靱性は低下し、脆性が増加した。すなわち、簡単に潰れやすくなることを示している。骨質についてみると、海綿骨の微細構造の劣化は主に慢性炎症によって起こっていたが、骨基質石灰化度の低下は相加的に低下していた。コラーゲンの成熟架橋はステロイドによって障害されており、骨形成や基質合成はステロイドによって強力に抑制されていることがわかった。

■ V. 臨床へのフィードバック

RA 動物モデルを用いた骨質異常の研究から、ステロイド開始後早期の一過性骨吸収亢進の抑制や骨基質の石灰化度を上げるという点では現在、第一選択薬となっている骨吸収抑制剤の使用は妥当と考えられた。しかし、慢性炎症やステロイドによる持続的な骨形成低下が根底にあるため骨量減少が著しい患者やステロイド投与後長期経過している患者では骨形成促進剤により骨構造や骨

石灰化度を回復させる必要があるのかもしれない。

文 献

- 1) Vis M, et al : High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* **22** : 2413–2419, 2011.
- 2) van Staa TP, et al : Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* Oct **54** : 3104–3112, 2006.
- 3) Lodder MC, et al : Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. Dec **63** : 1576–1580, 2004.
- 4) Angeli A, et al : High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. Aug **39** : 253–259, 2006.
- 5) Kimura-Suda H, et al : Quick and easy sample preparation without resin embedding for the bone quality assessment of fresh calcified bone using fourier transform infrared imaging. *PLoS One* **13** : e0189650, 2018.
- 6) Maher JR, et al : Raman spectroscopy detects deterioration in biomechanical properties of bone in a glucocorticoid-treated mouse model of rheumatoid arthritis. *J Biomed Opt* **16** : 087012, 2011.
- 7) Takahata M, et al : Mechanisms of bone fragility in a mouse model of glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis: implications for insufficiency fracture risk. *Arthritis Rheum* **64** : 3649–3659, 2012.
- 8) Shimizu T, et al : Autoimmune arthritis deteriorates bone quantity and quality of periarticular bone in a mouse model of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* **28** : 709–718, 2017.
- 9) Thiele S, et al : Instructions for producing a mouse model of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bonekey Rep* **3** : 552, 2014.
- 10) Lane N, et al : Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res* **21** : 466–476, 2006.
- 11) Sato D, et al : Siglec-15-targeting therapy protects against glucocorticoid-induced osteoporosis of growing skeleton in juvenile rats. *Bone*. Jun **135** : 115331, 2020.

臨床的な観点から運動による骨折予防は期待できるか？

岩本 潤

慶友整形外科病院骨関節疾患センター

key words : 骨密度, 転倒防止, 筋力強化訓練, ハイインパクトエクササイズ, バランス訓練

はじめに

骨粗鬆症は閉経後女性に多発する。骨粗鬆症の主要骨折（三大骨折）として、椎体・前腕骨遠位端・大腿骨近位部骨折が挙げられる。椎体骨折は外傷がなくても発生するが、前腕骨遠位端骨折や大腿骨近位部骨折などの非椎体骨折は転倒により発生することが多い¹⁾。骨粗鬆症に関連する骨折を予防するためには、骨密度を増加させ、背筋力を強化し、転倒を防止することなどが重要である¹⁾。本稿では、閉経後女性および高齢者における骨折予防のための運動療法の効果について概説する。

I. 骨密度増加

運動により骨量・骨強度の増加を得るには、骨に加わるメカニカルストレス（荷重や筋力）が大きいほど効果的である。閉経後女性に対する運動の効果に関する Random-effects meta-analysis では、運動の腰椎・大腿骨頸部・大腿骨近位部の骨密度増加効果は、標準化平均差（2つの推定平均値の差を標準偏差の推定値で割ったもの）で評価すると、有意ではあるものの0.33~0.40と小さい²⁾。その理由として、運動の強度（メカニカルストレス）が十分でないことが考えられる。

骨に加わるメカニカルストレスの大きい運動療法として、high-intensity resistance and impact training

(HiRIT) が提案され、その骨密度増加効果が報告されている³⁾。閉経後女性（平均年齢：55歳）における複合運動（エアロビクス、ジャンプ運動、筋力強化訓練：2日/週）の16年間にわたる腰椎および大腿骨近位部骨密度の増加効果（対照群に比べて、それぞれ4.3%, 3.1%増加）と骨折抑制効果（リスク低下率：49%）が報告されている（図1）³⁾。閉経後の骨量減少・骨粗鬆症女性（平均年齢：65歳）において、筋力強化訓練+ジャンプ運動（2日/週、8カ月）は、対照群（低強度運動：ホームエクササイズ）に比べて、重篤な副作用を起こすことなく、腰椎・大腿骨頸部の骨密度増加（対照群に比べて、それぞれ4.1%, 2.3%増加）と運動機能改善に有用であることが示されている³⁾。

II. 背筋強化

Sinaki らは³⁾、閉経後女性（平均年齢：56.6歳）に対し、背筋の最大筋力の30%の負荷を背負って行う背筋強化訓練（10回/日、週5日）を2年間のみ指導し（無作為化比較試験）、訓練開始後10年時に再評価を行った（観察研究）。対照群に比べて運動群では、背筋力と腰椎骨密度は有意に高く、椎体骨折発生率は有意に低かった（椎体骨折数/調査椎体数：4.3% vs. 1.6%, リスク低下率：62.8%）³⁾。

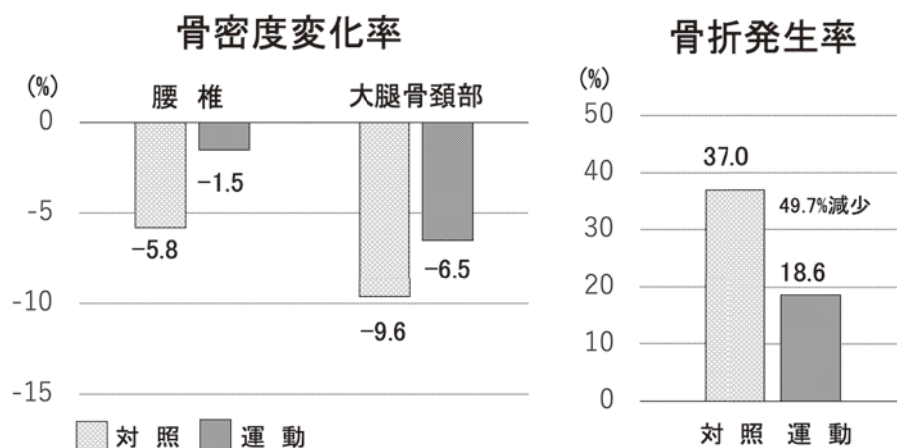


図1 閉経後女性における運動（16年間）の効果 —骨密度変化率と骨折発生率—



図 2 高齢者に対するバランス訓練+大腿四頭筋強化訓練

III. 転倒防止

転倒防止には、週に2～3日以上の筋力強化訓練・バランス訓練が有用とされている¹⁾。70歳以上の1年以内に転倒の既往のある高齢者（平均年齢82歳）に対するホームエクササイズ（バランス訓練+筋力強化訓練：理学療法士が家庭訪問して指導，3日/週および30分のウォーキング，2日/週，1年間）の転倒防止効果が報告されている（転倒発生率比：0.64，95%信頼区間：0.46～0.90）³⁾。また，片脚起立時間が15秒以下の高齢者（平均年齢：77.4歳）において，バランス訓練+大腿四頭筋強化訓練（8カ月）は，運動療法開始時に比べて，転倒および骨折の発生率を，それぞれ44%，47%減少させることが報告されている（図2）⁴⁾。

IV. 転倒防止

メタアナリシスにより，高齢者において運動は，骨折リスクを低減すること（相対リスク：0.49，95%信頼区間：0.31～0.76）¹⁾，外傷を起こす転倒，医学的治療を要する転倒，重症外傷を起こす転倒，骨折を起こす転倒のリスクを，それぞれ37%，30%，43%，61%減少させることが明らかにされている¹⁾。

まとめ

閉経後女性において筋力強化訓練+ジャンプ運動（HiRIT）は骨密度を増加させることや背筋強化訓練は椎体骨折を抑制すること，高齢者において筋力強化訓練+バランス訓練は転倒防止に有用であることが明らかにされている。また，高齢者において運動が骨折の発生率を減少させるとの報告がある。したがって，運動による骨折予防は期待できると結論づけられるが，それを達成するためには適切な運動が，高い遵守率で継続される必要がある。

文 献

- 1) 岩本 潤：骨粗鬆症に対する運動療法のエビデンス，日本骨粗鬆症学会雑誌 4：123-127，2018.
- 2) Shojaa M, et al：Effect of exercise training on bone mineral density in post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. Front Physiol 11：652，2020.
- 3) 岩本 潤：骨粗鬆症の運動療法，日本骨粗鬆症学会雑誌 5：579-583，2019.
- 4) Kita K, et al：A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. Osteoporos Int 18：611-619，2007.

地域在住中高齢者における運動機能と骨および筋由来バイオマーカーの関連

森脇健太^{*1}・松本浩実^{*2}・尾崎まり^{*3}・永島英樹^{*4}・萩野 浩^{*5}

^{*1} 三朝温泉病院整形外科 ^{*2} 川崎医療福祉大学医療技術学部リハビリテーション学科

^{*3} 鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部 ^{*4} 同 医学部整形外科 ^{*5} 同 医学部保健学科

key words : 骨粗鬆症, サルコペニア, インスリン様成長因子 1, ペントシジン, 筋骨連関

I. 背景

近年, 骨粗鬆症とサルコペニアの関連がいわれており, 日本人女性の検討で骨粗鬆症患者のサルコペニア有病率は 29.7% と高率であり (Miyakoshi N, et al, 2013), 台湾女性 600 人の検討でサルコペニアが骨粗鬆症の独立したリスクであると報告されている (Wu CH, et al, 2013)。以前より, 筋と骨の間には, メカニカルストレスによる力学的相互作用と液性因子による内分泌相互作用が存在すると考えられており, 筋と骨の相互関連, いわゆる筋骨連関が注目されている (Hamrick MW, 2011)。しかし, 骨および筋由来の内分泌因子の性質や働きは, いまだ不明な点が多いのが現状である。そこで本研究では, 骨由来バイオマーカーとしてスクレロスチン, 25-ヒドロキシビタミン D [25(OH)D], ペントシジン, 筋由来バイオマーカーとしてインスリン様成長因子 1 (IGF-1) に注目し, 研究を行った。

II. 方法

鳥取県日野町は, 鳥取県西部の山間部に位置し, 人口は 3,000 人程度であり, 高齢化率は約 47.5% の地域である。2014 年より 5 年間, 日野町住民を対象に特定検診, 後期高齢者検診に併せて, ロコモ検診を実施した。2016 年の特定健診および後期高齢者健診の受診該当者 1,357 人のうち, 介護保険による要介護認定者を除外した 1,354 人に事前に本研究の案内および問診を郵送した。本研究に参加同意し, 調査可能であった 254 人, 男性 97 人, 女性 157 人が本研究に参加した。調査項目として, 超音波定量法により, 右足踵骨の超音波速度値 (SOS) を測定した。また, 筋肉量を生体インピーダンス解析法により, 体組成計を用いて測定し, 骨格筋指数 (SMI) を算出した。筋力は, 握力計を用いて, 左右 2 回ずつ測定し, 最高値を記録した。歩行速度は光学式歩行分析装置を用いて, 9 m の直線路を快適速度で歩行させ, 中 5 m 間の歩行速度を解析した。

III. スクレロスチン, IGF-1

最初の研究では, 調査時に採取した血液検体を用いて, 血清スクレロスチン濃度, 血清 IGF-1 濃度を測定し

た¹⁾。まずバイオマーカー濃度と性差, 年齢との関連性を検討した。さらにバイオマーカー濃度を従属変数, 年齢, 身長, 体重, SOS, SMI, 握力, 歩行速度, 推算糸球体濾過量 (eGFR), ヘモグロビン A1c (HbA1c), 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b) を独立変数とし, 重回帰分析を行った。バイオマーカーと年齢との関連をみると, スクレロスチンは, 男女とも年齢と正の相関を認めた。一方, IGF-1 は, 男女とも年齢と負の相関を認めた。重回帰分析を行った結果, IGF-1 に SOS が独立して正の関連を認めた。

IV. 25(OH)D, ペントシジン

次に同様の対象で行った研究では, 血清 25(OH)D 濃度, 尿中ペントシジン濃度を測定した²⁾。バイオマーカー濃度と性差, 年齢との関連性を検討した。重回帰分析は, 握力, 歩行速度を従属変数とし, 年齢, 身長, 体重, body mass index (BMI), SOS, SMI, eGFR, HbA1c, バイオマーカーを独立変数とし, 男女に分けて検討した。性差を見ると 25(OH)D は, 男性で高値であり, 一方, ペントシジンは女性で高値だった。バイオマーカーと年齢との関連をみると, 25(OH)D は, 男性で年齢と負の相関を認めた。一方, ペントシジンは男女とも年齢と正の相関を認めた。重回帰分析を行った結果, 男女ともに, 握力にペントシジンが独立して負の関連を認め, 歩行速度においても, 男女ともにペントシジンが独立して負の関連を認める結果だった。以上, 二つの研究の結果をまとめると, 筋由来のバイオマーカーである IGF-1 が SOS と正の関連を示し, 骨由来のバイオマーカーであるスクレロスチンが SOS と正の関連を示した。また, 終末糖化産物 (AGEs) であるペントシジンが, 握力と歩行速度と負の関連を示す結果であった。(表 1)

V. 考察

これまでのバイオマーカーに関する報告を表 2 に示す。スクレロスチンは, 骨細胞より産生され, wnt シグナル経路を阻害する骨形成抑制因子として知られている (Baron R, et al, 2007)。血清スクレロスチン濃度は, 男性で有意に高値であり年齢と正の相関を示し (Amrein K, et al, 2012), 二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) に

よる bone mineral density (BMD) と正の相関を示すといわれている (Garnero P, et al, 2013)。一方、スクレロスチンは、メカニカルストレスとの関連がいわれており、身体活動度が高くなるに従い血清スクレロスチン濃度が低値となること (Amrein K, et al, 2012) や、不動性の脳卒中患者において有意に血清スクレロスチン濃度が高値であること (Gaudio A, et al, 2010) などメカニカルストレスとの関連がいくつか報告されており、骨に力学的作用を与える筋との関連についても推察される。本研究におけるスクレロスチンは、男女とも年齢に伴い上昇を認め、加齢による骨形成抑制との関連が示唆される。また、スクレロスチンは男性において高値であり、SOS と正の関連を認め、この結果は過去の報告と同様であった。このことは骨形成抑制因子としては逆説的ではあるが、男性であることによる骨量増加で成熟骨細胞が増えることにより、スクレロスチン産生が増加すると考えられる。しかし、期待された身体機能との関連を認めなかったことについては、過去の報告における脳卒中などの不動性患者と、本研究における健常者の、対象の違いによる影響が考えられる。

IGF-1 は、成長ホルモン (GH)/IGF-1 系を介して、成長ホルモンの刺激により、肝臓、筋細胞より産生され、筋タンパク質合成を促進する (Kawao N, et al, 2015)。血清 IGF-1 濃度は、年齢と負の相関を示し、筋肉量と正の相関を示す (Hofmann M, et al, 2015) といわれており、本

研究における IGF-1 は、性差はなく年齢に伴い低下することは、先行研究と同様の結果であった。また、SOS と正の関連を認めたことは、これまでの報告で、IGF-1 が筋組織から分泌され、筋と骨の境界に存在し骨形成に働くこと (Hamrick MW, et al, 2010)、骨形成と筋肥大が同期していること (Hamrick MW, 2011)、高齢女性において骨密度と正の相関があったこと (Langlois JA, et al, 1998) などから、IGF-1 が骨と筋に相互に影響を与えることを示唆するものと考ええる。

一方、ペントシジンは AGEs の一つであり、骨強度低下を反映するサロゲートマーカーとして知られ (Saito M, et al, 2010)、尿中ペントシジン濃度の高値は、閉経後女性の脆弱性骨折のリスク因子といわれている (Taguchi A, et al, 2019)。骨マトリックスマーカーとして知られているペントシジンだが、2 型糖尿病の閉経女性において、血清ペントシジン濃度と筋量が負の関連を示す (Tanaka K, et al, 2016) ことや、同じ AGEs であるカルボキシメチルリジンの血清濃度の上昇が歩行速度低下と関連している (Sun K, et al, 2012) などの報告から身体機能との関連も示唆されている。また、加齢に伴い筋組織の AGEs レセプターが増加する (de la Maza M P, et al, 2008)、あるいは AGEs が直接筋合成を阻害する (Tanaka K, et al, 2014) ともいわれており、本研究においても、握力、歩行速度と負の関連を認めたことから、加齢による酸化ストレスが、骨質のみでなく身体機能にも影響を与える可能性が示唆される。

以上より、地域在住中高齢者の骨および筋由来のバイオマーカー濃度と身体機能の関連を調査した結果、IGF-1 とペントシジンが筋と骨相互に関連している因子である可能性が示唆された。筋骨連関を調査することは、骨粗鬆症とサルコペニアとの関連性を解明する一助になると考えられるため、今後もさらなる研究が必要である。

表 1 バイオマーカーと各変数の関連性

バイオマーカー	加齢	性差	骨	筋
スクレロスチン	増加	男性>女性	SOS	—
IGF-1	減少	男性=女性	SOS	—
25 (OH) D	減少	男性>女性	—	—
ペントシジン	増加	男性<女性	—	握力 歩行速度

(文献 1, 2 より引用)

表 2 これまでのバイオマーカーに関する報告

バイオマーカー	文献	結果の概要
スクレロスチン	Amrein K, et al, 2012	・男性で高値、年齢と正の相関 ・身体活動度が高くなるに従い、血清スクレロスチン濃度が低値
	Garnero P, et al, 2013	腰椎・大腿骨 BMD と正の相関
	Gaudio A, et al, 2010	脳卒中患者において有意に血清スクレロスチン濃度が高値
IGF-1	Hofmann M, et al, 2015	・年齢と負の相関 ・筋肉量と正の相関
	Langlois JA, et al, 1998	高齢女性において骨密度と正の相関
ペントシジン (カルボキシメチルリジン)	Tanaka K, et al, 2016	2 型糖尿病の閉経女性において、血清ペントシジン濃度と筋量が負の関連
	Sun K, et al, 2012	血清濃度の上昇が歩行速度低下と関連

文 献

- 1) Moriwaki K, et al : Association of serum bone and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disord **20** : 276, 2019.
- 2) Moriwaki K, et al : Urinary pentosidine level is associated with grip strength and gait speed in community-dwelling adults: a cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disord **22** : 392, 2021.

超少子高齢社会での運動と骨の考察

池田 聡^{*1}・酒井昭典^{*2}

^{*1} 健愛記念病院整形外科

^{*2} 産業医科大学整形外科

key words : 荷重運動, 骨強度, ロコモ, 運動器検診, 骨卒中

はじめに

わが国は急速に少子高齢化が進行しており、それに伴い骨粗鬆症患者や骨粗鬆症性骨折患者も増加している。高齢者の骨折は連鎖しやすく、日常生活動作 (ADL)・生活の質 (QOL) 低下を招き、死亡率も高くなり「骨卒中」と呼ばれている。一方、近年子供の姿勢の不良とバランス能力の低下が示唆され、これらが骨折率の増加と関与している可能性も指摘されている。したがってこれから進行する超少子高齢社会において、生涯を通した運動器 (骨や筋肉) の健康を保つことが非常に重要である。

産業医科大学整形外科教室では、マウスの尾部懸垂モデルでの不動化の影響、ラットのクライミング運動の効果で、荷重運動と骨の関連を研究してきた。本稿ではそれらのデータを踏まえ、超少子高齢社会での生涯を通した運動器の健康について考察する。

I. 少子高齢社会下での運動と骨に関する現状

わが国は急速に少子高齢化が進行しており、15～64歳のいわゆる生産年齢人口は1995年をピークに、総人口も2010年をピークに減少に転じ、一方65歳以上の老年人口は増加し続け2021年には高齢化率は29.1%に達している。それに伴い要介護認定者も増え続け、「転倒・骨折」の介護の原因に占める割合も増加の一途をたどり2019年には12.5%に達した。さらに骨折による医療費も増加の一途をたどり、介護・医療費の高騰を招いている。2022年以降は団塊の世代が新たに後期高齢者 (75歳以上) となり、後期高齢者の占める割合は急速に上昇し全人口の1/6に達するとされている。このような社会情勢のもとでは「健康寿命の延伸」が喫緊の課題であり、ロコモティブシンドローム (ロコモ) 予防が推進されている。しかしながらコロナ禍の影響で従来行なっていた社会参加や生活活動が著しく制限され、ロコモに陥る高齢者を実臨床の場ではしばしば経験する。コロナが落ち着きつつある昨今、少しずつ従来の社会活動が再開されつつあるが、改めて体力の急激な衰えを自覚される高齢者も多く、高齢者のロコモは予想以上に潜在的に進行している可能性が高いと危惧される。したがって、今後も転倒・骨折を来す高齢者が増加する可能性は極めて高いと推察され、われわれはより一層転倒・骨折予防対

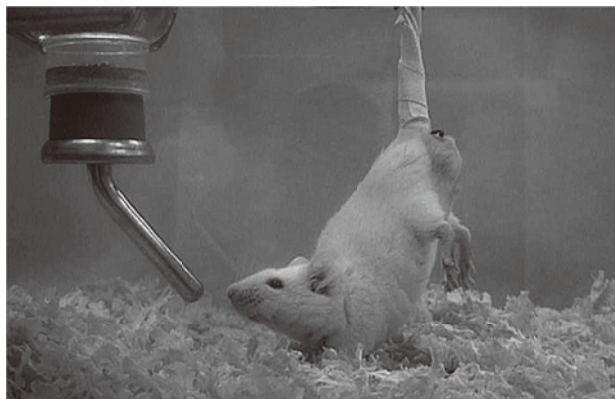


図1 マウスの尾部懸垂モデル

策に取り組む必要がある。

一方、学校 (学校行事を含む) における小学生～高校生の骨折率はこの30年で約3倍に増加している。その原因として、子供時代からのロコモやオーバユースが考えられている。そこで、以前から行われていた側弯症検診に代わり運動器の評価も加えた「運動器検診」が2016年4月から始まった。検診で指摘が多い3つの項目として、「側弯症や不良姿勢」、「しゃがみこみができない」、「前屈できない、痛い」が挙げられている。これらの結果から、子供の姿勢の不良とバランス能力の低下が示唆され、これらが骨折率の増加と関与している可能性が指摘されている。したがって、小児期から運動習慣と適切な栄養摂取習慣を身につけ、「骨貯金」と「筋貯金」を貯め、将来の健康寿命延伸につなげることが求められている。

II. 動物実験から得られた運動と骨に関する事実

運動と骨の関連として、宇宙飛行士の無重力による骨量減少は有名で、非荷重下での骨への影響はヒトによる長期ベッドレスト研究で検証されている。その機序を明らかにするために用いられる実験モデルの一つにマウスの尾部懸垂モデルがある。産業医科大学整形外科教室では、尾部懸垂したマウスの後肢を用いて、非荷重下での骨動態を研究してきた (図1)。阪田らは尾部懸垂によりマウスの脛骨近位二次海面骨量 (BV/TV) は1週後で有意に減少したことを報告した¹⁾。さらに同部の骨代謝は骨形成速度 (BFR/BS) が有意に減少し、破骨細胞面 (Oc.S/BS) が有意に増加していたことより、非荷重骨に

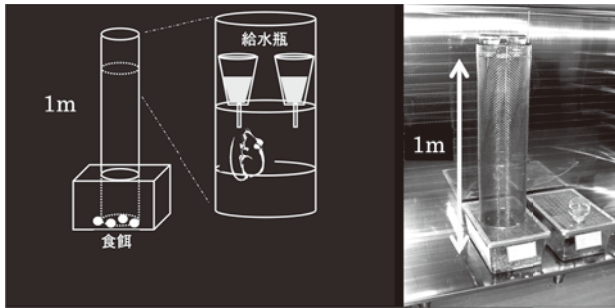


図 2 マウスのクライミング運動による荷重負荷モデル

より骨形成能低下と骨吸収能亢進を来すと考えられる。

一方、荷重運動が骨量や骨強度を増加させることはよく知られた事実である。その機序を明らかにするために産業医科大学整形外科教室では、マウスのクライミング運動による荷重負荷モデルで、荷重運動と骨の関連を研究してきた(図2)。クライミング運動とは1mの円筒状のゲージの上部に給水瓶を設置し、マウスが水を飲むために自発的に駆け上がる動物に愛護的な荷重負荷モデルである²⁾。クライミング距離は $67.1 \pm 3.4 \text{ m/day}$ でクライミング時間は $12.5 \pm 1.1 \text{ min/day}$ であった。4週間の研究の結果、マウスの脛骨近位二次海面骨量(BV/TV)は2週で有意に増加した。さらに同部の骨代謝は破骨細胞面(Oc.S/BS)が2週で有意に減少し、骨形成速度(BFR/BS)は2週で増加し4週で有意な増加を認めたことより、荷重により骨吸収能が低下し、骨形成能が亢進すると考えられる。さらに大腿骨骨幹部の形態は、荷重により4週まで外径は徐々に拡大し、内径は2週までは拡大し以降は維持していた。その結果、大腿骨骨幹部の断面二次モーメントは2週以降増加し、荷重により骨強度も増加することが明らかとなった。納富らはラットのジャンピングとランニング運動による大腿骨断面の形態と骨形成と骨強度を検討している³⁾。これらの結果とクライミング運動での結果を図3に示す。これらの結果から、荷重運動は皮質骨の外径と幅を大きくすることによって骨強度を強化すると考えられる。

III. 実験データを実臨床でいかに活かすか

以上の動物実験から得られた荷重運動は皮質骨の形態を改善し骨強度を強化するという事実をいかに実臨床で活かすかが重要となる。私は普段の診療の場で骨粗鬆症患者には荷重運動を指導するように心がけている。具体

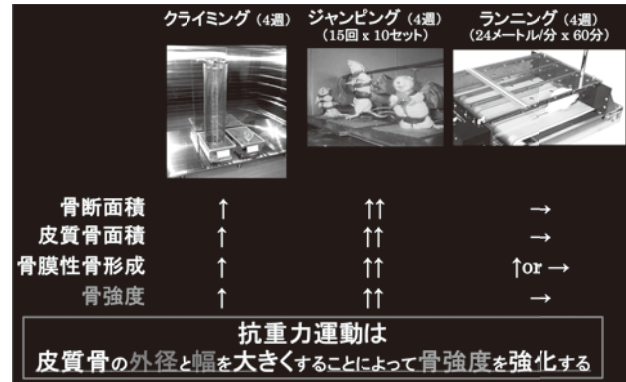


図 3 運動モデル別による大腿骨断面の形態と骨形成と骨強度

的には、ウォーキングやダイナミックフラミンゴ(開眼片足立ち)や踵落としを指導することが多い。ウォーキングについては少し歩幅を意識して踵から接地するよう指導している。ダイナミックフラミンゴは両足立ちに比べて2.75倍の負荷がかかり、左右1分間ずつ1日3回行うと約53分歩行に相当する。筋力増強により転倒リスク軽減にもつながる。ダイナミックフラミンゴや踵落としは室内でも可能で、天気や寒さも関係なくコロナ禍にはぜひ勧めたい運動である。

まとめ

超少子高齢社会においては、生涯を通した運動器(骨や筋肉)の健康を保つことが非常に重要である。そのためには小児期からの荷重運動を主とした運動習慣と適切な栄養摂取習慣を身につけ、「骨貯金」と「筋貯金」を貯め、将来の健康寿命延伸につなげることはもとより、高齢者においてもコロナ禍によりロコモは潜在的に進行している可能性が高く、室内でもできるダイナミックフラミンゴや踵落とし等の荷重運動で転倒・骨折予防に取り組むことが重要である。

文 献

- 1) Sakata T, et al : Trabecular bone turnover and bone marrow cell development in tail-suspended mice. J Bone Miner Res 14 : 1596-1604, 1999.
- 2) Mori T, et al : Climbing exercise increases bone mass and trabecular bone turnover through transient regulation of marrow osteogenic and osteoclastogenic potentials in mice. J Bone Miner Res 18 : 2002-2009, 1999.
- 3) Notomi T, et al : A comparison of resistance and aerobic training for mass, strength, and turnover of bone in growing rats. Eur J Appl Physiol 83 : 469-474, 2000.

アスリートと骨

鳥居 俊

早稲田大学スポーツ科学学術院

key words : アスリート, 骨密度, 骨代謝, 力学的刺激, 性ホルモン

I. この分野の研究の歴史

アスリートの骨には通常の日常生活動作を越える特殊な負荷が加わる。そのため、参加する競技特有の骨の形態や強度に変化していく適応が生じると考えられる。1970年代にアスリートの骨量や骨密度が一般人と比較して高値であるとする論文が出された。その後1980年代になると、女子長距離走選手で無月経を伴う場合は低値となることが報告され、やがて無月経、摂食障害、骨量減少（骨粗鬆症）という3つの問題が視床下部性の女性ホルモン低下に基づく女子選手の3徴（FAT）と呼ばれるようになった。二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）装置の発達普及によりさまざまな競技の選手の骨に関する報告が増加し、男子の持久系競技の選手でも低骨密度を呈する報告が行われ、同様に視床下部性の男性ホルモン低下が背景にあると考えられるようになった。最近では視床下部性のホルモン低下がトレーニングによるエネルギー消費に見合ったエネルギー摂取が伴っていない相対的エネルギー不足（RED-S）によってもたらされるという考え方がとられるようになった。

II. 筆者らの研究

さまざまな競技に参加する大学生アスリートの上肢、腰椎、下肢の骨密度を高校生以降運動参加のない大学生対照群と比較すると、**図1**のように運動負荷の高い部位の骨密度が高くなり、上肢では体操、投擲、重量挙げ、投手で高く、下肢ではバスケット、短距離、投擲、投手で高くなっていた。一方、荷重負荷の加わらない水泳や軽量の長距離走では低値となり、対照群と差がない値をとっていた。また非対称的な競技動作の場合には骨量・骨密度にも明らかな非対称性が生じ、逆に対称性が求められる競技ではより左右差が減少した分布となる（**図2**）。負荷の加わる競技動作では筋量にも左右差が生じると思われるが、筋量の左右差と骨量・骨密度の左右差とはほぼ相関がみられた。ただし、テニスや野球に対してフェンシングでは骨に加わる負荷よりも瞬発性の筋収縮の方が勝るためか、骨量・骨密度の左右差に比べて筋量の左右差が大きくなっていた。

持久系競技の選手では、無月経の女子長距離走選手の骨量・骨密度が低く、疲労骨折リスクが高いことが海外で報告されていたが、筆者らは国内の都道府県対抗駅伝や高校駅伝に参加する女子長距離走選手でも同様の結果

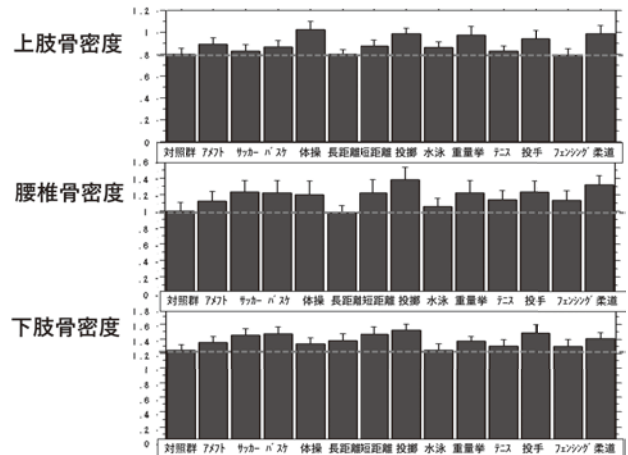


図1 大学男子運動部員の競技間の骨密度比較

を報告（鳥居ら，1989）し、このような選手ではエストラジオールだけでなく黄体形成ホルモン（LH）や卵胞刺激ホルモン（FSH）の低値も伴っており（鳥居，2000）、視床下部性であることが推測された。また、無月経期間が長いほど低値であることも明らかになった。さらに、持久系競技の開始が早いと初経発来が遅れ、骨量獲得が抑制される可能性が示唆された¹⁾。

この分野では男性アスリートに関する研究が少なかったが、筆者らは国内の実業団や大学の男子長距離走選手の骨密度と男性ホルモン値、骨代謝マーカーとの関係を検討した。男子大学生長距離走選手の骨量や骨密度はトレーニングに伴って減少し得ること（鳥居，2007）、体調や疲労感と男性ホルモン値との間に関連がみられること（鳥居，2004）などが明らかになった。このような結果から、男子持久系アスリートにおいても視床下部性の男性ホルモン低下が発生することで体調不良や疲労感、骨量減少が生じ得ることが示唆された（**図3**）。オーバートレーニング症候群の際に、男子選手では男性ホルモンであるテストステロンの低下があり、テストステロン値がコンディションを反映していることも経験上知られている。

女子選手では視床下部性の内分泌変化により骨吸収マーカーの増加が報告されているが、筆者らの検討では男子選手においては走行距離が長くなった時期や疲労骨折発生選手においても骨形成マーカーの低下もみられ²⁾、男子と女子とで骨量変化のメカニズムに違いがある可能性もある。こうした点については今後もさらに検討が必要である。

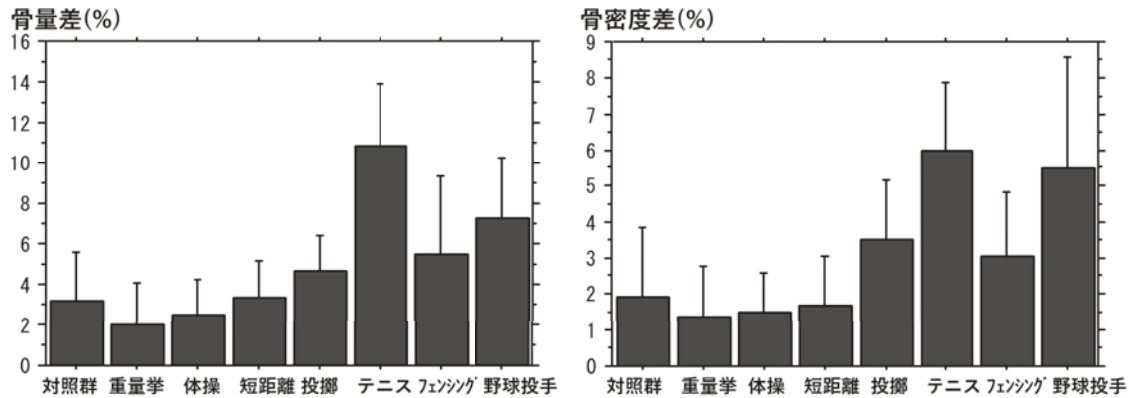


図 2 大学男子運動部員の上肢骨量、骨密度の左右差

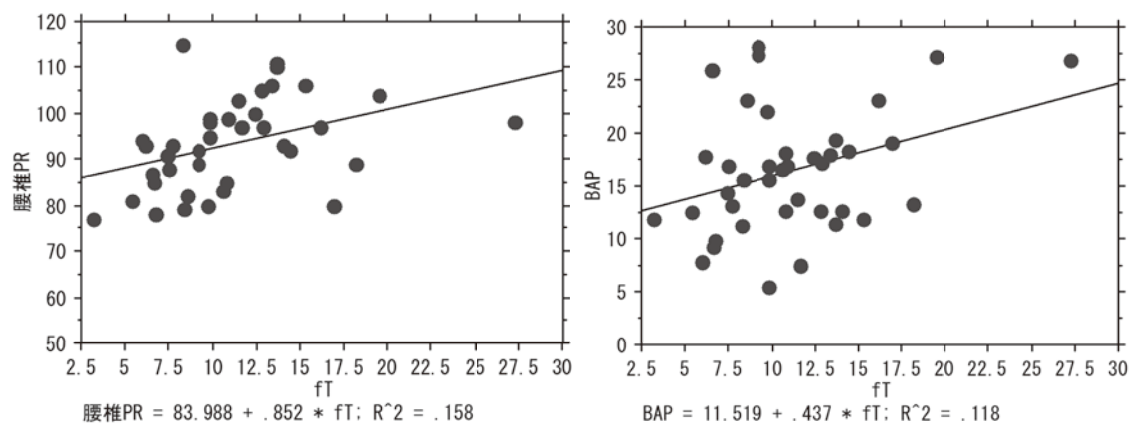


図 3 男子長距離走選手における遊離テストステロン値 (fT) と腰椎骨密度、骨形成マーカー (BAP) との関係

Ⅲ. この分野の研究の今後

長寿国の日本において、骨粗鬆症による骨折は要支援・要介護の原因疾患として上位になり、予防が重要と考えられている。骨量獲得が最大となる成長期に運動を行うことが peak bone mass を高める方策と考えられているが、運動の種類、量や強度について十分なエビデンスとなる研究が少ない。特に日本人を対象とした縦断研究や介入研究がほとんどないことが課題である。骨量獲得が最大となる時期は、最大身長増加年齢の 8 カ月後頃という報告がカナダ人小児を対象とした研究で報告されていたが、日本人においてもほぼ同様の結果であることが示され³⁾、この時期を中心とした数年間が極めて重要である。この年代の小児を対象にした研究を積極的に進める必要がある。

日本では、小児期の運動は中学校以降、学校の部活動が中心になっており、学校外のスポーツクラブを拠点とした欧米とは異なる。また、実施する運動も日本では 1 つの種目に絞って継続して行うのが通常で、季節ごとに異なる種目を行う米国などとは異なっている。そのため、特定の運動が骨量獲得やその分布に及ぼす影響を検討するには有利な状況とも考えられる。

文 献

- 1) 鳥居 俊：女子長距離走選手における初経発来前のトレーニング開始は初経発来遅延や骨密度低下と関連する。発育発達研究 **32**：1-6, 2006.
- 2) 鳥居 俊，他：男子長距離走選手の骨代謝マーカーの年間変化—トレーニングの変化、疲労骨折発生との関係。陸連紀要 **13**：28-285, 2017.
- 3) 鳥居 俊，他：日本人健康男子中学生における身長、除脂肪量、骨量の最大増加時期。発育発達研究 **70**：11-16, 2016.

運動と骨

—疲労骨折を中心に—

宮本 健史

熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門感覚・運動医学分野整形外科科学講座

key words : 疲労骨折, 女性アスリート, 利用可能エネルギー不足

はじめに

運動は一般に骨にとっては良いことと考えられているが、過度な運動は疲労骨折の原因となると考えられている。疲労骨折は通常の骨折のように、大きな1回の外傷や外力によって発症するような骨折とは異なり、小さな外傷の積み重ねによって発症する。以前は長距離走の選手などに起こりやすいと考えられていたが、今ではさまざまな競技種目の選手に起こり得ることが明らかになっている。骨折に至るには、その背景に骨の脆弱化があると考えられるが、その機序は明らかではなかった。近年では過剰なエクササイズあるいは体重や体型維持目的等の摂取エネルギー制限により利用可能エネルギー不足を生じ、結果として女性においては視床下部性の月経障害や骨粗鬆症を合わせた、いわゆる女性アスリートの三主徴に至ると考えられるようになった¹⁾。

I. 大学体育会系運動部における調査

われわれは大学の体育会系運動部に所属の女性部員において疲労骨折に関する調査研究を行い、疲労骨折の既往があるものが23.2%に上がることが明らかとなった(図1)²⁾。女性アスリートの疲労骨折には月経障害など、さまざまな要因が挙げられるが、それらの中では、月経障害の既往が51.0%、運動などにより脛骨全面に疼痛を生

じ疲労骨折の前病変ともいわれるシンスプリントの既往は64.3%、体重減少の既往が51.8%、食事量減少の経験が42.9%にも上がることが明らかとなった(図1)²⁾。これらの中では、月経障害が最も疲労骨折発症に寄与度が高く、月経障害により疲労骨折発症のリスクが8倍にも上昇することが明らかとなった(図2)²⁾。

また血液や尿のバイオマーカーでは血中の creatine kinase (CK) と lactic acid dehydrogenase (LDH) の上昇が疲労骨折発症と有意に相関することが明らかとなった²⁾。CK と LDH はいずれも筋肉由来の酵素であり、一般の人間でも運動後に血中レベルが上昇することが知られている。つまり、当たり前ともいえるが、体育会系運動部に所属のアスリート中でも、CK と LDH のレベルが有意に高くなるような、特に運動量の多い選手に疲労骨折が発症している実態が明らかとなった。実際、1年間の前向きフォローアップスタディで新たに疲労骨折を発症した選手は、疲労骨折を発症しなかった選手に比べて、運動による消費エネルギーが有意に高かった²⁾。

II. 動物実験による疲労骨折発生メカニズムの解明

また、動物実験においても摂取エネルギー制限による利用可能エネルギー不足モデルマウスでは有意な骨量減少、特に皮質骨の骨量減少と内骨膜下の海面骨化を来し、その際、メスでは子宮の有意な萎縮と血中エストロ

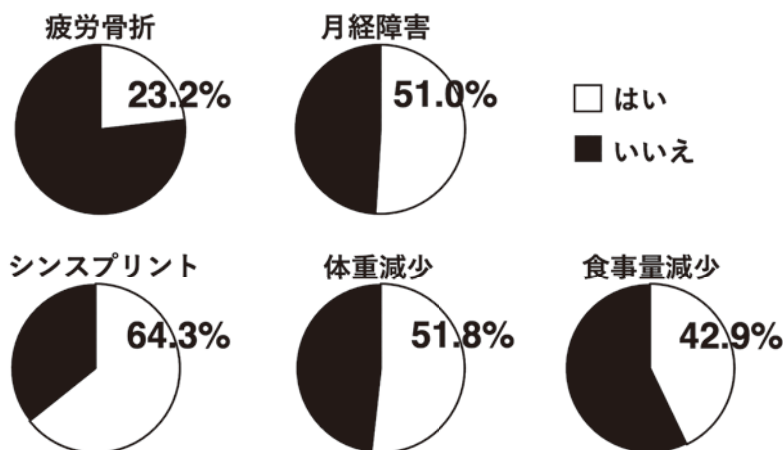


図1 疲労骨折発症のリスク因子

(文献2より引用改変)

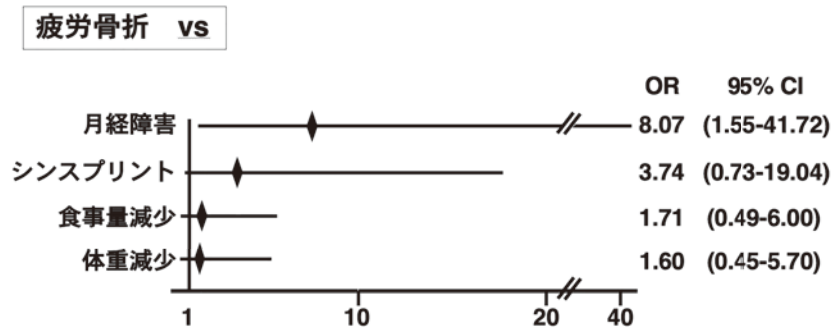


図 2 疲労骨折発症のリスク因子

OR : Odds Ratio, 95% CI : 95% Confidence Intervals

(文献 2 より引用改変)

ゲンレベルの低下を伴った³⁾。以上のことから、利用可能エネルギー不足は、性腺機能障害と骨粗鬆症化による骨脆弱化を惹起することが明らかとなった。

■ おわりに

女性アスリートの疲労骨折は過度の運動による消費エネルギー量の増大による利用可能エネルギー不足を背景とした月経障害により、骨の脆弱化を来すことで発症するメカニズムが明らかとなった。高いレベルで競い合っている選手にとって、運動量を落とすことや食事量を増やすことは容易ではない。月経障害や骨の脆弱化防止のためには低容量ピルや骨粗鬆症治療薬による介入もあり得るが、月経の発来を好まない選手が少なくないことや、選択的エストロゲン受容体作動薬 (SERM) のように World Anti-Doping Association (WADA) でドーピング指定薬となっている薬物もあるので注意が必要であ

る。やはり、選手と指導者が一体となった疲労骨折予防のための取り組みが重要であろう。その際には、運動量や血中の CK/LDH のモニタリングが有用かもしれない。

文 献

- 1) De Souza M J, et al : Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad : 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. Br J Sports Med **48** : 289, 2014.
- 2) Miyamoto T, et al : Elevated Creatine Kinase and Lactic Acid Dehydrogenase and Decreased Osteocalcin and Uncarboxylated Osteocalcin are Associated with Bone Stress Injuries in Young Female Athletes. Sci Rep **8** : 18019, 2018.
- 3) Ito E, et al : Food restriction reduces cortical bone mass and serum insulin-like growth factor-1 levels and promotes uterine atrophy in mice. Biochem Biophys Res Commun **534** : 165-171, 2021.

組織学からみた骨粗鬆症治療薬の骨リモデリングとモデリング

網 塚 憲 生^{*1}・長谷川智香^{*1}・本 郷 裕 美^{*1}・山本知真也^{*1,2}

^{*1} 北海道大学歯学研究院硬組織発生生物学教室

^{*2} 自衛隊札幌病院

key words : 骨リモデリング, モデリング, PTH/PTHrP 製剤, ロモソズマブ, エルデカルシトール

はじめに

骨形成促進剤の骨形成様式として、骨リモデリングによる remodeling-based bone formation が中心に考えられてきた。しかし近年、破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングに依存しないモデリングで誘導される modeling-based bone formation が報告されている。骨形成促進剤として用いられているテリパラチド・アバロパラチドは、基本的には remodeling-based bone formation により骨形成を誘導するのに対し、ロモソズマブは modeling-based bone formation にて骨形成を誘導する。また、エルデカルシトールは、骨吸収を抑制するだけでなくミニモデリングにより骨形成を誘導することが明らかにされている。ここでは、組織学から見た骨粗鬆症治療薬の骨リモデリングとモデリングについて記載する。

I. PTH/PTHrP 製剤による remodeling-based bone formation の組織学

テリパラチド (PTH 製剤) は骨芽細胞に対して骨基質合成を促進する一方、前骨芽細胞に対して細胞増殖を亢進させる (図 1)。副甲状腺ホルモン (PTH) の細胞学的作用については、PTH により骨芽細胞は活発な骨基質合成を行うが、骨芽細胞そのものは骨基質に埋め込まれて破骨細胞に分化するため数が減少してしまう。一方で、PTH は、同時に、前骨芽細胞にも作用して数を増やすことができる。したがって、PTH のみで、前骨芽細胞数の増加と骨芽細胞の骨基質合成亢進により骨量を増やすようにみえるが、実際にはそうはならない。理由は、PTH の骨形成作用には破骨細胞とのカップリングが必要なためである。すなわち、破骨細胞とのカップリングがないと、PTH は前骨芽細胞の数を増加させても骨芽細胞に分化させることができないため骨形成は誘導されない (図 1)。

PTH 製剤は、前骨芽細胞の数を増やすだけでなく、それらの細胞突起を複雑に発達させ、血管・骨芽細胞・破骨細胞などと多くの細胞間接触を誘導する¹⁾。その結果、前骨芽細胞は厚い細胞ネットワークを形成し、その中で多数の破骨細胞を観察することができる。このように PTH は破骨細胞形成も亢進させてしまうが、PTH は骨芽細胞や前骨芽細胞に作用するため、骨形成量のほうが

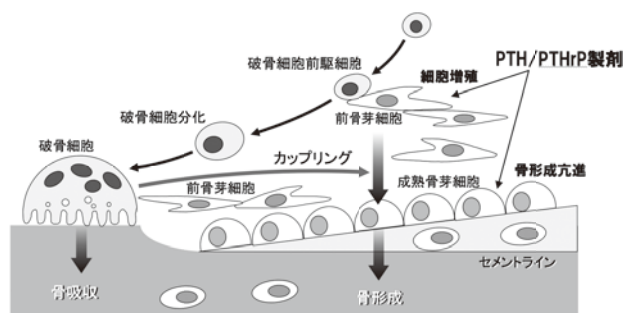


図 1 骨リモデリングにおける骨の細胞群と PTH/PTHrP 製剤の作用点

PTH/PTHrP 製剤は骨芽細胞の基質合成および前骨芽細胞の増殖を増加させる。しかし、前骨芽細胞から骨芽細胞への分化のプロセスには破骨細胞からのカップリングが必要となる。つまり、PTH/PTHrP 製剤は破骨細胞から骨芽細胞へのカップリングを利用した骨形成作用を発揮する。そのため骨リモデリングによる骨形成が誘導される (Remodeling-based bone formation)。(筆者作成)

骨吸収量よりも勝るため骨量が増えてゆくことになる。

このように PTH は骨リモデリングに依存した骨形成 (remodeling-based bone formation) を誘導するが、PTH の骨形成メカニズムは破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングに基づいている (図 1)。このことは、PTH 投与の頻度 (投与間隔) を調節することで誘導される骨形成量や骨梁形態が異なることを意味している。われわれは、PTH 高投与頻度では幅の小さな多数の骨梁が形成されて骨量が非常に増加すること、一方、PTH 低投与頻度では幅の太い骨梁が形成されるが、低頻度投与と比べると骨量は大きく増加しないことを報告している¹⁾。さらに、PTH 高頻度投与では発達した前骨芽細胞ネットワークが形成されて多数の破骨細胞が誘導されるが、PTH 低頻度投与では前骨芽細胞はあまり発達せず、破骨細胞数もそれほど増加しない。前者では高骨代謝回転型の骨リモデリングによる骨形成が、後者では骨リモデリングを主体としながらも、次に述べるミニモデリング (骨梁のモデリング) による骨形成も認められた。

さて、アバロパラチド (PTHrP 製剤) も PTH と同様に骨リモデリングに依存した骨形成を誘導する。われわれは、マウスにテリパラチドあるいはアバロパラチドを投与して比較したところ、アバロパラチドはテリパラ

チドよりも骨形成を亢進することで骨量を増加させていた²⁾。ただし、ヒトでは、アバロパラチドはテリパラチドより骨吸収を抑制することが報告されている。この違いは、おそらく、マウスとヒトの骨代謝回転の違いに起因するのであろう。

II. モデリング—骨リモデリングとの違い

骨リモデリングは、骨基質の置換えであり、破骨細胞が古い骨を吸収した後、そこに骨芽細胞が新しい骨を添加してゆくことで新旧の骨基質が置き換わる現象をいう。健康なヒトでは、破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングにより骨吸収・骨形成のバランスがとれているため骨の形や大きさは変化しない。これに対して、モデリングは骨の形や大きさの変化であり、骨の置き換えとは異なる現象である。モデリングは肉眼で認識できる骨の形や大きさの変化（肉眼レベルのモデリング：macroscopic modeling）、および、顕微鏡でないと認識できない骨の形や大きさの変化（顕微レベルのモデリング：microscopic modeling）に分けられる。前者は、ヒトの成長とともに骨の形や大きさの変化として、一方、後者は、顕微鏡観察などで骨内部の微細な骨梁の形や大きさの変化として捉えることができる。特に、骨梁の局所的な形の変化をミニモデリング（minimodeling）という。したがって、ミニモデリングは顕微レベルのモデリング（microscopic modeling）の範疇にはいる。ミニモデリングでは、破骨細胞とのカップリングに依存せず、既存骨の表面に局在する休止期骨芽細胞が活性化して成熟骨芽細胞（活性型骨芽細胞）となり、既存骨の上に新しい骨を形成してゆく（図 2）。したがって、新旧の骨の境界は滑らかな境界線を呈しており、それを休止線〔アレストライン（arrest line）〕という〔骨リモデリングの新旧の境界線は破骨細胞の骨吸収を反映しており、セメントライン（cement line）という〕。

III. Modeling-based bone formation を誘導するロモソズマブとエルデカルシトール

ロモソズマブ（抗スクレロステチン抗体）は、骨細胞が産生するスクレロステチンを抑制することで骨芽細胞を活性化することで、モデリングによる骨形成（modeling-based bone formation）を誘導する（図 2）。ロモソズマブは骨梁のミニモデリングだけでなく皮質骨も増加させることが知られている。一方、エルデカルシトールは破骨細胞の分化形成を抑制することが知られている

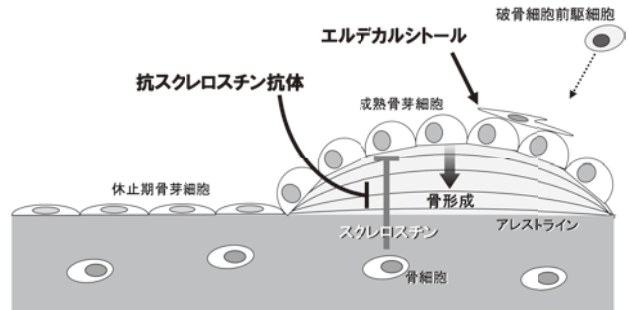


図 2 モデリングにおける骨の細胞群および抗スクレロステチン抗体製剤とエルデカルシトールの作用点

抗スクレロステチン抗体は骨細胞からスクレロステチンを抑制することで休止期骨芽細胞を活性化し、成熟骨芽細胞（活性化骨芽細胞）となり骨基質合成を行ってゆく。エルデカルシトールもミニモデリングによって同様に骨形成を誘導する。その際に、破骨細胞にカップリングした骨形成が誘導されるのではなく、既存骨に新生骨を添加してゆくモデリングが誘導される（Modeling-based bone formation）。Modeling-based bone formationでは前骨芽細胞層は発達せず破骨細胞分化も亢進しない。（筆者作成）

が、骨梁のミニモデリングを誘導することがラット、カンクイザル、ヒトで報告されている（皮質骨における modeling-based bone formation についてはいまだ報告がない³⁾。したがって、エルデカルシトールは骨吸収抑制および骨梁のミニモデリングの両方を誘導する薬剤と考えられる（図 2）。さて、modeling-based bone formation の組織学的特徴として、発達の悪い前骨芽細胞ネットワークを挙げることができる。ロモソズマブもエルデカルシトールも破骨細胞形成を抑制するが、前骨芽細胞ネットワークの発達が悪いことと関連すると思われる。

おわりに

骨形成促進剤でも骨リモデリングに依存する PTH/PTHrP 製剤とモデリングを誘導するロモソズマブなどでは作用機序が全く異なり、今後のさらなる解明が期待される。

文 献

- 1) Yamamoto T et al : Frequency of teriparatide administration affects the histological pattern of bone formation in young adult male mice. *Endocrinology* **157**(7) : 2604–2620, 2016.
- 2) Makino et al : Frequent administration of abaloparatide shows greater gains in bone anabolic window and bone mineral density in mice: A comparison with teriparatide. *Bone* **142** : 115651–115660, 2020.
- 3) de Freitas PH et al : Eldecalsitol, a second-generation vitamin D analog, drives bone minimodeling and reduces osteoclastic number in trabecular bone of ovariectomized rats. *Bone*. **49** : 335–342, 2011.

骨細胞ネットワークと骨細胞分化の組織学・微細構造学

長谷川智香^{*1}・山本知真也^{*1,2}・本郷裕美^{*1}・阿部未来^{*1}・網塚憲生^{*1}

^{*1} 北海道大学大学院歯学研究院硬組織発生生物学教室

^{*2} 陸上自衛隊北部方面衛生隊

key words : 骨細胞, 骨細胞ネットワーク, podoplanin, 骨芽細胞

はじめに

骨芽細胞から分化する骨細胞は、周囲の骨細胞や骨芽細胞と細胞突起を介した細胞性ネットワークを形成している。骨基質内部に張り巡らされた骨細胞ネットワーク（骨細胞・骨細管系）は、力学負荷の感知や骨基質ミネラルの維持・流出入、さまざまな骨細胞産生因子の分泌など多様な細胞機能を営んでいる¹⁾。しかし、全ての骨細胞が等しくこれらの機能を有しているわけではなく、骨細胞ネットワークの規則性に関連する可能性が示唆されている。また、骨細胞ネットワークの規則的な配列には、骨細胞分化における時空的な制御が推測される。ここでは、骨細胞ネットワークと、これに寄与する骨細胞分化の組織学・微細構造学的知見について、われわれの所見を中心にご紹介する。

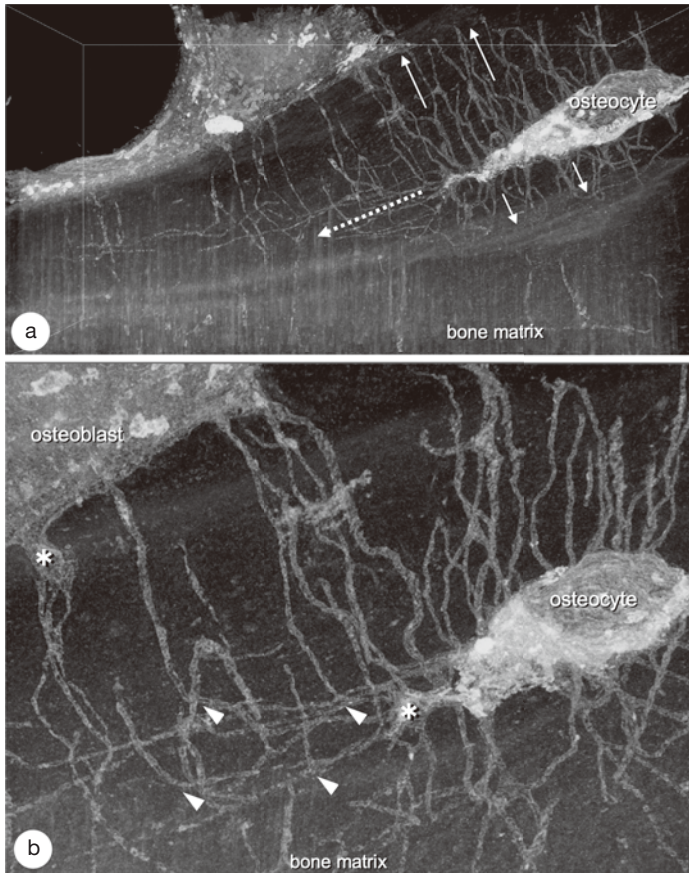
I. 骨細胞ネットワークの微細構造

骨基質に埋め込まれた骨細胞が形成する骨細胞ネットワークは、骨の部位によって異なる様相を呈する。また、骨細胞そのものも、骨細胞に分化してからの期間や骨基質内部での位置により、異なる組織像を示している。活発に骨基質合成を行う活性型骨芽細胞から骨細胞に分化したばかりの骨細胞は、骨基質の表層に局在し、粗面小胞体などを有する基質合成型の組織像を呈する¹⁾。一方、骨基質の深部に埋め込まれた骨細胞や、骨細胞に分化してからある程度の時間が経過したと思われる骨細胞は、基質合成に関わる細胞内小器官を発達させておらず、細胞内消化を担う水解小体を含むようになる。また、細胞全体に対して核が占める割合が大きくなってゆく。さらに、骨細胞の形態は、骨表面に局在する骨芽細胞の骨形成速度にも影響を受けている。一次骨梁などの活発に骨基質形成が行われている幼若骨では、粗面小胞体やゴルジ体を発達させた活性型骨芽細胞が急速に骨基質内部へと埋め込まれ、骨細胞へと分化する。このような骨細胞は、卵円形を呈する活性型骨芽細胞の形態を反映した球体を呈しており、さまざまな方向へ向かって不規則に細胞突起を伸ばしている。また、一次骨梁では、骨基質内部に軟骨基質を残存させていることから、これらが骨細胞ネットワークの連結性を阻んでしまう。したがって、

隣接する骨細胞同士の細胞突起の連結性は低く、一部不連続を呈している。一方、皮質骨などの成熟骨では、骨芽細胞は基質合成に携わる細胞内小器官をあまり発達させておらず、扁平な外形を示す。このような骨芽細胞による骨形成速度は緩やかで、骨芽細胞は時間をかけて骨基質へと埋め込まれてゆく。これらの部位では、骨細胞が、その長軸方向を骨表面と平行にして配列している。また、骨細胞の細胞突起は骨表面と垂直に伸び、周囲の骨細胞との連結性が高くなっている。つまり、骨組織では、骨基質の成熟度が増すにつれ、その内部に存在する骨細胞ネットワークの走行も規則的になってゆくことがわかる。なお、近年、顕微解析機器の技術開発が目まぐるしく進み、骨細胞ネットワークの三次元微細構造を透過型電子顕微鏡レベルで解析することが可能になった。われわれが、成熟骨に局在する骨細胞の三次元ネットワークの微細構造をFIB-SEMを用いて解析したところ、骨細胞から、骨表面に垂直方向に伸びて骨芽細胞につながる細胞突起と、骨表面に平行に伸びる細胞突起が観察された。また、骨表面に対して平行に伸びる細胞突起は、骨細胞の先端に存在する膨隆状の構造物から伸び出していること、また、これらの細胞突起は、一部が途中で垂直に分枝し、骨表面の骨芽細胞へと続くことが明らかとなった²⁾。FIB-SEMをはじめとする顕微解析器を用いることで、今後、骨細胞三次元ネットワークの微細構造解析がさらなる発展を遂げることが期待される。

II. 骨細胞分化の時空的制御と骨細胞ネットワーク

前項で示した骨細胞の規則的な配列・ネットワーク構造の構築には、骨芽細胞から骨細胞への分化における時空的な制御が影響を及ぼしていると推測されるが、その詳細はいまだ明らかとされていない。われわれが、骨細胞分化のマーカーとして知られる podoplanin に着目し、骨芽細胞から骨細胞への分化過程について解析を行ったところ、骨細胞に分化しつつある骨芽細胞や骨基質に埋め込まれたばかりの骨細胞で podoplanin の発現が認められ、これらの骨芽細胞・骨細胞では、細胞骨格であるアクチンフィラメントの局在パターンが変化し、アクチンフィラメントの再構築が生じていることが明らかとなっ



成熟骨における骨細胞ネットワークの三次元微細構造

成熟骨に存在する骨細胞ネットワークの三次元微細構造を FIB-SEM 観察すると、骨細胞から骨表面に対して垂直に伸びる細胞突起 (a, 実線矢印) と、骨表面に対して平行に伸びる細胞突起 (a, 点線矢印) が観察され、これらが規則正しく走行する像が認められた。

(文献 2 引用, 改変)

た。Podoplanin は、ERM family 蛋白を介したアクチンフィラメントの再構築に関与することが知られていることから、骨芽細胞から骨細胞への分化は、骨芽細胞における podoplanin 発現とアクチンフィラメントの再構築によって生じる可能性が推測された。また、podoplanin 陽性骨芽細胞の局在パターンを観察すると、幼若骨である一次骨梁では podoplanin 陽性骨芽細胞は不規則に点在するのに対し、成熟骨である皮質骨内膜側では、比較的等間隔に局在していた³⁾。このことから、骨細胞分化のタイミングは、骨の部位 (既存骨の骨細胞ネットワーク) によって異なる可能性が推測される。podoplanin 以外の因子による骨細胞分化制御、特に、骨の部位と骨細胞分化の関連については、今後のさらなる検索が必要と考えられる。

おわりに

骨細胞ネットワークや、これに寄与する骨芽細胞の骨細胞分化は、骨の部位や骨代謝回転による複雑な調節を受けている可能性が推測され、今後のさらなる解明が期待される。

文 献

- 1) Sasaki M, et al : Morphological aspects on osteocytic function on bone mineralization. *Oral Science International* **9** : 1-8, 2012.
- 2) Hasegawa T, et al : Three-dimensional ultrastructure of osteocytes assessed by focused ion beam-scanning electron microscopy (FIB-SEM). *Histochem Cell Biol* **149** : 423-432, 2018.
- 3) Nagai T, et al : Immunocytochemical assessment of cell differentiation of podoplanin-positive osteoblasts into osteocytes in murine bone. *Histochem Cell Biol* **155** : 369-380, 2021.

OCY ネットワークと骨基質配向性

中野 貴由^{*1}・石本 卓也^{*1}・川原 啓太^{*1}・松垣 あいら^{*1}・松坂 匡晃^{*1}・上岡 寛^{*2}

^{*1} 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻生体材料科学領域

^{*2} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科矯正学分野

key words : Osteocyte (OCY), 骨基質配向性, 骨細管, OCY 形態

はじめに

骨細胞 (OCY) は、骨中の応力感受センサーとして機能し、負荷応力の変化にตอบสนองして骨量や骨形態を適応させる司令塔として機能することが知られている。一方で、骨は、応力場の異方性に対して、コラーゲン/アパタイトからなる骨基質を主応力ベクトル方向に優先配向させ、当該方向に特化した高強度を発現する。そのためわれわれは、OCY が応力のスカラー量だけでなく、応力テンソル情報をも感受し、配向化骨基質形成を制御するものと考えている。本研究では、OCY 形態の異方性と骨基質配向性との関係について、OCY の骨細管ネットワークに基づく応力感受に着目しつつ紹介する。

I. OCY と骨基質

OCY は、骨力学機能適応に対し、応力感受とそれに関する情報伝達のために重要な役割を果たしている。OCY は 3 次元の骨細管ネットワークにより OCY 同士の情報伝達を行うとともに、応力テンソル情報を感じていることが期待される。負荷応力は骨基質を通じて変換され、内部ひずみとして OCY にて感受される。そのため、骨基質の弾性的等方性/異方性は、外力や結果として感受する内部ひずみを支配することから、*in vivo* 応力と骨基質、さらには OCY の応力感受性とは密接に関係することが予想される。

現在までに、OCY が外力の刺激に対して、機能適応し骨折抵抗性を生み出すメカニズムについては、遺伝子、細胞、組織レベルで広く研究されてきたが、その議論の対象は主として骨量や骨密度であった。

近年、骨基質の微細構造、とりわけコラーゲン線維とアパタイト結晶の部位に応じた異方性配列 (基質配向) が、BMD に加えて、骨力学機能発揮への重要な支配因子であることが認識されるようになってきている。骨は異方的な *in vivo* 応力場にて力学機能発揮することが求められるものの、スカラー量としての BMD は、骨材質の 3 次元異方性を表現できず、異方の力学機能を説明できない。一方、骨は解剖学的な部位に応じてユニークな基質の優先配向性を示す¹⁾。骨基質を高度に配向させた骨は、ヤング率、降伏応力、最大応力、靱性などの著しい異方性を示す一方で、骨再生初期では骨基質は、相対的に等方性を示し、ヤング率が低下する。つまり、骨力学機

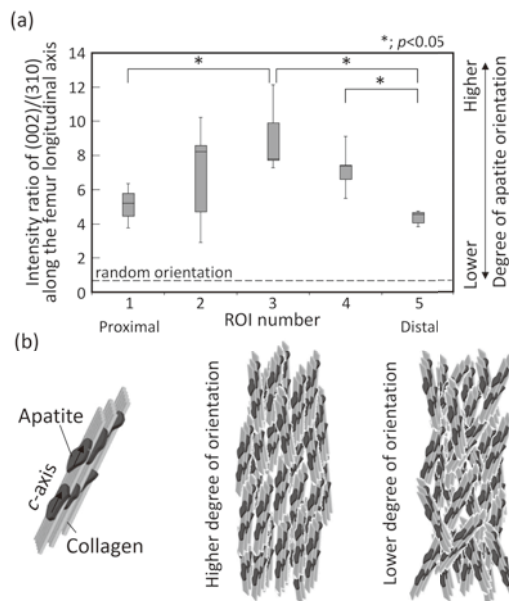


図1 骨部位に応じたコラーゲン/アパタイト配向性変化
(文献2より Creative Commons CC-BY license として引用)

能発現にとって、適切な配向化骨基質は極めて重要である。現在まで、骨量やBMDを制御するOCYの役割に関する知見は増えてきている一方で、骨の力学的完全性を支配する骨基質配向性を制御する役割は必ずしも明らかではない。

そこで本研究は、骨基質配向性とOCY形態の異方性との定量的相関関係を解明することを目的とした。

II. OCY の応力感受機序に着目した、OCY の骨小腔形態・骨細管配列と骨基質配向性との関係

OCY の骨小腔伸展・配列方向と骨基質配向性は長管骨の部位依存性に関連して相互に密接な関係を示す。図1に示すように大腿骨での骨基質配向性は、骨幹中央部で最も高く、骨端に向かうほど低くなる²⁾。連動して、骨幹中央部では骨小腔はアスペクト比 (AR) が大きく伸長した形態から、骨端部ではアスペクト比が小さく、丸みを帯びた形態へと変化する。OCY 長軸の骨軸への配列度 (DA) は小さくなる。

OCY の骨細管は骨小腔から放射状に走行しているため、骨細管の走行方向は骨小腔のアスペクト比に強く依存する²⁾。骨小腔のアスペクト比が大きい骨幹中央部ほど、骨細管はOCY 長軸に垂直に近い方向に優先配列す

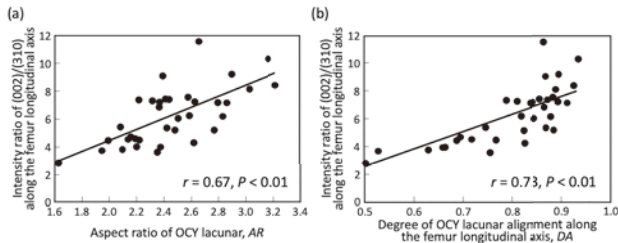


図 2 アパタイト配向性は、(a) OCY のアスペクト比 (AR) と (b) OCY 長軸の骨軸への配列度 (DA) と有意に相関する (文献 2 より Creative Commons CC-BY license として引用)

る。すなわち、骨小腔形態異方性 (アスペクト比) は、骨細管内の間質液流動を通じて応力分布を感じる骨細管ネットワークの異方性を支配することを意味する²⁾。

すなわち、骨基質配向性の高い骨部位では、骨基質配向方向に垂直な OCY 骨細管が多く見られ、骨基質配向性と骨小腔の異方性、さらには骨小腔の骨長軸に対する分布方向が相関しつつ変化していることは明確である。

III. OCY 形態・配列異方性に基づく骨基質配向性・力学機能の予測可能性

骨に負荷される *in vivo* 応力が異方的 (長管骨の場合は骨軸方向に沿う一軸性) な場合には、骨は異方的な応力環境に耐え得る力学強度を発揮する必要性を生じることから、骨基質は骨軸方向に優先配向度を増す。

図 2 に示すように、アパタイト結晶の優先的な *c* 軸配向性は、OCY のアスペクト比と OCY 長軸の骨軸への配列度と有意に相関する²⁾。つまり骨基質配向性は、OCY 形態やその配列と密接に関わっており、骨基質配向性が一軸方向に高い部位では、骨長軸 (主応力ベクトル方向) に沿って高度に整列した高いアスペクト比を持つ骨小腔、さらには骨長軸に垂直に優先的に伸びる骨細管を持つ OCY が存在する。一方で、骨基質配向性が低い部位では、骨長軸への OCY の配列度は低く、OCY 形態のアスペクト比は小さく、骨細管の異方性分布は乱れる。

すなわち OCY の骨細管ネットワークの異方性と骨基質配向の異方性、さらには OCY 形態の異方性と分布には密接な定量的相関関係があることから、微小領域 X 線回折 (μ XRD) 法をはじめとする先端的で高価な解析装置を用いなくとも、HE 染色に代表される骨組織切片を用いた骨形態計測法による OCY 形態の解析により、骨基質配向性、ひいては骨強度の予測解析が可能となる。

IV. OCY ネットワークに基づく骨基質配向化と OCY 応力感受性

応力刺激に伴って骨基質配向性は最適化されると考えられることから、OCY は力学環境に応じて OCY ネットワーク分布を変化させることで、骨細管中の間質液流動を通じて応力感受性が高まるという力学刺激モデルを提

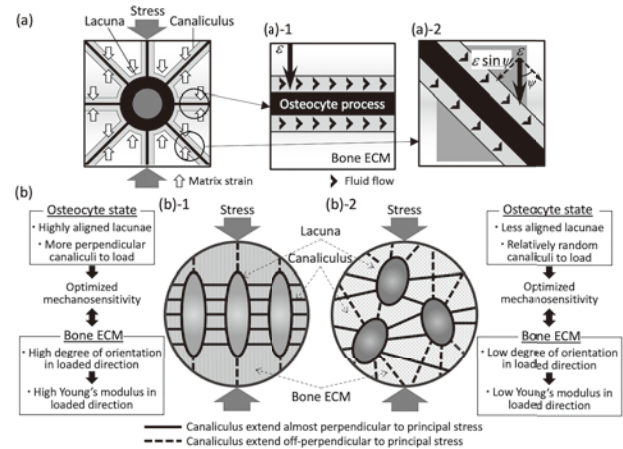


図 3 応力下での骨基質配向度と関連した OCY の効率的な応力感受 (文献 2 より Creative Commons CC-BY license として引用)

案する²⁾。

図 3a では、一軸応力刺激に対する骨細管の配置に依存して間質液流動が変化することを示している。主応力方向に垂直に伸びた骨細管では、間質液流動が効果的に発生し、斜めに伸びた細管では、傾斜角 ψ の関数として流動性が低下する²⁾。加えて、図 3b に示されているように、応力負荷方向に伸長・配列する OCY では、骨細管のネットワークが優先配向を持つことから、一軸荷重に対しての感受性が高いと期待される。対照的に、ランダムに伸びる骨細管を持つ OCY は、特定の一軸性主応力を感じるのに必ずしも適していない²⁾。

こうした応力下での骨基質配向度と関連した OCY の効率的な応力感受によって、OCY からの応力刺激が PGE2 (prostaglandin E2) を介して骨配向化を促す一つの因子として、同定されている³⁾。

おわりに

応力感受の中心となる OCY において、骨小腔形態・配列方向と骨細管ネットワーク分布は密接に相関し、さらに周囲の骨基質配向性やその結果生じる力学機能 (例えば、ヤング率) の変化とも密接に関わっている。さらに骨細管ネットワークは OCY での応力感受性を高めるように形成され、OCY の形態計測を行うことでその周囲の定性的な骨基質配向性を推測することも可能となる。

文 献

- 1) Nakano T, et al : Advanced analysis and control of bone microstructure based on a materials scientific study including microbeam x-ray diffraction. Progress in Advanced Structural and Functional Materials Design (ed. By Kakeshita T), pp.155-167, Springer, Japan, 2012.
- 2) Ishimoto T, et al : Quantitative evaluation of osteocyte morphology and bone anisotropic extracellular matrix in rat femur. Calcified Tissue International **109** : 434-444, 2021.
- 3) Matsuzaka T, et al : Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse through prostaglandin E2 signaling under oscillatory fluid flow stimuli. Biomaterials **279** : 121203, 2021.

骨代謝調節における骨細胞と歯の関わり

石原 嘉人^{*1,2}・上岡 寛^{*2}

^{*1} いしはら矯正歯科・こども歯科 (兵庫県)

^{*2} 岡山大学学術研究院医歯薬学域歯科矯正学分野

key words : 骨細胞, 歯根膜, 歯の移動, 歯槽骨

はじめに

骨細胞は神経様の細胞性ネットワークを形成し、骨に対する力学的環境の変化を感知・応答する役割を持つだけでなく、骨量や骨代謝の恒常性維持をつかさどる役割を持つことが知られている。歯は食物を咀嚼するという生命活動に不可欠な役割をもち、咬むことで生じる「力」は歯を支える顎の骨に負荷される。したがって、歯を介する力学的環境は、周囲の骨代謝調節に多大なる影響を及ぼすことが想起されるものの、骨細胞との関わりについての詳細はいまだ解明に至っていない。

本稿では、骨細胞による骨代謝調節への歯の関わりについて、矯正歯科治療で生じる歯へのメカニカルストレスに焦点を当て紹介する。

I. 骨細胞の役割

骨は常に新陳代謝を繰り返し、その形成と再吸収によるバランスで骨量は維持されている。この骨量や骨代謝の恒常性は、宇宙のような無重力空間に長期滞在することで生じる骨量減少や、適度な運動による骨量増加に代表される力学的環境の変化、加齢、骨代謝疾患などに伴って変化する。

骨細胞は石灰化した骨基質内に存在する星状の形態を特徴とした細胞であり、骨系細胞において90～95%を占めることが知られている。骨細胞同士は、神経細胞様の細長い細胞突起を介して立体的な細胞間ネットワークを形成しており、骨表面の破骨細胞や骨芽細胞とも繋がっている。このような形態学的特徴を背景として、骨細胞は骨へのメカニカルストレスの感受やその情報伝達において中心的な役割を果たすということが古くから提唱されてきた。一方で、分子生物学的な研究手法の発展によって骨細胞に骨の恒常性を直接制御する機能を有することが解明され、その代表的な因子として Sclerostin (Scl), Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG) などが報告されている。Scl は骨形成に対して抑制的に作用し、骨芽細胞表面上の受容体を介して古典的 Wnt 経路に拮抗することで骨吸収を促進させる。その全身における局在は主に成熟骨細胞に分布しており、Scl とそのコード遺伝子 SOST はメカニカルストレスによる制御を受けることが明らかとなっている。

II. 歯の移動と骨代謝調節

歯は口腔内にある硬組織の器官である。食物を咬むことで歯には咬合力と呼ばれる外力が付加され、歯を支える歯肉、歯根膜、そして歯槽骨などの歯周組織に力学的環境の変化を生じさせる。したがって、歯を介するメカニカルストレスは、周囲の歯槽骨代謝に多大なる影響を及ぼすことが想起される。不揃いな歯並びを治す歯科矯正学の歴史は古く、その試みは紀元前1000年にまで遡ることができる。不正な位置にある歯にメカニカルストレスを与えることで適正な場所へ移動させる矯正歯科治療は、社会に広く普及している。矯正歯科治療で行われる歯の移動は、歯根膜への圧迫と牽引という2種類のメカニカルストレスに対する生体反応によって起こり、圧迫側で歯槽骨の骨吸収、牽引側で骨形成が生じる。モデリングとリモデリングが局所的・選択的に生じるこのユニークな生体反応は、さまざまな因子によって調節されていることがこれまで明らかとなっているものの、骨細胞との関わりについてその詳細はいまだ解明に至っていない。

III. 骨細胞と歯の関わり

われわれは、歯の移動で生じる骨代謝調節において、骨細胞の関わりを Scl に焦点を当てて検討し、その発現変化を時間的・空間的に解析した。その結果、Scl は歯槽骨中の骨細胞内で豊富に産生され、矯正歯の移動5日目で劇的に増加することを明らかにした。また、歯根膜と歯槽骨の境界部からの距離に応じて異なったパターンを示すことを見いだした¹⁾。骨細胞に対してメカニカルストレスを荷重した場合、SOST 遺伝子発現ならびに Scl 産生は減少する一方、非荷重状態では増加を来することが知られている。本研究結果は真逆の結果であり、歯と歯槽骨を介する歯根膜に理由があると考えたわれわれは、矯正歯の移動を模倣した歯根膜と骨細胞との共培養システムを構築し、SOST 遺伝子発現ならびに Scl 産生の調節機構を探索した。その結果、圧迫力を歯根膜細胞に付加することで産生された可溶性因子が、骨細胞における SOST, RANKL, OPG 遺伝子発現を調節することを明らかとした。以上から、歯根膜は、歯へのメカニカルストレスに応答し、骨細胞による Scl を介した骨リモデリングを制御することで矯正歯の移動に関与する

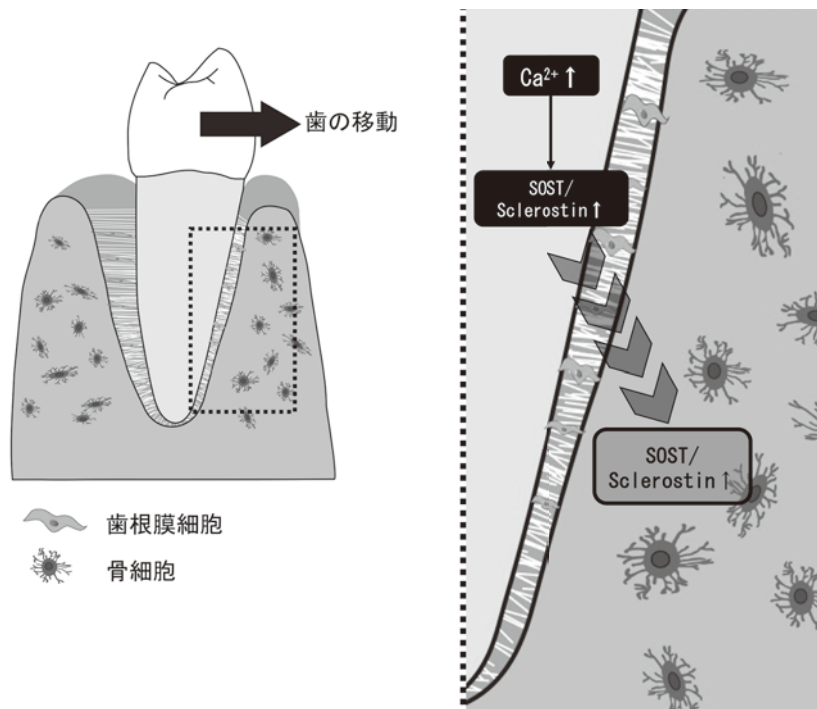


図 本稿のまとめ

歯根膜への圧迫力に対する細胞内 Ca^{2+} を介したシグナル変動が、歯根膜細胞の Scl 産生を亢進し、骨細胞による Scl を介した骨リモデリングを調節する。

という機序の一端を解明した¹⁾。

IV. 骨細胞と歯を繋ぐ歯根膜

歯根膜細胞は、メカニカルストレスによってさまざまなサイトカインや神経伝達物質を放出することによって新しい環境に適応することが知られ、矯正歯の移動において必要不可欠な歯根膜周囲の破骨細胞および骨芽細胞前駆細胞の活性化に関わると考えられている。では、歯槽骨中の骨細胞における SOST 遺伝子発現ならびに Scl 産生の制御機構に影響を及ぼす歯根膜からの可溶性因子とは何なのだろうか？われわれはこれまでの研究から²⁾、メカニカルストレスに起因した細胞内カルシウム (Ca^{2+}) 応答に着目し、歯根膜細胞の細胞内カルシウム応答の動態について *in vitro* と *ex-vivo* にて解析を行い、その役割について検討を行った。その結果、メカニカルストレスを付与していない静的状態において、歯根膜細胞に自律的な Ca^{2+} オシレーションが存在することを明らかにし、圧迫力を負荷することでその反応は有意に上昇し、SOST, RANKL 遺伝子発現の上昇ならびに OPG 遺伝子発現の低下を認めることを見いだした。さらに、このシグナルパターンおよび遺伝子発現調節は、 Ca^{2+} アイオノフォアや細胞間コミュニケーションの阻害剤を投与す

ると大きく変動することを明らかにした³⁾。以上の知見から、矯正歯の移動で生じる局所的なメカニカルストレス由来の歯槽骨改造に関して、歯根膜からの Ca^{2+} を介したシグナル伝達によって骨細胞ネットワークによる Scl を介した骨リモデリングに関与する可能性が示唆された(図)。

おわりに

矯正歯の移動における歯根膜の役割は未知な点が数多くある。本稿で紹介した歯根膜-骨細胞連関を検討することは、矯正歯科治療の基盤となる生体反応を理解する上で新たな知見を与えるものと考察する。

文 献

- 1) Odagaki N, et al : Role of Osteocyte-PDL Crosstalk in Tooth Movement via SOST/Sclerostin. J Dent Res **97** : 1374-1382, 2018
- 2) Ishihara Y, et al : Ex vivo real-time observation of Ca^{2+} signaling in living bone in response to shear stress applied on the bone surface. Bone **53** : 204-215, 2013
- 3) Ei Hsu Hlaing E, et al : Role of intracellular Ca^{2+} -based mechanotransduction of human periodontal ligament fibroblasts. FASEB J **33** : 10409-10424, 2019

腎性副甲状腺機能亢進症治療下での骨細胞性骨石灰化と副甲状腺機能低下症での Micropetrosis について

矢島 愛治^{*1, 2, 3}・土谷 健^{*3}・David B. Burr^{*1}・谷澤 龍彦^{*4}・伊藤 明美^{*5}・新田 孝作^{*6}

^{*1} Department of Anatomy, Cell Biology and Physiology, School of Medicine, Indiana University

^{*2} 東京通信病院泌尿器科

^{*3} 東京女子医科大学血液浄化療法科

^{*4} 谷澤クリニック

^{*5} 伊藤骨形態計測研究所

^{*6} 東京女子医科大学第四内科 (腎臓内科)

key words : 腎性副甲状腺機能亢進症, PTX-AT, Vitamin D, 低石灰化領域, 副甲状腺機能低下症, Micropetrosis

はじめに

本稿では、2019年にPublishされたJBMR Plus論文「The Importance of Biologically Active Vitamin D for Mineralization by Osteocytes After Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism」¹⁾と2021年にPublishされたBone Reports論文「Micropetrosis in Hemodialysis Patients」³⁾のまとめを述べる。

骨細胞論文は、基礎および臨床を併せると約8,000編にも上り特に最近では増加が著しいが、慢性腎臓病 (CKD) 領域における骨細胞論文は10編あまりに過ぎない。これには種々の原因が考えられるが、腎性骨症分類として、1990年以前からSherrard分類が用いられたこともその一つとして考えられる。この分類では、骨芽細胞および破骨細胞機能のみが反映されている。しかしながら、その後に骨細胞の概念が確立されたため、特に腎臓系のJournalにおいて骨細胞論文は数編掲載されているに過ぎない。

I. JBMR Plus 論文

最初にJBMR Plus論文について報告する¹⁾。

重度の腎性副甲状腺機能亢進症において、治療として副甲状腺全摘出術および一部自家移植術 (移植線はびまん性過形成と思われる部分150 mgにて行った, PTX-AT) を行い、骨病変治療効果について骨形態計測およびRaman Spectroscopyで評価した。

対象は、PTX-ATを行い術後に α カルシドール (2.0 μ g/day) を4週間投与した15症例 (Group I : 57.1歳, 透析歴12.9年), 投与しなかった4症例 (Group II : 63.3歳, 透析歴18.5年) であり術前および術後4週間後に腸骨骨生検を行った。術後4週間におけるCa投与量は食事以外にGroup Iで57.5 $\pm$ 17.1 g (22.5~73.6 g), Group IIで37.0 $\pm$ 13.5 g (24.3~55.4 g) であった。

静的パラメーター [破骨細胞面 (Oc.S/BS), 吸収面

(ES/BS), 骨芽細胞面 (Ob.S/BS), 類骨面 (OS/BS), 低石灰化領域 (H.M.Ar/B.Ar)], また動的パラメーターとして骨形成速度 (BFR/BS) を計測した。H.M.Ar/B.Ar以外の静的パラメーターは現在までに報告したように²⁾, 破骨細胞性骨吸収は有意に低下, 類骨形成は有意に増加という傾向を示した。Ob.S/BSについても、術後一度増加してその後に減少に転じるためか、術後4週目では術前と比較して変化はないという結果であった。H.M.Ar/B.Arについては、Group Iでは術後に有意に減少し骨細胞による骨石灰化の増加 (図1), Group IIでは全例で増加し骨細胞による骨石灰化減少と類骨組織の増加を示唆した結果が示された (図2)。Raman Spectroscopyでは、術後のMineral matrix ratio = $\text{PO}_4^{3-} - \nu 1$: Amide I, やCrystallinity : maturityの変化を検討したが、術後あまりにも短期間の骨変化を見ているということもあり、術後の有意な変化は認められなかった。

骨細胞には、Vitamin D, Estrogen, 副甲状腺ホルモン (PTH) 受容体が報告されている。

腎性副甲状腺機能亢進症患者にPTX-ATを行うと、骨細胞の約30%においてOsteocyte deathが認められ骨小腔が空虚となる (Empty lacunae)²⁾。ただ、骨細胞にはVitamin D, Estrogen受容体も認められるためか、骨細胞全てがDeathを起こすわけではない。一方で、全ての骨細胞がDeathを起こした場合には、骨強度は著明に低下することは周知の事実である。J Bone Miner Res論文では、患者に対して術後に活性型Vitamin Dを内服してもらった結果、骨髄からはOsteocytic perilacunar/canalicular systemを通じて骨小腔およびその周囲へCa, P, Bone fluidが供給され、骨小腔壁および骨小腔内には骨石灰化が増加した。骨細胞にVitamin D受容体が存在するという研究結果は出ているが、対象にVitamin Dを加えると骨細胞性骨石灰化が増加するという報告は、基礎および臨床を通じて当論文が初めてである。このように骨細胞性骨石灰化は、PTX-AT術後のHun-

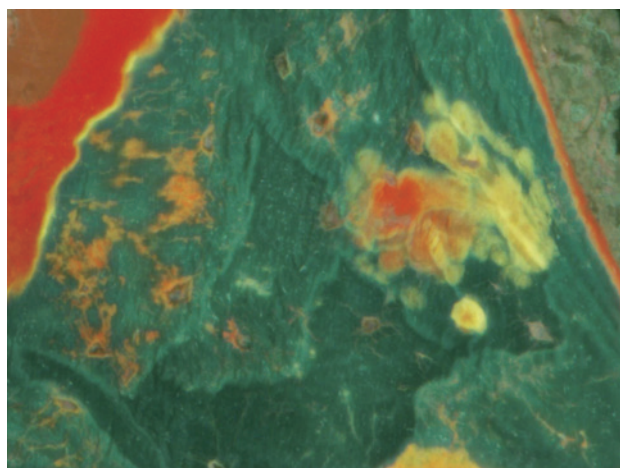


図 1 PTX-AT 後の骨細胞性骨石灰化亢進

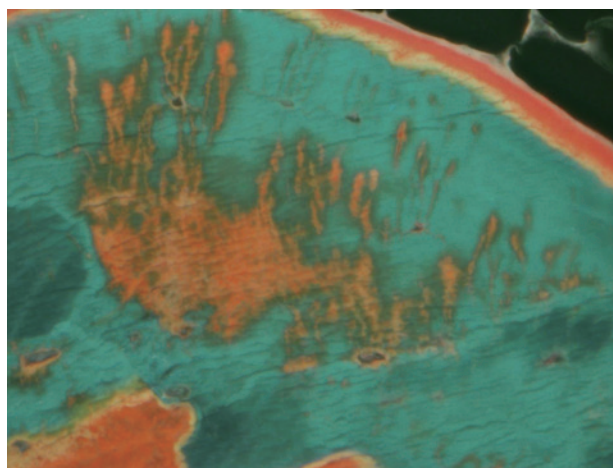


図 2 PTX-AT 後の骨細胞性骨石灰化低下

gry Bone 症候群と称して著明な低 Ca 血症が生じる原因のうち大きな要素として考えられる。術後の低 Ca 血症の原因としては、上記に加えてすでに報告したように破骨細胞性骨吸収の減少、骨細胞性骨吸収の減少による骨から抹消血中への Ca release の減少も考えられる。

ところで、PTX-AT 直後の低 Ca 血症に対して、現在まで術後管理の一つとして漫然と多量の活性型 Vitamin D が投与され血清 Ca 値は著明な低下を予防するように管理されてきた。ところが、以前 Vitamin D パルス療法等をはじめ活性型 Vitamin D を多量に使用した治療歴がある場合、Vitamin D をアレルギーあるいは掻痒感の原因と考え、内服を拒否する患者が臨床の現場ではみられる。

以上、当論文では、PTX-AT 術後に活性型 Vitamin D を内服しなかった患者と内服した患者の骨組織における相違を考察した。

II. Bone Reports 論文

Bone Reports 論文の報告は以下のとおりである³⁾。

長期にわたり副甲状腺機能亢進症、また副甲状腺機能低下症を患った CKD 患者では骨折率が高い。前者では骨量の減少（骨細胞骨石灰化の低下）また骨質の悪化、また後者では Micropetrosis が考えられるためここに述べる。Micropetrosis は 1960 年に Dr. Frost が提唱

した概念であるが、慢性腎臓病領域での報告はいまだみられていなかった。副甲状腺機能低下症の患者は年々増加する一方といわれている。ところがこの骨折率増加の研究報告がなされていない。Micropetrosis では骨細管の中に Ca, P, Bone fluid が停滞し、新たな骨形成にこれらの成分が使用できなくなる。生物は Microdamage を形成しながら運動を行っているといわれるが、この Microdamage の修復を行いにくくなる。当論文では低 PTH の患者において Micropetrosis が多いという結果のみが得られた。μCT による検討を試みたが、低 PTH が長期間におよぶ患者では過去に多くの治療歴があり、PTH の高い患者と低い患者の間では μCT の結果に有意な差は認められなかった。

今後、副甲状腺機能低下症における易骨折性の研究が活発化されることを期待している。

文 献

- 1) Yajima A, et al : The importance of biologically active vitamin D for mineralization by osteocytes after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. JBMR Plus **3** : e10234, 2019.
- 2) Yajima A, et al : Increased osteocyte death and mineralization inside bone after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res **25** : 2374-2381, 2010.
- 3) Yajima A, et al : Micropetrosis in hemodialysis patients. Bone Rep **27** : 101150, 2021.

長期透析患者の不全骨折・難治骨折例における病態を骨形体計測にて解明し治療へと結びつけた2症例報告

羽多野雅貴^{*1,2}・乳原善文^{*3}

^{*1} 虎の門病院分院整形外科

^{*2} 横浜労災病院整形外科

^{*3} 虎の門病院腎センター

key words：無形成骨，低 PTH 血症，腎性骨異常栄養症

I. 長期血液透析患者において Vitamin D 欠乏および低副甲状腺ホルモン（PTH）血症によって生じた大腿骨骨幹部骨折

症例は 56 歳男性で X-2 年 9 月歩行中に誘因なく左大腿部痛を自覚し徐々に疼痛増悪し歩行困難となり他院救急搬送された。左大腿骨骨幹部骨折（非定型骨折）（**図 1**）と診断され手術が実施され術後 3 週で部分荷重，術後 6 週で全荷重開始した。歩行開始後，骨癒合せず疼痛続いていたため，X 年 3 月左大腿骨骨幹部骨折術後偽関節に対して手術目的に当院紹介受診・入院した。既往歴は，22 歳で血液透析導入（原疾患不明），43 歳で 2 次性副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺全切除術があった。本症例では，長期透析患者にはまれな左非定型大腿骨骨折様の骨折を生じ骨折後の遅延の病態を解明するために腸骨骨生検を行なった。外科的副甲状腺摘除（PTX）後低 PTH 血症状態であることから無形成骨を予想したが，骨生検では線維性骨炎+骨軟化症の所見（**図 2**）が得られた。活性型 Vitamin D 製剤が投与されていないことが判明したので Vitamin D 製剤と PTH 製剤が開始されたところ，2 回目の骨生検では病的な類骨と線維状骨が減り，正常な層状骨となっていること（**図 2**）

が確認され骨折治癒した。長期透析患者の非外傷性大腿骨骨折の多くは透析アミロイドによる骨嚢胞形成に伴う大腿骨頸部骨折である。透析症例で低 PTH 血症を呈する場合には無形成骨になると報告されているが，実際には Vitamin D 製剤が適切に投与されていることが原則である。Vitamin D 製剤が投与されていない症例では低 PTH 血症において骨軟化症や線維性骨炎になり大腿骨骨幹部骨折と骨折遅延を生じうることを報告した¹⁾。

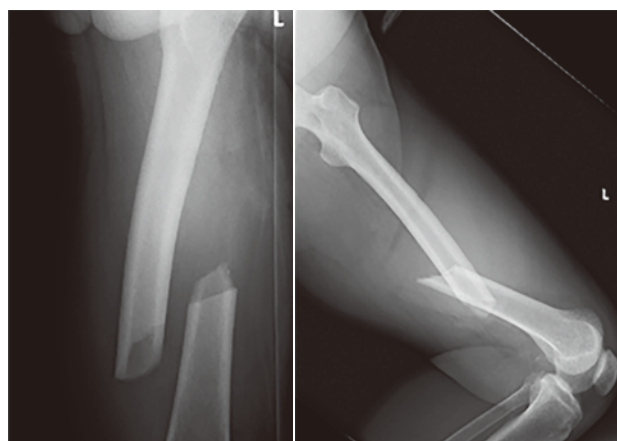


図 1 左大腿骨 X 線撮影（受傷時）

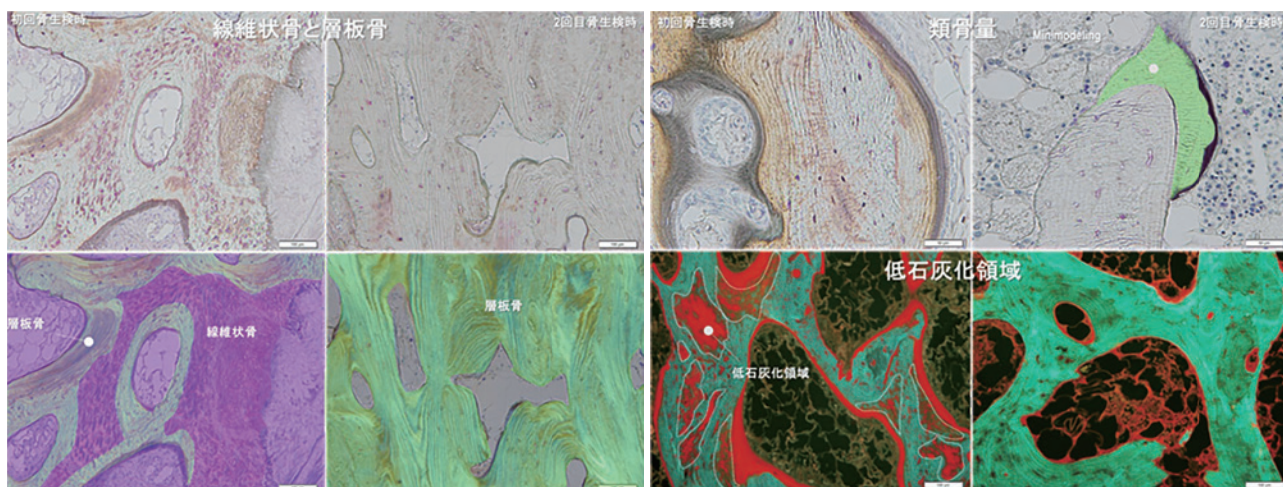


図 2 初回および 2 回目骨生検（腸骨）における骨病理像

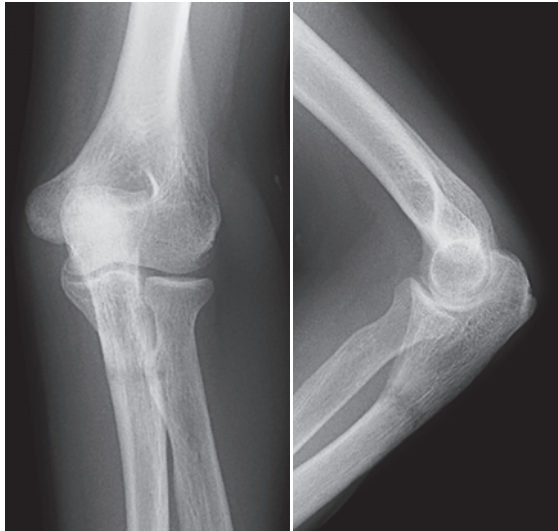


図 3 左肘関節 X 線撮影 (左肘痛出現時)

II. 長期血液透析患者に対し Bisphosphonate 投与後に生じた骨軟化症

症例は 46 歳男性で X 年 4 月誘因なく左肘痛を自覚し精査加療目的に入院した。

アキレス腱断裂を契機に二次性副甲状腺機能亢進症に対して PTX を施行した長期透析患者において、PTX 後に Vitamin D 製剤に加えて、骨粗鬆症改善を目的に Bisphosphonate 製剤が投与され経過は良好であった。PTX 9 年目に高 Ca 血症のため Vitamin D 製剤が中止され Bisphosphonate 製剤が継続投与された 1 年後左肘痛出現し画像検査で左尺骨近位部不全骨折 (図 3) で

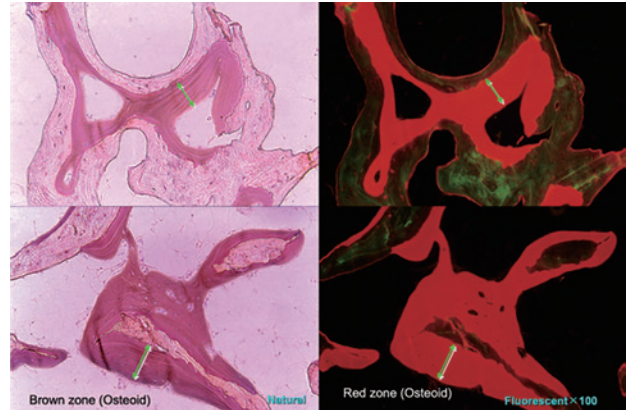


図 4 骨生検 (左大腿骨) における骨病理像

あった。骨生検では骨軟化症 (図 4) と診断された。Bisphosphonate 製剤が中止され Vitamin D 製剤が再開し、1 年後の骨生検では骨組織の正常化と骨折治癒が確認された。PTX 後の低 PTH 血症に対しては適切な活性型 Vitamin D 製剤の投与が必要であるが、特にこのような症例に Bisphosphonate 製剤を単独使用する際には石灰化障害を来し得るため適切な活性型ビタミン D 製剤を併用する必要がある²⁾。

文 献

- 1) Hatano M, et al : Diaphyseal femoral fracture due to severe vitamin D 3 deficiency and low parathyroid hormone levels on long-term hemodialysis: a case report. Arch Osteoporos 15 : 179, 2020.
- 2) Hatano M, et al : Case report: Osteomalacia due to bisphosphonate treatment in a patient on hemodialysis. BMC Nephrol 22 : 298, 2021.

関節リウマチの骨関節評価に適した画像検査とは

澤 直樹

虎の門病院腎センター内科

key words : 関節リウマチ, T2T, 超音波, MRI, レントゲン, CT

はじめに

関節リウマチ (RA) の骨, 関節領域の評価にはレントゲン, 超音波, CT, MRIといったさまざまな画像検査が用いられる。多忙な日常診療の中では, つい自分に馴染み深い画像検査でのみ評価を行いがちであるが, 実はそれぞれの画像検査には長所とともに短所がある。そのため画像を見るときには, その検査で何が見えて, 何が見えないのかを意識する必要がある。

本稿では RA 診療における画像検査の意義と, 各検査の長所と短所について述べる。

I. RA の診断

現時点で RA の診断には ACR/EULAR 2010 RA 分類基準が用いられることが多い。しかしリウマチ因子, 抗 CCP 抗体, CRP, 赤沈が全て陰性, すなわち seronegative RA の場合, 診断基準である 6 点を超えるためには小関節 10 カ所以上の腫脹, もしくは疼痛関節が必要となる。そのため seronegative RA に関しては ACR/EULAR 2010 RA 分類基準の感度は低くなる。Nordberg¹⁾らは診断時の血清反応による RA 疾患活動性の比較を行い, Seronegative RA の方が DAS など疾患活動性は高く, 関節 US における gray scale, power doppler の score も有意に高いことを報告している。これは一般的に Seronegative RA の活動性が高いということではなく, 現時点では疾患活動性が高くないと Seronegative RA の診断は困難であることを示唆する。

一方 T2T の提唱後, RA 治療はできるだけ早く寛解を目指すために, 定期的に関節所見を含む総合的疾患活動性評価を行い, その都度治療方針の見直しを行う tight control の重要性が示されている²⁾。

II. RA の疾患活動性評価

RA の疾患活動性として DAS28, SDAI, CDAI がある。項目により算出に含まれる因子は異なるが, 主に腫脹関節数, 圧痛関節痛, 患者全般評価, 医師の前半評価, 赤沈, CRP である。しかし触診の正確さは施行者によって大きく異なり, 患者前半評価や医師前半評価はまさに「主観」である。赤沈, CRP も感染や貧血などの因子の影響を受けるため, 現在の疾患活動性評価は必ずしも客観性に優れているとはいえない。

そのため特に seronegative RA において関節超音波

や関節 MRI といった画像評価の重要性は高まっている。触診は短時間で多数の関節の検査を行えるためスクリーニングとして最適である。触診で所見を認める, もしくは疑わしいと思われる関節に対して画像検査を行えば, 画像検査の検出感度を上げることも可能になる。

III. 関節超音波

関節超音波は滑膜肥厚や滑液の貯留を描出し, パワー Doppler で滑膜の血流増加, すなわち炎症を描出することが可能である (図 1)。関節超音波のメリットは滑膜や腱, すなわち軟部組織の病変の検出に優れている。骨表面で音波は反射するため, 骨びらんは検出できるが, 骨髄病変は描出できない。デメリットとして術者の技量に依存すること。保険点数が安いこと。全ての関節の評価を行うと術者の負担が大きいことが挙げられる。

IV. 関節 MRI

関節 MRI は造影剤を用いなくとも脂肪抑制 T2 像で水の貯留, すなわち滑液貯留や骨髄浮腫の描出が可能である。造影剤を使用し脂肪抑制 T1 像で血流のうっ滞, すなわち炎症部位の描出が可能である。同じ炎症部位の評価において T2 脂肪抑制は炎症に随伴する水を描出するので, T2 脂肪抑制病変の方がやや過大に描出される (図 2)。MRI のメリットは関節超音波と同様に滑膜や腱などの軟部組織の病変の検出に優れている。さらに関節超音波では描出できない骨髄浮腫も検出できる。一方 MRI のデメリットは骨が見えないことである。T1, T2 像で骨と認識しているものは骨に沈着にした脂肪を見ているだけであり, 脂肪抑制 T2 で骨と思われる部位は low intensity になる点からも明白である。MRI 画像で骨の欠損像がある場合, 骨びらんと考えてよい。しかし MRI で欠損像がなくてもびらんがないと考えてはならない。びらんの中に脂肪が存在すれば欠損像は消失するからである。つまり MRI は骨びらん評価には全く向かない画像である。

V. レントゲン

レントゲンはいまだに骨関節病変評価のスタンダードであり, 脱臼などの病変の把握は容易である。レントゲンのメリットは安価であり, 繰り返しの撮影も可能であることが挙げられる。レントゲンのデメリットは軟部組織の評価が困難であることであり, 関節病変がある程度

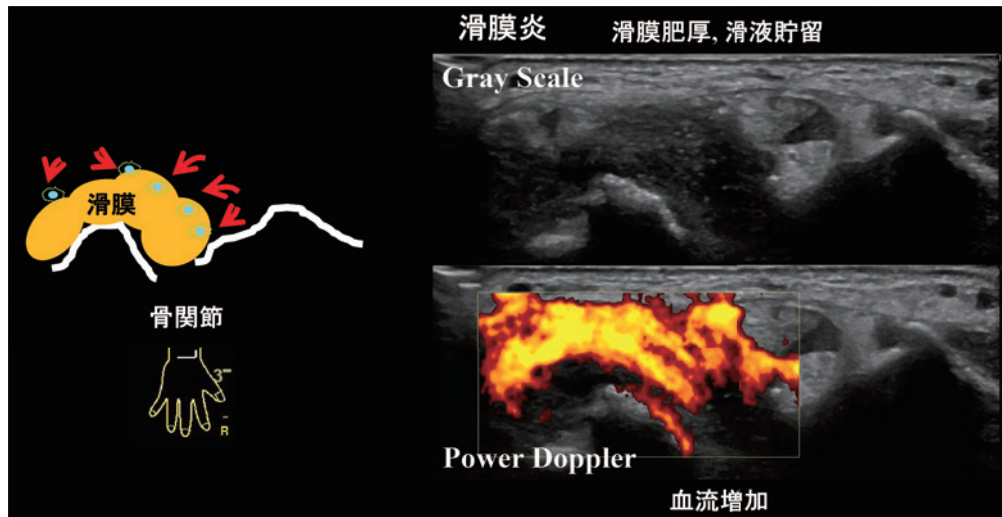


図 1 超音波画像で何が見えるのか？



図 2 MRI 脂肪抑制画像の比較

進展しない限り病変が検出できないことである。

関節 CT も骨関節評価に用いることができ、レントゲンでは検出できない大きさのびらんを検出することが可能である。三次元画像表示法を用いれば脱臼などの評価も用意である。CT のデメリットも軟部組織の評価が困難であることである。

■ おわりに

実際の画像評価としては軟部組織の評価として関節超音波もしくは関節 MRI を行い、骨病変の評価としてレントゲンもしくは CT を行い、軟部組織と骨病変の両者の

評価を行うことで、よりレベルの高い RA 診療が可能になると思われる。

文 献

- 1) Nordberg LB, et al : Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. RMD open 4 : e000752, 2018.
- 2) Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 69 : 631-637, 2010.

関節エコーから見る関節リウマチの骨関節

岡野 匡志

大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

key words : 関節リウマチ, 関節エコー, 乾癬性関節炎, グレースケール, パワードブラ

I. 関節リウマチは早期診断が重要である

関節リウマチ (RA) 診療はパラダイムシフトを迎えたといわれるように、大きな変化が起こっている。その主原因は、メトトレキサート (MTX) や生物学的製剤および JAK 阻害薬などの薬物治療の進歩によるものである。今年になって、「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」が日本リウマチ学会から発表され、日本での RA 診療の指針が示された。それによると RA の診断がつけば、Phase I の治療としてまず MTX で治療し、Phase I での治療効果不十分例では、Phase II の治療として生物学的製剤もしくは JAK 阻害薬を追加することが推奨されている。実際にこれまで著明な改善が期待できなかったリウマチ患者にとっては、これらの薬剤の使用によって疾患活動性の改善や関節破壊の進行抑制ならびに機能障害の改善が十分に期待できるようになった。しかし、RA は関節破壊を起こす疾患であるため、いくらい治療薬があっても早期診断・早期治療がしっかりととなされなければその恩恵に授かることはできない。そこで、早期診断に有用な精度の高い検査が重要となる。リウマチ因子 (RF) に加えて、抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体の測定が可能となったことは診断の精度を上げる一つであるが、MRI や関節エコー検査といった高精度の画像診断での滑膜炎の検出は早期診断に非常に有用である。

II. 関節エコーを用いた関節リウマチの早期診断

一般的には RA の診断は 2010 年 ACR/EULAR 分類基準を用いて行うことになるが、通常はその罹患関節数は触診で評価することになる。しかし、腫脹が明らかでない早期の RA 患者では罹患関節数が少なく見積られる可能性があることや、RF・抗 CCP 抗体が陰性のいわゆるセロネガティブ RA の場合では 11 関節以上の罹患がないと 6 点以上にならないことなどが問題として挙げられる。それらの問題点を補うために、関節エコー所見〔グレースケール (GS) Grade2 以上/パワードブラ (PD) Grade1 以上〕を用いることでより診断の精度が上がることや、抗 CCP 抗体やリウマチ因子陰性のセロネガティブ患者においては関節エコー検査によるパワード

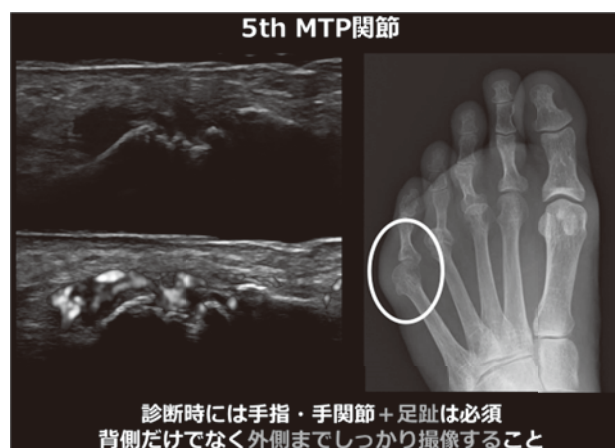


図1 RA 患者における第 5MTP 関節の滑膜炎と骨びらん

ブラ陽性所見がリウマチ診断の強い予測因子になるというエビデンスが蓄積されてきており、早期診断において関節エコー検査は非常に有用であることが示されてきた。また、最近では RA の早期診断に足趾のエコー所見が有用であるといった報告も出てきている¹⁾。明らかな臨床的滑膜炎のない関節症状のある抗 CCP 抗体陽性患者を対象に手指および足趾にエコー検査を行ったところ、示指 MCP 関節 (18.2%) や小指 MCP 関節 (5.5%) と比較して、足趾の第 5 趾の MTP 関節 (76.4%) に骨びらんが多くみられ、第 5 趾の MTP 関節に骨びらんが多くみられた患者ではその後 RA と診断される割合が有意に多かったとしている。このように RA を疑った場合には手指や手関節のみならず、初診時には足趾 MTP 関節までエコー検査を行い、滑膜炎以外にも骨びらの有無にも注目することが推奨される (図 1)。そのほかに RA におけるエコー検査のメリットとしては、触診では検出が難しい腱鞘滑膜炎の存在が視覚化できることが挙げられる。特に RA では手関節尺側にある尺側手根伸筋腱の腱鞘滑膜炎の頻度が高く、早期診断に重要であると考えられる (図 2)。RA の特徴として、関節内滑膜炎以外に腱鞘滑膜炎にも注意する必要があるため、エコーによってそれらを検出することが早期診断には有用であるといえる。

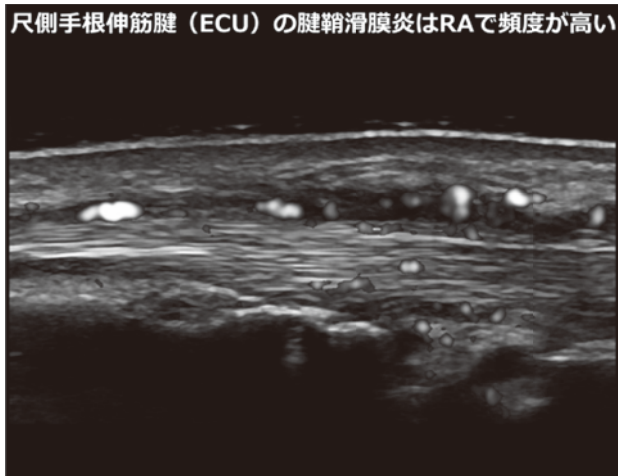


図 2 RA 患者における尺側手根伸筋腱の腱鞘滑膜炎

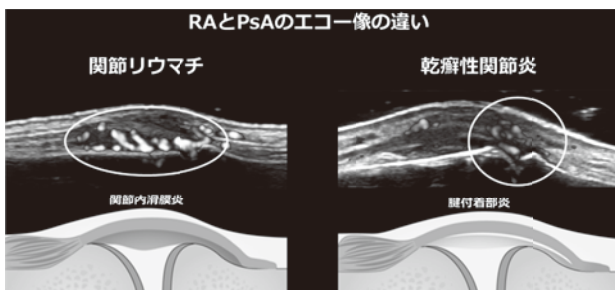


図 3 RA 患者と PsA 患者の PIP 関節レベルにおける関節炎と付着部炎の違い

III. 関節リウマチと鑑別が必要な乾癬性関節炎のエコー所見

RA と鑑別が必要な疾患として、乾癬性関節炎 (PsA) があげられる。PsA は皮膚疾患である乾癬に関節炎が合併する病態であり、乾癬患者の 10～15% 程度が罹患するとされている。PsA の病態は付着部炎であり、関節内滑膜炎がメインの RA とは病態が異なる (図 3)。しかし、外観上は関節腫脹のパターンのみでは RA との鑑別が困難な症例があり、PsA 患者の中にはセロネガティブ RA と診断されて治療されているケースもある。典型的な PsA 患者の末梢関節でのエコー所見としては、腱や靱帯の付着部を中心として関節内や皮下に炎症が波及している像がみられる点が特徴であるため、関節内滑膜炎がメインの RA とは異なったエコー像となる。また、上腕骨外側上顆や膝蓋腱およびアキレス腱などの大きな腱の付着部に付着部炎が検出されることも PsA の特徴である。

IV. 関節エコーによる治療効果のモニタリング

RA の治療目標は臨床的寛解であるとされている。実際に MTX や生物学的製剤および JAK 阻害薬での治療を行えば、寛解達成率は 6 割程度に達する。しかし、一方で臨床的寛解状態にある RA 患者においても約 3～4 割において関節エコー検査で残存滑膜炎が検出されるとの報告もある。その場合疾患活動性の再燃のリスクが上昇したり、関節破壊が進行するケースがある。

最近では、臨床的寛解あるいは低疾患活動性で、関節エコーによる滑膜炎所見 (GS Grade2 以上 /PD Grade1 以上) がある RA 患者に対して、治療強化群と治療維持群に割り付けて 1 年間の経過を観察した報告があり、主要評価項目である再燃率は治療強化群に比して治療維持群において有意に高い結果となった (24.1% vs. 9.1%, $p=0.039$)²⁾。さらに、PD 陽性を含む DAS28-ESR 寛解, SDAI 寛解, CDAI 寛解, Boolean 寛解, PD 寛解の 5 つの寛解基準で評価した患者の 5 年間の治療経過を観察したところ、PD 寛解の患者で関節破壊が有意に進行しにくかったことが示された³⁾。これらの結果から考えて、疾患活動性の再燃を防ぐ、関節破壊の進行を防ぐといった点では臨床的寛解のみならず、関節エコー検査による画像的寛解を目指す意義があると考えられる。ただ、治療強化にあたっては、有害事象の発現など安全性に留意しつつ実施する必要があることを忘れてはいけない。

このように、RA の早期診断や鑑別診断および治療において関節エコー検査を行うことは非常に有用であり、積極的に RA 患者の関節にエコープローブを当てることが推奨される。

文 献

- 1) Di Matteo A, et al : Ultrasound erosions in the feet best predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP positive at-risk individuals without clinical synovitis. *Ann Rheum Dis* **79** : 901-907, 2020.
- 2) Zhao J, et al : Intensive therapy alleviates subclinical synovitis on ultrasound and disease activity and reduces flare in rheumatoid arthritis patients who have achieved clinical target—a randomized controlled trial. *Semin Arthritis Rheum* **50** : 673-679, 2020.
- 3) Ramírez J, et al : Comparable long-term outcomes between DAS28-ESR remission criteria and ACR/EULAR definitions in patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* **40** : 2665-2672, 2021.

内分泌攪乱物質 AhR リガンド B[a]P は Cyp1a1 シグナルを介して破骨細胞分化および骨代謝を制御する

井澤 俊・吉川友理・浜田勇作・上岡 寛

岡山大学学術研究院医歯薬学域歯科矯正学分野

key words : Aryl hydrocarbon receptor ligand, B[a]P, RANKL, Cyp1a1, 破骨細胞

はじめに

骨粗鬆症は、骨量が低下しやすくなる疾患であり、寝たきりの主因となりフレイルを引き起こし生活の質 (QOL) を著しく損なうだけでなく、認知症や感染症を併発する要因となることから超高齢化を迎えるわが国において骨粗鬆症の有効な治療法の確立が急務となる。

わが国では、骨粗鬆症患者の骨折予防として主にビスフォスフォネート製剤が使用されているが、減少した骨量の回復や骨質を高める作用はない。唯一タンパク製剤である副甲状腺ホルモン (PTH) には骨を増やす作用はあるが、皮下注射であり副作用の問題と薬価が高いことなどから使用が制限されている。そこで、より簡便で有効・安価な骨形成促進薬の開発が求められている。

I. AhR シグナルと骨代謝について

ダイオキシン受容体として知られる転写因子 aryl hydrocarbon receptor (AhR) は、さまざまな組織に発現がみられ、最近になって一部の免疫細胞にも高発現していることが明らかになってきている。これまで AhR が receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) シグナルを介した破骨細胞形成においても重要であることが報告されているものの、破骨細胞における AhR の発現調節や AhR による破骨細胞形成の詳細なメカニズムについてはいまだ不明な点が多い。最近、われわれは破骨細胞活性化因子として知られている RANKL シグナルとダイオキシン受容体 AhR シグナル経路とのシグナルクロストーク解明によるマクロファージから破骨細胞への分化や活性化・維持機構の一端を明らかにした¹⁾。

II. 喫煙と骨粗鬆症について

喫煙が骨粗鬆症のリスクファクターであることは疫学的にはよく知られた事実であるが、そのメカニズムは十分に明らかにされていない。タバコの煙には発癌性物質が 100 種類以上含まれていることが知られているが、その中で最も強力な化学物質の一つが benzo[a]pyrene (B[a]P) である。Lee らはタバコ煙中に含まれる多環芳香族炭化水素、B[a]P をラットに投与し、このダイオキシン受容体アゴニストが骨量と骨強度を著しく低下させることを報告した²⁾。こうした骨粗鬆症の誘発は、同じくダ

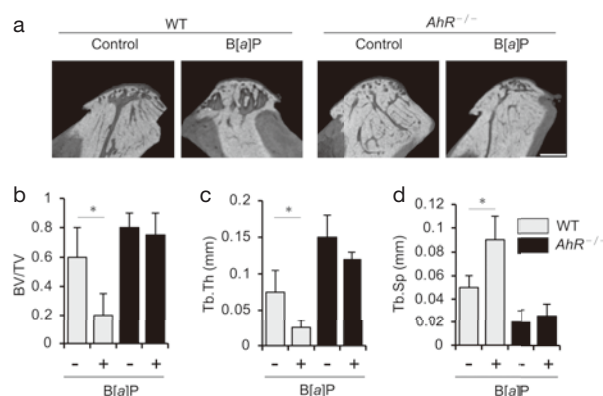


図 1 B[a]P 投与によるマウス下顎頭部のマイクロ CT 解析

a. マイクロ CT 像 b. 骨密度 (BV/TV) c. 骨梁幅 (Tb.Th)
d. 骨梁間隔 (Tb.Sp) * $p < 0.01$

イオキシン受容体のアゴニストである 2, 3, 7, 8-TCDD によっても認められ、その効果はダイオキシン受容体のアンタゴニストとして知られるリスベラトールによって抑制される。これらの事実は、喫煙がダイオキシン受容体の活性化を介して骨粗鬆症を加速させる可能性を強く示唆する。

III. 骨形態計測から紐解く内分泌攪乱メカニズム

さらにタバコの煙成分である B[a]P を介した破骨細胞への影響解明を行うこととした。その結果、AhR^{-/-}マウスのマイクロ CT による解析より AhR^{-/-}マウスでは同週齢の野生型 WT マウスと比較して、下顎頭部での海綿骨密度や皮質骨厚が亢進し、骨硬化様の所見が認められた。また、骨密度、骨梁幅、骨梁数が有意に増加し、骨梁間隔が有意に減少した (図 1)。AhR^{-/-}マウス顎関節部の破骨細胞活性の解析を目的として AhR^{-/-}マウス下顎頭部の TRAP 陽性破骨細胞数をカウントした結果、WT マウスと比較して著しい TRAP 活性の低下がみられ、骨硬化症様の所見が確認された (図 2)。

本研究では、AhR の発現はマクロファージから破骨細胞分化における転写因子 c-Fos の発現上昇と同じ比較的早い分化ステージで上昇し、骨恒常性を制御する因子となることが明らかとなった。さらに、AhR による破骨細胞分化には RANKL シグナルを介した c-Fos の転写活性、ミトコンドリア生合成には PPAR- γ のコアクチベ

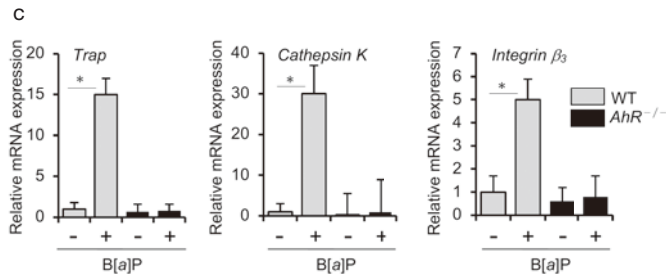
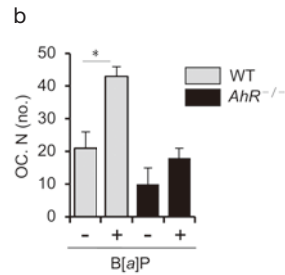
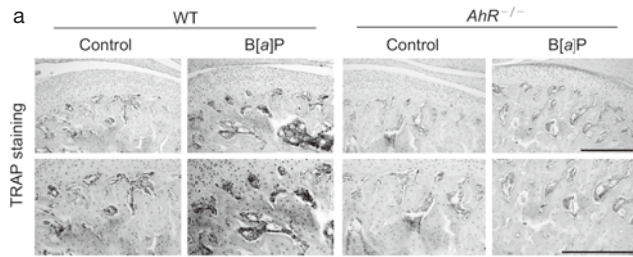


図2 B[a]P投与によるマウス顎関節での破骨細胞集積変動の解析

a. TRAP染色像
b. 破骨細胞数
c. 各種破骨細胞マーカーのリアルタイムPCRによる解析
* $p < 0.01$

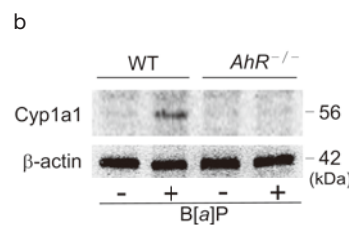
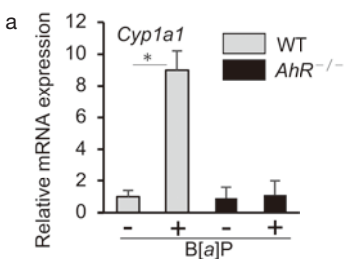


図3 B[a]P投与による下顎頭部でのCyp1a1の発現解析

a. リアルタイムPCR解析
b. ウェスタンブロット解析
* $p < 0.01$

ターであるPGC-1 β を介した2つの独立した下流のシグナル伝達経路が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

おわりに

近年の疫学的研究により、タバコ煙中にはAhRを活性化しうる有害物質B[a]Pが極めて高レベル含まれており、喫煙によって生体内のAhRは活性化され、炎症関連の病態である骨粗鬆症や関節リウマチ(RA)との関連が示唆される。そこで*in vitro*においてマウス骨髄より培養した前破骨細胞にB[a]Pによる刺激を行ったところAhR/c-Fosシグナル伝達経路が破骨細胞分化調節に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、AhR^{-/-}マウスでは、骨折の病的状況下において仮骨部への破骨細胞の集積が少なく、その結果、化骨部のリモデリング不全により骨折治癒が遅延することを見出した。*In vivo*においてB[a]PをWTマウス、AhR^{-/-}マウスに経口投与することで骨密度の評価を行った。その結果、WTマウスB[a]P経口投与ではマイクロCT解析によって著明な骨密度の低下、骨梁間隔の増大、骨梁幅の減少を認めたが、一方でAhR^{-/-}マウスにおいてはB[a]P投与による影響がみられなかった(図2)。また、下顎頭部でのTRAP染色を行い、骨吸収についての組織学的評価を実施したところ、WTマウスB[a]P経口投与群では破骨細胞の著しい集積がみられたが、AhR^{-/-}

マウスにおいては破骨細胞活性の変動を認めなかった(図2)。さらに、B[a]P投与マウス下顎頭部のAhR標的遺伝子として報告されているCyp1a1についての解析を行ったところ、WTマウスにおいて著明な発現の上昇がみられた一方で、AhR^{-/-}マウスでは発現の亢進を認めなかった(図3)。B[a]P刺激による破骨細胞形成能をサイトカインRANKLおよびM-CSF添加下での骨髄細胞の培養系において比較したところ、破骨細胞形成能の上昇、TRAP、Cathepsin K、Integrin β_3 、Cyp1a1、Cyp1a2、NFATc1、c-Fosなどの各種破骨細胞マーカーの発現増加がみられた、一方でAhR^{-/-}マウスではB[a]Pによる発現の変動を認めなかった。

以上のことから、RANKL-B[a]P/AhR-c-Fosシグナル伝達経路が破骨細胞分化において重要な役割を果たし、骨代謝疾患における治療標的となることが示唆された³⁾。

文献

- 1) Izawa T. et al: The nuclear receptor AhR controls bone homeostasis by regulating osteoclast differentiation via the RANK/c-Fos signaling axis. *Journal of Immunology* **197**: 4639-4650, 2016.
- 2) Lee LL. et al: Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause bone loss in an ovariectomized rat model. *Bone* **30**: 917-923, 2002.
- 3) Yoshikawa Y. et al: Roles for B[a]P and FICZ in subchondral bone metabolism and experimental temporomandibular joint osteoarthritis via the AhR/Cyp1a1 signaling axis. *Scientific Reports* **11**: 14927, 2021.

骨格形状への機械学習の応用

諸岡 健一^{*1}・宮内 翔子^{*2}

^{*1} 岡山大学学術研究域自然科学学域

^{*2} 九州大学大学院システム情報科学研究院

key words：人体モデル，機械学習，形状モデル

はじめに

われわれの研究グループでは、人体内部を対象とし、人体臓器や筋骨格の3次元モデルと、医療で得られる画像を用いた情報処理技術（以後、医療画像情報処理）を組み合わせた医療支援システムに関する研究を長年行っている。医療画像情報処理は、画像処理、パターン認識・機械学習を含む人工知能、CGを使った仮想現実・複合現実など、画像に関する研究を対象とする。一方、物体モデルとは、コンピュータ内で物体を扱うのに必要な情報で、表面形状やその色・光沢、また例えば肝臓内の門脈のように、物体内部に構造物があればその情報、あるいは動作や成長などの機能情報も含む。

本稿では、歯・骨格形状を対象とした3次元モデルと機械学習を組み合わせた医療支援に関する研究を紹介する。

I. 統計的形状モデル

ヒトの顔が個々人で異なるように、同一クラス内の物体は、全ての物体で共通の形状を持ちつつ、それぞれで異なる形状を有す。この形状の多様性をコンピュータで把握・処理させる方法として、形状情報を持つ3次元形状モデルを全てコンピュータに保存することが挙げられるが、この方法はシステムとして非効率である。

これに対し、同一クラス内の物体の平均形状とその多様性を定式化した統計的形状モデル（SSM）を導入することで、クラス内の物体モデルを、平均形状と特徴ベクトルの重み付き線形和としてコンパクトに記述できる。また、この重みを変えることで、そのクラス内のさまざまな形状を復元することが可能である。われわれは、このSSMを自動的に構築する技術を開発している。

統計的形状モデルを構築するために、物体モデル間の

対応付けが必要である。物体モデルは、表面上の頂点とそれらを接続した三角パッチから構成されており、したがってモデル間の対応付けは、頂点間の対応付け問題とみなせる。しかし、同一クラスの物体であっても頂点数や頂点接続は異なる。加えて、物体間で共通の特徴、例えば脳の場合、左右脳間に大脳縦裂というすべての人の脳が持つ脳溝があり、このような共通特徴同士は必ず対応付けなければならない。これらが要因で、自動的な対応付けは複雑な問題である。

これに対し、われわれは、形状が単純な共通形状モデルを使った物体モデル構造の統一化法¹⁾（図1）を開発している。まず、各物体モデルを共通形状モデルに写像する、すなわち物体表面形状を共通形状モデル上に貼り付ける。そして、全ての物体モデルを共通形状モデルに写像した後、逆に共通形状モデルから元の物体モデルを復元することで、全ての物体モデルを共通形状モデルの構造で統一的に記述できる。

II. SSMの医療応用

開発した技術により、骨盤や椎骨のように、さまざまな形状や穴を持つ物体モデルの自動対応付けおよびSSMの自動構築ができる（図2）。SSMの医療応用としては、例えば、医用画像撮影装置の撮影環境によっては、医用画像に雑音に乗っている、あるいは対象臓器や骨格の輪郭が不鮮明であることから、雑音を含む品質が低い形状モデルしか得られない場合がある。これに対して、対象臓器や骨格のSSMを利用することで、その対象の解剖学的形状を保ちつつ雑音を除去し、高品質モデルを復元することができる。われわれはこの復元をパーティクルフィルタという機械学習法を使って、効率的に行う技術²⁾を開発している。

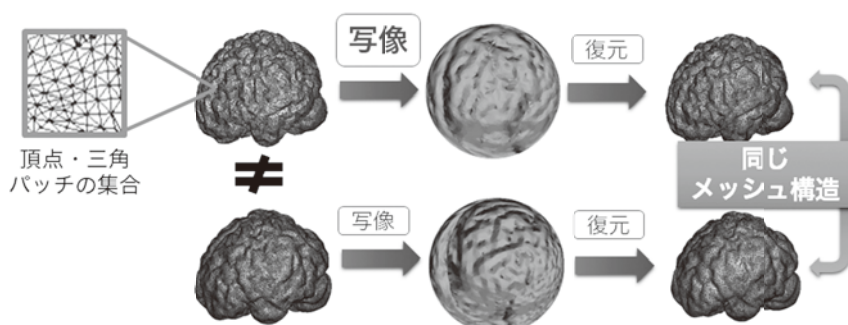


図1 共通形状モデルへの写像によるモデル構造の統一化

SSM の別の医療応用として、事故や病気で骨格の一部の形状が欠損している時、残った形状の情報から、骨格全体の形状を SSM で推定することが可能である。具体的な例として、大腿骨頭を人工関節に置き換える際、大腿骨幹部や寛骨臼の形状に基づいて、それらと滑らかに接合できる人工関節の形状を大腿骨の SSM から推定することが挙げられる。

われわれのグループでは、医療応用ではないが、古墳から出土した古人骨の骨盤を、統計的形状モデルによって欠損部を補完しつつ形状を復元する技術³⁾を構築している。日本の土は酸性であることから、長年土の中に埋められた古人骨は欠損が多く含まれている。そこで、われわれは、骨盤、およびそれを構成する仙骨と左右寛骨それぞれの SSM を現代人の骨から作成し、まず仙骨と左右寛骨の各 SSM を用いて、古人骨の仙骨と左右寛骨の形状モデルを復元した。次に、復元した各骨の形状モデルを、骨盤の SSM に基づいて、骨盤の解剖学的形状を保ちつつ繋ぎ合わせることで、古人骨の骨盤を再現している (図 3)。

III. 形状情報を用いる DNN

近年、deep neural network (DNN) が画像、音声、自然言語などさまざまなメディアに適用され、目覚ましい成果を上げている。われわれも DNN を画像や 3 次元形状モデルに適用した医療応用の研究を行っている。その中で、歯列の形状モデルを使って口唇口蓋裂患者の咬合評価を行うシステム⁴⁾について現在開発している。上述のように、形状モデルは、表面上の頂点とそれらを接続した三角パッチから構成される。しかし、同一クラスの物体であっても頂点数や頂点接続は異なる。一方、DNN の構造は一旦構築すると固定であり、したがってデータ数の異なる歯列形状モデルを、DNN に直接入力

することはできない。

この問題に対し、われわれが開発したモデル構造の統一法を導入し、歯列モデルを、平面を共通形状モデルとして写像し、この写像結果に基づき、共通形状モデルから元の歯列モデルを復元する。これにより、全ての歯列モデルを共通形状モデルの構造で統一的に記述でき、これらを DNN の入力データとして用いている。

また、VGG や DenseNet のように、画像の構造つまり 2 次元配列で表現できる入力データに特化した DNN は数多くあるが、形状モデルは 2 次元配列では表現できずこれらの DNN には適用できない。そこで、モデルで記述された歯列モデルを有限無向グラフとみなすことで、グラフを入力として扱える DNN である、graph convolutional network (GCN) を用いている。グラフの構造は任意であり、したがって GCN は任意の構造の入力データを扱える。そこで、GCN を使って、入力された歯列モデルを Goslon Yardstick の 5 段階の各評価に分類するシステムを現在開発している。

おわりに

本稿では、われわれが行っている、歯や骨格の形状モデルと、DNN を含む機械学習を組み合わせた医療応用について紹介した。AI の歯・骨格形状への適用に興味を持っている先生方の参考になれば幸いである。

文 献

- 1) Miyauchi S, et al : Fast modified Self-organizing Deformable Model: Geometrical feature-preserving mapping of organ models onto target surfaces with various shapes and topologies. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* **157** : 237-250, 2018.
- 2) 藤崎祥平, 他 : 統計的形状モデルとパーティクルフィルタによる低品質医用画像からの 3 次元椎骨形状の再構築. *電子情報通信学会 医用画像研究会* **401** : 1-5, 2016.
- 3) Morooka K, et al : Ancient Pelvis Reconstruction From Collapsed Component Bones Using Statistical Shape Models. *Machine Vision and Applications* **30** : 59-69, 2019.
- 4) 宮内翔子, 他 : Graph Convolutional Network による口唇口蓋裂患者の咬合評価. *電子情報通信学会 医用画像研究会* **3** : 2021.



図 2 骨盤 SSM によるさまざまな骨盤形状の復元

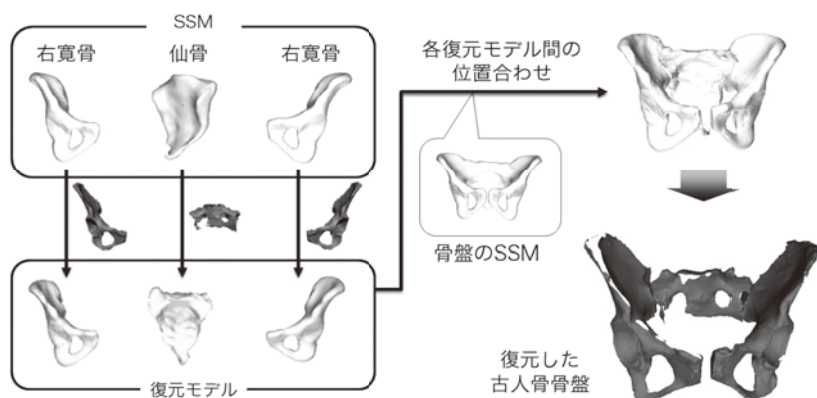


図 3 SSM による古人骨骨盤の復元

病理組織学的・免疫病理学的観点から捉えた 薬剤関連顎骨壊死の病因・病態解明と 治療法開発研究

黒嶋伸一郎

長崎大学生命医科学域（歯学系）口腔インプラント学分野

key words：薬剤関連顎骨壊死，ビスフォスフォネート製剤，デノスマブ，病態，マクロファージ

はじめに

2003年に初めてビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死（BRONJ）が報告されたが、2008年には血管新生抑制薬、2010年には抗RANKL抗体製剤〔デノスマブ関連顎骨壊死（DRONJ）〕、そして近年では種々の抗体製剤や分子標的薬、関節リウマチ治療薬、ならびにステロイド製剤など、さまざまな薬剤が薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）を惹起することが報告されている。MRONJは希少性であるが、一旦発症すると患者への理想的な歯科治療を妨げて口腔関連QOLを大きく阻害し、顔貌の変化などから社会生活にも大きな影響を与える難治性の硬軟組織疾患である。ところが、発現頻度が少ないことに起因してMRONJ様病変モデル動物の作製は十分に行われておらず、現在でも病因や発症機序は不明であり、決定的な治療法の開発には至っていない。

そこで演者らは、臨床的に想定されるMRONJ様病変を高頻度で発現できるモデル動物の作製と、これらMRONJ様病変モデル動物の治癒・寛解・予防モデル動物の作製を行い、病態解析や病因に関与する分子や細胞の探索を行っていることから、ここではその内容を簡単にご紹介する。詳細な情報は論文を参考にいただければ幸いである。

I. 高頻度発現型 BRONJ および DRONJ モデルマウスの作製と病態解析¹⁾

演者らは、抗癌剤とBP製剤もしくは抗RANKL中和抗体製剤の併用投与に抜歯を組み合わせ、高頻度でBRONJやDRONJ様病変が惹起されるモデルマウスを作製した。一方、経口BP製剤とステロイドの併用投与に抜歯を組み合わせ、高頻度でBRONJ様病変が惹起されるモデルラットも開発した。これらはそれぞれ悪性腫瘍患者と骨粗鬆症患者を模倣するために作製されたモデルであり、創部開放を伴う骨露出、空の骨小腔を伴う大量の壊死骨、生きている骨の減少、著しい多形核白血球浸潤、創部軟組織でのコラーゲン産生の低下など、多くの共通した組織病理学的所見が得られている。また、マクロファージを中心とした免疫病理学的異常所見が認

められることが分かり、さらにBRONJ様病変診断前の抜歯後におけるごく初期では、創部軟組織では多くの遺伝子発現が変化していることも明らかにした。一方で、BRONJとDRONJ様病変ではマクロファージの極性変化が異なっており、作用機序が異なるBP製剤とデノスマブで惹起されるBRONJとDRONJは、その病因が異なる可能性が示唆された。

II. インプラント周囲に惹起される治癒不全モデルラットの作製と病態解析

近年のシステマティックレビューで、インプラント治療がBRONJの発症契機に含まれたことから、われわれはインプラント周囲に惹起される治癒不全モデルラットを作製し、病態解析を行った。その結果、抜歯により惹起されるBRONJ/DRONJ様病変と異なり、インプラントに沿って広範囲に壊死骨が分布しており、発症契機によってはその病態が異なる可能性が考えられた。さらにマクロファージの極性がM2の抑制とM1の増加もしくは蓄積によって、大きくM1へとシフトしていることも明らかとなった。

III. BRONJ ステージ0 様病変モデルマウスの作製と病態解析

MRONJではステージ分類が行われているが、この中には症状やレントゲン所見が曖昧で過剰診断となりやすいステージ0が存在する。しかしながら臨床的にはステージ0と診断された患者の約50%が上位ステージへと移行することも報告されており、MRONJステージ0の正しい理解が必要である。

そこでわれわれは、注射BP製剤の濃度を変化させ、抜歯を組み合わせることでBRONJステージ0様病変モデルマウスを作製した。その結果、抜歯部は創部が閉鎖していたものの、上皮が菲薄化してマクロファージの分布が抑制されていることが、また、創部裂開が認められなくても内部ではBP製剤の濃度依存性に壊死骨が増大することを見いだした。

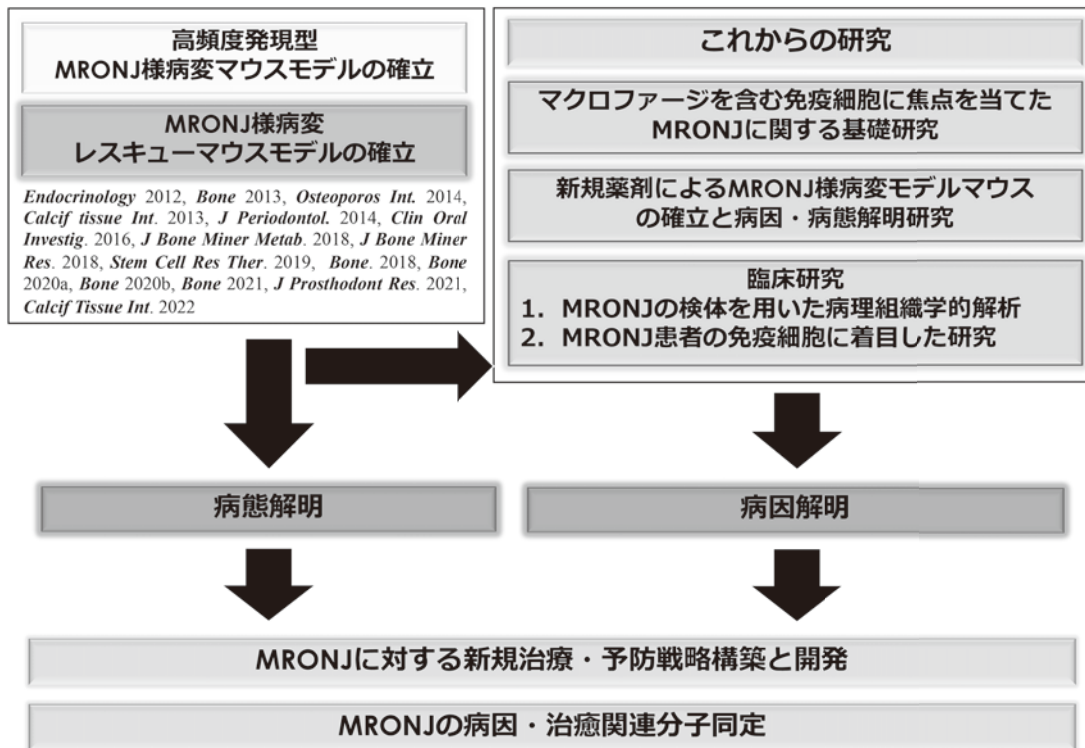


図 MRONJ 研究の現在と今後の展開

IV. 副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤による BRONJ 予防・寛解モデルマウスの作製と臨床研究

MRONJ の治療薬候補として、PTH 製剤が検討されているが、われわれも PTH 製剤による BRONJ 予防モデルマウスを作製し、PTH の間歇的投与は BRONJ 様病変を予防・寛解できる可能性を報告した。さらに臨床研究を行い、経口 BP 製剤を使用する BRONJ ステージ 2 の患者では、PTH 製剤の間歇的投与により BRONJ が治癒・寛解することを確認した。

V. Stromal vascular fraction (SVF) 細胞や高機能化末梢血単核球 (QQ-PBMNCs) 移植による BRONJ 寛解・予防モデルマウスの作製^{2,3)}

難治性疾患に対する細胞移植療法は世界中で基礎・臨床研究が行われている。そこでわれわれは、SVF 細胞と QQ-PBMNC に着目してこれらを移植ソースとして使い、BRONJ 様病変が寛解・予防できる可能性を証明して、創部軟組織のマクロファージ極性が M2 へとシフトすることを突き止めた。

VI. 今後の展望

われわれの基礎・臨床研究から、薬剤により病因や病態が異なる可能性、細菌感染がなくとも壊死骨が発生している可能性、ならびに病因や病態形成にマクロファージが関与して免疫反応を制御している可能性などが考えられたため、今後はさらなる MRONJ 動物モデルの作製と免疫関連細胞を中心とした病因・病態解明研究を行い、だれでも簡単に受けられるような新規治療法開発の基盤構築を行いたいと考えている (図)。

文 献

- 1) Hayano H, et al : Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone* **135** : 115308, 2020.
- 2) Kuroshima S, et al : Transplantation of Non-cultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-like Lesions in Mice. *J Bone Miner Res* **33** : 154-166, 2018.
- 3) Kuroshima S, et al : Systemic administration of quality- and quantity-controlled PBMNCs reduces bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Stem Cell Res Ther* **10** : 209, 2019.

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に対する テリパラチド療法

大林由美子

香川大学医学部歯科口腔外科学講座

key words : ARONJ, 顎骨壊死, テリパラチド, 連日投与, 週1回投与

はじめに

2003年にビスフォスフォネート（BP）治療を受けている患者に難治性の顎骨壊死が発生することが初めて報告され，その後デノスマブ治療を受けている患者にも同様の顎骨壊死を生じることが判明した。本邦における顎骨壊死に対するポジションペーパー（Position Paper：PP）は2010年に公表され，2016年に「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016」として改訂され，顎骨壊死はBPとデノスマブを包括した骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）の名称が用いられた¹⁾。

I. ARONJ 治療法

主なARONJ治療法として，抗菌性洗口剤の使用，瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄，抗菌薬療法等の保存療法，腐骨除去や顎骨切除等の外科療法，高気圧酸素療法やテリパラチド（TPTD）投与等の補助療法があるが，ARONJの標準治療は現段階で確立していない。PPの治療方針はステージにより異なり，2010年は保存療法が第一選択であったが，2016年改訂版はステージ2以上で外科療法を推奨する傾向になった。ARONJステージ0および1は2010年，2016年PPともに保存療法が推奨されている。感染を伴うステージ2は，2010年PPは難治例でも保存療法とされていたが，2016年PPは腐骨除去，壊死骨搔爬，顎骨切除等の外科療法が保存療法に加えられた。病的骨折や口腔外瘻孔等が形成されることもあるステージ3は2010年，2016年PPともに，壊死骨が広範囲に及ぶ場合には辺縁切除や区域切除が推奨されている。TPTDについて本邦PPは，顎骨壊死の症状を軽減させるとの結果が報告されているが，ARONJ治療にTPTDの使用を推奨するエビデンスとしてはいまだ十分ではないとされている。国際タスクフォースは，TPTDは骨折リスクの高い骨粗鬆症患者におけるARONJ病変の治療に有用で，さらなる研究が必要であると示されている。

II. テリパラチド

TPTDを投与すると治療早期に速やかに骨形成マーカーの上昇が得られ，その後遅れて骨吸収マーカーが上

昇し，両者の乖離期間は“anabolic window”と呼ばれ，この時期に骨形成有意となる。TPTDは投与の初期段階からリモデリングによる骨形成を促進させ，モデリング，オーバーフローモデリングも伴い，骨形成を増加させる。顎骨壊死に対しては，アレンドロネートとデキサメタゾン投与した卵巣摘出ラットへのTPTD投与により抜歯窩における骨細胞生存に関与し，顎骨壊死の発症を予防した。

III. ARONJ 治療にテリパラチドを使用した 主な文献

TPTDが顎骨壊死の治療に成功した最初の症例は2007年に報告された。骨粗鬆症治療のためにBP製剤を投与された75歳女性の下顎の骨露出がTPTD投与10カ月後には消失し，ARONJ治療にTPTDが有用である可能性が示唆された。骨粗鬆症患者のARONJに対してTPTDを投与した主な17文献の91例をまとめると，ARONJステージ1は1例のみでステージ2～3が90例であった。本邦において2011年に週1回製剤TPTDが開発され，2年後に週1回製剤TPTDでARONJが治癒した症例が報告されている。17文献でのTPTD投与頻度は連日投与79例86.8%，週1回投与12例13.2%であった。TPTD投与期間は0.3～26カ月であったが，骨腫瘍が発生する可能性が否定できないためTPTD投与期間は24カ月と決められている。91例中TPTD単独療法6例6.6%，他の治療法との併用が85例93.4%であった。TPTD治療に対する反応の評価は，臨床成績，画像所見，組織所見，骨代謝マーカーを含む生化学マーカーが用いられている。生化学マーカーでは，intact I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）とvitamin Dレベルが治療後のパラメータとして有用である可能性があるとし唆されている。画像所見はデンタルX線，パノラマX線，CT，骨シンチグラフィ等で評価された。臨床成績は，91例中完全寛解55%，部分寛解35%，変化なし8%，悪化2%であった。このように骨粗鬆症患者におけるARONJステージ2～3に対するTPTD治療は，非対照研究で有望な結果をもたらしている。そしてTPTD連日投与とTPTD週1回投与の両者ともに，ARONJの結果を改善することが報告されている。

IV. ARONJ に対するテリパラチド連日投与と週 1 回投与

TPTD 連日投与は短期間でウサギ皮質骨の多孔化と骨内膜面の幼若骨形成を誘導するが、週 1 回投与は生理的な皮質骨構造を維持する²⁾。これらの所見は TPTD の ARONJ への影響が連日投与と週 1 回投与では異なる可能性がある。われわれは TPTD 連日投与と週 1 回投与で、ARONJ に対しての有効性について比較検討した³⁾。この研究の目的は、TPTD 連日投与と週 1 回投与で治療された ARONJ 患者の臨床転帰の相違を明らかにすることであった。

【方法】13 人の患者を登録し、2つの治療のいずれかに無作為に割り当てた：6 カ月間、1 回/週 56.5 μg, TPTD 注射（週 1 回投与群：n=6, ドロップアウト 1 例）、または 6 カ月間、1 回/日 20 μg, TPTD 注射（連日投与群：n=6）。両群の患者は、ARONJ の PP に沿った従来の治療に加えて、必要に応じて集中的な抗菌薬治療を施行した。ARONJ 患者の臨床効果の指標として

治療前後のステージの変化、骨シンチグラフィ定量評価による放射性核種の集積の変化、ARONJ による骨溶解部の新生骨形成率（図）、および骨代謝マーカーの変化を、週 1 回投与群と連日投与群の間で治療開始から 6 カ月後に比較した。

【結果】ARONJ による TPTD 治療により、5 人の連日投与群の患者と 3 人の週 1 回投与群の患者で部分寛解または完全寛解がもたらされた。治療前後のステージの変化は、週 1 回投与群は有意な改善は確認されなかったが、連日投与群で改善がみられた（ $p=0.01$ ）。一連の 12 人の患者全体でベースラインから 6 カ月後、臨床効果は大幅に改善された（ $p=0.008$ ）。骨代謝マーカーのうち、オステオカルシン（OC）は治療開始から 3 カ月で、PINP は 3 カ月および 6 カ月で、連日投与群が週 1 回投与群より有意に高値を示した。骨シンチグラフィ定量評価による放射性核種の集積は両群ともに減少し、ARONJ による骨溶解部に新生骨が形成されたが、放射線核種の集積と新生骨形成率は両群に有意差はなかった（表）。

【結論】サンプルサイズが小さいため TPTD 連日投与と週 1 回投与の有意差を検出する能力が制限されている可能性があり、TPTD の投与期間が異なると結果が異なる可能性があると思われるが、この研究で TPTD 連日投与と週 1 回投与で治療された ARONJ 患者の臨床転帰の相違を初めて明らかにした。このパイロットスタディでは ARONJ に対し従来の治療に加えて TPTD を 6 カ月投与することにより、両群の患者全体と連日投与群の両方で ARONJ ステージの大幅な改善がみられた。

おわりに

今後はどのような ARONJ 症例に TPTD を適応すればいいのか、TPTD 投与期間、投与頻度、治療効果を早期に予測する要因の検討、長期的効果について研究をすすめたいと考えている。

文 献

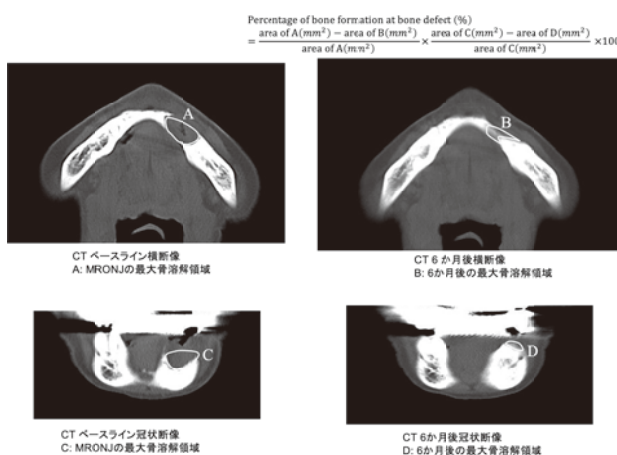
- 1) 顎骨壊死検討委員会：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016, https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.
- 2) Yamane H, et al : Acute development of cortical porosity and endosteal naïve bone formation from the daily but not weekly short-term administration of PTH in rabbit. *PLoS One*. **10** : 12 (4) : e0175329, 2017.
- 3) Ohbayashi Y, et al : A comparative effectiveness pilot study of teriparatide for medication-related osteonecrosis of the jaw: daily versus weekly administration. *Osteoporos Int*. **31** : 577–585, 2020.

表 Summary of the patients treated with daily or weekly teriparatide

No.	Antibiotic therapy	Sequestrectomy	Clinical efficacy of MRONJ stage before and after treatment, 6 months	Max. difference by quantitative analysis of bone scintigraphy, 6 months	Bone formation rate of bone defect, 6 months
Weekly group	W1 CAM 8w	with	3→complete remission	-25.1%	56.7%
	W2 CAM 2w・LVFX 2w・FRPM 2w	without	2→2	5.2%	0.0%
	W3 AMPC 9w	with	2→complete remission	-52.1%	22.0%
	W4 ABPC 1.5w・AMPC 12w	with	2→3	11.6%	9.7%
	W5 AMPC 18w and CLDM 5w	without	3→3	34.7%	0.0%
	W6 SBT/ABPC4w and CLDM3w	without	3→1	-33.7%	34.7%
median				-10.0%	9.7%
Daily group	D1 CAM 2w・LVFX 1w	with	2→complete remission	-8.4%	17.4%
	D2 AMPC 1w	without	2→2	-37.0%	11.5%
	D3 SBTPC 1w	with	2→1	9.2%	3.0%
	D4 SBTPC 1w	with	2→1	-42.8%	5.3%
	D5 SBT/ABPC 2d・AMPC 8w	with	3→1	-20.1%	22.5%
	D6 LVFX 1w・FRPM 1w・CAM 8w	without	2→1	-35.5%	25.6%
median				-27.8%	14.5%

CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin, FRPM: faropenem sodium hydrate, AMPC: amoxicillin hydrate, ABPC: ampicillin, SBTPC: sulbactam/tosilate hydrate, CLDM: clindamycin, SBT/ABPC: ampicillin/sulbactam.

図 TPTD 投与による骨溶解部の新生骨形成率



薬理作用からみた薬剤関連顎骨壊死

佐藤孝紀・飯村忠浩

北海道大学大学院歯学研究院薬理学教室

key words：薬剤関連顎骨壊死，ビスフォスフォネート，テリパラチド，デノスマブ，ロモソズマブ

I. 薬剤関連顎骨骨壊死（MRONJ）

顎骨は口腔粘膜に覆われ、骨と粘膜を貫通して歯が植立しているという特殊な解剖学的特徴を有する組織である。また、口腔粘膜に接して常在細菌が多数存在するため、歯周病に代表される炎症性疾患や食物などによる機械的侵襲、拔牙などの侵襲的歯科治療や不適合補綴物による粘膜障害などにより、顎骨は口腔と直接連絡しやすく、極めて感染を受けやすい環境にある。すなわち、口腔粘膜からの感染は炎症を伴って顎骨に波及しやすい。

薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）、すなわちビスフォスフォネート（BP）薬関連顎骨壊死（BRONJ）およびデノスマブ薬関連顎骨壊死（DRONJ）を包括し、骨粗鬆症治療のみならずがん治療においても重要な診断概念である。MRONJの主なりリスク因子として、侵襲的な歯科治療や口腔内の炎症性疾患、骨吸収抑制剤（☒）の使用のほか、がんや循環器疾患、糖尿病などの併存疾患、副腎皮質ステロイド剤や抗がん剤、血管新生阻害剤などの使用が報告されている。MRONJは、顎骨特異的な感染を受けやすい構造・機能的背景に、過度の骨吸収抑制や骨リモデリング抑制、口腔上皮の修復機能の抑制といった薬理作用が加わって生じると考えられるが、その発症機序はいまだ十分に解明されていない。また、骨粗鬆症患者でのMRONJ発生率は、BP剤使用患者で90人/10万人年以下、デノスマブ使用患者で30.2人/10万人年以下であると報告されているが、それ以外の骨粗鬆症治療薬であるテリパラチド、ロモソズマブでの発生率は不明である。

II. テリパラチド、ロモソズマブ、デノスマブ

骨形成促進剤（☒）であるテリパラチドは、投与直後にはPTH 1型受容体に作用して前骨芽細胞の増殖分化を促進するとともにRANK/RANKL経路を介して破骨細胞を活性化させる。テリパラチドが血中から消失した後、骨芽細胞系細胞の分化を促進することで骨形成を亢進する。すなわち、テリパラチドは投与のたびに骨吸収と骨形成を活性化させる骨リモデリング亢進作用を持つ。したがって、過度な骨リモデリング抑制がリスク因子で

あるMRONJに対して、テリパラチドは顎骨の状態を改善させる作用が期待される。実際、症例報告ではあるが、テリパラチドの連日全身投与によって顎骨壊死の臨床症状を改善させると複数報告されている¹⁾。

近年登場したロモソズマブは、スクレロスチンを抑制することによって骨芽細胞を活性化させ（☒）、破骨細胞の活性を抑制する、いわゆる、デュアル・エフェクトを有するとされる。臨床試験において、投与開始早期において骨形成マーカーが増加し、骨吸収マーカーが減少することが確認されている。同様に、臨床試験での腸骨生検検体を用いた骨形態計測の結果から、投与開始2カ月後では骨形成パラメータの高値と骨吸収パラメータの低値が報告されている。しかし、同試験の投与開始12カ月後では骨吸収パラメータの低値は維持されていたものの、骨形成パラメータは低値となっていた²⁾。このことから、ロモソズマブは投与開始早期から骨吸収を継続的に抑制すること、骨吸収と骨形成のカップリングによる骨リモデリングを活性化する作用は有しないことが示唆された。FRAME試験では、実薬群において2例の顎骨壊死発生が報告されている。1例はロモソズマブ投与開始12カ月後に発生し、義歯の不適合が関連していた。もう1例はロモソズマブ投与開始12カ月後とデノスマブ投与1回後に発生し、拔牙とそのあとの顎骨骨髓炎が認められた症例であった。

デノスマブは強力な骨吸収抑制剤（☒）であるが、BP剤とは異なる作用機序で骨吸収を抑制する。デノスマブは長期間血中に存在してRANKLを阻害することで破骨細胞の活性を強力に抑制する。抗RANKL抗体を用いた顎骨壊死モデルマウスの研究では、歯槽骨付近に、骨細胞が存在しない骨小腔（empty lacunae）が散在する壊死骨領域が出現することが報告されており、RANKL阻害による強力な骨吸収抑制が顎骨壊死を誘導する可能性が示唆されている。

III. 休薬の影響

骨吸収抑制剤の投与中止が顎骨壊死に与える影響について、顎骨壊死モデルマウスを用いた非臨床研究が報告されている³⁾。すなわち、OPG-FcによるRANKL阻害顎

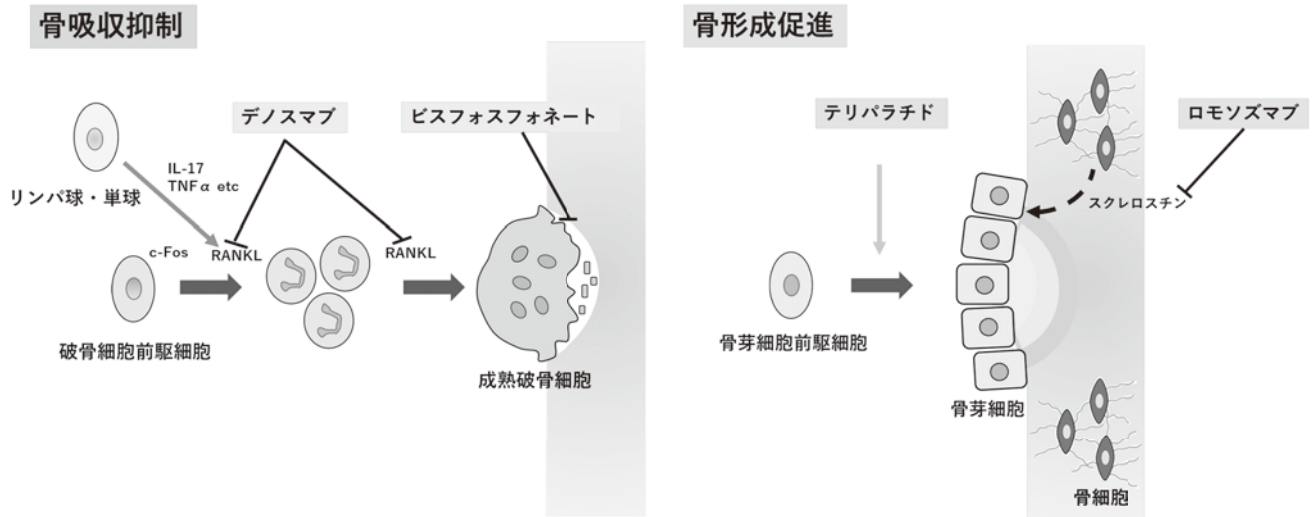


図 骨粗鬆症治療薬の薬理作用

骨粗鬆症治療薬は、その薬理作用から、骨吸収抑制剤と骨形成促進剤に分けられる。前者は、MRONJ の発症に注意が必要である。ロモソズマブは骨形成促進剤であるが、臨床試験において MRONJ の発症が報告されている。

骨壊死モデルマウスでは OPG-Fc の投与中止により顎骨壊死の改善と骨量減少が確認された。しかしながら、ゾレドロン酸投与による顎骨壊死モデルマウスでは、投与中止により顎骨壊死の状態と骨量が維持された。このことから、RANKL 阻害剤による顎骨壊死では、薬剤投与中止による骨代謝亢進が顎骨壊死の改善と骨量減少に影響していると考えられた。一方、ゾレドロン酸はヒドロキシアパタイトへの親和性が高く骨組織中に長期間残存するため、投与を中止しても骨量は減少しないが、顎骨壊死の改善もみられなかったと考えられた。

IV. 血管系組織障害

さらに、骨吸収抑制剤（ゾレドロン酸および OPG-Fc）と歯周病により顎骨壊死を誘導したモデルマウスを用いた研究において、対象群に比べて薬剤投与の両群では歯周病巣顎骨周囲の微小血管のネットワークの減少が報告されている。薬剤投与群では VEGF と VCAM-1 の炎症による一過的な増加とその後の減少、低酸素および酸化ストレス状態の発生、アポトーシスの増加が確認されており、顎骨壊死周囲では無症候性の血管系組織障害が生じている可能性がある。血管新生抑制作用を持つ抗がん剤なども MRONJ のリスク因子であることから、血管系ネットワーク障害は顎骨壊死に先行して発生する可能性が考えられる。

V. 考 察

以上のことから、骨粗鬆症治療薬の薬理作用から各薬

剤の MRONJ の関連について以下のように考察される。

- ・テリパラチドは、作用機序から少なくとも MRONJ を悪化させない可能性が考えられる。
- ・ロモソズマブは、投与開始数カ月後以降、骨形成亢進作用より骨吸収抑制作用が主な薬効となる。したがって、MRONJ に対する影響はテリパラチドと異なると考えるべきである。
- ・デノスマブは、血中から消失することで骨代謝が亢進するため、MRONJ に対して BP とは異なった注意が必要であると考えられる。

謝辞 本稿を執筆するにあたり、高倉 綾 博士（北海道大学非常勤講師、旭化成ファーマ株式会社医薬事業統括本部領域マネジメント部骨領域企画室）には、臨床薬理学的な視点からの文献情報の提供および文章構成に関するご示唆などで、大変お世話になりました。この場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) Ohbayashi Y, et al : A comparative effectiveness pilot study of teriparatide for medication-related osteonecrosis of the jaw: daily versus weekly administration. *Osteoporos Int* **31** : 577-585, 2020.
- 2) Chavassieux P, et al : Bone-Forming and Antiresorptive Effects of Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Histomorphometry and Microcomputed Tomography Analysis After 2 and 12 Months of Treatment. *J Bone Miner Res* **34**, 1597-1608, 2019.
- 3) de Molon, RS, et al : OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *J Bone Miner Res* **30** : 1627-1640, 2015.

ヒト海綿骨におけるモデリングによる骨組織所見 (forming minimodeling structure) の検討

佐野 博 繁^{*1}・近藤 直 樹^{*2}・島倉 剛 俊^{*3}・高橋 榮 明^{*3,4}・山本 智 章^{*3,4}

^{*1} 内野整形外科クリニック

^{*2} 新潟大学医歯学総合病院整形外科分野

^{*3} 新潟骨の科学研究所

^{*4} 新潟リハビリテーション病院整形外科

key words : modeling-based bone formation, forming minimodeling structure, histomorphometry

はじめに

組織レベルでの骨代謝動態としてリモデリングとモデリングが知られている。骨吸収が先行して逆転期を経て骨形成の順序で生じる一連の代謝過程はリモデリングと定義される。一方、モデリングは、骨形成に先行する骨吸収を伴わず、骨格の成長や骨折後の治癒過程で至適な力学的強度を獲得するための骨形成過程である。皮質骨におけるモデリングはX線上、経時変化にて捉えることが可能である一方、海綿骨におけるモデリングについて

の解析は困難を極める。

われわれのグループは、従来よりミニモデリングの現象について解析を行ってきた。近年、Dempsterらは新しい骨形態計測の骨形成パラメーターとして骨形成のメカニズムについて、それぞれモデリング、リモデリング、あるいはリモデリングにより positive balance となった骨形成である extended remodeling based bone formation に分類し、解析を行った。これらの分類は各骨粗鬆症治療薬の機序解明のみならず、骨組織の病態把握にも有効である可能性があり、今後もさらなる解析が必要と報告

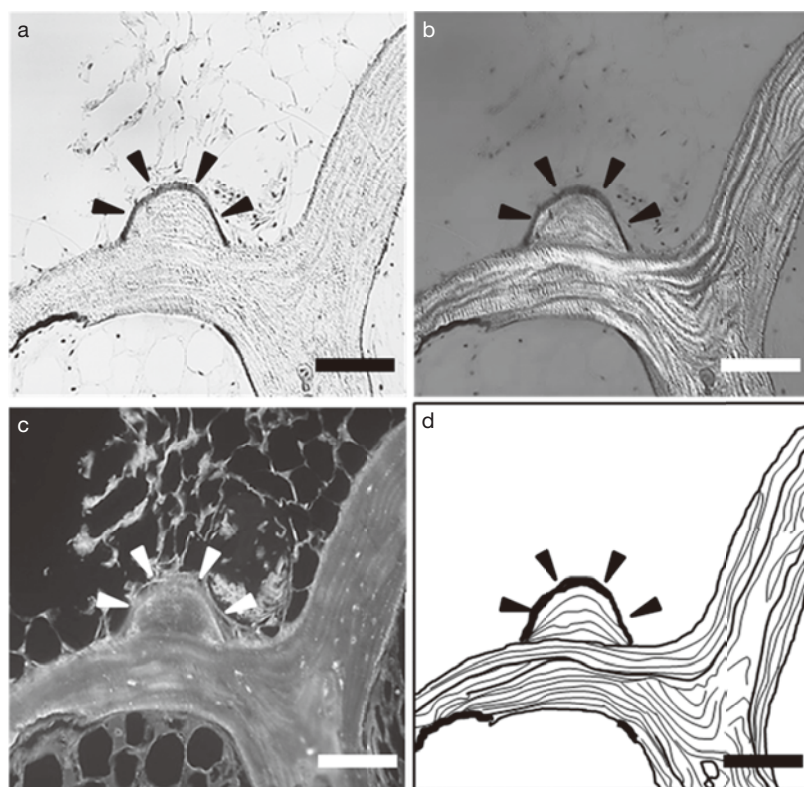


図1 Forming minimodeling structure

a. 自然光 b. 偏光 c. 蛍光 d. シェーマ

ヒト大腿骨骨頭海綿骨の骨組織像 (villanueva bone stain)。矢頭は骨梁上にモデリングにより形成された骨組織を示す。表層には類骨を認め、骨形成が行われていることが示唆される。

Scale bars : 100 μ m

(文献2より引用)

した¹⁾。しかしながら、これらの分類を行うには骨標識が必要となることから、待機日数が必要となること、テトラサイクリン抗生物質の保険適応外の内服が必要となることが実臨床において、難しい問題であった。

そこでわれわれは、骨標識を行っていない検体においても、モデリングによる骨形成機序を示唆しうる所見について研究を行った。ミニモデリングの中でも、形成された骨表面に類骨を伴ったものに着目し、これらは現在、骨形成中の所見であることから、forming minimodeling structure (FMiS) と命名しその有用性について解析を行った²⁾(図 1)。

I. 対象と方法

股関節手術の際に、本研究の参加に同意を得た患者 20 名(平均年齢 69.3 歳, 27~90 歳)から採取した大腿骨頭 21 個を対象として骨形態計測を行なった。女性 17 例, 男性 3 例であった。

13 股は関節リウマチ患者でうち 9 個が関節破壊に伴う人工股関節全置換術, 他の 4 個が大腿骨頸部骨折による人工骨頭置換術の際に採取した。ほかの 8 股は骨粗しょう症に伴う大腿骨頸部骨折に対する手術の際に採取いたしました。骨組織は大腿骨頭中心部を用いた。

II. 結 果

全体の 45% に FMiS を認めた。FMiS を有した群では有さない群に比し, 有意に骨量が多く (BV/TV, 31.7 ± 10.2 vs. $23.1 \pm 3.9\%$; $p < 0.05$), 類骨関連パラメータが高値であった (OV/BV, 2.1 ± 1.6 vs. $0.6 \pm 0.3\%$; $p < 0.001$, OS/BS, 23.6 ± 15.5 vs. $7.6 \pm 4.2\%$; $p < 0.001$, O.Th 7.4 ± 2.0 vs. $5.2 \pm 1.0 \mu\text{m}$; $p < 0.05$)。

FMiS は同定が比較的簡便であることから, 検者内・検

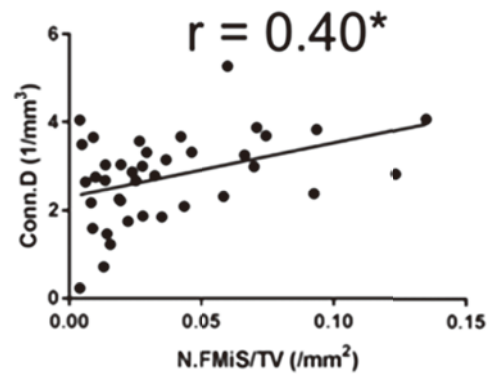


図 2 FMiS と Conn.D の相関

* $p < 0.05$

(文献 2 より引用)

者間での計測誤差を低減でき得るものとして期待された。

連続切片を作成した解析では, FMiS は隣接する海綿骨骨梁に連続する所見を認めた。 μCT での解析では, FMiS と connectivity に正の相関を認めた (図 2)。

III. 考 察

高齢者の骨組織においても FMiS を認めたことから, モデリングによる海綿骨での骨形成は生涯にわたり起こりうるものと考えられた。FMiS はモデリングによる骨形成と連結性を示唆する有用な骨形態計測上の指標として期待される。

文 献

- 1) Dempster DW, et al : Modeling-based bone formation in the human femoral neck in subjects treated with denosumab. J Bone Miner Res **35** : 1282-1288, 2020.
- 2) Sano H, et al : Evidence for ongoing modeling-based bone formation in human femoral head trabeculae via forming minimodeling structures: A study in patients with fractures and arthritis. Front Endocrinol **9** : 88, 2018.

骨粗鬆症を伴う脊椎に対するテリパラチド補助療法 —海綿骨と皮質骨動態からみた投与期間の影響—

澤上公彦^{*1}・山本智章^{*2}・島倉剛俊^{*2}・渡辺 慶^{*3}・長谷川和宏^{*4}
大橋正幸^{*3}・庄司寛和^{*5}・溝内龍樹^{*6}・田中裕貴^{*3}・瀬川博之^{*5}
石川誠一^{*5}・平野 徹^{*7}・川島寛之^{*3}・遠藤直人^{*8}・高橋榮明^{*2}

^{*1} 富永草野病院整形外科 ^{*2} 新潟骨の科学研究所 ^{*3} 新潟大学整形外科 ^{*4} 新潟脊椎外科センター

^{*5} 新潟市民病院整形外科 ^{*6} 新潟中央病院脊椎脊髄外科センター ^{*7} 魚沼基幹病院整形外科 ^{*8} 燕労災病院整形外科

key words : テリパラチド (teriparatide), 脊椎固定術 (spinal fusion surgery), 補助療法 (adjuvant therapy), 腸骨生検 (iliac bone biopsy), 骨形態計測 (bone histomorphometry)

はじめに

テリパラチド (TPTD) はその早期からの強力な骨形成促進作用ゆえに、近年骨粗鬆症を有する脊椎手術患者における骨粗鬆症関連合併症の予防薬として期待されている。今回、補助療法としての至適投与期間検討の一助とするために、骨粗鬆症を有する脊椎手術患者における腸骨海綿骨および皮質骨組織の動態評価を行った。

I. 対象と方法

対象は骨粗鬆症を伴う脊椎固定術患者で骨生検に同意した44例 (TPTD投与 (TPTD群) 34例, 非投与 (NTC群) 10例) とした。TPTDは全例20 μ g連日製剤を用いた。投与開始のタイミングは手術および本研究への同意獲得時点とし、術前投与期間は1カ月 (6例), 2カ月 (8例), 3カ月 (8例), 4カ月 (6例), 6カ月 (6例) であった。TPTD群においては術後周術期を含め24カ月の投与を原則とした。

全例、術前にテトラサイクリン内服による2回標識を施行した。脊椎後方手術の際に腸骨生検を行い、70%エタノールにて固定した。ブロック片をVillanueva bone stain液にて前染色後、メタクリル酸メチル樹脂包埋し、5 μ m程度の非脱灰薄切標本を作製した。骨形態計測法にて静的および動的パラメーターを算出した。各パラメーターをTPTD投与期間別に分類しone-way ANOVAにて検定後にDunnnett法にてNTC群と比較した。

II. 結果

症例の内訳を表に示す。年齢、性別、体重、既存骨折、骨粗鬆症分類、ステロイド治療、大腿骨頸部BMDにおいて両群間で差を認めなかった。骨代謝マーカーはTPTD群においてのみ生検時のP1NPおよびTRACP5bが有意に増加していた。

III. 腸骨海綿骨における骨形成系動的パラメーター

TPTD群における骨石灰化面 (MS/BS) はTPTD投与後1カ月より増加を認め、投与後3カ月でNTC群に比し有意な増加となり ($p=0.0020$), 投与後4カ月でNTC群の5.6倍とピークに達した (図1)。

IV. 腸骨皮質骨における骨形成系動的パラメーター

皮質骨においては骨標識面 (LS/BS) を算出した。骨内膜におけるLS/BSはTPTD投与後1カ月より増加を認め、投与後3カ月でNTC群の2.8倍とピークに達した。一方、骨膜におけるLS/BSはNTC群0%に対して、TPTD群ではTPTD投与後1カ月より増加を認め、最高値は投与後6カ月の4.4%であった (図2)。

V. 考察

TPTDの術前至適投与期間を検討するにあたり、最

表 症例内訳

	テリパラチド (TPTD) (n=34)	非投与 (NTC) (n=10)	p
年齢 (歳)	73.6 $\pm$ 6.7	69.5 $\pm$ 12.1	0.585
性別 (男性:女性)	0:34	0:10	—
体重 (kg)	51.9 $\pm$ 7.5	50.1 $\pm$ 7.6	0.2478
既存骨折 (例)	8	2	0.8149
骨粗鬆症先行治療 (例)	0	0	—
骨粗鬆症分類 原発性:続発性 (例)	24:10	6:4	0.5274
ステロイド (例)	0	0	—
大腿骨頸部BMD (g/cm ²)	0.537 $\pm$ 0.077	0.572 $\pm$ 0.067	0.083
登録時骨代謝マーカー P1NP (ng/mL)	52.7 $\pm$ 38.9	55.2 $\pm$ 23.3	0.9374
TRACP5b (mU/dL)	523.6 $\pm$ 207.5	536.9 $\pm$ 225.7	0.7177
骨生検時骨代謝マーカー P1NP (ng/mL)	137.0 $\pm$ 78.7	67.4 $\pm$ 25.6	0.0106
TRACP5b (mU/dL)	586.3 $\pm$ 308.4	354.2 $\pm$ 125.7	0.0112

平均値 $\pm$ SD

χ^2 二乗検定, Mann-WhitneyのU検定

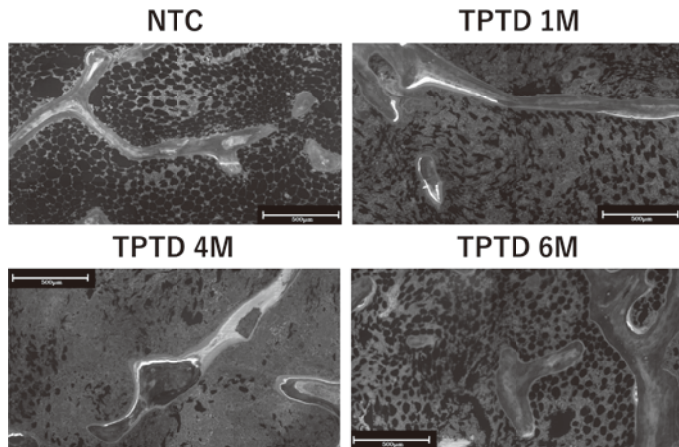


図 1 NTC 群および TPTD 投与後 1 カ月、4 カ月、6 カ月における典型的な非脱灰薄切片

TPTD 投与 1 カ月より標識を認め、4 カ月では二重標識領域が広範に広がっている。TPTD 投与 6 カ月では標識領域は縮小し、ミニモデリングの出現が目立つようになる。

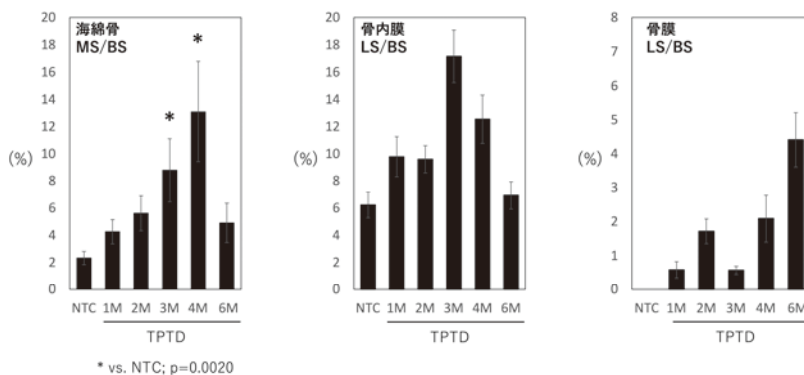


図 2 TPTD 投与期間別の腸骨海綿骨および皮質骨における骨形態計測：骨形成系動的パラメーター

も非侵襲的検査は dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) であるが、月単位の投与効果を捉えるには不向きであることは想像に難くない。一方、骨形態計測による骨組織動態評価、特に腸骨生検における骨石灰化面 MS/BS、骨形成速度 BFR/BS、石灰化速度 MAR といった骨形成パラメーターは骨形成促進剤評価におけるゴールドスタンダードとされている。TPTD による骨形成反応のピークはこれまでの骨代謝マーカーや骨形態計測データより 6～12 カ月以降と考えられてきたが、今回の結果より海綿骨では TPTD 投与開始後 3～4 カ月でピークを迎えることが判明した。一方、皮質骨では骨内膜と骨膜で差を認めた。骨内膜においては海綿骨とほぼ同様なタイミングで骨形成反応はピークを迎えたのに対して、骨膜では TPTD 投与後 6 カ月で骨形成は最高値を示し、これは Ma ら¹⁾の投与後 24 カ月におけるデータとほぼ近似していた。このように組織における骨形成反応は必ずしも骨代謝マーカーと連動せず解離していたことは興味深い。

TPTD 投与開始後 6 カ月で海綿骨における骨形成系パラメーターが低下する機序としては、骨吸収系の亢進に伴い効果が相殺された結果と一般的には考えられている。一方、6 カ月以降においてはむしろミニモデリングの出現が目立ち、大多数のミニモデリングはラベリングを伴っていたことよりこれらは新生骨梁であるとわれわれは考えている²⁾。また、皮質骨骨膜においては TPTD

投与開始後 6 カ月で骨形成反応はプラトーに達しマクロのモデリング作用が以後続いていくものと推察される。つまり、TPTD はその骨形成促進作用による石灰化の最前線を最初の 3～4 カ月では既存の海綿骨梁上、6 カ月以降は新規骨梁上、皮質骨においては骨膜側へとそのターゲットをシフトさせていると言える。よって TPTD は骨粗鬆症化に伴い最も脆弱化した部分から新生骨を補填しており、極めて合理的な骨形成促進作用を示す骨粗鬆症薬である。

以上より脊椎手術における術前補助療法として TPTD 導入を考えた場合は限られた期間で効率よく骨形成を促進させる必要があり、最低限既存の骨梁を強化させる意味で少なくとも術前 3 カ月以上の投与を推奨する³⁾。さらに、術後においても 24 カ月まで投与を継続させることにより脊椎骨の力学的強度を増強させることも重要と考える。

文 献

- 1) Ma YL, et al : Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. *Bone* **59** : 139–147, 2014.
- 2) Sano H, et al : Evidence for ongoing modeling-based bone formation in human femoral head trabeculae via forming min modeling structures: a study in patients with fractures and arthritis. *Front Endocrinol.* **9** : 88, 2018.
- 3) Sawakami K, et al : Neoadjuvant teriparatide therapy targeting the osteoporotic spine: influence of administration period from the perspective of bone histomorphometry. *J Neurosurg Spine.* **15** : 1–11, 2021. [Epub ahead of print]

骨組織形態計測から見たモデリング、リモデリングとエクステンデッドリモデリング

田中伸哉

独立行政法人地域医療機能推進機構さいたま北部医療センター整形外科

key words : エクステンデッドリモデリング, ミニモデリング, マイクロモデリング, 骨形成促進薬

I. Introduction

リモデリング (remodeling) とは、同一の場所に吸収期と形成期が連続的に出現し組織が置換されることである。モデリング (modeling) という、骨形成性の変化のみを想起しがちだが、モデリングは骨形成のみでなく骨吸収も意味する。モデリングは骨形成と骨吸収がそれぞれ空間的に関連のないところで生じることであり、結果として骨の形態がマクロで変化する¹⁾(MBBF)。一方、抗スクレロスチン (sclerostin) 抗体は、組織学的には骨形成のモデリングを誘導し骨量を増加させるが、マクロの形態変化は伴わない。また、重力に従い生じるモデリングと薬剤により誘発させるモデリングとでは、それによってもたらされる結果は異なる可能性がある。モデリングを誘発する原因により分類する必要があるのではないか。さらに、薬剤による骨量増加作用という視点で見ると、テリパラチド間歇投与により誘導されるリモデリングベースの骨量増加作用 (RBBF) と抗スクレロスチン抗体によるモデリングベースの骨量増加作用の相違についても整理しなければならない。

II. RBBF と extended RBBF (eRBBF)

海綿骨の表面や皮質骨の内骨膜、皮質骨内ではリモデリングが繰り返されている。リモデリングは骨の新陳代謝と同時に、①力学的負荷に対応するための骨構造の改変、および②カルシウム-リン代謝の恒常性維持に寄与するといわれている。リモデリングによる骨形成は、破骨細胞性骨吸収と骨形成が同一場所で連続的に生じるので、骨吸収によって生じたラフな吸収窩 (scaloped cement line) の上に観察される。

しかし、テリパラチドのようなリモデリングベースの骨形成促進薬を投与した場合、骨形成が吸収窩にとどまらず骨吸収の生じていない平滑な骨梁表面にまで広がることが報告されている。このスムーズな骨梁表面にみられる骨形成は eRBBF といわれている (図²⁾)。テリパラチドの間歇投与においては、骨吸収マーカーと骨形成マーカーが上昇するが、組織学的にみるとリモデリング部位が増加している。その多くの部分で eRBBF が伴っており、骨吸収に端を発したリモデリングに依存して骨量が増加するものと考えられる。テリパラチド週1回製剤と比較して週2回製剤では、投与後24週ですでに骨

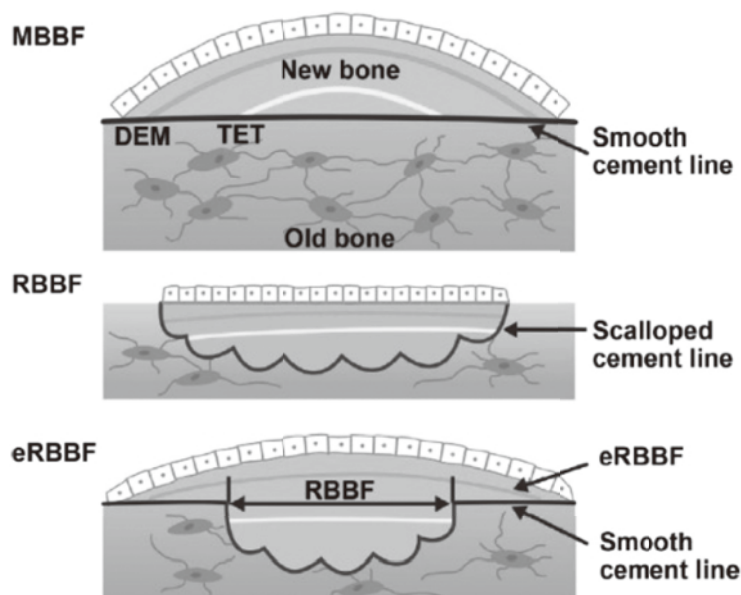


図 MBBF, RBBF and eRBBF

テリパラチドのようなリモデリング依存性の骨形成促進薬を投与すると、骨形成は吸収窩にとどまらず、骨吸収の生じていない平滑な骨梁表面にまで広がる。このスムーズな骨梁表面にみられる骨形成を eRBBF という。(文献2より引用)

密度上昇効果に差がみられるのはリモデリングの速さの違いが原因かもしれない。効率的な骨量増加には至適なリモデリング速度があると考えられる。

III. MBBF

力学的負荷に呼応するために、マクロな骨形態を変化させることをモデリングといい、主に骨の成長に伴い観察される。陶器を形作るがごとく、無駄な部分は削りとられ（骨吸収性モデリング）、必要な部分には肉付けがなされる（骨形成性モデリング）。骨吸収と骨形成は、骨の形態というマクロな視点によって関連付けられるが、ミクロの視点では一見それぞれは関連のない部位で時間的な束縛もなく生じているというのが従来のモデリングの定義といえる¹⁾。

一方、抗スクレロステイン抗体の投与に伴うモデリングは、①力学的負荷に呼応していない、②骨のマクロな形態変化を伴わないという2点において、従来のモデリングの定義を逸脱している。つまり、成長期にみられる力学的負荷に呼応しマクロな形態変化を生じるモデリングと、骨量を増加させることを目的として薬剤に誘発されたモデリングを包括するべきではないだろう。

IV. Mini-modeling

力学的負荷に呼応した骨のマクロな形態変化を目的とし、独立した部位に生じる骨吸収と骨形成をモデリングというのに対し、重力に呼応した海綿骨の形態変化を目的とした骨吸収と骨形成をミニモデリングという¹⁾。抗スクレロステイン抗体の投与による海綿骨での骨形成はミニモデリングに近いが、重力非依存性の骨形成であり、やはり区別をしなければならない。また、骨梁表面に形成される小さな骨の隆起を Frost R は micro-modeling と表現し骨梁への成長を示唆する“grain”と述べている³⁾。

V. 骨形成促進作用薬

Recker RR らは、類骨面と骨石灰化面を同時に上昇さ

せる作用のある薬剤を骨形成促進薬と定義づけている。例えば、副甲状腺ホルモン（PTH）（1-84）の連日投与により類骨面は約 1.5 倍、骨石灰化面はプラセボ群と比較すると約 2 倍に上昇する。また、テリパラチド週 1 回製剤（28.6 microgram/週、テリボン週 1 回製剤の半分量）を投与した場合は、投与前に比較すると、類骨面は約 2 倍に、骨石灰化面は約 1.5 倍に上昇する。抗スクレロステイン抗体投与 2 カ月後の腸骨生検によると、類骨面はプラセボ群の約 2 倍に、骨石灰化面は約 2.4 倍に上昇する。したがって骨形成促進薬の定義を逸脱しないが、12 カ月後の腸骨生検では類骨面はプラセボ群の約 2 分の 1、骨形成面は 5 分の 1 に低下しており最早、骨形成薬という範疇ではない。したがって骨形成作用が一時的であることから骨形成促進作用薬と表現した。

エルデカルシトールの投与により生じる骨梁表面上の小さな骨の隆起を mini-modeling と称し、骨形成促進作用のある薬であるかのうように表現されることがあった。しかし、これは形態としては micro-modeling に属す。さらに、類骨面はプラセボ群と比較し約 2 分の 1、骨石灰化面は約 3 分の 1 に減少しており、骨形成促進薬の範疇からは外れる。Frost R の考えとは異なるが、micro-modeling は透析患者にみられることが多く、形態は、血管の石灰化部位に生じる骨化にも似ている。疾患や薬剤に誘発される Ca・P の非生理的な変動に対する生体の防御反応である可能性も検討すべきではないだろうか。

文 献

- 1) Allen MR, et al : Bone Growth, Modeling, and Remodeling. Basic and Applied Bone Biology, Second Edition. pp.85-99, Elsevier B.V. Amsterdam, 2019.
- 2) Dempster DW, et al : Modeling-based bone formation in the human femoral neck in subjects treated with denosumab. J Bone Miner Res **35** : 1282-1288, 2020.
- 3) Frost HM : Suggested fundamental concept in skeletal physiology. Calcif Tissue Int **52** : 1-5, 1993.

Modeling, Remodeling から見た骨粗鬆症治療

山本 智章

新潟リハビリテーション病院整形外科

key words : モデリング, リモデリング, 骨形態計測

はじめに

骨組織代謝の基本メカニズムとして Modeling (モデリング) と Remodeling (リモデリング) があり¹⁾, 骨形態計測学では腸骨生検によって直接観察してこれら2つのメカニズムに基づいた骨粗鬆症治療の評価が可能となる(図1)。薬剤による骨組織の短期的および長期的変化についてモデリング, リモデリングの視点から検討する。

I. モデリングとリモデリング

モデリングとは成長に伴う骨格の形状変化や力学的環境に適応した骨の形状変化を指し, 骨吸収と骨形成は時間的にも場所的にも直接連動しない。モデリングは骨格の形状すなわち肉眼レベルでの変化をもたらすマクロのモデリングと骨梁レベルでの骨格内部での構造変化をもたらすミクロのモデリングに分類される²⁾。骨形態計測で認められるモデリングは骨梁面における骨吸収の痕跡のないフラットな骨面に新たな骨形成が生じた部位として確認される。骨形成が進むと骨梁面でミニモデリングと呼ばれる特徴的なモデリングが出現する(図2)。一方で皮質骨での骨外膜面や骨内膜面での骨形成は骨格の形状変化をもたらすモデリングである。

リモデリングとは時間的, 空間的に同調している活動であり, 破骨細胞が活性化して骨吸収を開始し数日の逆転期を経て同じ部位に数カ月の骨形成期に入り, 形成が完了すると長い休止期になる一連の代謝メカニズムを指す。リモデリングは target remodeling と stochastic (background) remodeling に分類される³⁾。Target remodeling は局所的なシグナルによって活動するとされ, マイクロダメージや骨細胞のアポトーシスが要因となる。Stochastic remodeling はランダムに生じるリモデリングであり, 主に血液中のカルシウム恒常性に寄与している。骨形態計測で観察されるモデリングとリモデリングはどちらも骨形成部位として類骨およびテトラサイクリン標識によって確認される。組織学的には骨吸収の先行した証拠として scalloped cement line がある部位をリモデリングと認識する。リモデリングは骨組織の置き換えをもたらすことから時間の経過した古い組織が消失して新し

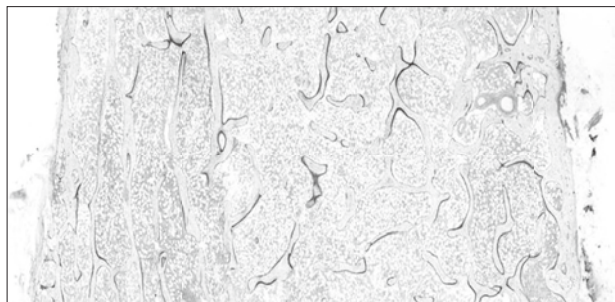


図1 腸骨生検組織像
自施設症例

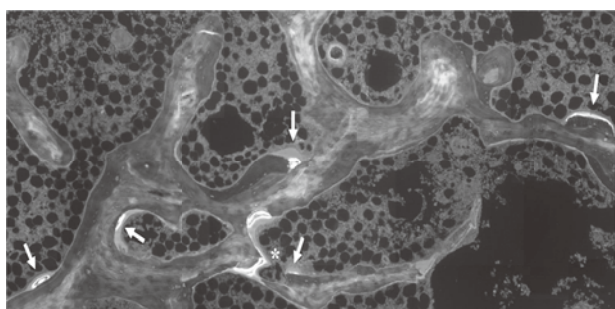


図2 Modeling-based bone formation

い組織が増加することで骨組織の平均的年齢を新鮮化させる。一方でモデリングは既存の骨組織を吸収することなく新しい骨組織が追加されるため, 古い組織はそのまま残る。結果として骨組織の年齢を低下させるがモデリングは新たな骨形成によって骨格の形状変化をもたらし, 構造的骨強度の上昇に寄与する。特に骨外膜面における骨添加は外形の増大により大きな骨強度の向上につながる。

II. 薬剤治療におけるモデリングとリモデリング (表)

骨形態計測で骨組織を観察する最大のベネフィットは形成されている骨組織の性状の評価である。層板構造が見られるか, 石灰化障害による類骨層の増加がないかどうかを確認する唯一の方法である。

腸骨生検の海綿骨における活性化率 (activation frequency) は骨代謝回転の指標として算出され, 閉経前女性

表 薬剤治療とリモデリング

	活性化率 (／年)
閉経後 Osteoporosis	0.4 ～ 0.5
Raloxifene (60) 24 カ月	0.32 ⁵⁾
Alendronate (5) 24 カ月	0.06 ⁶⁾
Risedronate (5) 36 カ月	0.15 ⁷⁾
Zoledronic acid 36 カ月	0.10 ⁸⁾
ibandronate 22 カ月静注	0.04 ⁹⁾
Denosumab 24 カ月	0.001 ¹⁰⁾
Romosozumab 12 カ月	0.05 ¹¹⁾
Teriparatide 6 カ月	0.99 ¹²⁾

は 0.1～0.2 (＃／年) 閉経後は 0.5 (＃／年) 程度に上昇する⁴⁾。Bisphosphonate 製剤をはじめとする骨吸収抑制剤の特徴は骨吸収抑制から関連する骨代謝回転の低下である。腸骨生検データを見ると、Raloxifene 24 カ月投与での活性化率は 0.32／年⁵⁾、Alendronate (5 mg) 24 カ月で 0.06／年⁶⁾、Risedronate (5 mg) 36 カ月で 0.15／年⁷⁾、Zoledronate 36 カ月 0.10／年⁸⁾、Ibandronate 22 カ月 0.04／年⁹⁾、Denosumab で 0.001／年¹⁰⁾、とそれぞれ有効な変化をもたらす。一方で Teriparatide は 6 カ月間で 0.99／年と上昇し¹¹⁾、1 年後にも高い状態が維持されている。Romosozumab については 2 カ月では骨形成のみ上昇し、12 カ月では 0.05／年と骨形成骨吸収ともに活性化率は低下しているため代謝回転は持続的に低下していると考えられる¹²⁾。

文 献

- 1) 佐野博繁, 他: モデリング, リモデリングの概念. ヒトの骨組織を見る, 知る, 学ぶ, pp12-18, ウイネット, 新潟, 2019.
- 2) Jee WS: Cancellous bone minimodeling-based formation: a Frost, Takahashi legacy. J Musculoskelet Neuronal Interact **7**: 232-239, 2007.
- 3) Burr DB: Targeted and non targeted remodeling. Bone **30**: 2-4, 2002.
- 4) Recker R, et al: Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. J Bone Miner Res **19**: 1628-1633, 2004.
- 5) Ott SM, et al: Bone histomorphometric and biochemical marker results of a 2-year placebo-controlled trial of raloxifene in postmenopausal women. JBMR **17**: 341-348, 2002.
- 6) Chavassieux PM, et al: Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin. Invest **100**: 1475-1480, 1997.
- 7) Eriksen EF, et al: Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis Bone **31**: 620-625, 2002.
- 8) Recker RR, et al: Effects of Intravenous Zoledronic Acid Once Yearly on Bone Remodeling and Bone Structure. JBMR **23**: 6-16, 2008.
- 9) Recker RR, et al: Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study Osteoporosis Int **15**: 231-237, 2004.
- 10) Reid IR, et al: Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. JBMR **25**: 2256-2265, 2010
- 11) Chavassieux P, et al: Bone-Forming and Antiresorptive Effects of Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Histomorphometry and Microcomputed Tomography Analysis After 2 and 12 Months of Treatment. JBMR **34**: 1597-1608, 2019
- 12) Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, et al: Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. JBMR **20**: 1244-1253, 2005

骨形態計測ハンズオンセミナーの成り立ち

山本 智章

新潟リハビリテーション病院整形外科

key words：骨形態計測，ハンズオンセミナー

骨形態計測の歴史を振り返ると、1960年代に米国のヘンリーフォード病院整形外科医のHarold Frost博士によって開発され、新潟大学名誉教授高橋榮明先生（現新潟骨の科学研究所）によって日本に紹介され骨組織研究の基礎が作られた。1979年に新潟大学において第1回骨形態計測ワークショップが開催され、その後日本骨形態計測学会へと発展していった。骨形態計測法は骨粗鬆症が臨床的に大きく注目される中で薬剤の開発や臨床試験にも重要な役割をもたらしてきた。米国食品医薬品局（FDA）では、骨粗鬆症薬剤の臨床試験に際しヒト腸骨生検データを重視しており、骨形態計測学は新規薬剤の承認には不可欠とされている。米国骨代謝学会（ASBMR）は骨形態計測の標準化のために2012年に委員会を立ち上げて報告書を公開しており、骨組織の評価を重視していることが示されている。

2016年日本骨形態計測学会が新潟で開催された時に、骨形態計測法の実技講習会として約30年ぶりにハンズオンセミナーが開催された（図1）。それまで骨形態計測に関わってきたメンバーが年に1回に集い、「骨形態

フォーラム」と呼ぶグループで骨形態計測法を語る会を継続してきたことがセミナー開催の力となった。20数年ぶりの実践的骨形態計測セミナーでは、骨代謝研究における実験動物の骨格の特徴、古典的非脱灰標本の作製、実際の計測方法、データの解析と解釈などについて包括的な内容を学ぶ場として全国から18名の参加があった。本ハンズオンセミナーはその後毎年の学術集会で行われており、大学院生の基礎研究から医療現場での臨床研究、企業の研究など多彩な参加者と多様な目的が特徴で、好評を博している。基礎と臨床と2冊の骨形態計測学テキストも発刊されており（図2）、骨組織を直接的に観察して骨代謝を学ぶことのできる貴重なセミナーとして今後も継続をする予定である。顕微鏡の奥に広がる骨組織からは、ミクロの形態だけでなく骨細胞の活動やリモデリングの動態が数値化されて多くの重要な情報を提供してくれる。骨組織を直接的に観察して評価する骨形態計測は臨床と基礎研究をつなぐ重要な研究手法である。

2021年12月、新潟骨の科学研究所の高橋、山本は米



図1 第36回日本骨形態計測学会ハンズオンセミナー

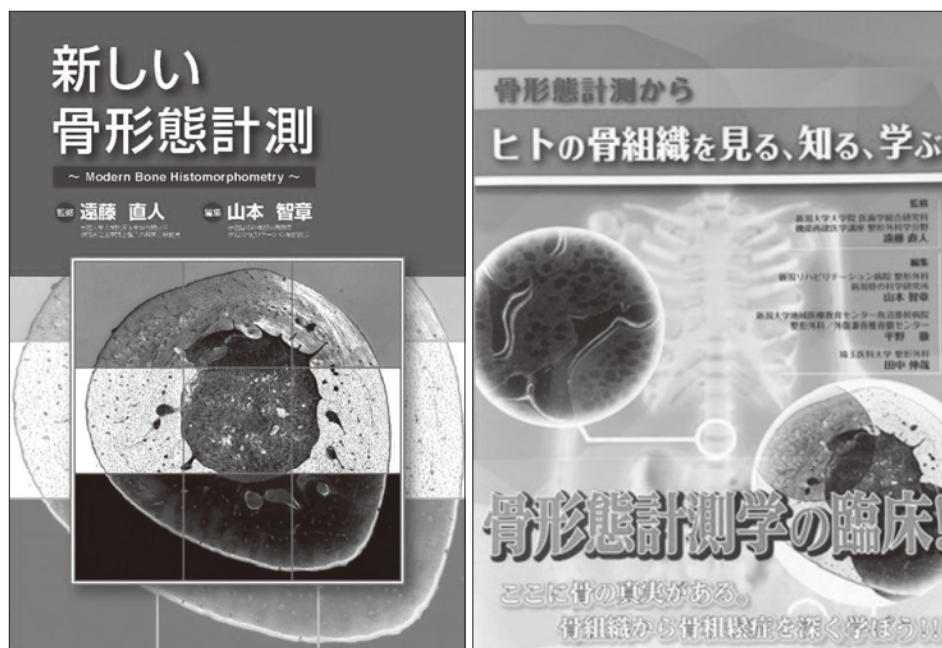


図 2 骨形態計測テキスト

国インディアナ大学の David Burr 博士とともに英語の書籍「Osteoporotic Fracture and Systemic Skeletal Disorders」を Springer 社から出版した（図 3）。骨形態計測学の重要性を今後も啓発していくつもりである。

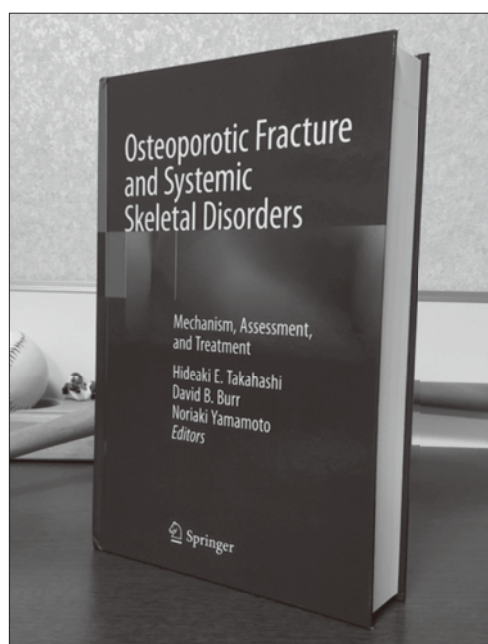


図 3 Osteoporotic Fracture and Systemic Skeletal Disorders

骨形態計測ハンズオンセミナー 2021

—座学編—

関 あずさ

ハムリー株式会社

key words：動物実験，研磨標本，薄切標本，凍結標本，形態計測パラメータ

コロナ禍での開催であったが，学会1日目の午後から対面で実施された。そのため，職場の制約上直接参加できない講師もいたが，11人の受講者は全員参加した。11人の講師メンバーで座学と実技を行った。参加者は大学・病院関係者7名，企業関係者4名で，と以下に示した①～⑤のスケジュールと内容で行った。

座学では，骨形態計測の実技の前に基礎的な用語，計測部位等を学ぶとともに，標本作製のために手技，良い標本を作るための注意点，さらに良い標本を得るための動物試験についてと，また標本作製はどのように行い，標本観察は何のために行っているのかを理解してもらうことを本セミナーでは基本としている。

- ①実験のあり方～標本作製のための処置・固定：関あずさ氏（ハムリー）
- ②非脱灰標本作製について：島倉剛俊氏（新潟骨の科学研究所）
- ③凍結標本作製について：泉 恵子氏（ライカマイクロシステム）
- ④形態計測とは：高尾亮子氏・高倉 綾氏（旭化成ファーマ）
- ⑤臨床における骨形態計測データの読み方：田中伸哉氏（埼玉医科大学）

が計100分間の中で行われた。説明の基本テキストは，「新しい骨形態計測」と「骨形態計測からヒトの骨組織を見る，知る，学ぶ」（ともに遠藤直人監修，ウイネット出版）を用いた。各講師は基礎事項とともに，最新の情報を入れながら説明した。

①の動物実験は，動物倫理に適合した動物実験の基本と良い標本を採取するための標本の採取方法・固定について説明を行った。前臨床試験として動物試験を行うが，動物福祉，第3者認証，情報公開等決まりごとが多くあり，その条件を理解しないと論文まで進められない状況，また使用する動物種，採取する骨の部分，検査項目を間違えると結果が得られないことを説明した。特に動的パラメータの観察のための骨標識の入れるタイミング，固定方法の重要性を説明した。

②の標本作製は，薄切および研磨標本の作製方法と注意点を固定液・時間による骨標識や細胞タンパクの変性に変化がでるために，どの固定液を用い，研磨・薄切における疎水性のMMA樹脂と親水性のGMA樹脂の使い

分け方法，薄切・研磨時の選別の仕方，利点と欠点，注意点について説明した。

③の凍結切片は，数年前までは実技を行っていたが，器材の搬入，使用までの予冷時間の関係上，座学のみに変わった項目である。非脱灰硬組織の凍結切片の利点，作製方法と注意点について，骨標識をはじめ各免疫染色が可能なこと，数日のうちに観察が可能なことの利点，コンパウンドに入れた後の凍結方法，薄切時の注意点や刃の角度，標本の伸ばし方等，誰もが悩む点について説明を行った。

④では動物標本での組織細胞の見え方と各パラメータの意味と測定方法，数値の読み方について実技の前に，基本パラメータの説明を行った。

⑤では投棄されている臨床現場での各パラメータの特徴・変動の特徴・見方・解釈の方法について説明を行い，実技に向けての基本を説明した。

骨形態計測を行えばいろんなパラメータで数字が得られ，有意差も付きやすくなる。しかし，各パラメータが想定通り変動していない場合や，数字の上では変化はあるが，画面上ではほとんど差がないようなものもある。数値だけを見ずにまず組織を見て変化を感じた上で，各項目の変化を解析することの重要性は，今までも諸先生が話してきている。

一方，標本はアーチファクトが出る。いかにしてアーチファクトを少なくし，綺麗な標本を作るかは重要な命題である。さらに，目的を持った試験を行うために，動物試験の組み方から説明を行っていることが，ハンドオンセミナーの特徴といえる。いくつかの学会に参加して組み合わせないと聞けないことや理解できないことが一つの流れの中で説明されること，また初心者や実施者の疑問を解決するためのきっかけを与えることがこのセミナーでは重要である。そのことを理解して各講師は受講生と向き合っている。受講生は，最終目的の骨形態計測のために，標本作製，動物試験，それら全てが重要なことを再認識する機会になったと思う。試験・標本採取・計測までを一人で行っている人はいないと思うので，そのためにも各分野で何を求め，重要なものは何かを理解して，よりよい結果，論文につなげるためのセミナーになればと考えている。

5年以上ほぼ同じメンバーで，基礎コースとして行っ

「第41回日本骨形態計測学会

骨形態計測ハンズオンセミナー2021ベーシックコース」スケジュール

進行：江尻貞一（朝日大学）

大和英之（東海大学医学部 腎内分泌代謝内科）

関あずさ（ハムリー㈱ 筑波研究所）

12:00～	受付	
12:30～12:35（5分）	開会	「開会挨拶」
1）座学（Room C） 12:35～14:15（100分）		
12:35～13:05（30分）	座学 1	「動物実験のあり方～標本作製のための処置・固定」 関あずさ（ハムリー㈱ 筑波研究所）
13:05～13:25（20分）	座学 2	標本作製
13:05～13:15（10分）	-1	「非脱灰標本作製について」 島倉剛俊（新潟骨の科学研究所）
13:15～13:25（10分）	-2	「凍結標本作製について」 泉恵子（ライカマイクロシステムズ㈱）
13:25～14:15（50分）	座学 3	骨形態計測
13:25～13:45（20分）	-1	「骨形態計測とは」 ラット等動物を中心 高尾亮子・高倉綾（旭化成ファーマ㈱薬理研究部）
13:45～14:15（30分）	-2	「臨床における骨形態計測データの読み方」 田中伸哉（埼玉医科大学 整形外科）
休憩 14:15～14:25		
2）骨形態計測実習 14:25～16:00（95分）		
14:25～16:00	「計測実習・スライド説明」 Room C 高尾亮子・高倉綾（旭化成ファーマ㈱薬理研究部）	
	部屋移動（Room C → Room A） および配置 約10分	
	「実習担当講師」 岩崎香子（大分県立看護科学大学 人間科学講座） 高尾亮子（旭化成ファーマ㈱薬理研究部） 高倉綾（旭化成ファーマ㈱薬理研究部） 島倉剛俊（新潟骨の科学研究所） 大和英之（東海大学医学部 腎内分泌代謝内科） 梶原誠（さがみ骨解析ラボ） 松井謙治（㈱システムサプライ） 長田康志（ショーシンEM㈱）	
	「協力講師」 江尻貞一（朝日大学） 関あずさ（ハムリー㈱ 筑波研究所） 泉恵子（ライカマイクロシステムズ㈱） 田中伸哉（埼玉医科大学 整形外科） 山本智章（新潟リハビリテーション病院）	
16:00～16:30	閉会	「総括」 「修了証授与」 「閉会挨拶」

図 「骨形態計測ハンズオンセミナー 2021 ベーシックコース」スケジュール

てきているが、今後CTや強度のパラメータと骨形態計測のパラメータの整合性が必要になってくると思う。実技で実施ができない部分を座学で行い、情報や用語、パラメータの共有化は、多くの人が研究に参加する上で重

要なことである。今後どのような内容でセミナーを行っていくかは、学会を中心に産学が協力して話し合い、次の世代の骨形態計測を用いた骨代謝の研究が広がる場になることを期待している。

骨形態計測ハンズオンセミナー 2021

—実習編—

島倉 剛 俊^{*1}・ハンズオンセミナー講師一同

^{*1} 新潟骨の科学研究所

計測実習は、すぐに計測システムの実機で行うのではなく、講師の一人である高倉 綾氏（旭化成ファーマ）から前半の座学でも触れた事前準備の重要性や、「標本の全体像の把握」「計測領域の設定」など計測開始前に行うべき留意点が実際の標本写真をもとに説明された。

実際に計測するパラメーターは以下の項目である。

- ・ osteoid surface (OS)：類骨面
- ・ osteoblast surface (Ob.S)：骨芽細胞面
- ・ eroded surface (ES)：浸食面
- ・ osteoclast surface (Oc.S)：破骨細胞面
- ・ number of osteoclast (N.Oc)：破骨細胞数
- ・ single labeled surface (sLS)：一重標識面
- ・ double labeled surface (dLS)：二重標識面

それぞれの特徴や判断基準が説明され、それをもとに計測実習用の紙に印刷した画像3枚（図1）と2本のペンを用いた計測実習を行った。これは印刷した画像をペンでなぞる方法で、実際の計測に近い感覚で行える練習であり、なぞったあと周囲の参加書と計測結果を見せ合い、計測者により差が出やすいパラメータや、判断が難しい点についてディスカッションできる利点がある。ある程度ディスカッションが済んだところで、標準回答例を示して、各パラメータについて解説を加えて参加者に理解を深めてもらった。

その後、部屋を移動して実機を使った計測実習を実施した。実習には以下の実習機が用意された。

- ・ オステオメジャーの計測システム機+顕微鏡：1台
- ・ システムサプライの計測システム機+顕微鏡：1台
- ・ システムサプライの計測練習用システム機：3台

実習担当の講師は、普段から実際に計測を行っているメンバーが担当した。

田中伸哉氏（埼玉医科大学）

高倉 綾氏（旭化成ファーマ）

高尾亮子氏（旭化成ファーマ）

梶原 誠氏（さがみ骨解析ラボ）

大和英之氏（東海大学）

計測システム実機の取り扱いについては機器を提供し

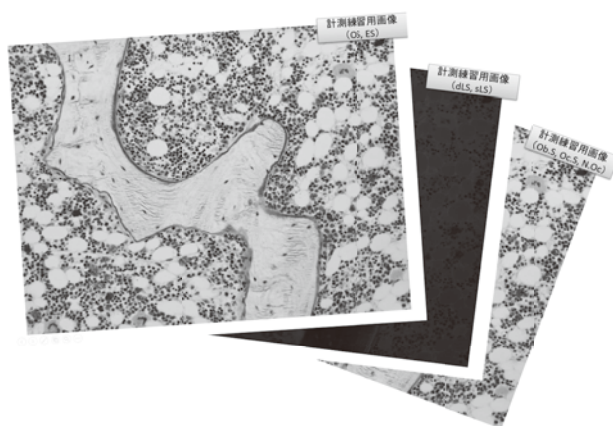


図1 計測実習画像

ていただいた長田康志氏（ショーシン EM）と松井謙治氏（システムサプライ）にも協力いただいた。

計測実習は、システム1台に講師1人が付いていて、参加者2名（～3名）の対応をするという少人数制であり、実際の計測モニターをタッチペンでなぞる作業や各パラメータの判断など、分からない点や困ったときに質問しやすい環境で行われた。参加者には約1時間という限られた時間内において、実際の計測システムを使って不明な点や疑問点を講師に聞きながら計測をしてもらい、また座学の講師も含めての質疑応答が会場のあちこちで行われ、骨形態計測についての理解を深めることができた（図2）。

実際に計測をして分かることとして、パラメーターに計測者間の差があまり出ないパラメーターと大きく差が出るパラメーターとがある。bone surface (BS) は骨梁表面をなぞるだけで出るパラメータなので差が出にくく、またsLSやdLSも同じく差は出にくいといえる。対して、OSやESなどは「どこからどこまでを取るのか？」の判断で大きな差になり、細胞は特に破骨細胞が標本を見慣れないと一般的な「多核巨細胞」のイメージに引張られ判別に苦勞するといえる。これらのことは、これまで行われてきたハンズオンセミナーの実習でも同じく伝えていることだが、「実際に標本を見る」ということの



図 2 会場風景

重要性を実感してもらうことになる。

骨形態計測は、骨代謝動態を定量的に知ることのできる方法である。近年は高齢化の進行に伴い、骨粗鬆症など骨代謝の変化を伴う疾患の増加や、新薬の開発などによって、これまで以上に詳細な骨組織の情報が求められ



図 3 テキスト

ている。このハンズオンセミナーを通じて、骨形態計測を行う上での留意点や有用性・必要性を知ってもらうことにより、骨研究や臨床での活用が広がっていくことを期待している（図 3）。

Key words index

あ

アイゼンハワー・ボックス 24
 アスリート 58
 アスリートの三主徴 28
 アパタイト配向 42
 アンコンシャス・バイアス 24

い

異所性骨化 16
 異所性石灰化 14, 16
 インスリン様成長因子 1 54

う

宇宙飛行 22
 運動 30
 運動器検診 56

え

エクステンデッドリモデリング 92
 エストロゲン 28
 エルデカルシトール 62

か

海綿骨構造特性 36
 顎骨壊死 84
 荷重運動 56
 がん 38
 関節エコー 76
 関節リウマチ 44, 46, 50, 74, 76
 乾癬性関節炎 76

き

機械学習 80
 競技スポーツ 26
 強度 42
 筋骨連関 54
 筋力強化訓練 52

く

グレースケール 76

け

形状モデル 80
 形態計測パラメータ 98
 外科的副甲状腺摘除術 12, 14
 健康スポーツ 26
 研磨標本 98

こ

股関節 44
 骨芽細胞 12, 16, 40, 64
 骨基質配向性 66
 骨強度 48, 56
 骨形成促進薬 92
 骨形態計測 44, 90, 94, 96
 骨細管 66
 骨細胞 40, 64, 68
 骨細胞ネットワーク 64
 骨質 42, 50
 骨生検 34
 骨折 30
 骨粗鬆症 28, 32, 54
 骨卒中 56
 骨代謝 58
 骨転移 38
 骨特異的血管 40
 骨軟化症 20, 34
 骨密度 48, 52, 58
 骨リモデリング 62
 骨量減少 22
 古典的 ROD5 分類 36
 コラーゲン 42

さ

サルコペニア 32, 54
 酸化ストレス 44

し

歯根膜 68
 歯槽骨 68
 週 1 回投与 84
 掌蹠膿疱症 18
 女性アスリート 60

女性医学 28
 腎性骨異常栄養症 72
 腎性副甲状腺機能亢進症 70
 人体モデル 80

す

ステロイド性骨粗鬆症 50

せ

脆弱性骨折 50
 性ホルモン 58
 脊椎固定術 90
 石灰化障害 34
 線維性骨炎 12
 前骨芽細胞 40

た

ダイバーシティ推進 24

ち

超音波 74
 長期ステロイド投与 46
 腸骨生検 90

つ

椎体強度評価 48

て

低 PTH 血症 72
 低石灰化領域 70
 デノスマブ 82, 86
 テリパラチド 84, 86, 90
 転移ニッチ 38
 転倒 30, 32
 転倒防止 52

と

凍結標本 98
 動物実験 98

に

二次性骨粗鬆症 50
 二次性副甲状腺機能亢進症 12

尿路結石 22

は

ハインパクトエクササイズ 52

薄切標本 98

破骨細胞 12, 16, 78

歯の移動 68

バランス訓練 52

パワードブラ 76

ハンズオンセミナー 96

ひ

ビスフォスフォネート製剤 82

ビスフォスフォネート 22, 86

ビタミン D 不足 20

病態 82

疲労骨折 60

ふ

副甲状腺機能低下症 14, 70

副甲状腺ホルモン 40

不動性骨粗鬆症 46

へ

ペントシジン 54

ほ

ポジティブ・アクション 24

補助療法 90

骨 30

ま

マイクロモデリング 92

マクロファージ 82

み

ミニモデリング 92

む

無意識の偏見 24

無形成骨 14, 72

め

メカニカルストレス 32

も

モデリング 62, 94

や

薬剤関連顎骨壊死 82, 86

ゆ

有限要素法 48

り

リウマチ 42

力学的刺激 58

リモデリング 94

利用可能エネルギー 28

利用可能エネルギー不足 60

れ

連日投与 84

レントゲン 74

ろ

ロコモ 56

ロモズマブ 62, 86

わ

ワーク・ライフ・バランス 24

英数

adjuvant therapy 90

adynamic bone disease 14

ARONJ 84

Aryl hydrocarbon receptor
ligand 78

B[a]P 78

bone histomorphometry 90

Cardio Pulmonary Ex. Test 26

chronic kidney disease-mineral and
bone disorder 36

CKD-MBD 36

CPX 26

CT 74

Cyp1a1 78

energy availability 28

falls 32

Fanconi Syndrome 20

female athlete triad 28

forming minimodeling
structure 88

histomorphometry 88

iliac bone biopsy 90

long slow distance 26

looser zone 20

LSD 26

mechanical stress 32

Micropetrosis 70

modeling-based bone
formation 88

MRI 74

N-アセチルシステイン 44

OCY 66

OCY 形態 66

Osteocyte 66

osteoporosis 32

podoplanin 64

PTH 40

PTH/PTHrP 製剤 62

PTX 12, 14

PTX-AT 70

RANKL 78

renal osteodystrophy 36

ROD 36

SAPHO 症候群 18

sarcopenia 32

spinal fusion surgery 90

T2T 74

teriparatide 90

TMV 分類 36

turnover-mineralization-
volume 分類 36

Vitamin D 70

50%の理論 26

第 41 回 日本骨形態計測学会記録集

発 行 2022 年 5 月 6 日
編 集 日本骨形態計測学会
責任編集 山本智章，乳原善文
制 作 株式会社東京医学社，株式会社自然科学社
印 刷 三報社印刷株式会社

〈非売品〉