

学位論文題名

Ultrasonometry for the assessment of bone density:
Age-related changes and correlation
with dual-energy x-ray absorptiometry
or peripheral quantitative computed tomography.

(踵骨超音波法による骨量測定に関する研究：
年齢別平均値曲線の検討と DXA 法、pQCT 法との相関性について)

学位論文内容の要旨

骨粗鬆症は、低骨量で且つ骨組織の微細構造が変化して骨の脆弱性が増加し、骨折しやすくなった全身的病態と定義されている。近年種々の骨量測定法が開発・普及され、骨粗鬆症の診断やその治療効果判定などに応用されつつある。なかでも二重エネルギーX線吸収法 (Dual energy X-ray absorptiometry:以下DXAと略す)は最も広く認められているものである。しかしこのDXAはX線を用いること、比較的高価なことなどいくつかの難点を有する。一方、踵骨超音波法による骨量測定はX線不要という利点を有し、また骨粗鬆症による骨折のリスクを予測し得る方法として注目されている。本論文の目的は、日本人女性8080例を対象とした踵骨超音波法による測定結果を分析するとともに、現在広く行われている腰椎DXA法および橈骨における末梢骨用定量的CT法 (Peripheral quantitative computed tomography:以下pQCTと略す)と踵骨超音波法との相関性を調査し、客観的データに基づき本法を評価することである。

対象・方法

1.8080例を対象とした踵骨超音波法による骨量測定について

30歳から87歳の札幌市在住の女性8080人を対象とした。骨量測定は超音波骨量測定装置・アキレス(Lunar社)を用い、踵骨におけるStiffness値、超音波伝播速度(SOS)、広帯域超音波減衰係数(BUA)を測定・算定した。全対象者の問診票をみなおし、骨代謝に影響を及ぼすと考えられる病歴を有する例779例を削除した。健常者とみなされる7301名について5歳きざみの年齢別骨量平均値曲線を作成した。また、骨代謝に影響を及ぼすと考えられる病歴を有する例のうち両側卵巣摘出例(198例)と、慢性関節リウマチまたはステロイド投与例(118例)の年齢別骨量平均値曲線を作成し健常者と比較検討した。

2.腰椎DXA法と踵骨超音波法の相関について

健常ボランティア146名を含む女性327名を対象とした。腰椎DXA法はQDR4500(Hologic社)を用い前後方向と側面方向で測定した。被検者を年齢別に3群に分け(第1群:20歳~39歳 115名、第2群:40歳~59歳 102名、第3群:60歳以上 110名)、全体および各群における両法の相関性を検討した。

3.橈骨pQCT法と踵骨超音波法の相関について

健常ボランティア212名を含む女性411名を対象とした。年齢は21歳から81歳である。橈骨pQCT法はXCT-960(Norland-Stratec社)を用いた。

各被検者はこれら2法を同日に行った。

結果

1. 8080例を対象とした踵骨超音波法による骨量測定について

健常者による年齢別平均値曲線の全体像は3相性を呈した。すなわち、第一相は30歳から45歳までの緩やかな下降傾斜、第二相は45歳から55歳の間にみられる急激な減少傾向、そして第三相はそれ以降にみられ、少なくとも第二相とは傾斜を異にするやや穏やかな下降傾斜である。これらのことはStiffness値、超音波伝播速度、広帯域超音波減衰係数の各パラメーターでみられた。

両側卵巣摘出群と健常者の年齢別平均値曲線を比較すると、30歳代における骨量減少の程度は両者とも近似しているが、40歳から60歳にかけての両側卵巣摘出群の骨量減少は健常者に比して著明となった。60歳以降での減少傾向は再び両者ほぼ同程度となっていた。一方、慢性関節リウマチまたはステロイド投与群では、全年齢にわたり健常者に比べ骨量は低下していた。

2. 腰椎DXA法と踵骨超音波法の相関について

相関係数はDXA正面値に対し踵骨Stiffness値0.68、踵骨SOS値0.68、踵骨BUA値0.69、DXA側面値に対し踵骨Stiffness値0.71、踵骨SOS値0.72、踵骨BUA値0.70となり、いずれも有意の相関を認めた。年齢別に分けた3群についてみると、DXA正面値と踵骨Stiffness値との相関係数は第1群：0.34、第2群：0.60、第3群：0.29となった。DXA側面値と踵骨Stiffness値では第1群：0.40、第2群：0.59、第3群：0.31となった。

3. 腕骨pQCT法と踵骨超音波法の相関について

相関係数はpQCT総骨密度と踵骨Stiffness値0.71、pQCT海綿骨密度と踵骨Stiffness値0.71となり、いずれも有意の相関を認めた。年齢別にみると、pQCT総骨密度と踵骨Stiffness値の相関係数は20歳代で0.41、30歳代で0.46であるのに対し、70歳以上では0.21であった。

考察

本研究の特長は、(1)多数の被検者を対象としており、且つそれらが同一地区(札幌市)に住んでいること、(2)骨代謝に影響を及ぼすと考えられる病歴を有する例を削除し分析していること、である。したがって、本研究により得られたデータは骨粗鬆症を診断する際の標準値として参照するに値するものと思われる。年齢別平均値曲線の全体像が3相性を呈したことは、本測定法が単に骨の加齢性変化のみではなく、閉経期周辺におこる内分泌変化によりもたらされる骨代謝への影響を反映し得る可能性を示唆していると考えられる。

踵骨超音波法と腰椎DXA法との相関を年齢別にみると、最も高い相関を示したのは骨量変化の著しい年代である40歳から59歳の群(第2群)であった。60歳以上の群(第3群)が最も低い相関となったのは、踵骨超音波法に比して腰椎DXA法が加齢による変性変化の影響を受けやすいためと考える。このことは、踵骨超音波法と同様に加齢による変性変化の影響が少ないと考えられているpQCT法と腰椎DXA法の相関が、高齢者群で低下するとの報告と一致する。また、加齢による変性変化の少ない20歳から39歳の群(第1群)の相関は第2群より低い結果となった。この原因として、踵骨超音波法と腰椎DXA法の最大骨量年齢の違いによることが考えられる。第1群の年齢内において、踵骨超音波法の測定値と年齢は負の相関であり加齢とともに低下しているのに対し、腰椎DXA法では測定値と年齢は正の相関となり加齢とともに上昇傾向であった。このことより、踵骨超音波法による最大骨量年齢は腰椎DXA法より若年にある可能性が導き出される。

腰椎DXA法側面値と踵骨超音波法との相関係数は0.70から0.72であった。諸家の報告では、DXA法による腰椎と大腿骨頸部の骨密度の相関係数は0.63から0.79であり、同法による腰椎と踵骨の相関係数は0.68から0.77となっている。これらを照らし合わせると、腰椎DXA法側面値と踵骨超音波法の相関は、DXA法での腰椎と四肢骨の相関とほぼ同程度とみなされる。すなわち、腰椎DXA法と踵骨超音波法の違いは、腰椎と四肢骨という測定部位

が異なることにより生ずる測定値の違いとほぼ同様と思われる。

結論

健常日本人女性7301名を対象とした踵骨超音波法による年齢別骨量平均値曲線は3相性を呈した。本法は腰椎DXA法や橈骨pQCT法と有意な相関が認められた。骨量測定法として本法は有用な一手段となりうると思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 金 田 清 志
副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

学 位 論 文 題 名

Ultrasonometry for the assessment of bone density:
Age-related changes and correlation
with dual-energy x-ray absorptiometry
or peripheral quantitative computed tomography.

(踵骨超音波法による骨量測定に関する研究：
年齢別平均値曲線の検討と DXA 法、pQCT 法との相関性について)

踵骨超音波法による骨量測定はX線不要という利点を有し、近年健診などを中心に普及されつつある。しかし、本法は骨量測定法として未だ確立されたものとはいえず、その診断能力の客観的評価および臨床応用にあたっての基礎的データの必要性が従来より指摘されていた。そこで申請者は、多数例を対象とした踵骨超音波法による測定結果を分析するとともに、腰椎DXA法および橈骨pQCT法と踵骨超音波法との相関性を調査し客観的データに基づき本法を評価した。踵骨超音波法による骨量測定の分析は札幌市在住の女性8080人(30歳～87歳)を対象として行われた。超音波骨量測定にはアキレス(Lunar)を用いた。全対象者の問診票をみなおし、骨代謝に影響を及ぼすと考えられる病歴を有する例779例を削除した。健常者とみなされる7301例について5歳きざみの年齢別骨量平均値曲線を作成するとともに、削除例より両側卵巣摘出例と慢性関節リウマチ例、長期ステロイド内服例をとりあげ健常例の年齢別骨量平均値曲線と比較した。腰椎DXA法と踵骨超音波法の相関についての研究は、女性316名(23歳～80歳)を対象とした。これらを年代別に第1群(20歳～39歳115名)、第2群(40歳～59歳102名)、第3群(60歳～110名)に分け検討した。腰椎DXA法はQDR4500(Hologic)を用いた。また踵骨超音波法に対する腰椎DXA法正面値と側面値の相関性を比較した。橈骨pQCT法と踵骨超音波法の相関についての研究

は、女性411名(21歳～81歳)を対象とした。橈骨pQCT法はXCT-960 (Norland-Stratec)を用いた。各対象者はこれら2法を同日に行った。その結果、健常例7301例の年齢別平均値曲線は45歳から55歳の間にみられる急激な減少傾向とその前後の緩やかな下降傾斜により構成される3相性を呈することが明らかとなった。両側卵巣摘出例の年齢別平均値曲線は健常例に比し40歳代から50歳代で骨量低下が著明であるが、その前後の低下は軽度であり特に60歳以降の減少率は健常群とほぼ同様であった。慢性関節リウマチ例、長期ステロイド投与例は全年代にわたって明らかに低下していた。腰椎DXA法との相関については、いずれのパラメーターも有意の相関を認めた(相関係数0.68～0.72)。年代別では第2群の相関が最も高く次に第1群、第3群の順となった。また踵骨超音波法に対する腰椎DXA法側面值の相関が正面値より高いことが示された。橈骨pQCT法との相関については、相関係数は0.65から0.71となりいずれも有意の相関を認めることが示された。これらの結果に対する考察は以下の如くであった。すなわち、健常例の年齢別平均値曲線が三相性を呈したことは、本測定法が単に骨の加齢性変化のみではなく、閉経による骨代謝変化を反映し得る可能性を示唆していると思われる。腰椎DXA法との相関性に関しては、有意の相関を示した。なかでも腰椎DXA法の正面値に比べ側面值との相関がより高い傾向であり、年齢別では第3群の相関が低い結果となった。このことは、腰椎DXA法が加齢による変性変化の影響を受けやすく、特に正面値においてその影響が強いことが一因と考えた。第2群より若い第1群の相関性が低かった原因としては、踵骨超音波法と腰椎DXA法の最大骨量時期の違いが考えられる。踵骨超音波法と橈骨pQCT法の相関については、過去に論文として報告されたものは少ないが、Butzらの男性45名を対象とした報告では相関係数0.42～0.48であり、Moritaらは死体標本30例を使い相関係数0.70と報告している。本研究では対象は女性411名と多くその相関係数0.65～0.71であり、Moritaらの報告とほぼ一致していた。これらの結果より、本法は骨量測定法の一手段として妥当性のあることを明らかにした。

公开发表に際し、副査の宮坂和男教授より踵骨超音波法の各パラメーターと骨の組織学的変化の対比について、金田清志教授より踵骨超音波法および腰椎DXA法間の相関の年齢による変化について、また藤本征一郎教授より踵骨超音波法の再現性および測定結果の臨床的意義についての質問があった。さらに主査の安田和則教授より真の骨量値と種々の方法による測定値との誤差、および研究結果の臨床応用へ向けた展望について質問があった。申請者は何れに対しても研究成果と文献を引用して妥当な回答を行った。

審査員一同は申請者が8000名を越える骨量測定データを基に、踵骨超音波法の有用性を初めて臨

床的に証明し、また本法の臨床応用の基礎となる正常骨量一年齢曲線を確立した成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。