

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21016

研究課題名(和文)放射線照射が脊椎の骨強度に与える影響 - 特に骨質に着目して -

研究課題名(英文)Mechanical properties of the irradiated bone

研究代表者

加藤 仁志 (Kato, Satoshi)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：30584841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：放射線照射による椎体骨の脆弱化を解明するために、放射線照射したラット脊椎骨に対して力学的試験と構造解析を行った。小動物放射線照射装置を用いてラットの腰椎に20Gy単回の外照射を行った。照射後に屠殺し摘出した椎体の圧縮負荷試験(骨強度試験)と μ CTによる画像解析を行った。骨強度は照射後群が非照射群と比較して有意に低下していた。 μ CTの結果、非照射群に比べ照射群では骨梁連結性低下を認め立体構造が粗であった。骨密度はほとんど変化していなかった。海綿骨の微細構造の低下によって骨密度の変化なしに骨強度の低下が示されたことから、放射線の脊椎骨に与える影響は海綿骨の立体構造の変化であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To examine the fragility of irradiated vertebral bone, we performed a mechanical stress tests and structure analysis by μ CT on irradiated rat vertebrae. Rats received a single external irradiation of 20 Gy on the lumbar vertebra using a small animal irradiation apparatus. After irradiation, they were sacrificed the irradiated vertebrae were excised. We performed the vertebral body compression load test and μ CT analyses of the vertebrae. Bone strength was significantly lower in the irradiated group than in the non-irradiated group. In μ CT analyses, reduced trabecular connectivity were observed in the irradiated group as compared with the non-irradiated group. The three-dimensional structure was coarse in the irradiated group. However, bone mineral densities of the 2 group were almost the same. The results of this study indicated that the microstructure changes of cancellous bone in the radiated vertebrae led to a decrease in bone strength without a change in bone density.

研究分野：脊椎脊髄外科

キーワード：脊椎 骨強度 放射線照射 骨質

1. 研究開始当初の背景

近年の画像診断の進歩や新規治療薬の開発、集学的治療の確立などにより、がん患者の生命予後は飛躍的に延長している。それに伴い、肺、肝に次ぐがん転移の好発部位である脊椎骨のがん転移巣に対して積極的に治療を行い、患者の日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) の改善や維持を目指すことが多くなっており、その中でも身体的負担の少ない放射線治療を行うことが急増している。海外では高線量を局所に照射することが可能な IMRT (intensity modulated radiation therapy) による治療も行われており、将来的に国内でも適応となる可能性が高い。放射線治療と手術の併用が放射線治療単独に比較して有意に治療後の生命予後および機能予後が延長させることが報告されて以来 (Patchell RA, et al. Lancet 366; 643-8, 2005)、放射線治療と手術の併用も積極的に施行されている。しかし、脊椎転移に対する放射線治療後の椎体骨折や脊椎固定術で挿入したスクリューのゆるみにより神経症状の悪化や再手術が必要になることが臨床問題となっており、IMRT 後に生じる病的骨折が多数報告されている (Sahgal A, et al. Journal of Clinical Oncology 31:3426-3431, 2013)。このような状況により、放射線照射が脊椎骨の骨強度へ与える影響は今後のがん診療において大きな関心事であり、病態を解明し対策を講じる必要がある。

放射線照射による骨脆弱性のメカニズムは未だ解明されていない。そこで、放射線照射骨の放射線照射による骨脆弱性の経時変化とその力学的・構造変化を捉え、そのメカニズムを解明することが重要である。

2. 研究の目的

骨強度は骨密度と骨質から規定される (National Institute of Health Consensus Development Panel : JAMA,285(6),2001) (図 1)。動物実験を用いて放射線照射骨の骨脆弱性を検証し、骨密度、骨質の双方の観点から骨脆弱性を齎すメカニズムを解明することを目的とした。

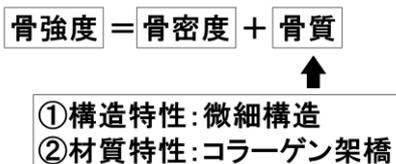


図 1 骨強度

3. 研究の方法

Wister/ST 系 Rat の雌 15 週に対し腹腔内

注入麻酔したのち、小動物放射線照射装置を用いて腰椎に 20Gy 単回の外照射を行った。全身への影響を最小限とするため照射範囲は鉛板を用いて腰椎のみに限局させた (図 2)。照射後 2、4、6、8、12、24 週 (n=42) に屠殺し第 4,5 腰椎を摘出した。非照射群 (n=30) に対しても同様に屠殺しコントロール群とした (図 3)。

(1) 第 4 腰椎を用いて椎体圧縮負荷試験を行った。装置はマルトー社製 MZ-500D を用い、骨が破壊されるまで 2mm/min の速度で荷重を負荷し、破壊された荷重を骨強度 (N) とした (図 4)。

(2) 第 5 腰椎に対して μ CT を用いて椎体海綿骨の構造解析 (骨梁幅、骨梁間隔、骨梁連結性、structure model index) と 3D の構築および骨密度測定を行った (図 5)。

(3) 摘出した椎体は病理組織学検査を施行し、照射前後の時系列変化を評価した (図 6)。



図 2 ラット椎体に対する放射線照射範囲



図 3 照射群と非照射群の概要



図 4 椎体圧縮負荷試験

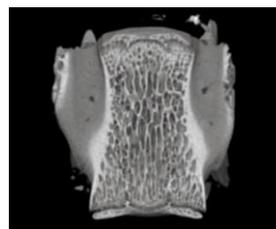


図 5 μ CT による 3D の構築

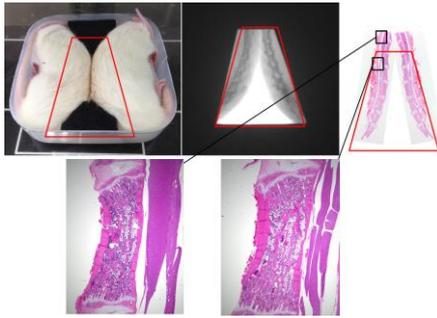


図 6 病理組織学的検査

4. 研究成果

(1) 骨強度は照射後群でいずれも非照射群に対し有意に低下していた ($P < 0.05$)。さらに、4週群、6週群、8週群、12週群、24週群の骨強度 $275 \pm 50N$, $262 \pm 29N$, $274 \pm 28N$, $251 \pm 22N$, $236 \pm 30N$ は、2週群の骨強度 $311 \pm 57N$ に対し有意に低下していた ($P < 0.05$) (図 7)。



図 7 椎体圧縮負荷試験の結果

(2) μ CTによる海綿骨構造解析では、照射群に比べ非照射群では骨梁間隔増大と骨梁連結性低下を認め、照射後の時間経過とともに立体構造が粗になっていった (図 8)。 μ CTによる3Dの構築でも骨梁の菲薄化、途絶、空洞化を認めた (図 9) 骨密度 (BMD) は、2週群、4週群ではほとんど変化を認めず、6週群、8週群では低下傾向を認めたが有意差は認めなかった (図 10)。



図 8 μ CTによる海綿骨構造解析

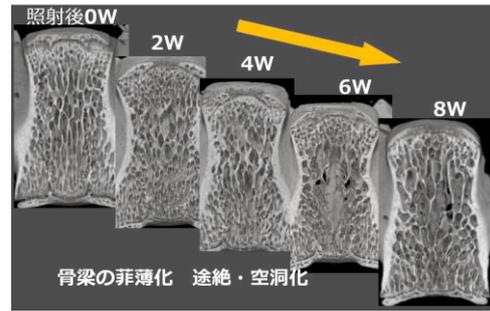


図 9 μ CTによる3D

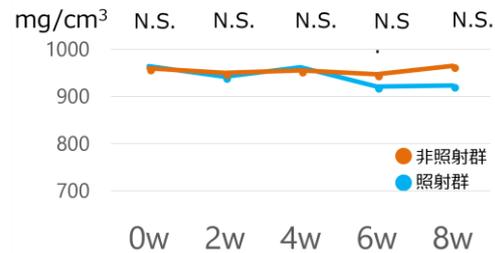


図 10 骨密度

(3) 病理組織学検査では、照射前と比べて照射直後に骨細胞数の減少と出血に伴う炎症細胞の増加を認めた。照射7日後には、骨細胞の回復を認めたが、炎症細胞と出血痕は残存していた (図 11)。

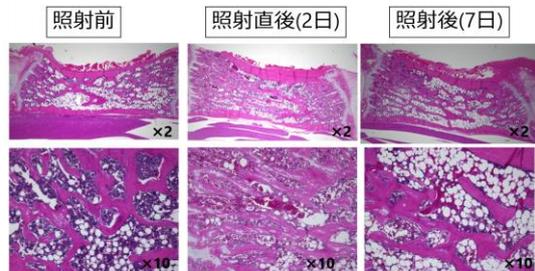


図 11 病理組織像

本研究により放射線照射がラット椎体骨に骨の脆弱性を齎すことが示された。骨脆弱性は、2週という照射後早期から認め、24週になっても改善することがなかった。骨強度は骨密度と骨質から規定されるが、8週までの経過では骨密度の低下は大きいものではなく、海綿骨の微細構造の変化が大きく変化していた。骨質を規定する構造特性と材質特性のうち今回の研究ではその材質特性は評価できなかったが、さらに研究を続けて材質特性の評価も行う予定である。構造特性の変化が骨脆弱性の原因となっており、骨質の変化こそが脆弱性の原因となっている可能性が示唆された。

病理組織学検査からは、放射線照射によっ

で一時的に骨細胞が消失するが、早期に骨細胞が回復することが示された。骨細胞が回復しても骨強度が低下する理由として、放射線照射による微小血管障害が考えられる。この仮説を証明するため、血管内皮細胞の免疫染色を行っているが、まだ結果がでていない段階である。また、12週、24週群の骨代謝の評価も終わっておらず、長期的に骨代謝がどう変化していくか評価するのも今後の課題である。

本研究は、放射線照射後の骨折に関する予防や対策に関するコンセンサスをつくる上で重要な指針となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

① 第 90 回日本整形外科学会学術集会 (仙台) 2017 年 5 月 18 日 - 21 日

「放射線照射骨の骨脆弱性」

五十嵐峻、村上英樹、出村諭、加藤仁志、吉岡克人、米澤則隆、高橋直樹、土屋弘行

② 第 46 回日本整形外科学会基礎学術集会 (札幌) 2017 年 4 月 13 日 - 15 日

「放射線照射による椎体骨脆弱性 骨密度と骨質の観点から」

五十嵐峻、村上英樹、出村諭、加藤仁志、吉岡克人、米澤則隆、高橋直樹、土屋弘行

③ 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (福岡) 2016 年 10 月 13 日、14 日

「放射線照射による椎体の力学的強度の検証 骨密度と骨質の観点から」

五十嵐峻、村上英樹、出村諭、加藤仁志、吉岡克人、米澤則隆、高橋直樹、土屋弘行

④ 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (幕張) 2016 年 4 月 14 日 - 16 日

「放射線照射したラット腰椎椎体における力学的強度の検証」

五十嵐峻、村上英樹、出村諭、加藤仁志、吉岡克人、横川文彬、藤井衛之、米澤則隆、高橋直樹、土屋弘行

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 仁志 (KATO, Satoshi)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：30584841

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

土屋弘行 (TSUCHIYA, Hiroyuki)

村上英樹 (MURAKAMI, Hideki)

五十嵐峻 (IGARASHI, Takashi)