



曾根 照喜 先生

川崎医科大学 放射线核医学教室

曾根 照喜

1. 前言

骨质疏松症的诊断需要无创推测骨强度，尤其是想要在骨折发生前开始诊断和治疗的话，必须进行骨强度的评价。目前，使用dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法检测出的骨密度被用作骨强度的指标。而骨质疏松症中骨强度下降的影响因素除骨密度降低外，还包括骨骼的几何形状、微细结构、微小骨折、代谢回转、钙化度等被统称为“骨质”的要素(Fig.1)。本稿为您介绍临床上包括骨量测定在内的骨强度评价法的现状。

$$\boxed{\text{骨强度}} = \boxed{\text{骨密度}} + \boxed{\text{骨质 (结构 / 材质)}}$$

骨微细结构
骨代谢回转
微小骨折
钙化

Fig.1 影响骨强度的骨密度和骨质的关系
骨强度的约70%可以用骨密度加以说明，但是其他因素的影响也不容忽视。

2. 临床性骨强度评价法的种类和特征

2.1 骨密度的测定

骨密度决定骨强度的70%，骨密度可由骨量测定测得。骨量测定方法有使用X线的DXA法、定量CT(quantitative CT, QCT)、RA(radiographic absorptiometry)以及使用超声波的方法(quantitative ultrasound, QUS)。RA可测定掌骨，QUS可测定跟骨及前臂骨等末梢骨，而DXA和QCT则除末梢骨之外，还可测定腰椎及股骨近端部。上述几个方法作为骨量测定法均已得到确认，并且近来精度和便利性方面也在不断改善。

2.2 骨的宏观形状评价

骨形状的评价法与股骨近端骨折风险的相关性方面，自古以来就一直被拿来研究。虽然股骨的颈体角及颈部长(hip axis length, HAL)属于该研究对象，但最近新开发出一种对股骨近端截面形状进行量化的方法(hip structure analysis, HSA)，作为从结构方面对股骨近端骨强度进行评价的研究工具，被广泛运用于临床研究及临床试验当中(Fig.2)。通过HSA解析，可获得有关颈部、转子间部、骨干部这3个部位的如Table 1所示的指标，显示衰老变化和骨质疏松症治疗引发的变化模式与骨密度略有不同。当然使用CT的方法会比较准确，但是根据股骨近端部DXA的测定数据，也可进行相关计算。

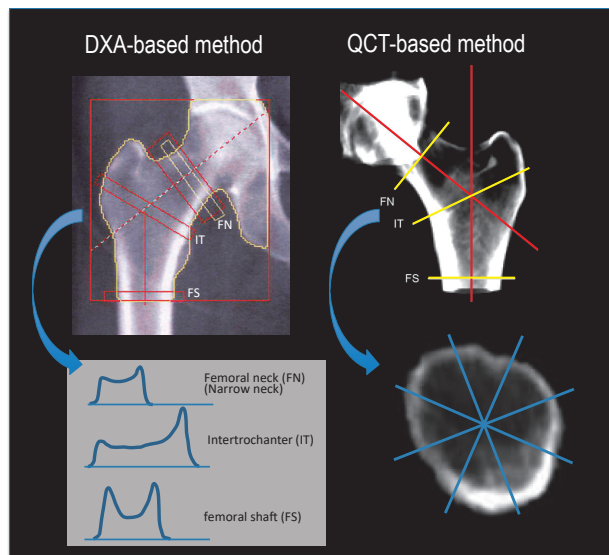


Fig.2 基于CT和DXA的股骨近端部的强度解析(HSA)

Table 1. 通过HSA解析获得的指标

- 骨外径和皮质骨的内径
- 平均皮质骨厚
- 骨截面积(皮质骨和松质骨所占的面积)
- 截面二次矩
- 截面系数(对弯曲强度的指标)
- 弯曲比(抗弯强度相关的指标)

2.3 骨微细结构的评价

对骨结构进行图像化并进行解析时，要求图像分辨率满足相应检查目的。例如，1mm左右的分辨率可以观察到大骨的形状，但是要想观察骨梁的分布状态，则需要100 μm左右的分辨率。

最近的临床用CT可以获得像素尺寸200 μm、层厚500 μm左右的分辨率。因此，虽然很难直接计测骨小梁宽度，但是可以根据松质骨骨小梁的分布状态，对微细结构进行定量评价。此外，关于末梢骨，分辨率和层厚均不超过100 μm的高分辨率pQCT (high resolution peripheral quantitative CT, HR-pQCT) 现已上市，被应用在皮质骨的多孔性等微细结构的定量评价中。

作为评价松质骨结构的简便方法，一种从DXA的扫描数据中求得松质骨结构指标 (trabecular bone score, TBS) 的解析软件已被开发面世，目前正在推

进其临床应用 (Fig.3)。TBS是从腰椎DXA图像的纹理分析求得的数值指标，虽有局限性，但作为可轻松获得有关松质骨微细结构的方法受到关注。

2.4 有限元分析

骨量的增减因部位而异，骨折是由于在骨量减少部位应力集中等局部因子影响而发生的，骨折风险取决于骨强度和所施加外力的均衡。因此，骨折风险的评价需要考虑到作用于骨骼的载荷大小、部位、方向等因素。在利用CT数据的有限元法(CT-FEM)中，根据腰椎椎体及股骨近端的CT图像制作三维模型，根据一定载荷和固定条件下增加载荷时开始发生骨折的部位及此时的载荷量预测骨折的风险 (Fig.4)。虽然CT图像的分辨率由于涉及到检查时的辐射剂量，有一定的限制，但如果使用高分辨率数据，便可以进行包括松质骨骨小梁微细结构信息在内的解析。

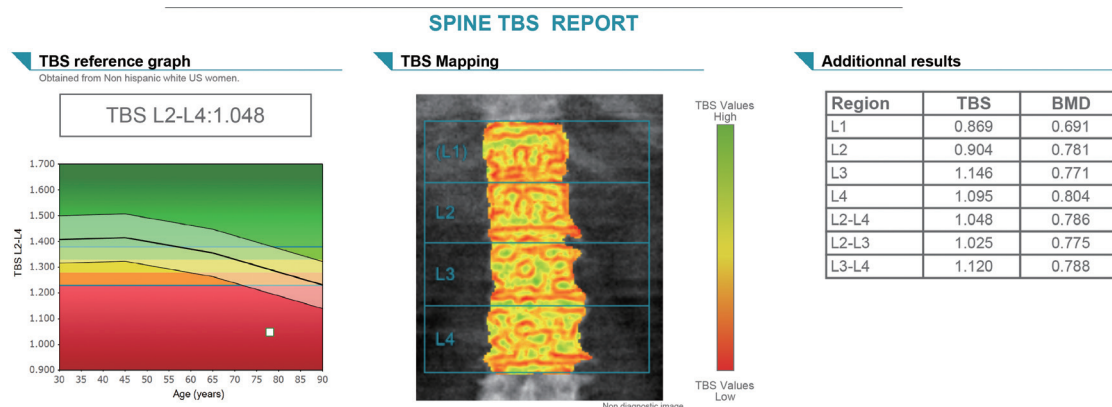


Fig.3 基于DXA的腰椎松质骨结构的评价(TBS) 78岁女性的解析结果。L2-L4的BMD为0.786g/cm²(年轻人平均值为78%)，停留在骨量减少范围内，但是TBS为1.048，显著偏低。

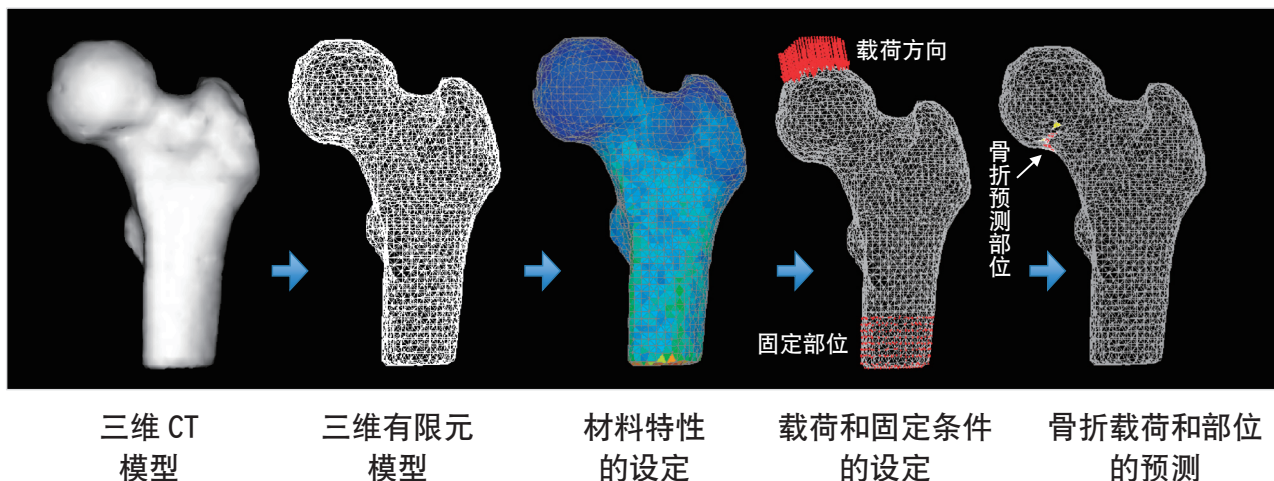


Fig.4 基于CT/FEM的骨折载荷的预测 通过使用CT的有限元法预测一定载荷和拘束条件下的骨折载荷及骨折部位。

2.5 图像诊断以外的方法

除了利用图像的方法，还有利用血液中以及尿液中标志物，通过 microindentation 进行骨强度测量等方法。

3. 新方法明确了什么

3.1 DXA-BMD 作为骨强度指标的有用性确认

通过 DXA 测量骨量的缺点之一是骨密度不是以单位体积，而是以单位面积来计算的值 (areal bone mineral density, aBMD)。即使是体积密度 (volumetric BMD, vBMD) 相同的骨，尺寸大的骨要比尺寸小的骨显示出更大的 aBMD 值。男性的 aBMD 值大于女性的 aBMD 值的主要原因就在于此。而在流行病学调查结果中，通过 DXA 测得的 aBMD 和骨折风险之间并没有明显的男女差异。如果骨折风险与骨强度存在直接关系，那么 aBMD 和骨强度的关系应该男女基本相同。

关于这个问题，股骨近端的 QCT 研究报告显示，男性骨的尺寸虽然大于女性，但是由于 vBMD 小，相互抵消的结果导致 aBMD 值基本相同¹⁾。此外，通过 CT-FEM 求得的骨强度、载荷强度比 (摔倒时预期载荷和骨强度的比) 均无明显男女差异。也就是说，通过 DXA 获得的骨密度包含了骨骼的大小信息，因此从结果上来说，其作为骨强度指标的意义增强了，这一点在使用 CT-FEM 的研究中也有暗示。

3.2 骨几何形状指标的临床意义

股骨近端的结构指标当中，HAL 是一个独立于骨密度的股骨近端骨折危险因素。但是，HAL 虽然被用于骨折频率的种族差异等的流行病学调查，但是没有达到用来确定骨质疏松症的治疗干预点的程度。

HSA 指标由于与骨折风险相关联，还能够观察到对药物治疗的反应，当初被作为补充骨密度的临床指标受到广泛期待。HSA 指标中，特别是截面系数及弯曲比可对骨折进行具有统计学意义的预测，但是相对于骨密度的独立性并不高，测定重现性不如骨密度，因此主要用于临床研究。

3.3 老龄化导致的皮质骨多孔性的增加

年龄是独立于骨密度的骨折风险，例如，骨密度相同的年轻人和老年人进行比较时，在此之前，临床上很难观察到骨微细结构上到底有何不同。使用 HR-pQCT 的研究结果显示，骨小梁宽度及骨小梁数量等松质骨微细结构的指标及皮质骨厚度及多孔性当

中，尤其是皮质骨的多孔性，显示出独立于骨密度的年龄变化，暗示着其与老年人的骨强度下降有关²⁾。也就是说，骨微细结构的劣化和骨密度的下降均随年龄增长而加重，但是与松质骨相比较，皮质骨的微细结构随年龄增长发生的变化情况有可能存在稍微偏离骨密度的倾向。

3.4 TBS 的有用性和局限性

很多研究结果显示，TBS 在已绝经女性当中，可独立于骨密度预测骨折的发生。此外，将 TBS 组合到 FRAX[®] (WHO 骨折风险评价工具) 当中，可提高基于 FRAX[®] 的骨折预测能力。因此在判断药物治疗开始的适应情况时可以利用 TBS，尤其对处于以往标准的干预阈值附近的女性及不超过 65 岁的女性当中，可以期待其有用性。

在各种继发性骨质疏松症中也可观察到 TBS 的下降。一般认为，比起原发性骨质疏松症，糖尿病及类固醇性骨质疏松症中，骨质对骨强度下降的影响占比更高，因此作为这些疾病的骨强度评价指标，TBS 显示出了有用性。

比起骨密度，TBS 因骨吸收抑制剂带来的变化率小，因治疗带来的变化率和与抑制骨折的关联性也比骨密度低。因此，可以说 TBS 并不适合评价双磷酸盐等的骨吸收抑制剂的治疗效果。关于基于 PTH 等的骨形成促进剂的 TBS 变化及其意义，尚未得到共识。

3.5 CT-FEM 的临床意义

CT-FEM 多被视为临床上骨强度评价的金标准，用于药物治疗效果的详细解析等方面。例如，Keaveny 等人对骨质疏松症患者进行了 18 个月的阿仑膦酸钠及特立帕肽治疗后，通过腰椎 QCT 对治疗效果进行了比较³⁾。两者均增加了 vBMD 和骨强度，但是关于 vBMD 及骨强度的增加率，特立帕肽更大，特立帕肽对松质骨的增加效果显著。此外，观察骨强度/vBMD 比的增加率，特立帕肽高出 5 倍。可以解释为，通过增加强度上重要部位的骨量，有效增加了骨强度。

对 CT-FEM 精度的一般性评价较高，国际临床骨密度学会 (international society for clinical densitometry) 的官方见解也认为，椎体骨折的预测能力超出 DXA 测得的骨密度，股骨近端的骨折预测能力也等同或超出 DXA 测得的骨密度⁴⁾。

4. 结语

本稿叙述了骨质疏松症诊断的本质性评价指标——骨强度评价法的现状。期待这些方法今后能够活用到骨疾病的病态解析、骨折风险的评价及药物治疗效果的判定等方面。

文献

- 1) Srinivasan B, et al. Relationship of femoral neck areal bone mineral density to volumetric bone mineral density, bone size, and femoral strength in men and women. *Osteoporos Int* 2012; 23: 155-162.
- 2) Nicks KM, et al. Relationship of age to bone microstructure independent of areal bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (3) : 637-644.
- 3) Keaveny TM, et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 149-157.
- 4) Zysset P, et al: Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *J Clin Densitom* 2015; 18: 359-392.