

前立腺がん造骨型骨転移の 3 次元的骨密度解析
および病的骨折リスク因子に関する検討

りきたけ はじめ
力武 創

(整形外科学専攻)

防衛医科大学校

令和 3 年度

目 次

第1章 緒言	1 項
第2章 対象と方法	
対象	4 項
CT 画像	4 項
造骨型骨転移の判定	5 項
骨密度計測ソフトウェア	5 項
骨密度計測用有限要素モデルの作成	5 項
計測のための座標設定	6 項
体積骨密度の計測	6 項
非転移例に対する転移非骨折群および転移骨折群の骨密度変化	7 項
ADT の治療期間による骨密度変化	8 項
病理組織像の評価	8 項
統計解析	8 項
第3章 結果	
患者背景	10 項
代表症例の画像	10 項
非転移例に対する転移非骨折群および転移骨折群の骨密度変化	11 項
ADT の治療期間による骨密度変化	12 項

造骨型骨転移巣および隣接皮質骨の病理組織像	13 項
第 4 章 考察	
造骨型骨転移巣における X 線画像と骨密度および骨強度	14 項
頸部内側における皮質骨密度の低下が大腿骨の力学的強度に及ぼす影響	16 項
皮質骨密度の低下の機序	17 項
造骨型骨転移巣の骨密度と力学特性	18 項
病理組織像	19 項
骨転移以外に骨密度に影響を与える因子	19 項
本研究の制限事項	20 項
今後の展望	23 項
第 5 章 結論	24 項
謝辞	25 項
略語一覧	26 項
引用文献	27 項
図表	42 項

第1章 緒言

がん骨転移に伴う切迫骨折，病的骨折，脊髄圧迫，高カルシウム血症などの骨関連事象は，日常生活動作および生命予後を著しく悪化させるため，緊急な対応が必要となる (1)．Oefelein ら (2) は 195 名の前立腺がん患者のうち，骨折が発生した 24 例では，骨折が起らなかった例と比較して生存期間が 39 か月短縮したことを報告している．がん骨転移診療において骨折を未然に防ぐことは，患者の生命予後を改善させるために極めて重要であり，骨折リスクが高い症例に対しては予防的固定術が行われるが，そうした患者に対する外科的治療の適応や適切な時期の見極めは未だ解決困難な課題である (3-7)．

骨組織の力学的強度は主に骨量（骨密度）と骨質によって規定され，骨量は骨強度の 70% に寄与しているとされている (8)．Dual Energy X-ray Absorptiometry 法（以下，DXA 法）に代表される X 線を用いた骨密度測定法は，比較的低侵襲であり，骨折リスクとの相関が高いため (9-16)，骨粗鬆症の骨強度評価には最も広く利用されている検査法である (14)．転移性骨腫瘍も骨脆弱化による骨折リスクが問題となる病態であり，主に X 線画像による骨折リスク評価が行われてきた (3-5, 7, 17, 18)．転移性骨腫瘍は，転移病巣における骨反応の違いから X 線画像上は溶骨型，造骨型，混合型に分類され (19)，がん種によりその頻度は異なる (20, 21)．Harrington らや Linden らは，骨転移によって生じた骨皮質の欠損が骨折リスクと関連することを報告し，それぞれ予防的内固定術の適応基準となる欠損の大きさを提唱している (4, 5)．また，Mirels は，病巣の大きさのほかに，病巣の解剖学的位置，病巣の性状，ならびに疼痛の程度を点数化することで，予防的固定術の適応を判断する基準を提唱してい

る (3). 特に Mirels の評価システムは、既存の長管骨転移性骨腫瘍の評価法の中では最も感度が高い方法として日常診療で頻用されている (1, 22-27). しかし、これらの評価法は、いずれも溶骨型骨転移の評価には有用であるが、造骨型骨転移の評価に対する有用性はこれまで検討されていない.

造骨型骨転移を呈する代表的ながん種である前立腺がんは、男性がんの中で最も頻度の高いものの 1 つである. 前立腺がんの治療において、男性ホルモン除去療法 (androgen deprivation therapy, 以下 ADT) に伴う骨粗鬆症および脆弱性骨折は、最も重要な骨合併症であるが、DXA 法や fracture risk assessment tool (FRAX) による骨折リスク評価が可能であり、骨修飾薬の使用により骨折の発生を抑制できる (103, 104). 骨転移に伴う病的骨折も前立腺がんの重要な骨合併症である. 前立腺がんの骨転移罹患率は 65~75% と他のがん種と比較して高く (1, 28-30), その 50~80% が造骨型であると報告されている (20, 31-34). 造骨型骨転移は X 線画像では高吸収域となり、皮質骨欠損も生じないため、従来の骨密度と骨強度の関係性に照らして判断すると、健常骨に比べて骨強度はむしろ高くなるはずである. しかし実際には、前立腺がん骨転移症例の約 25% の高頻度で、病的骨折が生じることが報告されており (35), 造骨型骨転移に対しても溶骨型骨転移と同様に、骨折リスク評価を行う必要性がある. しかしながら、造骨型骨転移における骨脆弱化の機序については知見に乏しく、現状では骨折リスクを適切に評価する方法は存在しない.

本研究の目的は、CT 画像を用いて前立腺がん骨転移巣における骨密度の分布を解析し、造骨型骨転移における骨脆弱化の要因を明らかにするとともに、造骨型骨転移に対する骨折

リスク評価法を確立するための基礎的検討を行うことである。

第2章 対象と方法

対象

2013 年 1 月から 2020 年 12 月までに当院で診療を行った前立腺がん患者 1301 例のうち、大腿骨近位部を撮像範囲に含む CT 画像のボリュームデータが入手可能であった 62 例を対象とした。全例に対し、ADT による治療がなされていた。各症例で、ADT 開始時期、ADT 開始後 3 か月、6 か月、12 か月、24 か月以降、に撮影された画像データを検索し、入手可能なボリュームデータがある場合はデータを入手した。同一症例で同じ期間に複数回 CT を撮影されている場合は、そのうちの 1 件分のデータのみ入手した。入手できた CT データは、ADT 開始時期が 39 件、ADT 開始後 3 か月が 11 件、6 か月が 13 件、12 か月が 15 件、24 か月以降が 27 件の計 105 件分であった。

CT 画像

CT 装置 Aquilion (Canon Medical Systems, Japan) または Aquilion Precision (Canon Medical Systems, Japan) によって撮影されたデータを使用した。CT 画像は、スライス厚 0.8 mm~1.0 mm, ピクセルサイズ 0.68×0.68 mm~ 0.74×0.74 mm, 管電圧 120 kv, 軟部条件による再構成画像 (再構成関数 FC13) の DICOM データ (医用画像の国際標準規格のデータ様式) を使用した。ほとんどの撮影データは胸部~骨盤までの範囲で撮影されており、撮像範囲に含まれる大腿骨は小転子から数 cm 遠位までであった。造影剤によるアーチファクトが大腿骨の CT 値に与える影響はごく軽度と報告されており (36-42), 本研究においては単純 CT と造影

CT のデータは区別せず同等に取り扱った。

造骨型骨転移の判定

造骨型骨転移の有無は、放射線科の読影レポート、臨床情報、画像所見をもとに総合的に判断し、各 CT データで一側大腿ごとに判定した（図 1A, B）。CT 画像による判定は、軟部条件再構成の画像を骨条件（ウィンドウ幅 1500, ウィンドウレベル 300）に設定した多断面再構成画像を用い、整形外科医 2 名が独立して行い、結果に相違がある場合は協議の上、最終的に転移の有無を決定した。転移巣を疑う骨硬化領域の長径が 5 mm 以下の場合は、転移なしと判定した。

骨密度計測ソフトウェア

体積骨密度の計測には、CT 有限要素骨強度解析ソフトウェア Mechanical Finder ver.10.0

（計算力学研究センター，東京）を用いた。

骨密度計測用有限要素モデルの作成

まず、各症例の CT データを Mechanical Finder に入力し、大腿骨近位の皮質骨および海綿骨領域をそれぞれ抽出して 3 次元モデルを作成し、これを 0.5～2.0 mm 大の四面体要素に分割した。次に、対応する位置の CT 値に応じた骨密度を各要素に付与し、有限要素モデルを完成させた（図 2A-C）。CT 値から骨密度値への換算はソフトウェアの標準設定である下記

の式を用いた (43, 44).

$$\text{密度値 (mg/mm}^3\text{)} = (\text{CT 値} + 1.4246) / 1.0580 \quad (\text{CT 値} > -1)$$

$$\text{密度値 (mg/mm}^3\text{)} = 0.0 \quad (\text{CT 値} \leq -1)$$

計測のための座標設定

大腿骨頸部の前捻角には個人差があり、従来の研究において大腿骨の座標を定義する際は、大腿骨遠位の解剖学的構造を基準とする。しかしながら、本研究で入手できた CT データは主に体幹部の撮影データであり、小転子より数 cm 遠位までしか撮影されていない。このため、個々の症例で頸部前捻角を計測することは困難である。そこで、これらのデータから作成した大腿骨近位モデルの座標を、撮像範囲内の解剖学的指標により定義するため、まず骨軸を設定した。Mechanical Finder 上では、3次元有限要素モデル表面に任意の2点を設定すると、その2点を通る直線が骨軸として設定される。有限要素モデルの大まかな位置に骨軸を仮設定したのち、モデルを3次元的に回転させながら正面像、側面像で近位骨幹部骨髓腔の中心を通るように手動で修正し、骨軸を決定した (図3A)。次に大腿骨の向きを定義した。骨軸から骨頭中心へ向かう方向を内側と定義し、骨軸回りに90度ずつ回転させた方向を順に前方、外側、後方と定義した (図3B)。

体積骨密度の計測

骨頭中心から骨軸への垂線を中心角の2等分線とし、骨軸を中心角とする30度の扇形領域

を内側に設定した。この領域を骨軸の周りに 90 度ずつ回転させ、外側、前方、後方にも計測領域を設定した（図 4 A）。骨軸と直交する平面が、骨頭下端に接する位置を高位 0 mm と定義し、0 mm から遠位 80 mm までの範囲を、内・外・前・後方、各領域で 5 mm ごとに分割し、体積骨密度を計測した（図 4 B, C）。以下、領域の高位を示す際は、0～5 mm の領域を「5 mm 高位」、5～10 mm の領域を「10 mm 高位」、のように示すこととした。

非転移例に対する転移非骨折群および転移骨折群の骨密度変化

ADT や骨修飾薬治療による骨密度への影響を排除し、骨転移本来の骨密度変化を検討するため、対象の全 62 例中、治療開始時点の CT データが入手できた 37 例の骨密度を計測した。治療開始時点で大腿骨近位に転移がないものを非転移群（n = 23）、治療開始時点で造骨型骨転移が片側あるいは両側大腿骨にあり、経過中に骨折を生じなかったものを転移非骨折群（n = 12）、治療開始時点で造骨型骨転移が存在し、経過中に転移巣で病的骨折を生じたものを転移骨折群（n = 2）とし、3 群間で骨密度を比較した。全例片側の大腿骨データを使用した。両側転移例は、転移範囲がより広い側を使用した。非転移例の骨密度に左右差はなかったため、非転移例は左大腿骨を使用した。

次に、治療開始前の CT 画像に限定せず、非転移群および転移非骨折群では最も新しい時期の CT データを、転移骨折群では病的骨折が起こる前の最も新しい CT データを使用し、62 例の骨密度を計測した。非転移群（n = 25）、転移非骨折群（n = 33）、転移骨折群（n = 4）の 3 群間で骨密度を比較した。

ADT の治療期間による骨密度変化

ADT による骨密度への影響を確認するため、ADT 開始前、ADT 開始後 12 か月、24 か月以降の 3 つの期間において、大腿骨転移のない CT データを用いて大腿骨の骨密度を比較した。

病理組織像の評価

大腿骨近位造骨型骨転移例で病的骨折を起こした 4 例のうち、手術加療を受け、転移巣を含む大腿骨近位の骨切除を行った 3 例の病理組織標本を評価・検討した。手術時に摘出され、パラフィンブロックとして保存されていた近位大腿骨組織を脱灰、薄切し、Azan 染色標本作製した。まず、薄切した切片を脱パラフィン処理し、10%重クロム酸カリウムと 10%トリクロール酢酸の混合液で媒染を行い、アゾカルミン G 液で染色した。次に、5%リントングステン酸水溶液で媒染し、アニリン青・オレンジ G 混合液で染色した。

統計解析

すべての測定値は平均±標準誤差として表した。統計解析は JMP PRO 14 (SAS institute, Cary, NC) を使用し、非転移群、転移非骨折群、転移骨折群の 3 群間の骨密度の比較、および ADT の治療期間の違いによる骨密度の比較には Tukey の HSD 検定を用いた。CT 撮影時点での ADT 開始後日数の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準 5%以下の場合を有

意差ありとした.

第3章 結果

患者背景

本研究で対象とした全患者（62例）のADT開始時年齢は 74 ± 7.5 歳（平均 \pm 標準偏差）であった（表1）。治療初期のWhitmore-Jewett病期分類はstage Bが8例，stage Cが7例，stage D1が4例，stage D2が40例，病期不明が3例であった。治療経過中に骨転移を生じたものは，stage Bで1例，stage Cで3例，stage D1で1例であった。観察期間中に大腿骨近位の造骨型骨転移を認めた症例は37例で，両側転移例が22例，片側転移例が15例であった。Stage D2の40例のうち，32例に大腿骨近位造骨型骨転移を認め，stage Bの1例，stage Cの3例，stage D1の1例に，治療経過中に大腿骨近位造骨型骨転移を生じていた。大腿骨近位に明らかな骨転移を認めない症例は25例であった。観察期間中に大腿骨近位に造骨型骨転移を認めた37例のうち，転移部に病的骨折を生じたものは4例であった。大腿骨近位の非転移例で骨折を生じた症例はいなかった。ADTの種類は，抗アンドロゲン剤61例，LHRHアゴニスト42例，LHRHアンタゴニスト18例，精巣摘除術5例であった。デノスマブもしくはゾレドロン酸などの骨修飾薬を使用している症例は32例で，そのうち28例に大腿骨転移があり，残りの4例には椎体や骨盤の骨転移を認めた。

代表症例の画像

前立腺がん患者の片側大腿骨転移例の代表的CT画像および骨密度分布図を示す（図5A-D）。図5Bでは転子部に広範囲の海綿骨密度の上昇を認める。同症例のCT画像から作成し

た有限要素モデルで、図 5 A および B と同じ断面の骨密度分布図をみると、転移巣に接する内側の皮質骨密度（図 5 D, 白破線内）は、健側（図 5 C）と比較して著しく低下していた。同症例の経時的な骨密度変化を見ると、治療開始後 20 か月まで両大腿骨とも明らかな骨密度変化は見られないが、37 か月時点では左大腿骨の造骨型骨転移に伴う海綿骨密度上昇と皮質骨密度低下が認められた（図 6A, B）。

非転移例に対する転移非骨折群および転移骨折群の骨密度変化

治療開始時点のデータを用いた場合の、体積骨密度のグラフを図 7 に示す。転移非骨折群は、非転移群と比較し計測領域の広い範囲（内側：全高位、前方：70～80 mm 高位、外側：40・50・80 mm 高位、後方：全高位）で海綿骨密度が有意に高かった（Tukey の HSD 検定、 $P < 0.05$ ）（図 7）。逆に皮質骨は非転移群と比較して全体的に低い傾向であったが有意差はなかった。

転移骨折群の海綿骨密度は転移非骨折群と比較し内側、前方、外側、後方のすべての向きでさらに高く、また皮質骨密度は内側の 10～55 mm 高位で他の 2 群よりも低かった。

次に、治療開始前の CT 画像に限定せず、非転移群および転移非骨折群では最も新しい時期の CT データを、転移骨折群では病的骨折が起こる前の最も新しい CT データを使用した場合の体積骨密度のグラフを図 8A に示す。各群の CT 撮影時点での ADT 開始後平均日数はそれぞれ 749.5 日、733.1 日、694.3 日で統計学的有意差はなかった（Kruskal-Wallis 検定、NS）。転移非骨折群の海綿骨密度は、非転移群と比較し、内側の全高位、前方の 15～55 mm 高位、

外側の 25～55 mm 高位，後方の 5～65 mm 高位で有意に高かった（Tukey の HSD 検定， $P < 0.05$ ）。転移骨折群の海綿骨密度は，転移非骨折群と比較して内側の 5～30 mm 高位，前方の 5～25，40，60～70 mm 高位，外側の 5～10，35～65 mm 高位，後方の 5，20～30 mm 高位で有意に高かった（Tukey の HSD 検定， $P < 0.05$ ）。転移骨折群の皮質骨密度は，内側 15～35 mm で他の 2 群より有意に低下していた（Tukey の HSD 検定， $P < 0.05$ ）。皮質骨後方領域の 5～25 mm 高位付近では，非転移群と比較して転移非骨折群，転移骨折群の骨密度が有意に上昇していた。この変化は大腿骨近位後方領域の皮質が他の領域と比較して薄いため（図 8 B），設定した皮質骨の関心領域に海綿骨が多く含まれており（図 8 B，※），この海綿骨の造骨型変化を反映しているものと考えられた。

ADT の治療期間による骨密度変化

ADT による骨密度への影響を確認するため，ADT 開始前，ADT 開始後 12 か月，24 か月以降の 3 つの期間において，大腿骨転移のない CT データを用いて大腿骨の骨密度を比較した（図 9）。各期間の症例数は，ADT 開始前が 25 例，ADT 開始後，12 か月が 8 例，24 か月以降が 13 例であった。

全例で右大腿骨のデータを使用し，検討を行ったところ，海綿骨，皮質骨のいずれも，全計測部位において，ADT 開始からの期間により骨密度に有意差は見られなかった（Tukey の HSD 検定，NS）。全例，左大腿骨のデータを使用した場合も，右大腿骨の場合と同様，全計測部位において，期間による骨密度の差は認めなかった。

造骨型骨転移巣および隣接皮質骨の病理組織像

病的骨折を生じて手術を行い、大腿骨近位の病理標本が得られた 3 例のうち、典型的な 1 例を図 10 に示す。造骨型骨転移巣に隣接する皮質骨は、正常皮質骨（図 10 D）に比べ全体的に空洞化が顕著であり（図 10 C）、視野内の全組織面積に対する骨組織面積が著しく低下していた。海綿骨領域では、既存の骨梁構造の表面に層板構造を持たない線維状骨の形成が目立ち、一部、骨梁から離れた場所にも異常な骨形成が見られた。骨組織以外のスペースには前立腺がん細胞が充満していた（図 10 B）。他の 2 例の転移巣に隣接する皮質骨の病理組織像でも、皮質骨には全体的に層板構造の乱れが見られ、病的な骨組織に置換されていた（図 11）。

第4章 考察

前立腺がんの骨転移巣では、多くの症例で造骨型を呈することが知られている (20, 31-33). その機序は未だ十分に解明されていないが、がん細胞と破骨細胞・骨芽細胞の相互作用が関与していることや、転移の成立後、骨吸収優位から骨形成優位に経時的に変化していくことなどが、明らかとなっている (45-48). しかし、これらはいずれも海綿骨領域における変化に重点をおいた報告であり、造骨型骨転移巣における皮質骨の変化に着目した報告は、渉猟し得た限りではマウス骨転移モデルによる検討の2編のみで (49, 50), ヒトに関する報告はない. そこで本研究では、大腿骨に転移巣を有する前立腺がん患者の、大腿骨の臨床画像ならびに病理組織に着目し、その病態の解明を試みた.

造骨型骨転移巣における X 線画像と骨密度および骨強度

現在、骨強度を評価するための一般的な方法として DXA 法や定量的 CT 測定法 (QCT 法) による骨密度測定が広く臨床で行われている. また近年では、骨の 3 次元形状および骨密度の 3 次元的分布といった骨の粗大構造を加味したより正確な力学的強度評価法が開発され、既に臨床応用されているものもある. 代表的な手法には、CT Finite element analysis (51-53), CT rigidity analysis (7, 54, 55), Hip Structure Analysis (56-59), Cortical Bone Mapping (60-64) などが挙げられる. いずれの方法も X 線画像を利用したもので、骨組織の X 線吸収率と骨強度が既知の線形関係にあることを前提とした手法である. これらの手法は、溶骨型転移性骨腫瘍にも適応され、すでにその有用性も数多く報告されている (7, 55, 65-72). 一方、造骨

型骨転移における病的な骨形成によって生じた骨組織は、通常とは異なる力学的特性を持つ可能性があるため、骨量が減少する疾患と同じように X 線画像に頼った骨強度評価を行ってよいかは不明である。造骨型骨転移においても病的骨折を来す症例が少なからず存在することからも (35)、造骨型骨転移巣においても骨が脆弱となり、骨折リスクが高くなることは明白である。しかしながら、造骨型骨転移に従来の骨密度と骨強度の関係性を当てはめると、転移巣の骨強度はむしろ高く評価されるため、臨床像との乖離が生じうる。このことから、造骨型骨転移では、骨密度以外の骨強度規定因子についても検討する必要がある。

2000 年の世界保健機構コンセンサス会議では、骨密度に加え、骨質（骨微細構造、石灰化度、骨代謝マーカー、微小骨折）もまた骨強度を規定する重要な因子であることが取り上げられ (8)、骨質と骨折リスクに関する研究も盛んに行われるようになってきた (73-75)。しかし、骨粗鬆症などの全身的に骨量が減少する疾患とは異なり、転移性骨腫瘍は転移巣の限局的な変化により局所の骨折リスクが高まる病態であるため、全身の骨代謝を反映する TRACP-5b などの骨吸収マーカーや、ペントシジン等の骨質マーカーの測定値では十分に病態を反映していない可能性が高い。また近年、患者個々の骨微細構造を評価する手法として、高解像度末梢骨用定量的 CT (high-resolution peripheral quantitative computed tomography: HR-pQCT) なども普及しつつあるが (76, 77)、撮影装置自体が四肢末梢にしか対応できないことから、転移が好発する大腿骨や椎体といった四肢近位部や体幹部の評価には用いることができない。

以上のように、骨密度以外の既存の骨強度の指標をそのまま造骨型骨転移に流用すること

は困難であるが、既存の方法を適用した場合にどのような結果が出るのかは確認されていない。そこでまず、造骨型骨転移における骨密度変化を 3 次元的に調べ、その分布が骨組織にどのような力学的影響を与え得るかを検討することとした。その結果、大腿骨の造骨型骨転移巣で病的骨折を来した症例においては、非転移大腿骨と比較して有意に内側領域の皮質骨密度が低下しており、これが骨折の重要なリスク因子である可能性が示された。また、ADT 開始前、ADT 開始後のいずれにおいても転移骨折群の皮質骨密度が他の 2 群より有意に低かったことから、造骨型骨転移を有する大腿骨では、治療の有無やその期間によらず、内側領域の皮質骨密度の低下が骨折リスクの予測因子になり得ると考えられた。前立腺がん造骨型骨転移の皮質骨密度変化に関する研究は過去に報告がなく、本研究から得られた新知見であると考えられる。

頸部内側における皮質骨密度の低下が大腿骨の力学的強度に及ぼす影響

生体力学の分野においては、古くから大腿骨近位の構造と力学に関する研究が多くなされており (78-81)、大腿骨頭内の主圧迫骨梁とそこから連続する肥厚した頸部内側皮質が、荷重に伴う圧縮応力を支える重要な構造であると考えられてきた (82, 83)。近年の力学解析でも、大腿骨近位内側皮質は荷重時の圧縮応力が特に集中する部位であることが確認されている (84, 85)。よって同部位における皮質骨密度の低下は、その力学的強度を著しく低下させる要因となる。また、大腿骨の局所的な皮質骨密度低下が骨折リスクの予測因子となることが示されており (60, 61, 86)、骨密度低下のパターンと骨折型の間にも関連があることが明

らかとなっている。このことから、造骨型骨転移により生じる皮質骨密度低下の解剖学的部位も、骨折リスクを予測する重要な因子となりうると考えられる。

皮質骨密度の低下の機序

代表症例（図 5A-D）では、ADT 開始時点で大腿骨には転移巣はなく、ADT による加療中も大腿骨の骨密度に明らかな変化を認めなかった。しかしながら、骨転移を同定できた最初の CT では、大腿骨の皮質骨密度はすでに低下しており（図 6A, B）、皮質骨密度低下は骨転移の出現とほぼ同時期に起こっているものと推察される。また、ADT 開始時点の CT データの解析結果において、転移巣により海綿骨密度が高くなっている部位で皮質骨密度の低下が観察されたことから、皮質骨密度の低下は骨転移の局所的な影響によるものである可能性が高いと考える。前立腺がん造骨型骨転移巣において、皮質骨密度が低下する原因として、以下に述べる 2 つの機序が関与しているものと推測される。

第一の機序としては、皮質骨では造骨型骨転移に伴って生じる骨形成自体が誘導されにくい可能性が挙げられる。溶骨型骨転移を示すがん種では、転移巣の拡大が皮質骨に及べば、転移巣に接した箇所の皮質骨は欠損を生じる。造骨型骨転移においても、初期段階ではがん細胞による破骨細胞の活性化により溶骨変化が先行するが、その後、何らかの骨形成因子を介して、骨芽細胞などの骨形成を担う細胞を活性化させ、造骨型の組織像に移行すると考えられている（48）。もともと骨梁間のスペースが豊富な海綿骨では、骨形成を担う細胞が豊富に存在し得るため骨量増加にシフトするが、皮質骨はハバース管およびフォルクマン管と

いうごく限られた空間しかなく、病的な骨形成を担う細胞が存在しにくいと考えられ、溶骨により骨量が減少した状態に留まっている可能性がある。

第二の機序として、転移による新生骨の石灰化度が低いことが挙げられる。造骨型骨転移による骨形成で生じた新生骨は石灰化度の低い線維状骨であることが報告されている (48)。海綿骨は組織体積に対する骨体積の割合 (Bone volume/Tissue volume) がもともと低いため、骨形成により生じた新生骨の石灰化度が低くても、骨体積が増えることにより転移前に比べて骨量は増加するが、皮質骨はもともと組織体積に対する骨体積が高いため、骨体積が増えることはなく、低石灰化度の骨組織に置換されることにより低骨密度となることが挙げられる。

造骨型骨転移巣の骨密度と力学特性

造骨型転移性骨腫瘍の骨強度を X 線画像から予測するためには、転移巣における骨密度あたりの弾性率を知る必要があるが、ヒトにおける造骨型転移性骨腫瘍組織の骨密度と弾性率の関係を示した報告は渉猟し得た範囲では Hipp らと Kaneko らの報告のみで、いずれも海綿骨に関するものであった。Hipp ら (87) は、椎体の造骨型骨転移巣の力学試験を行い、骨密度と骨強度の関係を調査した結果、造骨型骨転移巣の骨密度あたりの弾性率 (および骨強度) は、健常骨と比較して低かったと報告している。一方で、Kaneko (88) らは、大腿骨の海綿骨内に生じた造骨型骨転移巣の骨密度と弾性率の関係は、健常骨と同等であったと報告している。皮質骨に関しては、Sekita ら (50) が、前立腺がん造骨型骨転移マウスモデルの皮質

骨においてコラーゲン線維/アパタイト結晶の配向性が低下し、力学的強度が低下することを報告しており、造骨型骨転移は転移巣皮質骨の代謝にも影響を与えられ、現時点では造骨型骨転移組織の力学的特性は明らかとなっておらず、より精度の高い骨折予測を行うためには、今後この分野でのさらなる研究が望まれる。

病理組織像

本研究で観察した 3 例の造骨型骨転移巣における皮質骨では、いずれも皮質骨本来の緻密な層板構造が破綻していた。1 例では皮質骨が高度に粗鬆化しており、力学的強度は著しく低下していたと思われる。またこの症例の CT 画像で同部位の骨密度が低下していたこととも矛盾しない。他の 2 例では、皮質骨領域の病的な線維状骨組織に置換された部分ではミネラル含有量が低いために、CT 画像において皮質骨密度が低値であったと考えられる。この 2 例においても層板構造の乱れと低石灰度の病的な骨組織への置換が、骨脆弱化の原因となり、病的骨折に至ったと推察する。すなわち、造骨型骨転移巣に隣接する皮質骨においては、骨量と骨質の両方が低下し、骨折リスクの上昇につながることが示された。

骨転移以外に骨密度に影響を与える因子

前立腺がんの経過においては、骨転移による変化以外にも骨密度へ影響を与える様々な因子が存在する。前立腺がんの未治療例では、診断時点で既に骨量が減少していることが報告されており (89-92)、前立腺がんそのものが全身の骨密度低下のリスクとなることが明らか

となっている。また前立腺がんの標準的治療である ADT を 1 年間行くと、腰椎で 2 ～ 4.6%、大腿骨近位部で 1.8 ～ 2.3% の骨密度低下が起こる (93-98)。前立腺がんで ADT を行った症例の骨折発生率は 19.4% と ADT を受けていない症例の 12.6% に比較して高かったことも報告されている (99)。ADT にともなう骨折を予防するため、骨修飾薬であるビスホスホネートやデノスマブの投与が実臨床で広く行われている。これらの投与により骨密度は上昇し (100-102)、骨折リスクが低下することが報告されている (103, 104)。本検討では非転移大腿骨における ADT 開始後の経時的な骨密度低下はみられず、非転移大腿骨における病的骨折の発生はなかった。これは骨修飾薬により適切に骨密度が維持されていた可能性を考えるが、骨修飾薬の影響については今後検討を要する。

前立腺がんの罹患、および前立腺がんに対する治療は、骨密度および骨強度に影響を及ぼす因子が多く、骨転移箇所の画像上の骨密度もこれらの因子の影響を受けていると考えられ、その評価には注意を要する。世界的に利用されているがん診療ガイドラインである NCCN ガイドラインでは ADT を開始する前立腺がん患者に対して DXA 法による骨密度測定を定期的に行うことを推奨しているが (105)、多発骨転移により腰椎および両側大腿骨に造骨型骨転移を有する症例の場合、DXA 法では適切に評価ができないため、転移巣の骨折リスクをより簡便かつ適切に評価する方法の開発が望まれる。

本研究の制限事項

以下に本研究の制限事項を概説する。

- ・症例数および患者背景に関する制限

本研究では詳細な骨密度分布を評価するため、スライス厚が 1 mm 以下の CT ボリュームデータを使用した。CT ボリュームデータはデータ量が大きく、施設で保存できる期間が短いため、データが入手できる症例が少なかった。特に、病的骨折例で ADT の開始前に撮影された CT データは 2 例のみであり、今後、さらなる症例の蓄積が必要である。また、本研究は後方視的研究であり、既存の CT データを利用したことから、ADT の開始から CT 撮影までの期間にばらつきがあり、ADT による骨密度への影響に差がある可能性がある。さらに、患者の活動性は骨折リスクに重要な影響を与える因子であるが、本研究ではその検討を行っていない。

- ・CT 値

骨密度の解析に使用した CT データの撮影には骨塩定量ファントムが使用されていないため、個々の症例における撮影条件の違いが CT 値および骨密度値に影響を与えていることが懸念される。また、過去の研究では、大腿骨レベルの主要血管内の造影剤が大腿骨の CT 値および骨密度に与える影響は少ないとされていたことから、本研究では造影 CT と単純 CT を区別せずに取り扱った。しかし通常、がんの骨転移巣は血流が豊富であり、本研究において転移巣内の造影剤が CT 値に影響を与えた可能性は否定できない。

- ・骨密度の評価部位

本研究においては、非転移群、転移群の同じ方向、同じ高位の骨密度を比較しているが、大腿骨近位の範囲内でも転移巣の局在やサイズは症例によって異なるため、転移群に含んだ

症例であっても比較する部位に転移が存在しない場合がある。そのため、比較する部位における皮質骨の平均骨密度は高く見積もられ、非転移群との差が現れにくくなっている可能性がある。

- ・計測部位の座標の設定時の誤差

骨密度の計測方向および計測高位を決めるための骨軸設定は、3次元モデルを回転させながら目測で行うため、モデル間でのばらつきが大きくなる可能性が否定できない。本来、座標設定の検者間および検者内信頼性を評価する必要があるが、ソフトウェアの操作に習熟を要し、1例ごとのモデル作成および座標設定に時間がかかることから、信頼性の評価は行っておらず、今後の課題であると考ええる。実際、解剖学的に同一部位の座標が、同一症例の時期の異なる撮影で、10 mm 程度のずれが生じている事例が確認された。3D レジストレーション（106）などの手法を用いて座標設定の精度を改善させることで、同一症例の異なる撮影時期のモデル同士の差異をより正確にとらえられると考えられる。

- ・皮質骨と海綿骨の境界領域の設定による骨密度への影響

本研究では皮質骨領域と海綿骨領域の分離操作を一部マニュアルで行ったため、操作によるばらつきが生じている可能性が考えられる。CT 画像上、相対的に低骨密度である海綿骨領域の外縁から、高骨密度である皮質骨領域の内縁に向かって、骨密度が漸増する境界領域が存在する。このため、領域設定操作の際に境界が皮質骨側に偏れば、その領域の海綿骨と皮質骨の両方の骨密度が、過度に高く評価される可能性がある。本研究で行った手法では、この境界領域がどの程度海綿骨および皮質骨領域に含まれるかを正確に制御することは困難

である。骨密度の漸増する境界領域を海綿骨にも皮質骨にも含めず、計測対象領域から除去することで、より再現性の高い結果が得られる可能性があり、今後検討していきたい。

- ・ ADT 開始後の骨密度変化の検討における症例の重複

ADT 開始前、ADT 開始後 12 か月、ADT 開始後 24 か月以降のすべての時期の CT を画像が揃っている症例数が少なかったため、本研究のために入手した CT のうち、該当する時期の CT データをすべて取り入れて統計解析を行った。この際、ADT 開始前、ADT 開始後 12 か月、ADT 開始後 24 か月の 3 群は独立したデータとして取り扱ったが、一部の症例は重複しており、例えば ADT 開始前と ADT 開始後 12 か月の撮影データがある症例は、両方のデータをそれぞれの群に入れて解析を行った。

今後の展望

造骨型骨転移巣の骨折リスクを評価するためには、皮質骨の骨密度のみから予測可能であるのか、あるいは海綿骨の骨密度も考慮すべきであるのかを、より多くの症例データを蓄積し、今後検討する必要がある。骨転移巣組織を用いた生体力学試験を行い、造骨型骨転移特有の骨密度あたりの弾性率および降伏条件等を明らかにすることができれば、CT 有限要素法などの 3 次元骨強度評価が実臨床で応用可能となることが期待できる。

また、本研究で明らかとなった造骨型骨転移に伴う皮質骨密度の低下を、組織学的な面から検討し、その機序が解明できれば、骨折リスクを軽減するための予防的治療の開発につながることを期待される。

第5章 結論

1. 大腿骨近位部に発生した前立腺がん造骨型骨転移の病的骨折例では、転子部内側部の皮質骨の骨密度低下がみられた。
2. 大腿骨転子部内側部の皮質骨の骨密度低下は、前立腺がんの骨転移による骨吸収および病的な骨形成の結果であると推測された。
3. 前立腺がんの造骨型骨転移に伴う大腿骨転子部内側部皮質骨の骨密度低下は、骨折リスクの予測因子となる可能性がある。

謝辞

稿を終えるにあたり御指導，御高閲を賜りました防衛医科大学校整形外科学講座，千葉一裕教授に深甚なる謝意を表します．また多くの画像データの提供にご協力いただきました放射線医学講座，新本弘教授，および放射線技師の方々，前立腺がん症例の情報のご提供をいただきました泌尿器科学講座，田崎新資助教，組織標本の作成にご協力いただきました病態病理学講座の皆様，直接御指導いただきました整形外科学講座，堀内圭輔准教授，貴重なアドバイスを頂きました須佐美知郎講師に深謝いたします．

略語一覧

ADT: Androgen deprivation therapy

DXA: Double energy X-ray

CT: Computed Tomography

引用文献

1. 日本臨床腫瘍学会, 日本整形外科学会, 日本泌尿器科学会, 日本放射線腫瘍学会. 骨転移診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2015.
2. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(3):1005-7.
3. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(249):256-64.
4. Harrington KD. Orthopaedic management of metastatic bone disease. Saint Louis, Mo.: Mosby; 1988.
5. van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(4):566-73.
6. van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA, Dutch Bone Metastasis Study G. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol*. 2003;69(1):21-31.
7. Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderon N, Zurakowski D, Terek RM, Anderson ME, Cheng EY, Aboulafia AJ, Gebhardt MC, Snyder BD. CT-based structural rigidity analysis is more accurate than mirels scoring for fracture prediction in metastatic femoral lesions. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(3):643-51.

8. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
9. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med. 1991;114(11):919-23.
10. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet. 1993;341(8837):72-5.
11. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1995;10(11):1802-15.
12. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996;312(7041):1254-9.
13. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000;11(3):192-202.
14. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332(12):767-73.
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int. 2001;12(12):989-

95.

16. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res.* 1996;11(2):293-7.
17. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology. 11th ed ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
18. Benca E, Patsch JM, Mayr W, Pahr DH, Windhager R. The insufficiencies of risk analysis of impending pathological fractures in patients with femoral metastases: A literature review. *Bone Rep.* 2016;5:51-6.
19. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80(8 Suppl):1588-94.
20. 副島 林造, 清水 信義, 福永 仁夫, 編. 骨転移 : 病態・診断・治療. 京都: 金芳堂; 1995.
21. 野崎 公敏, 村井 知也, 奥村 明, 古木 知子, 森 勝志, 辻 修一, 中西 克之, 小林 昌幸, 福井 聡, 藤井 慶子. X線 CT 像からみた骨転移の形態と病態. *臨床放射線.* 1989;34(9):991-7.
22. Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2003(415 Suppl):S201-7.
23. Evans AR, Bottros J, Grant W, Chen BY, Damron TA. Mirels' rating for humerus lesions is both reproducible and valid. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(6):1279-84.
24. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(10):2825-7.
25. Mac Niocaill RF, Quinlan JF, Stapleton RD, Hurson B, Dudeney S, O'Toole GC. Inter- and intra-

observer variability associated with the use of the Mirels' scoring system for metastatic bone lesions. *Int Orthop*. 2011;35(1):83-6.

26. Tatar Z, Soubrier M, Dillies AF, Verrelle P, Boisgard S, Lapeyre M. Assessment of the risk factors for impending fractures following radiotherapy for long bone metastases using CT scan-based virtual simulation: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2014;9:227.

27. El-Husseiny M, Coleman N. Inter- and intra-observer variation in classification systems for impending fractures of bone metastases. *Skeletal Radiol*. 2010;39(2):155-60.

28. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.

29. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist*. 2004;9 (Suppl 4):14-27.

30. 山下 英樹, 尾崎 まり, 遠藤 宏治, 南崎 剛, 豊島 良太. 剖検例における固形がんの骨転移頻度の検討. *整形外科と災害外科*. 2003;52(4):742-5.

31. 伊藤 晴夫. 前立腺癌のすべて：基礎から実地診療まで. 改訂版. 東京: メジカルビュー社; 2004.

32. 山本 亮, 玉田 勉, 伊東 克能. 【臓器別転移性腫瘍の診断法とその典型・非典型像】腎癌, 前立腺癌. *臨床画像*. 2015;31(2):225-36.

33. 森脇 昭介, 万代 光一, 山上 啓太郎. 【癌と骨病変の病理】癌の骨髄転移の病理形態と問題点. *病理と臨床*. 1999;17(1):28-34.

34. 高木 辰哉. 原発巣別転移性骨腫瘍の治療戦略 前立腺癌骨転移の診療戦略. *臨床整形外科*

科. 2018;53(10):881-7.

35. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-82.

36. Kaesmacher J, Liebl H, Baum T, Kirschke JS. Bone mineral density estimations from routine multidetector computed tomography: a comparative study of contrast and calibration effects. *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(2):217-23.

37. Weber NK, Fidler JL, Keaveny TM, Clarke BL, Khosla S, Fletcher JG, Lee DC, Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kane SV, Barlow JM, Murthy NS, Becker BD, Bruining DH. Validation of a CT-derived method for osteoporosis screening in IBD patients undergoing contrast-enhanced CT enterography. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(3):401-8.

38. Pompe E, Willemink MJ, Dijkhuis GR, Verhaar HJ, Mohamed Hoessein FA, de Jong PA. Intravenous contrast injection significantly affects bone mineral density measured on CT. *Eur Radiol.* 2015;25(2):283-9.

39. Bauer JS, Henning TD, Müller D, Lu Y, Majumdar S, Link TM. Volumetric quantitative CT of the spine and hip derived from contrast-enhanced MDCT: conversion factors. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1294-301.

40. Jørgensen HS, Winther S, Böttcher M, Thygesen J, Rejnmark L, Hauge EM, Svensson M, Ivarsen P. Effect of intravenous contrast on volumetric bone mineral density in patients with chronic kidney

disease. *J Clin Densitom.* 2016;19(4):423-9.

41. Ziemlewicz TJ, Maciejewski A, Binkley N, Brett AD, Brown JK, Pickhardt PJ. Direct comparison of unenhanced and contrast-enhanced CT for opportunistic proximal femur bone mineral density measurement: implications for osteoporosis screening. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(4):694-8.

42. Ziemlewicz TJ, Maciejewski A, Binkley N, Brett AD, Brown JK, Pickhardt PJ. Opportunistic quantitative CT bone mineral density measurement at the proximal femur using routine contrast-enhanced scans: direct comparison with DXA in 355 adults. *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1835-40.

43. Kubo Y, Motomura G, Utsunomiya T, Fujii M, Ikemura S, Sonoda K, Nakashima Y. Distribution of femoral head subchondral fracture site relates to contact pressures, age, and acetabular structure. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(2):448-57.

44. Ike H, Inaba Y, Kobayashi N, Yukizawa Y, Hirata Y, Tomioka M, Saito T. Effects of rotational acetabular osteotomy on the mechanical stress within the hip joint in patients with developmental dysplasia of the hip: a subject-specific finite element analysis. *Bone Joint J.* 2015;97(4):492-7.

45. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer.* 2010;116(6):1406-18.

46. Chappard D, Bouvard B, Baslé MF, Legrand E, Audran M. Bone metastasis: histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations. A review. *Morphologie.* 2011;95(309):65-75.

47. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer.*

2005;5(1):21-8.

48. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. *J Urol*. 2008;180(3):1154-60.
49. Hirata T, Park SC, Muldong MT, Wu CN, Yamaguchi T, Strasner A, Raheem O, Kumon H, Sah RL, Cacalano NA, Jamieson CHM, Kane CJ, Masuda K, Kulidjian AA, Jamieson CAM. Specific bone region localization of osteolytic versus osteoblastic lesions in a patient-derived xenograft model of bone metastatic prostate cancer. *Asian J Urol*. 2016;3(4):229-39.
50. Sekita A, Matsugaki A, Nakano T. Disruption of collagen/apatite alignment impairs bone mechanical function in osteoblastic metastasis induced by prostate cancer. *Bone*. 2017;97:83-93.
51. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB. Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech*. 1998;31(2):125-33.
52. Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto T, Imai K, Nakamura K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method. *J Biomech*. 2007;40(8):1745-53.
53. Mazlan M, Todo M, Takano H, Yonezawa I. Finite element analysis of osteoporotic vertebrae with first lumbar (L1) vertebral compression fracture. *Int J Appl Phys Mathe*. 2014;4(4):267-74.
54. Windhagen HJ, Hipp JA, Silva MJ, Lipson SJ, Hayes WC. Predicting failure of thoracic vertebrae with simulated and actual metastatic defects. *Clin Orthop Relat Res*. 1997(344):313-9.
55. Oftadeh R, Karimi Z, Villa-Camacho J, Tanck E, Verdonshot N, Goebel R, Snyder BD, Hashemi HN, Vaziri A, Nazarian A. Curved beam computed tomography based structural rigidity analysis of

bones with simulated lytic defect: a comparative study with finite element analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32397.

56. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Jr., Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol.* 1990;25(1):6-18.

57. Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 5:S81-8.

58. Ramamurthi K, Ahmad O, Engelke K, Taylor RH, Zhu K, Gustafsson S, Prince RL, Wilson KE. An in vivo comparison of hip structure analysis (HSA) with measurements obtained by QCT. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):543-51.

59. Takada J, Beck TJ, Iba K, Yamashita T. Structural trends in the aging proximal femur in Japanese postmenopausal women. *Bone.* 2007;41(1):97-102.

60. Poole KES, Skingle L, Gee AH, Turmezei TD, Johannesdottir F, Blesic K, Rose C, Vindlacheruvu M, Donell S, Vaculik J, Dungal P, Horak M, Stepan JJ, Reeve J, Treece GM. Focal osteoporosis defects play a key role in hip fracture. *Bone.* 2017;94:124-34.

61. Treece GM, Gee AH, Tonkin C, Ewing SK, Cawthon PM, Black DM, Poole KE. Predicting hip fracture type with cortical bone mapping (CBM) in the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(11):2067-77.

62. Treece GM, Gee AH, Mayhew PM, Poole KE. High resolution cortical bone thickness measurement from clinical CT data. *Med Image Anal.* 2010;14(3):276-90.

63. Treece GM, Poole KE, Gee AH. Imaging the femoral cortex: thickness, density and mass from clinical CT. *Med Image Anal.* 2012;16(5):952-65.
64. Treece GM, Gee AH. Independent measurement of femoral cortical thickness and cortical bone density using clinical CT. *Med Image Anal.* 2015;20(1):249-64.
65. Hong J, Cabe GD, Tedrow JR, Hipp JA, Snyder BD. Failure of trabecular bone with simulated lytic defects can be predicted non-invasively by structural analysis. *J Orthop Res.* 2004;22(3):479-86.
66. Keyak JH, Kaneko TS, Skinner HB, Hoang BH. The effect of simulated metastatic lytic lesions on proximal femoral strength. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;459:139-45.
67. Alexander GE, 3rd, Gutierrez S, Nayak A, Palumbo BT, Cheong D, Letson GD, Santoni BG. Biomechanical model of a high risk impending pathologic fracture of the femur: lesion creation based on clinically implemented scoring systems. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2013;28(4):408-14.
68. Tanck E, van Aken JB, van der Linden YM, Schreuder HW, Binkowski M, Huizenga H, Verdonschot N. Pathological fracture prediction in patients with metastatic lesions can be improved with quantitative computed tomography based computer models. *Bone.* 2009;45(4):777-83.
69. Sternheim A, Giladi O, Gortzak Y, Drexler M, Salai M, Trabelsi N, Milgrom C, Yosibash Z. Pathological fracture risk assessment in patients with femoral metastases using CT-based finite element methods. A retrospective clinical study. *Bone.* 2018;110:215-20.
70. Goodheart JR, Cleary RJ, Damron TA, Mann KA. Simulating activities of daily living with finite element analysis improves fracture prediction for patients with metastatic femoral lesions. *J Orthop Res.*

2015;33(8):1226-34.

71. Hipp JA, Edgerton BC, An KN, Hayes WC. Structural consequences of transcortical holes in long bones loaded in torsion. *J Biomech.* 1990;23(12):1261-8.

72. Kawabata Y, Matsuo K, Nezu Y, Kamiishi T, Inaba Y, Saito T. The risk assessment of pathological fracture in the proximal femur using a CT-based finite element method. *J Orthop Sci.* 2017;22(5):931-7.

73. Saito M, Marumo K, Kida Y, Ushiku C, Kato S, Takao-Kawabata R, Kuroda T. Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int.* 2011;22(8):2373-83.

74. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):986-95.

75. Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(3):160-8.

76. Kroker A, Plett R, Nishiyama KK, McErlain DD, Sandino C, Boyd SK. Distal skeletal tibia assessed by HR-pQCT is highly correlated with femoral and lumbar vertebra failure loads. *J Biomech.* 2017;59:43-9.

77. Macneil JA, Boyd SK. Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution

- peripheral quantitative computed tomography and the finite element method. *Bone*. 2008;42(6):1203-13.
78. von Meyer GH. Die Architectur der Spongiosa. *Arch Anat Physiol Wiss Med*. 1867;34:615-28.
79. Wolff J. The classic: on the inner architecture of bones and its importance for bone growth. 1870. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(4):1056-65.
80. Wolff J, Maquet P, Furlong R. The law of bone remodelling. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1986.
81. Harty M. The calcar femorale and the femoral neck. *J Bone Joint Surg Am*. 1957;39(3):625-30.
82. Garden RS. Low-angle fixation in fractures of the femoral neck. *J Bone Joint Surg Br*. 1961;43-B(4):647-63.
83. Garden RS. The structure and function of the proximal end of the femur. *J Bone Joint Surg Br*. 1961;43(3):576-89.
84. Rudman KE, Aspden RM, Meakin JR. Compression or tension? The stress distribution in the proximal femur. *Biomed Eng Online*. 2006;5:12.
85. 稲葉 裕, 東藤 貢. 整形外科医のための骨のバイオメカニクス解析: CT 画像からモデルを作って有限要素法で解析しよう! 東京: メジカルビュー社; 2017.
86. Yu A, Carballido-Gamio J, Wang L, Lang TF, Su Y, Wu X, Wang M, Wei J, Yi C, Cheng X. Spatial differences in the distribution of bone between femoral neck and trochanteric fractures. *J Bone Miner Res*. 2017;32(8):1672-80.

87. Hipp JA, Rosenberg AE, Hayes WC. Mechanical properties of trabecular bone within and adjacent to osseous metastases. *J Bone Miner Res.* 1992;7(10):1165-71.
88. Kaneko TS, Bell JS, Pejcic MR, Tehranzadeh J, Keyak JH. Mechanical properties, density and quantitative CT scan data of trabecular bone with and without metastases. *J Biomech.* 2004;37(4):523-30.
89. Kwon T, Jeong IG, Park M, You D, Lee J, Kim HK, Hong S, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Bone mineral density in prostate cancer: a comparative study of patients with prostate cancer and healthy controls using propensity score matching. *Urology.* 2014;83(2):385-92.
90. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer.* 2001;91(12):2238-45.
91. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int.* 2003;92(7):690-4.
92. 永田 将一, 深貝 隆志, 五十嵐 敦, 鈴木 康太, 森田 将, 益山 恒夫, 吉田 英機. 未治療前立腺癌患者における骨動態の検討 骨密度と骨代謝マーカーについて. *昭和医学会雑誌.* 2007;67(2):134-40.
93. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2000;163(1):181-6.
94. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism

in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3656-61.

95. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, Reimondo G, Mari M, Ardisson P, De Luca S, Fasolis G, Fontana D, Rossetti SR, Angeli A. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2002;167(6):2361-7.

96. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2546-53.

97. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2272-6.

98. Morote J, Orsola A, Abascal JM, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Encabo G, Reventos J. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol.* 2006;175(5):1679-83.

99. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(2):154-64.

100. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(6):2008-12.

101. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1038-42.
102. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, Forrest J, Price D, Sieber P, Barnette KG, Rodriguez D, Steiner MS. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol*. 2008;179(1):152-5.
103. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, Dos Reis RB, Pompeo AC, Giglio AD. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(1):36-44.
104. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
105. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, Eastham JA, Enke CA, Farrington TA, Higano CS, Horwitz EM, Hurwitz M, Ippolito JE, Kane CJ, Kuettel MR, Lang JM, McKenney J, Netto G, Penson DF, Plimack ER, Pow-Sang JM, Pugh TJ, Richey S, Roach M, Rosenfeld S, Schaeffer E, Shabsigh A, Small EJ, Spratt DE, Srinivas S, Tward J, Shead DA, Freedman-Cass DA. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505.

106. Gee AH, Treece GM, Poole KES. How does the femoral cortex depend on bone shape? A methodology for the joint analysis of surface texture and shape. *Med Image Anal.* 2018;45:55-67.

図表

表 1 患者背景

項目	n
年齢（平均±標準偏差）	74±7.5
Stage	
B	8
C	7
D1	4
D2	40
不明	3
大腿骨転移	
なし	25
片側	15
両側	22
病的骨折	
あり	4
なし	58
ADT（重複あり）	
抗アンドロゲン剤	61
LHRH アゴニスト	42
LHRH アンタゴニスト	18
精巣摘除術	5
骨修飾薬	
未使用	30
使用	32

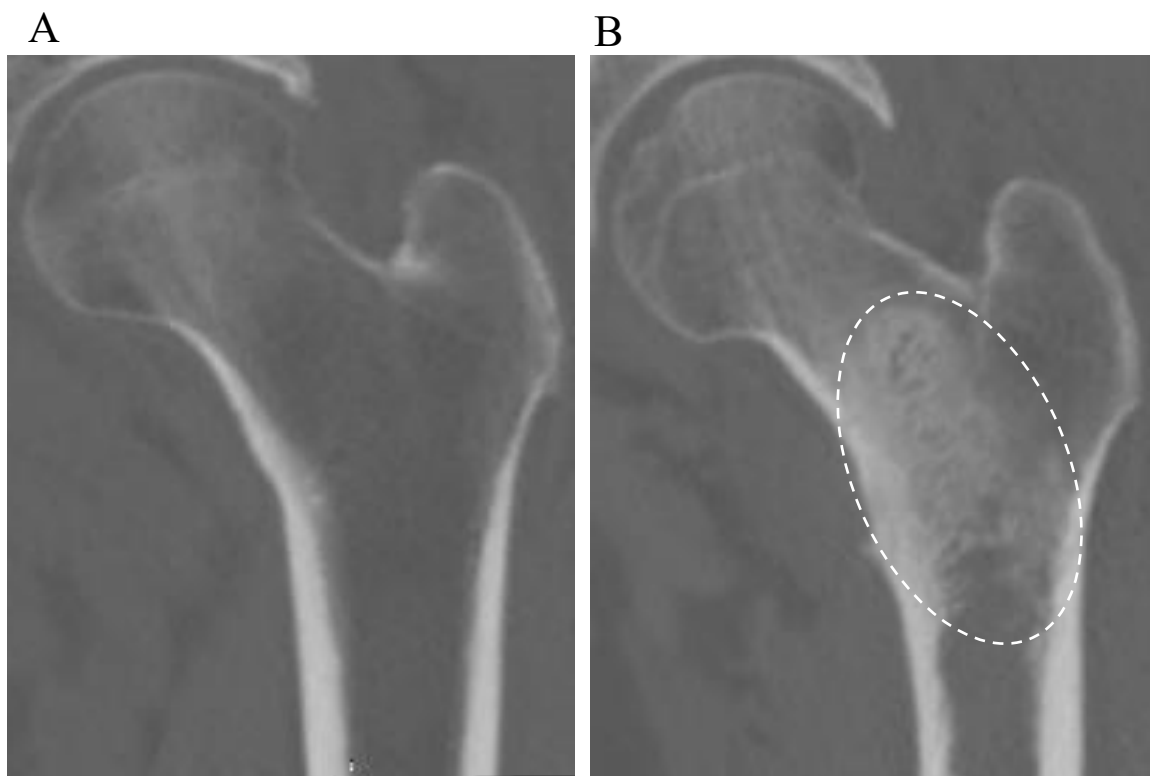


図1 CT画像

A：転移のない大腿骨．B：造骨型骨転移（破線内）を有する大腿骨．転子部内の広範囲に造骨型骨転移による骨硬化像がみられる．

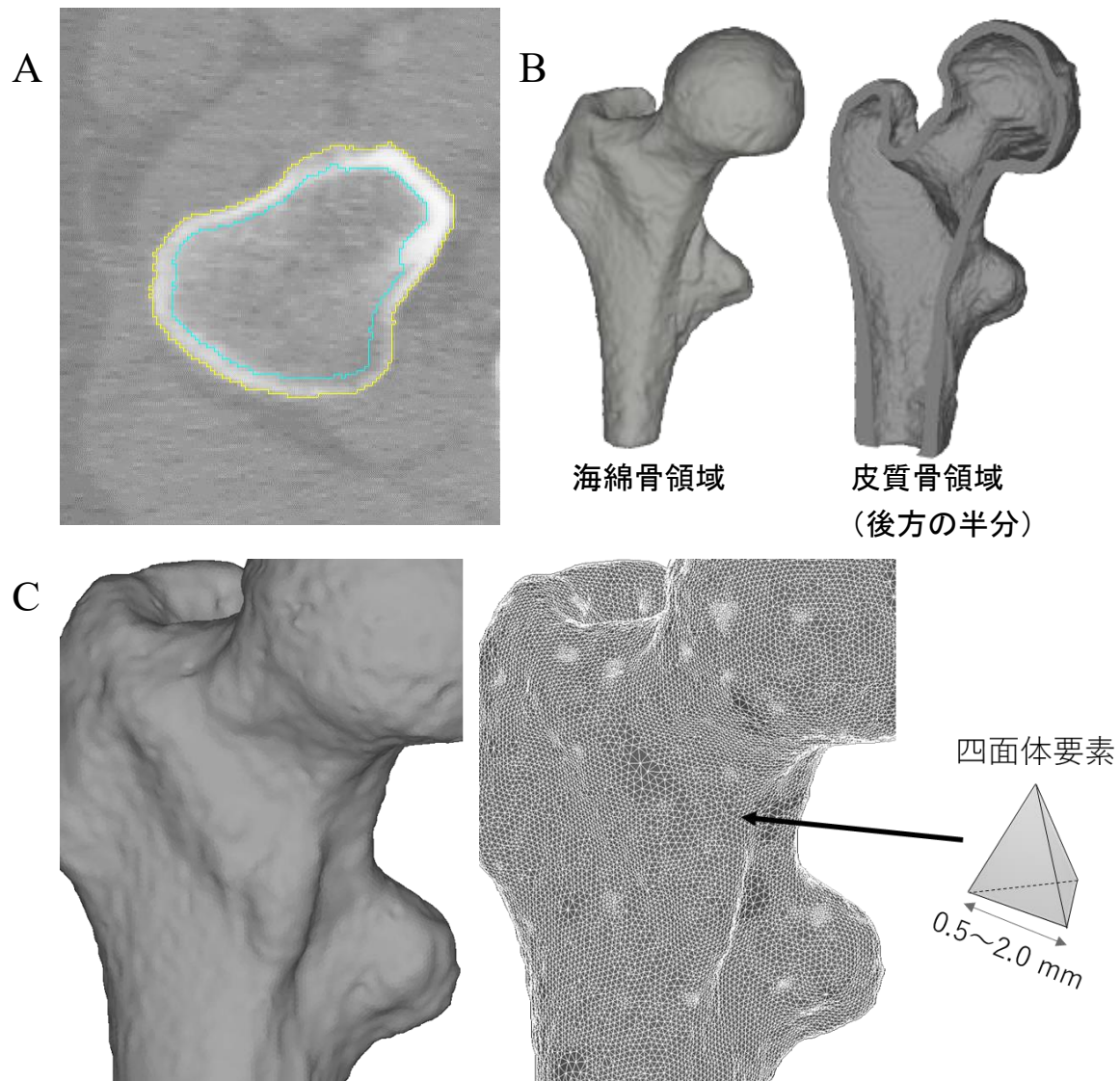


図2 有限要素モデルの作成

A：CT画像上で皮質骨（黄線と水色線に挟まれた領域）および海綿骨（水色線に囲まれた領域）の関心領域を設定する．B：それぞれの関心領域から3次元モデルを作成する．C：皮質骨，海綿骨の3次元モデルを0.5~2.0 mm大の四面体要素に分割（meshing）する．個々の要素に，CT値から換算した骨密度情報を付与する（43, 44）．

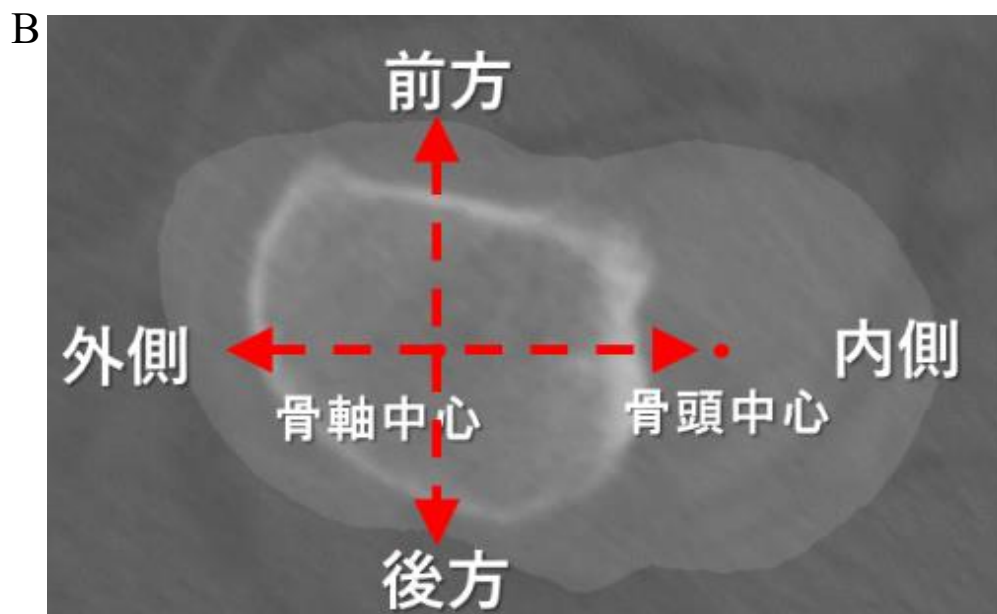
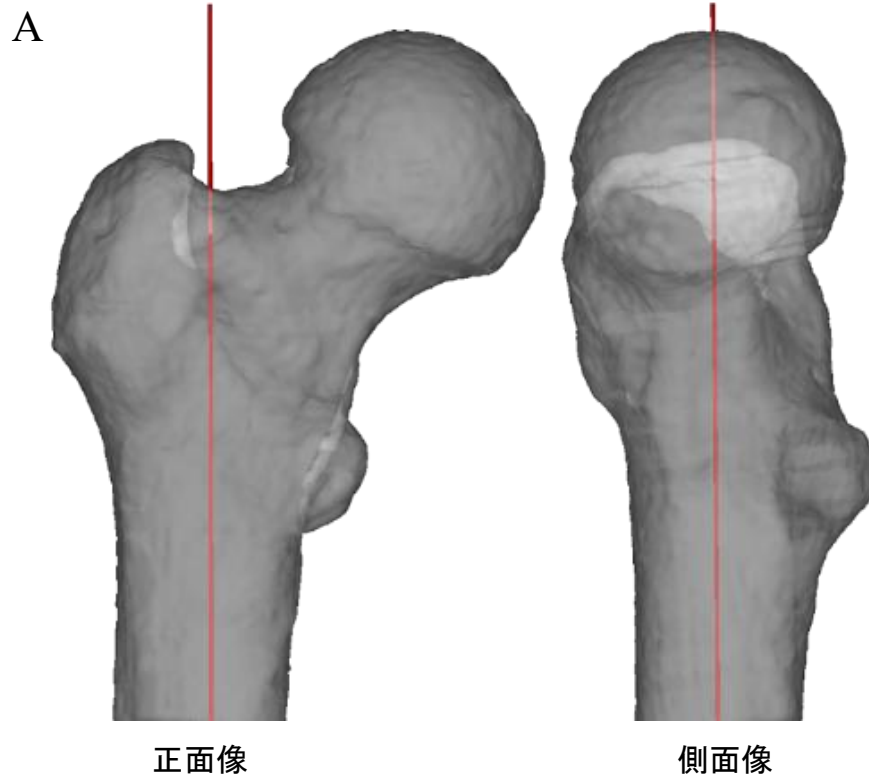


図3 計測領域の設定

A：近位骨幹部骨髓腔の中心を通るように骨軸を設定した。B：次に，骨軸から骨頭中心へ向かう方向を内側と定義し，骨軸を中心に反時計周りに90°ずつ回転させた方向を順に前方，外側，後方と定義した。（図はいずれも右大腿骨）

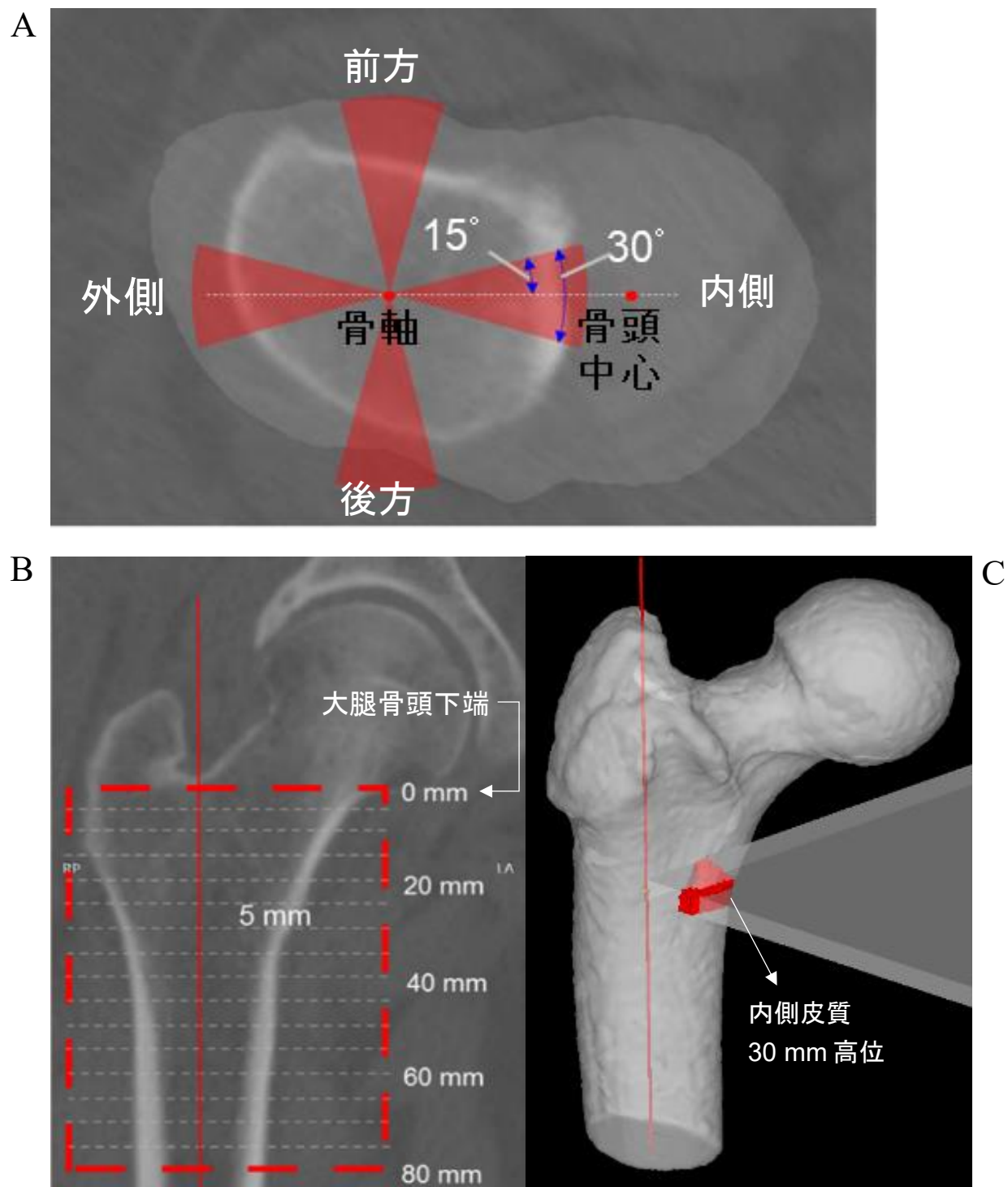


図 4 骨密度の計測領域

A：内側，外側，前方，後方それぞれに 30 度の扇状領域を設定した．B：大腿骨頭下端を高位 0 mm とし，各扇状領域に対して 5 mm ごとの体積骨密度を計測した．C：一例として内側領域の 30 mm 高位（25～30 mm）における皮質骨計測領域を示した．

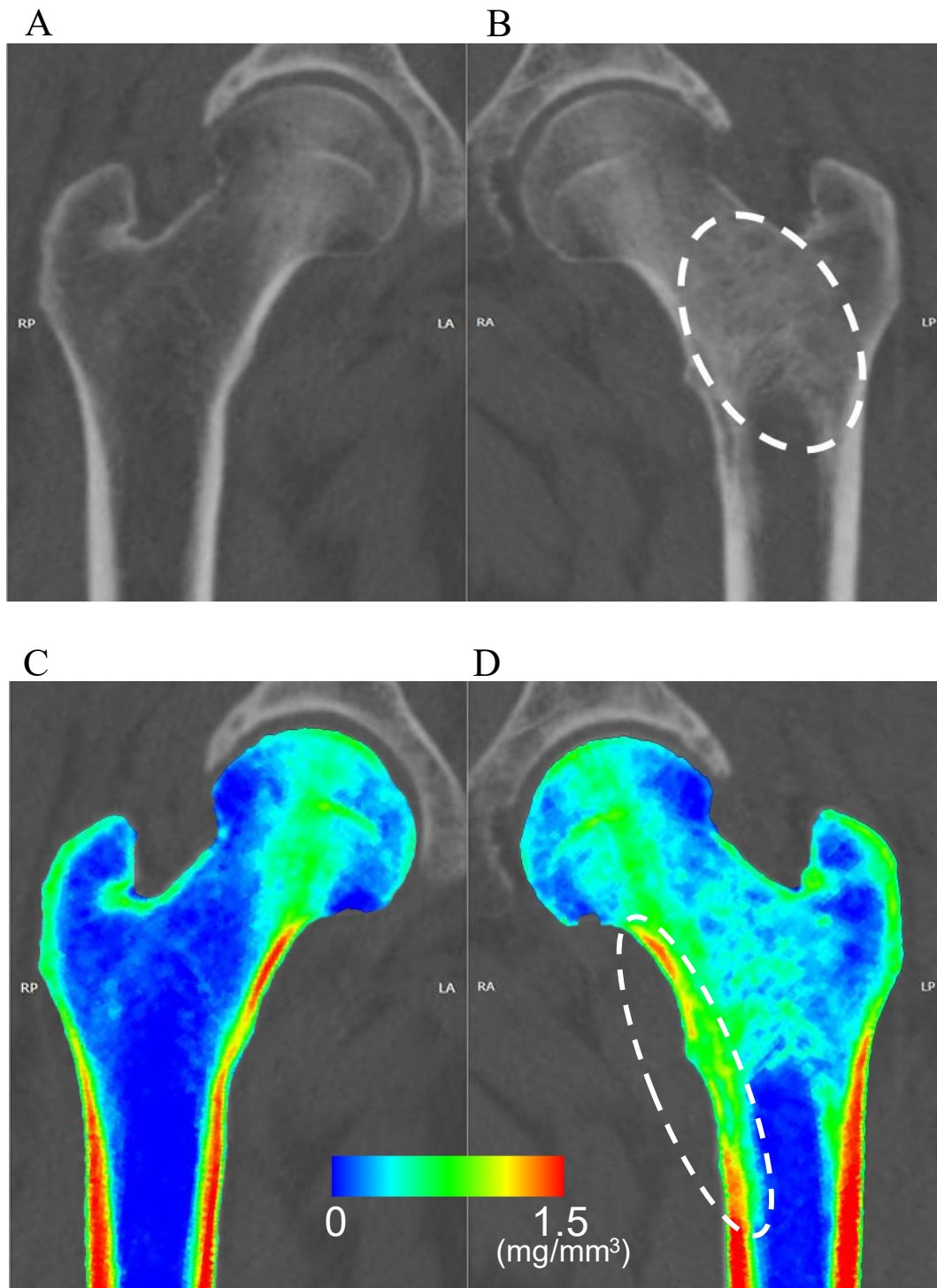


図5 代表症例のCT画像と骨密度分布図

A, B: 左大腿骨に骨転移を有する前立腺癌患者のCT画像。右大腿骨(A)には骨転移はみられない。左大腿骨転子部内に広範囲の造骨型骨転移がある(B, 白破線)。C, D: 同症例の骨密度分布図。右大腿骨(C)と比較して左大腿骨の転移巣に隣接する頸部から骨幹部にかけての内側領域の皮質骨密度が著しく低下している(D, 白破線)。

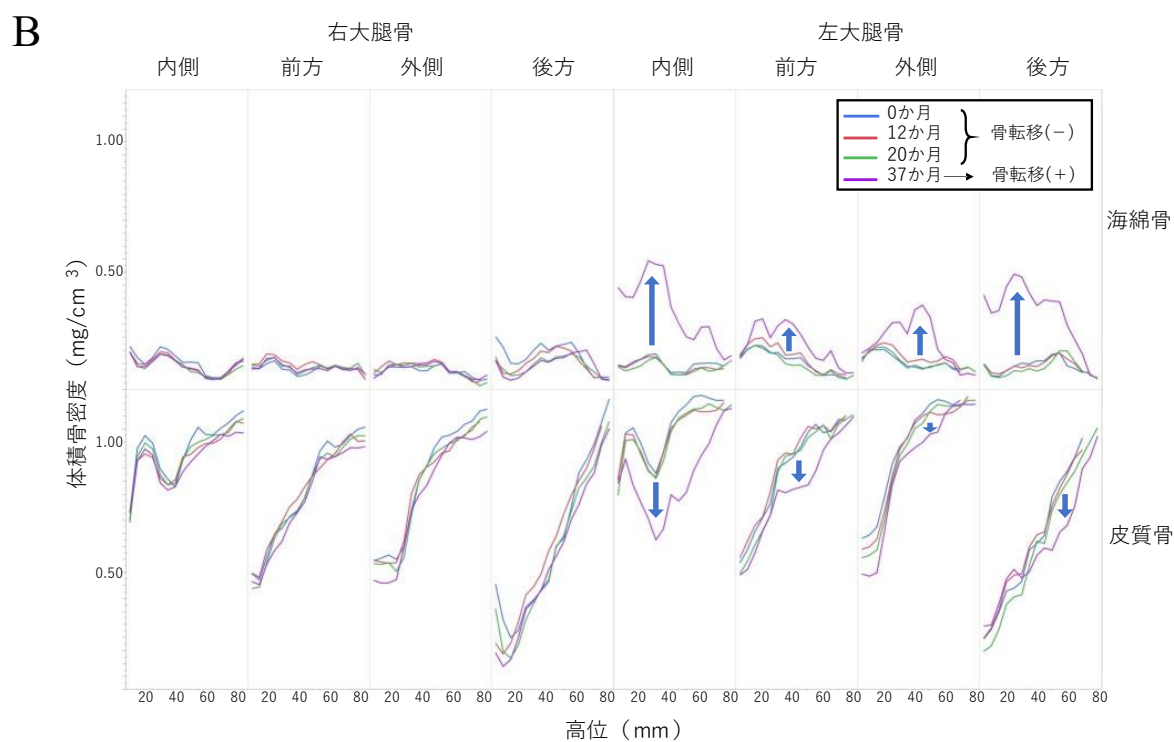
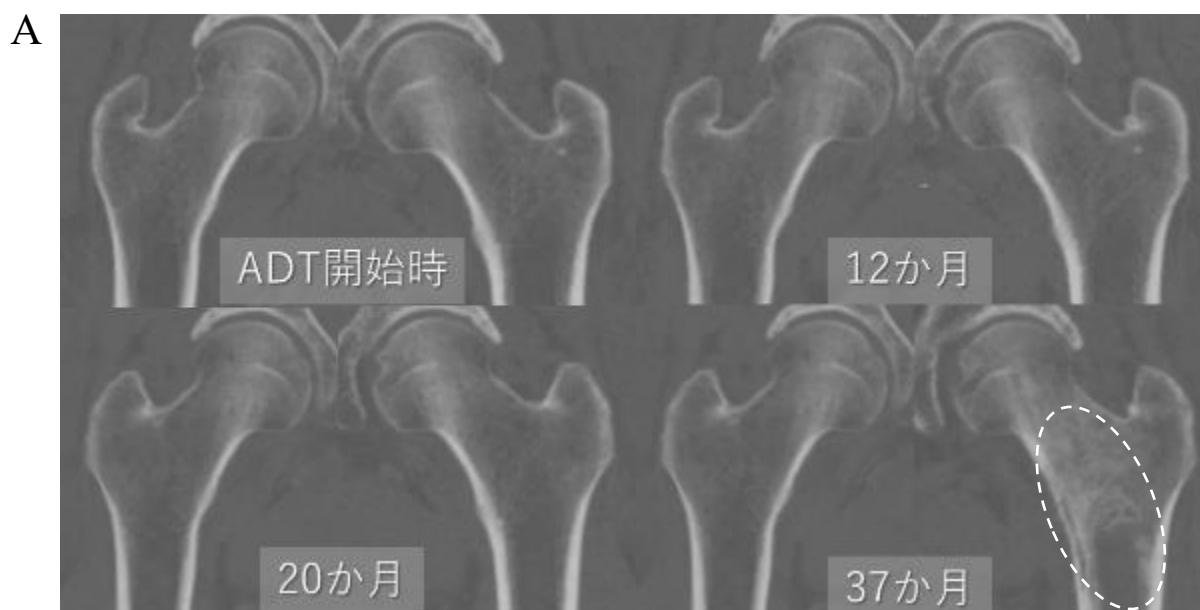


図6 代表症例の経時的骨密度変化

A：代表症例の両大腿骨のCT画像。ADT開始時から20か月までの画像では両大腿骨ともに明らかな骨転移を認めない。37か月時点の画像では、左大腿骨転子部に広範な造骨型骨転移が出現している。B：各領域における骨密度変化。治療開始後20か月までは両大腿骨とも明らかな骨密度変化はないが、37か月時点では、左大腿骨の造骨型骨転移に伴い海綿骨密度は上昇し、皮質骨密度は特に内側において低下している。

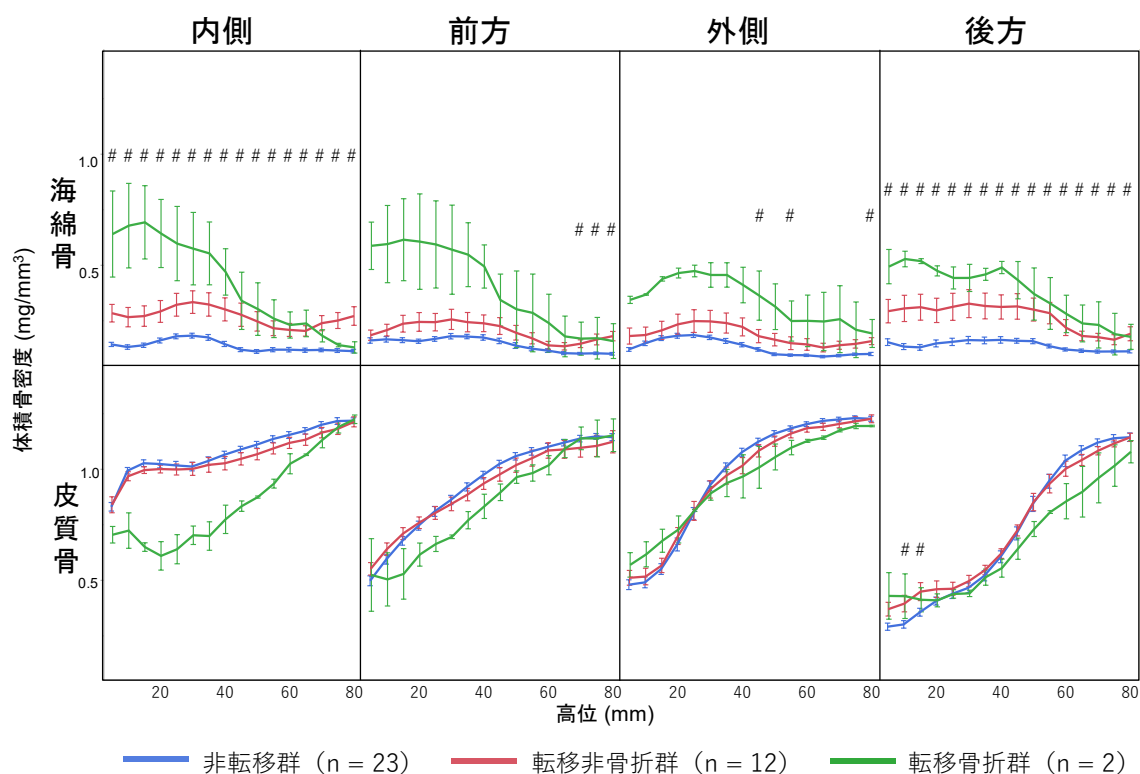


図7 転移および骨折の有無による体積骨密度の違い（治療開始前）

ADT開始前の非転移群，転移非骨折群，転移骨折群の各部位における体積骨密度の比較．転移骨折群の海綿骨密度は転移非骨折群と比較して特に近位部において内側，前方，外側で高値である．転移骨折群の皮質骨密度は内側10～55 mm 高位で他の2群よりも低下している．
#： $P < 0.05$ （転移非骨折群 vs 非転移群）．Tukey のHSD 検定で解析．

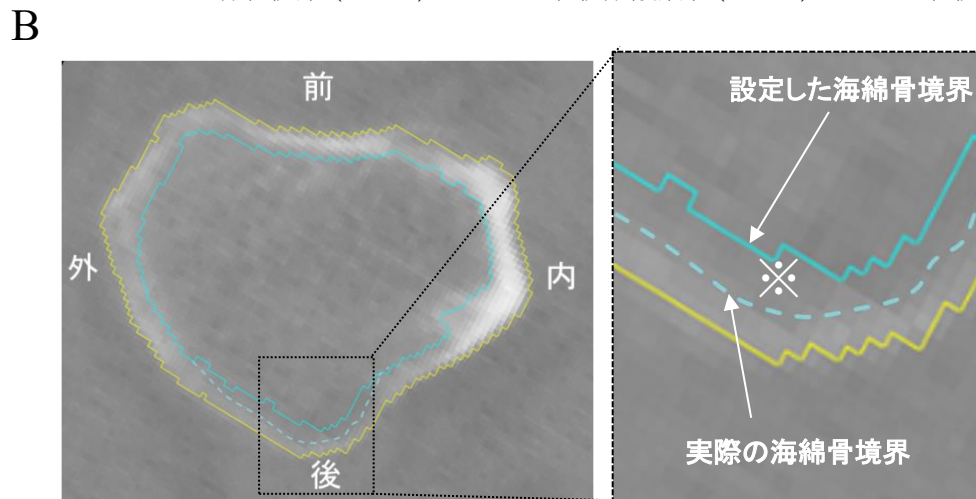
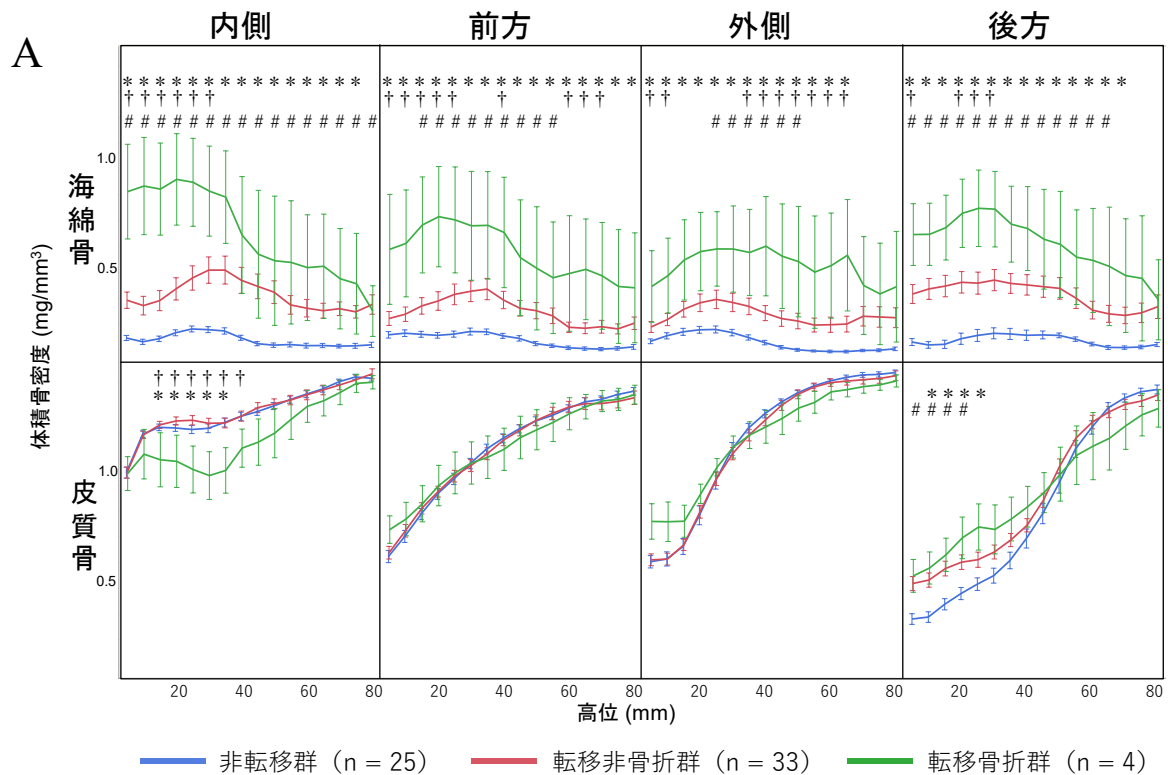


図8 転移および骨折の有無による体積骨密度の違い (ADT 開始後)

A : ADT 開始前に限定せず、各症例で最も新しい時期の CT データを使用した場合の、非転移群、転移非骨折群、転移骨折群の各部位における体積骨密度の比較。転移骨折群の海綿骨密度は多くの高位において転移非骨折群・非転移群よりも有意に上昇している。転移骨折群の皮質骨密度は内側の 15 mm～35 mm 高位で他の 2 群に比し有意に低下している。* : $P < 0.05$ (転移骨折群 vs 非転移群), † : $P < 0.05$ (転移骨折群 vs 転移非骨折群), # : $P < 0.05$ (転移非骨折群 vs 非転移群)。すべて Tukey の HSD 検定で解析。B : 20 mm 高位付近の axial 像における関心領域。後方の皮質骨が薄く、設定した皮質骨の関心領域に海綿骨が含まれていた (*)。A の皮質骨後方領域の 5～30 mm 高位付近における転移非骨折群 (*) および転移骨折群 (#) の骨密度の上昇は、海綿骨 (*) の変化を反映したものと思われる。

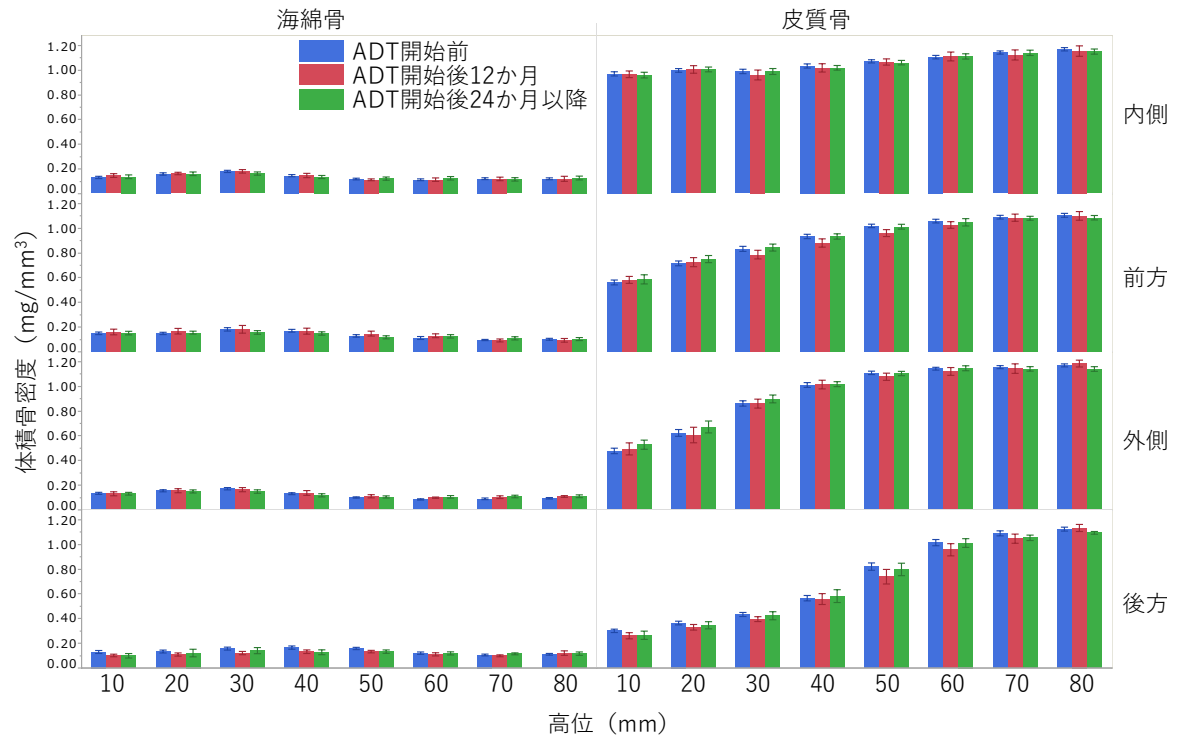


図9 ADTの期間による骨密度変化（右大腿骨）

ADT開始前，ADT開始後12か月，24か月以降における非転移大腿骨の体積骨密度．ADT開始からの期間の違いによって海綿骨密度および皮質骨密度に有意な変化は見られなかった（TukeyのHSD検定，NS）．

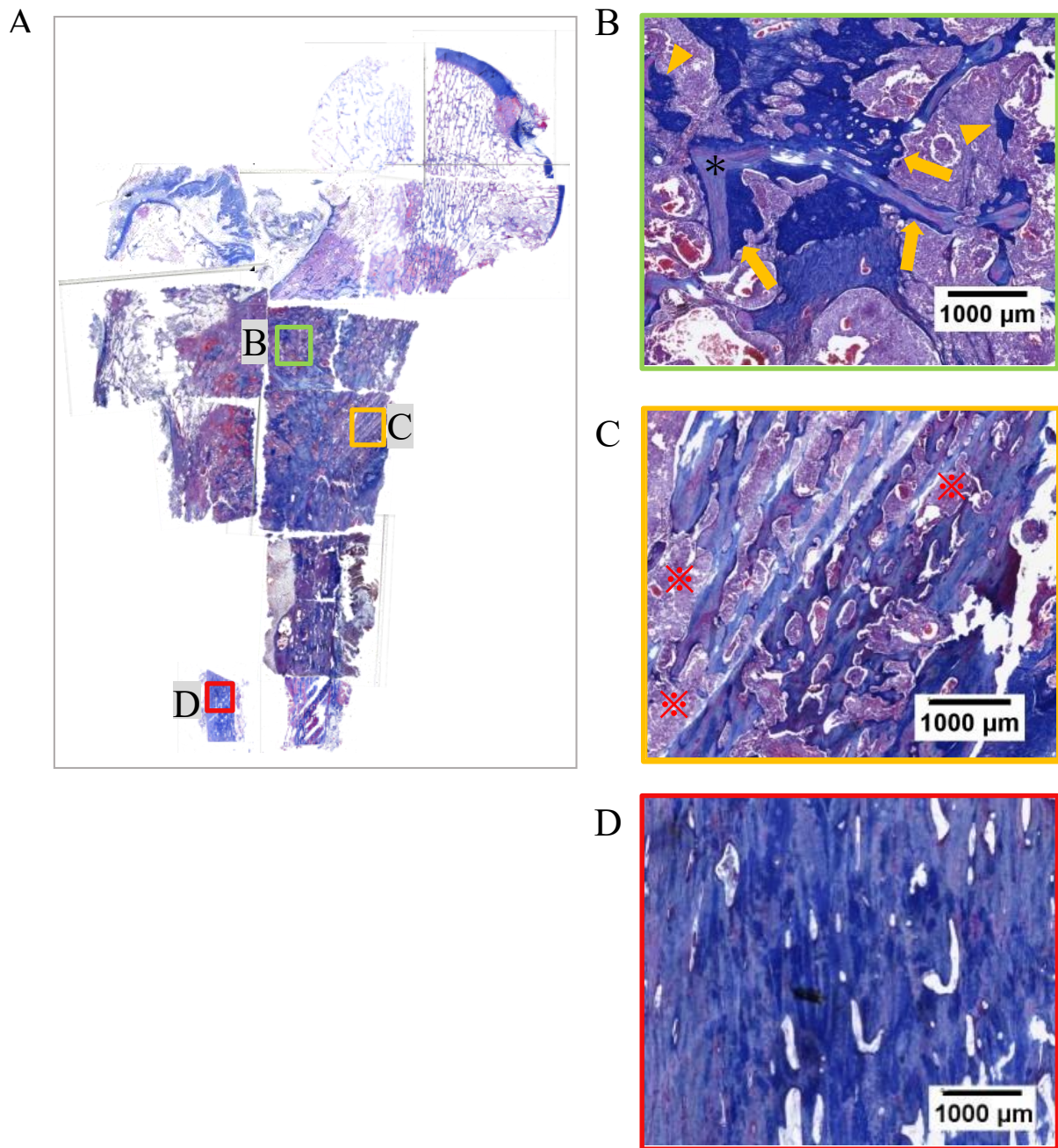


図 10 近位大腿骨造骨型転移巣の病理組織像

A：病理切片を解剖学的位置に並べた。画像上の枠（緑，オレンジ，赤）は，それぞれ画像 B，C，D の位置に対応する。B：海綿骨領域の造骨型骨転移巣。既存の骨梁構造（*）の表面に層板構造を持たない線維状骨の形成が目立つ（矢印）。一部，骨梁から離れた場所にも異常な骨形成が見られる（矢頭）。骨組織以外のスペースには前立腺がん細胞が充満している。C：造骨型骨転移巣に隣接する皮質骨。正常皮質骨に比べ全体的に空洞化が顕著であり，全組織面積に対する骨組織面積が著しく低下している。空洞にはがん細胞（※）が充満している。D：転移巣から離れた位置にある正常皮質骨。緻密な構造が保たれている。画像はすべて Azan 染色による組織像。B～D は 20 倍拡大。

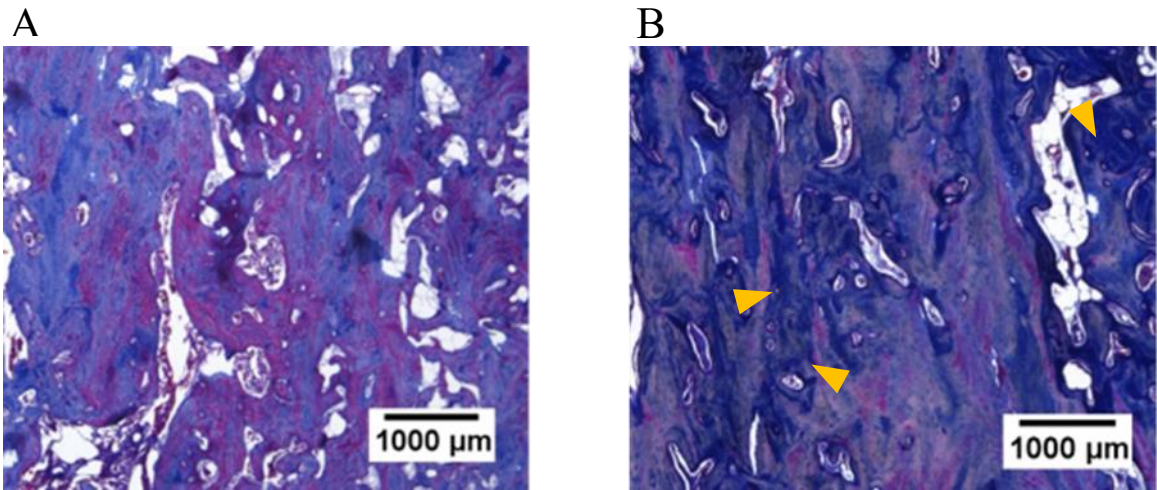


図 11 転移巣に隣接する皮質骨の病理組織像（他の 2 症例）

A, B の画像はそれぞれ図 10 とは異なる症例の組織像である．A：皮質骨の層板構造が全体的に乱れており，空洞化が目立つ．B：層板構造の乱れが見られ，部分的に線維状骨（矢頭）に置換された像を呈している．画像はすべて Azan 染色．20 倍拡大．