

QUS 使用の実際

日本骨粗鬆症学会
骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会

●
序 文

福永仁夫 串田一博

QUS の原理 21

川崎医科大学放射線医学（核医学） 曾根照喜

QUS 装置 24

浜松医科大学整形外科 山崎 薫

QUS の測定法 27

川崎医科大学附属病院核医学診療部 友光達志

QUS の基準値 31

鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部 萩野 浩

臨床応用—臨床的意義— 36

長崎大学医学部・歯学部附属病院放射線部 伊東昌子

臨床応用—スクリーニング— 39

和歌山県立医科大学医学部公衆衛生学教室 吉村典子

臨床応用—骨折のリスク評価— 43

放射線影響研究所臨床研究部 藤原佐枝子

臨床応用—小児における QUS— 45

兵庫医科大学篠山病院整形外科 楊 鴻生

臨床応用—治療モニタリング— 48

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 富吉泰夫他

序 文

委員長 福永仁夫

副委員長 串田一博

周知のごとく、定量的超音波法(QUS)装置は、各種骨量測定装置のうち、末梢骨二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)装置に次いで普及している。QUSは、被曝がなく、簡便であるので、骨粗鬆症の検診に用いられている。また、QUSで得られる指標については、超音波速度(SOS)は骨の密度を、広帯域超音波減衰係数(BUA)は骨梁の分布状態を表すといわれる。このように、QUSはDXAとは別のユニークな特徴を有している。

QUSによる骨粗鬆症予防のための精検基準はすでに報告されているが、QUSの使用から応用までについての解説書は少ない。そこで日本骨粗鬆症学会は、骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会を設置し、その活動の一つとして「QUS使用の実際」を作成した。

「QUS使用の実際」では、QUSは骨折リスクの予知に有用であることが示されている。検診などでQUSを使用する際の一助として利用されることを期待している。

1 QUSの原理

川崎医科大学放射線医学 (核医学)

曾根照喜

はじめに

超音波骨量測定 of 臨床応用は、1984年にLangtonらが大腿骨頸部骨折の有無により踵骨の超音波指標が異なることを報告したことに始まる¹⁾。また、QUS (quantitative ultrasound) の用語は、1992年にGenantらによって提案され使用されるようになった²⁾。

QUSでは骨内を伝搬する超音波の減衰や速度を計測し、これらの計測値によって骨量が推定される。測定装置は透過型と反射型 (またはsemi-reflection型) とに大別されるが、普及装置の多くは透過型で踵骨が測定対象とされる。踵骨QUS装置では、送波用と受波用の超音波振動子 (トランスデューサ) が踵部を挟んで位置し、振動子間を透過する超音波の減衰や伝搬速度が計測される (図1)。踵部に超音波用ゼリーなどを塗布し、振動子と密着させて測定する方法 (乾式) と、測定部位を水槽に浸した状態で測定する方法 (湿式) がある。

本稿では踵骨QUSを中心に、QUSの原理を概説する。

I. 超音波伝搬速度 (speed of sound: SOS)

伝搬速度 V は伝搬距離 x [m] と伝搬時間 t [s] から

$$V = \frac{x}{t} \text{ [m/s]} \quad \textcircled{1}$$

によって求める。超音波は弾性波動であり、媒質 (骨) の弾性的な性質に支配されて伝搬する。伝搬方向の媒質の径が超音波の波長に比べて十分小さく均質な媒質では、ヤング率 E は

$$E = \rho V^2 \text{ [N/m}^2\text{]} \quad \textcircled{2}$$

として与えられる (ρ : 密度 [kg/m³])。

一方、種々の *in vitro* 実験から、 E と ρ の間には以下の関係が知られている (k, k_1, k_2, k_3, α は定数。一般に $\alpha = 2 \sim 3$)³⁾。

$$E \cong k \rho^\alpha \quad \textcircled{3}$$

式②、③より

$$E \cong k_1 V^{2\alpha/(\alpha-1)} \quad \textcircled{4}$$

$$\rho \cong k_2 V^{2/(\alpha-1)} \quad \textcircled{5}$$

また、経験的に骨の圧縮強度と弾性率は比例することから、最大圧縮強度 S_u は

$$S_u = k_3 V^{2\alpha/(\alpha-1)} \quad \textcircled{6}$$

と近似できる。

踵骨SOSの計測方法には、軟部組織を含めた踵部の透過速度 (V_{heal})、踵骨の透過速度 (V_{bone})、TOF (time of flight) 速度 (V_{tof}) の3種類の速度を求める方法がある。TOF法は主に湿式法で用いられ、固定された振動子間の超音波伝搬時間を、水だけの状態と踵部を浸した状態とで計測し、両者の差 (Δt) から以下のように計算される⁴⁾。

$$V_{\text{tof}} = \frac{V_w x}{x - (\Delta t V_w)} \quad \textcircled{7}$$

(x : 踵の幅, V_w : 水中での SOS)

骨幅 (あるいは軟部組織厚) を超音波反射法を用いて測定し、 V_{bone} を得ることも可能であるが、軟部組織厚測定 of 誤差が加わるため、SOS of 測定誤差が増大する可能性が指摘されている。

II. 超音波の減衰 (attenuation of ultrasound)

超音波は散乱と吸収により減衰し、減衰量は

周波数に依存する。多くの物質では高周波数域ほど減衰が大きくなり、一定の周波数域において両者は線形関係にある。

踵骨測定において、超音波減衰量の周波数依存性をみるためには、たとえば、超音波の周波数 f を 0.1 から 1 の範囲で変化させながら受信波の振幅を測定する。水のみでの振幅 $A_w(f)$ と踵骨部を入れた状態での測定値 $A_b(f)$ の比によって骨内での超音波減衰量が得られる。超音波の減衰は透過厚 x に比例するため超音波減衰係数 $\mu(f)$ は

$$\mu(f) = \frac{8.686}{x} \ln \left(\frac{A_w(f)}{A_b(f)} \right) + \ln(T_{tb}T_{bt})$$

[dB/cm] ⑧

で求められる (T_{tb} と T_{bt} は軟部組織と骨との間の振幅透過系数)⁵⁾。周波数を x 軸、強度を y 軸

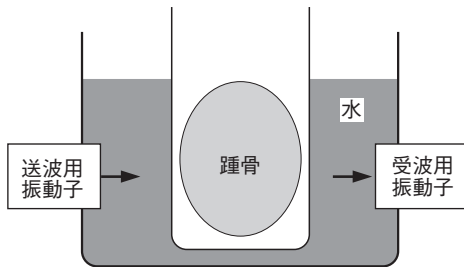


図1 踵骨 QUS (湿式) の概要

乾式では超音波用ゼリーを介して超音波振動子と踵部が密着する。

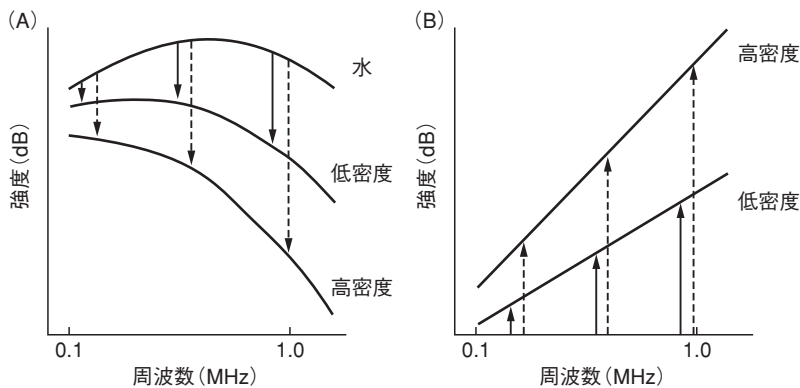


図2 超音波減衰係数 (BUA) の測定原理

骨透過後の超音波強度スペクトル (A) を水のみの場合と比較し、両者の差 (減衰) を周波数を x 軸としてプロットする (B)。回帰直線の傾きが BUA に相当する。

として式⑧をプロットした時の傾きが QUS で用いられる超音波減衰係数 (broadband ultrasound attenuation : BUA) に相当する (図2)。実際には、広帯域のパルス波を用いて透過波のスペクトル解析を行うことにより BUA を計算している。

AOS-100 では、BUA に相当する指標として、透過指標 (transmission index : TI) が測定される。TI は超音波の受信透過波形の半値幅で決定される値で、定性的には、骨量の高いほうが高周波成分の減衰が相対的に多くなり、半値幅が広がる。

III. その他の主な超音波骨量指標

A-1000 では SOS と BUA を組み合わせた stiffness が算出される。これは、若年成人が 100%、骨粗鬆症患者が 60% 程度の値になるように SOS と BUA を変換し、両者を平均した値で、物理指標としての stiffness とは異なる。計算は以下のように行われる⁴⁾。

$$\%YN_{BUA} = \frac{(BUA - 50)}{75} \times 100$$

$$\%YN_{SOS} = \frac{(SOS - 1380)}{180} \times 100$$

$$stiffness = \frac{\%YN_{BUA} + \%YN_{SOS}}{2}$$

$$= 0.667 \times BUA + 0.278 \times SOS - 417$$

stiffness には物理指標としての意味は特にな
いが、測定精度の向上や温度変化などによる誤
差の軽減に寄与する。

AOS-100 では SOS と TI を組み合わせた音響
的骨評価値 (osteosono-assessment index : OSI)
が算出される。

$$OSI = TI \times SOS^2$$

TI を密度と仮定すると、式②により OSI はヤ
ング率に相当する値と考えられる。

おわりに

本稿で紹介した超音波の伝搬速度や減衰量の

測定原理は、正確には均質な媒質において成立
する。一方、QUS の測定対象の海綿骨は、多孔
性網目構造の骨梁と内部を満たす骨髄よりなる
混合媒質である。このような不均質な媒質の内
部を伝搬する音波は均質媒質とは異なった特性
を示すのが普通である。たとえば、海綿骨に入
射した超音波は、詳しく観察すると速度の異な
る2種類の縦波(高速波と低速波)に分かれて伝
搬する⁶⁾。今後さらに骨内での超音波伝搬特性
が解明されることにより、より正確なQUSが可
能になるものと期待される。

2 QUS 装置

浜松医科大学整形外科

山崎 薫

I. 種々の QUS 装置

quantitative ultrasound (QUS) が健康保険制度のもとで骨粗鬆症の診療に利用できるようになったのはごく最近であり、臨床治験やリサーチのために利用されていた時期を含めてもその歴史はたかだか 10 数年という骨評価法である。しかし、超音波で骨を評価する方法は、X 線撮影が困難なサブラッドの骨の状態を管理・評価する目的で古くから利用されており、また工業界では製品の品質管理や装置の機械的劣化、固定のゆるみなどを探索することに用いられるなど、物質の強度を探索する方法としての歴史は意外に長い。

QUS がわが国の臨床の場に登場したのは 1990 年代に入ってからである。米国より DXA (dual energy X-ray absorptiometry) が紹介され、骨量測定法に関する関心が非常に高まり始めた時期でもあり、それとともに QUS も骨量 (bone volume) のみでなく骨質 (bone quality) も評価できる可能性があるとして期待され、開発・実用化が進められた。わが国では国産のものと米国製の装置が数多く普及しているが、QUS の研究は概して欧州のほうが盛んで、欧州の研究者によって実用化された機種もかなり多い。

QUS 装置の中では膝蓋骨を測定する Signet (Osteo-Technology 社) がその先駆的役割を果たした装置である。その後、踵骨を測定する Achilles A-1000 (Lunar 社)、SAHARA (Hologic 社)、UBA 575・UBA 575 plus (Walker Sonix 社)、CUBA clinical (McCue 社)、UXA-300・AOS (Aloka 社)、Benus (石川製作所)、CM100 (古野電気)、DM-US100 (松下電器産業) や、長管骨を測定する Soundscan 2000 (Myriad 社)、Sonic 1200 (DBM 社) などがそれぞれ国の内外で実用

化された。このほかに DTU-One (Osteometer 社)、UBIS-5000 (DMS 社) のように超音波像を描写する imaging 機能を備えた装置や、プローベを任意の骨にあてることによってさまざまな骨の超音波伝搬速度ができるユニークな装置 Omnisense (Sunlight 社) もある。わが国でも最近 imaging 機能を備えた前腕骨用の QUS 装置が開発され、現在臨床治験が行われており、実用化される日も近い。

国際的にはこれ以外にも QUS 装置として開発されたものは数多く存在するが、途中で開発が中止されたり、いろいろな事情でわが国への導入が断念されたものも多い。現在わが国で使用が認可され広く普及した QUS 装置は、A-1000、AOS、Benus、CM100、DM-US100、CUBA clinical である。

II. QUS の基本原理

QUS 装置は透過型のものと同反射型のものに大別できる。わが国で広く使われている QUS は踵骨を対象に測定する透過型の QUS 装置で、water バスを利用する wet タイプのものと、water bag などを利用する dry タイプのものがある。一方、反射型の QUS は、プローベを下腿の表面にあて下腿骨の骨皮質を長軸方向に伝播する速度を測定する。

これらの QUS 装置の基本的な測定原理は、トランスデューサーから発せられた超音波信号が対象骨を透過した後もう一方のトランスデューサーにて捉えられ、その信号がデジタル化された後コントロールボックスに貯えられ、コンピュータに送られてデータが出力されるものであり、おおよそ各機種共通である。

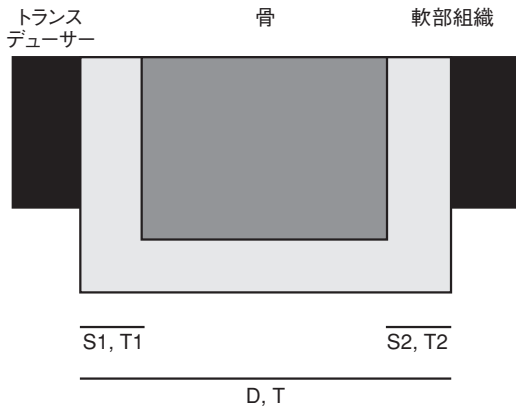


図1 SOSの算出の概要

超音波伝搬速度=トランスデューサ間距離/透過時間 = D/T

骨実質部の超音波伝搬速度=骨幅/骨実質部透過時間 = (トランスデューサ間距離-軟部組織厚)/(透過時間-軟部組織透過時間)

= $D - (S1 + S2) / T - (T1 + T2)$

D=トランスデューサ間距離, T=透過時間, S1+S2=軟部組織厚, T1+T2=軟部組織透過時間

1) 超音波伝搬速度:SOS (speed of sound)

(図1)

SOSは単位時間当たりの超音波伝搬距離 (m/sec)である。超音波伝搬時間は、送信されたパルスから受信波の最初の部分までの透過時間を計測することによって求める方法が一般的であるが、骨を透過した場合と骨のない場合での受信波の到達時間のずれから伝搬速度を求める方法を採用している装置もある。

この超音波伝搬速度がQUS装置で算出される意義は、超音波伝搬速度がYoung率と物質の密度によって規定されることにある。すなわち

$SOS = (Young \text{ 率 } [N/m^2] / density [Kg/m^3])^{1/2}$
の関係にあり、一般に骨密度の増加にともなってYoung率は増加し、音波は弾性の低い硬い骨ではより速い伝搬速度を示す。このことからより骨量の多い骨ではより高い超音波伝搬速度を得ることになる。

また物質のYoung率は、

Young率 $(N/m^2) = K \times density (Kg/m^3)^2$
(Kは物質固有の定数)

の関係にあり、この式を上式に代入することにより、

$$SOS = (K \times density)^{1/2}$$

と表現され、超音波の伝搬速度は物質の密度と弾性力の両者を加味した指標と表現される。さらに透過エコーのみでなく反射エコーも併用することにより、対象骨の骨および軟部組織厚の情報を得て、骨実質部の超音波伝搬速度 VOS (velocity of sound) を算出できる。

プローベを対象骨に直接当てる dry system を採用する機種と、waterバスあるいはwater bagを使用するwater systemの装置があるが、water systemを用いている場合にはその水温が測定値に影響を与える。音波の伝搬速度は1気圧の水中では水温に依存しその関係は、

$$SOS = 1403 + 5t - 0.06t^2 + 0.0003t^3$$

(tは水温:°C)

で表される。したがってこのシステムを用いる装置ではwaterバス内の水温が一定かつ体温に近似するよう、加温・水温検出・熱絶縁機能がついている。

2) 超音波減衰係数:BUA (broadband ultrasound attenuation) (図2)

超音波はある密度をもった物質を透過する際には、吸収されることによりその振幅が減少するが、この音波の減衰の程度は透過する音波の周波数によってそれぞれ異なった減衰率を示すとされている。踵骨を対象としたQUS装置は、通常0.1~2MHz程度の広帯域の周波数成分をもっている超音波(その成分の大きさは各機種により異なり、またその中心となる成分の周波数も異なる)を透過させることにより、そのそれぞれの周波数における透過後の振幅をFourier transformアルゴリズムにより計測し、広帯域の透過スペクトラムを得る。さらに水同等物質を透過させた際と同様の透過スペクトラムを求め、踵骨の透過スペクトラムをsubtractionする。これによって水同等物質に対する踵骨の透過スペクトラムが求められ、そのスロープの傾き(dB/MHz)は、透過した踵骨の骨硬度を反映し、より骨密度の高い踵骨では傾き、すなわちBUA (dB/MHz)が大きい値を示すことになる。

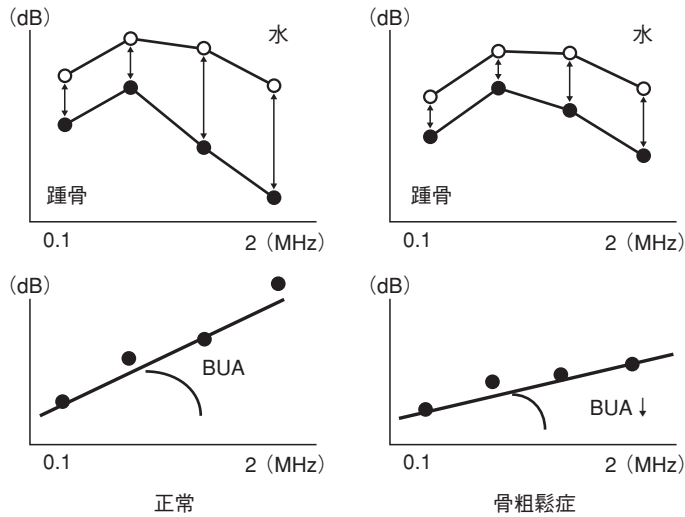


図2 BUAの算出

およそ0.1から2MHzの広帯域の周波数をもった超音波が踵骨を透過する。これが健全な骨であった場合には特に周波数の大きい領域の超音波の減衰が大きい。あらかじめ測定された水単独の場合の測定値との差をプロットしてその回帰直線を求め、その傾きがBUAとして算出される。骨粗鬆症の場合には水との差が小さく BUA は低くなる。

III. QUS の精度管理

QUSは、可搬性に優れ、簡便で、経済的効率も高く、骨量検診などのマス・スクリーニングに最適な測定法である。解析は自動化され、用手操作部分は限られているため、その扱いはDXA装置ほど煩雑ではない。したがって、高い測定精度を得るために注意すべき点は限られており、QUS装置の原理をよく理解したうえで正しい運用に心がければ精度の高い測定をすることは難しくない。その要点を以下にまとめる。

①専用の付属ファントムを使用し quality assurance (QA) を測定日ごとに実施し、取得する基本データを日々更新する。

②QUSのデータは温度に依存するため適正な環境下 (15～27°Cの床面温度) で使用する。

③トランスデューサ間の超音波パルスと対象骨が直交するように正しい測定肢位をとらせることが最も重要である。また、皮膚表面、トランスデューサ表面での気泡(マイクロバブル)形成を防止するために皮膚表面の脱脂を必ず実施する。

④踵骨用の QUS では足のサイズが小さい小児、学童では踵骨後方に骨端核が存在するため、適正な測定は難しい。小児用のスペーサを使用して対応する。扁平足、凹足、内反足、外反足などの足部変形がある場合にはスペーサを用いても正確な測定は難しい。

3 QUSの測定法

川崎医科大学附属病院核医学診療部

友光達志

I. はじめに

QUS装置は、ウェット型とドライ型に大別される。ウェット型では測定部位である踵骨を水槽内に入れて測定するのに対し、ドライ型では踵骨にゼリーを塗布し、直接接触振動子で挟んで測定を行う。初期にはウェット型が主流であったが、最近ではほとんどの機種がドライ型である。

ここでは、わが国における設置台数の多いA-1000系とAOS-100系について、測定法を概説する。

II. 測定^{7,8)}

1 装置のQA

A-1000系：装置に付属しているQA用ファントムまたはQAテスト用シリンダを用いて装置のQAを行う。つまり、A-1000とA-1000 PlusではQA用ファントムを測定位置に設置して、A-1000 EXPRESSとA-1000 InSightではQAテスト用シリンダを介して両側の振動子メンブレンを密着させて測定する。

QAのための測定頻度は、A-1000では24時間に1度、A-1000 Plus, A-1000 EXPRESSおよびA-1000 InSightでは1週間に1度とされている。

AOS-100系：両側の振動子メンブレンを密着させて測定し、装置のQAを行う。QAのための測定頻度は1ヵ月に1度とされている。

2 測定法

1) 患者情報の入力

・患者情報として、患者ID、名前、性別、年齢(生年月日)、身長、体重の各情報を入力する。

・2回目以降の検査では、コンピュータに記憶されている前回の患者情報を検索し、それを使

用する。ただし、身長と体重については再測定し、前回値から変動していれば新しい測定値を入力する。

2) 足置き台の選択

A-1000系：成人女性では足置き台に底敷を1枚は追加して使用する。

AOS-100系：18～22cm用、22～25cm用および25cm以上用の3種類から被検者の足のサイズに応じて選択して使用する。

3) 被検者の準備

・ソックスやストッキングを脱がせる。

・皮膚表面の汚れや気泡を取り除くため、検側踵部の内側と外側をアルコール綿できれいに拭う。

・検側踵部の内側と外側に超音波用ゼリーを塗布する。

・A-1000系では、超音波用ゼリーのほかに、70%イソプロピルアルコールや70%エタノールアルコールも可としている。

4) 被検者の位置づけ

A-1000系：

・足置き台に取りつけられているトウベグを、検側(右踵骨)の第1趾と第2趾の間に挿入して正しく位置づける(図1a)。

・踵部のアキレス腱側を足置き台に密着させる。

・ウェット型のA-1000およびA-1000 Plusでは、水槽内に温水が満たされた時点で測定を開始する。

・ドライ型のA-1000 EXPRESSおよびA-1000 InSightでは、振動子メンブレン内に測定液が充填することによって膨張し、踵部が密着固定される。

AOS-100系：

・検側(右踵骨)の第2趾を足置き台のセー

ターラインに合わせる (図 1b)。

・踵部のアキレス腱側を足置き台に密着させる。

・振動子メンブレンのハンドルを回転させて踵部に密着させる。振動子メンブレンは規定の強さ以上になるとハンドルが空回りするので、空回りするまで密着させる。

5) データ収集

データ収集を開始すると、図2aに示すような波形がディスプレイ上に表示される。図2bのような異常な波形が表示された場合や測定値が明らかに異常な値を示した場合は、以下の項目をチェックして再測定を実施する。

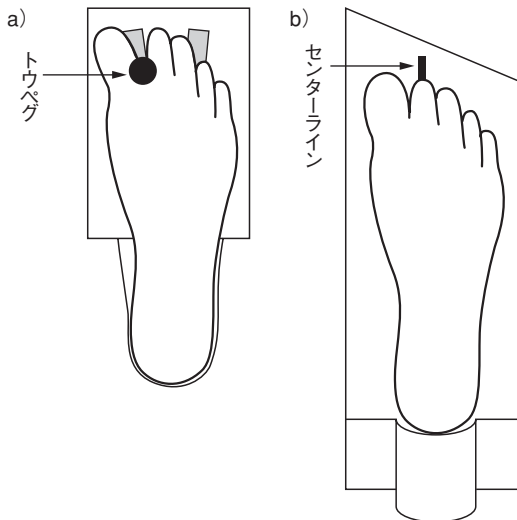


図1 QUS装置における足部の設定位置

a) A-1000系, b) AOS-100系

- ・皮膚表面の汚れや気泡の除去の状態。
- ・ゼリーなどの塗布の状態。
- ・足の設定位置。
- ・A-1000系では測定液温度。

6) 測定後の処置

・振動子メンブレンに付着した超音波用ゼリーなどを拭い去る。

・振動子メンブレンや足置き台など被検者の踵部や足底部が接触した部位は、アルコール綿などで低レベルの消毒を行う。

7) 測定値の取り扱い

測定値の取り扱いは、A-1000系ではstiffness, AOS-100系ではOSI (osteosono-assessment index) の若年成人平均値 (young adult mean: YAM) を基準として行われる。%YAM以外の判定指標としては、T-score, %age-matchedおよびZ-scoreがある。それぞれの算出は以下のように行う。

$$\%YAM = (\text{被検者の測定値} / \text{YAM 値}) \times 100$$

$$T\text{-score} = (\text{被検者の測定値} - \text{YAM 値}) / \text{YAM 値の標準偏差}$$

$$\%age\text{-matched} = (\text{被検者の測定値} / \text{被検者と同年代の健常者の平均値}) \times 100$$

$$Z\text{-score} = (\text{被検者の測定値} - \text{被検者と同年代の健常者の平均値}) / \text{被検者と同年代の健常者の標準偏差}$$

経時的に測定したデータを取り扱う場合には、測定値が前回測定値に対して有意な変動を認めるか否かを判定する必要がある。有意な変動の判定基準には測定精度から算出される最小有意変動 (least significant change: LSC)⁹⁾を用いる。

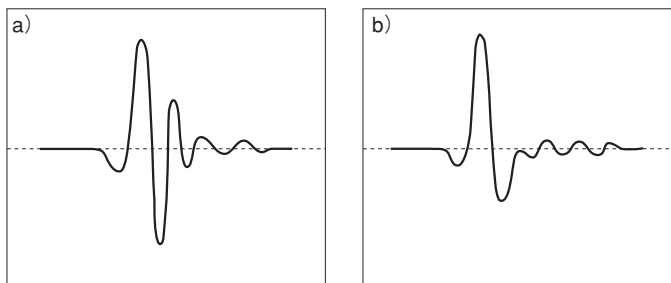


図2 AOS-100における踵骨透過波形

a) 正常波形, b) 異常波形

$$\text{LSC (95\%信頼)} = \text{CV} \times 1.96 \times \sqrt{2}$$

ここで、CVは変動係数 (coefficient of variation) であり、それぞれの施設で求めた測定精度を用いる。なお、90%信頼の場合には1.96の代わりに1.64を用いる。

8) 装置のメンテナンスなど

A-1000系:

- ・2ヵ月ごともしくは約200検査ごとに振動メンプレンを交換する。

- ・装置内部の測定水は内部を衛生的に保つために、6ヵ月に1度は洗浄および測定水の交換を行う。

AOS-100系:

- ・特になし。

III. 測定時の注意事項

測定時には多くの注意事項が存するが、以下に①足置き台の選択、②測定側の選択、③測定温度の影響の3項目について概説する。

①足置き台の選択

測定部位は、踵骨外縁や距骨などを含まない踵骨中央部とされている。しかし、被検者によって足の大きさが異なることや、接触振動子が数cm直径のサイズを有していることなどから、測定位置に踵骨中央部を正しく位置づけるためには足置き台の選択が重要となる。

図3に、20歳代男女26例(平均年齢:20.9歳、足の平均サイズ:24.5cm)を対象として、A-1000における底敷1枚(約2.5mm)を追加した時の測定値への影響を検討した結果を示す。底敷を追加することによってSOSが平均で16.3m/secの低下が認められた。このことは、比較的足のサイズの小さい日本人では底敷を1枚追加して測定の方が望ましいことを示している。また、1枚の底敷で約1%の誤差を示したことから、位置づけに細心の注意を払う必要があることを示している。

小児を対象とした測定では、専用の足置き台が必要なことや、踵骨と接触振動子のサイズの関係から透過波以外の骨表面を伝搬した成分(接触振動子→踵骨のアキレス腱側の骨表面→検

出器)が多くなっていく。したがって、現状では就学前の小児は測定対象外とするのが望ましい。ただし、最近では2Dマトリックスアレーを検出器側に装備し、リアルタイム踵骨イメージング機能をもった装置(A-1000 InSight)が開発されており、小児領域での応用が期待されている。

②測定側の選択

測定側は、A-1000系およびAOS-100系ともに右踵骨としている。図4に20歳代男性77例(平均年齢20.5歳)、女性89例(平均年齢20.2歳)を対象として、AOS-100における測定値の左右差を検討した結果を示す。男女ともに、得られたSOS値に左右差は認められなかった。このことは、右足になんらかの障害を有する症例において、左足を測定しても十分に評価が可能なことを示している。

③測定温度の影響

超音波伝搬速度は、媒質や温度に依存することが知られている。同一対象の測定を考えると、媒質の変化はないので、測定時の温度だけが問題となる。水での伝搬速度は、35°Cでは1520m/sec、37°Cでは1530m/secと、2°Cで10m/secの差がある。これにより、測定時の温度管理の重要性が推測される。しかし、皮膚などの表層部は環境の温度に依存するのに対し、深部は被検者の体温に依存する。したがって、環境の温度が測定値に及ぼす影響は比較的小さいので、必要以上の温度管理は不要である。山崎¹⁰⁾は、A-

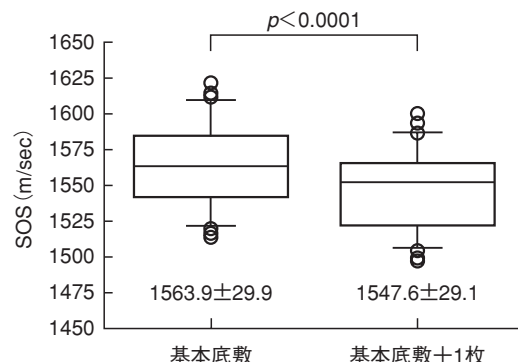


図3 A-1000の足置き台における底敷のSOS値に対する影響

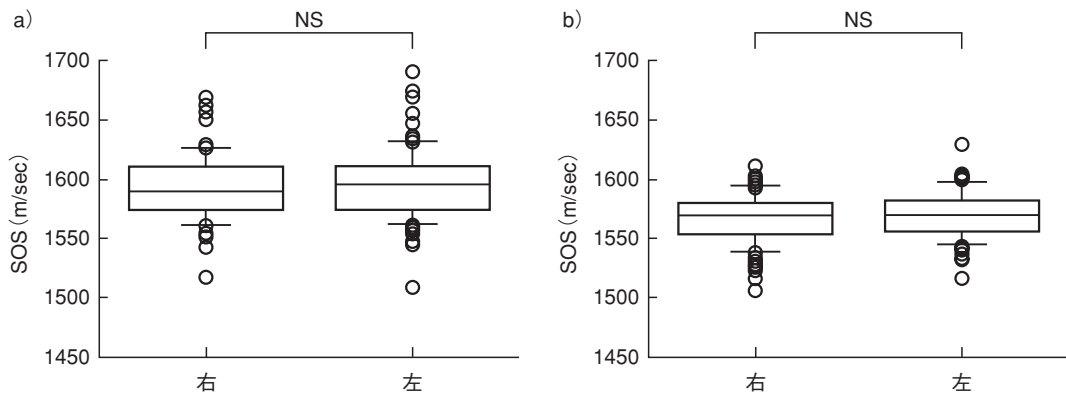


図4 AOS-100における左右踵骨SOS値の比較
 a) 男性 (n = 77), b) 女性 (n = 89)

1000の適正環境として床面温度15～27°Cが望ましいと報告している。また、AOS-100系では振動子ユニット内に温度センサーを内蔵しているため、環境の影響を受けにくいシステムと

なっている。ただし、A-1000系およびAOS-100系ともに、極端に冷たい温度の屋外や車中での保管は、装置自体の温度が測定値に影響を与える可能性があるため注意を要する。

QUSの基準値

鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部

萩野 浩

基準値

表1～5に超音波骨密度測定装置の基準値を示す。これらは各測定機メーカーが基準値とし

て採用しているものである。

1) A-1000 (GE 横河メディカルシステム)
stiffness, 超音波減衰係数 (broadband ultra-sound attention: BUA), 超音波伝搬速度 (speed

表1 A-1000の基準値

	年齢	n	stiffness		BUA (dB/MHz)		SOS (m/sec)	
			平均	SD	平均	SD	平均	SD
女性	20～24	1860	93.1	13.2	113.1	10.1	1563.8	29.3
	25～29	2260	91.0	12.2	112.0	9.2	1558.7	27.7
	30～34	2090	89.5	12.1	111.4	9.7	1555.1	27.1
	35～39	2553	88.4	11.9	110.8	9.5	1552.2	27.2
	40～44	2056	86.6	11.8	109.8	10.1	1548.2	26.6
	45～49	2726	84.7	11.6	109.4	9.0	1542.3	26.5
	50～54	2899	79.8	11.4	106.4	8.7	1531.8	25.3
	55～59	2651	73.6	9.8	102.4	7.7	1519.1	21.9
	60～64	1987	69.9	9.3	99.8	7.5	1512.2	20.8
	65～69	1329	67.5	9.5	98.1	7.9	1507.5	20.5
	70～74	687	64.4	10.0	95.9	8.4	1501.9	21.2
	75～79	360	60.0	11.4	92.7	9.0	1493.5	23.9
	80～84	127	50.5	11.3	84.5	10.3	1478.8	21.0
	85～89	103	46.5	9.9	81.4	9.3	1472.2	19.1
90～94	51	47.0	6.0	81.0	6.5	1475.0	12.1	
95～99	9	38.0	3.3	71.8	3.2	1464.6	8.1	
男性	20～24	439	103.1	16.6	122.9	11.5	1576.3	36.5
	25～29	458	95.6	15.2	119.2	11.0	1558.0	33.2
	30～34	503	94.0	14.8	119.2	10.6	1552.5	32.8
	35～39	480	91.1	14.4	117.4	9.9	1546.0	32.6
	40～44	407	90.7	14.2	117.9	10.3	1543.7	30.1
	45～49	352	87.7	13.3	114.8	10.0	1540.2	29.7
	50～54	383	85.8	13.4	114.9	9.6	1533.4	29.1
	55～59	409	85.2	12.1	114.4	9.2	1532.0	26.6
	60～64	467	83.4	13.1	112.8	9.9	1529.3	27.3
	65～69	378	80.0	12.9	110.2	10.2	1523.6	27.1
	70～74	232	77.0	13.1	108.2	10.1	1517.5	29.0
	75～79	108	74.9	15.5	105.9	11.7	1515.3	32.4
	80～84	50	69.6	14.2	100.9	10.7	1508.4	32.8
	85～89	40	57.0	10.3	91.8	9.3	1484.9	19.3
90～94	11	60.8	6.7	94.4	6.5	1492.2	16.8	

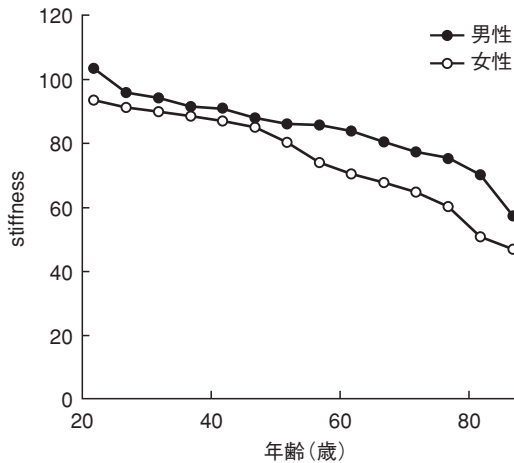


図1 A-1000の年齢別基準値

of sound : SOSが求められる(表1)。このうち、骨粗鬆症診断のためのスクリーニングにはstiffnessが用いられることが多い。stiffnessは女性では40歳代後半から低下がみられ、男性でも加齢にともなって徐々に低下する(図1)。

2) AOS100 (アロカ)

骨密度の評価には音響的骨評価値(osteoson assessment index : OSI)が用いられる(表2)。女性では40歳代に低下が著しく、男性では加齢にともなう低下は比較的緩徐である(図2)。

3) Benus (住友金属/タニタ/石川)

SOSおよび骨梁面積率が指標として求められる(表3)。図3にSOSの加齢にともなう変化を

表2 AOS100の基準値

年齢	女性			男性		
	標準値	+ 2SD	- 2SD	標準値	+ 2SD	- 2SD
20	2.7094	3.2373	2.1815	3.0586	3.6331	2.4842
21	2.6984	3.2263	2.1705	3.0449	3.6193	2.4704
22	2.6938	3.2217	2.1659	3.0356	3.6100	2.4612
23	2.6952	3.2231	2.1673	3.0318	3.6063	2.4574
24	2.6992	3.2271	2.1713	3.0261	3.6006	2.4517
25	2.7050	3.2329	2.1771	3.0157	3.5901	2.4413
26	2.7050	3.2329	2.1771	3.0090	3.5834	2.4345
27	2.7012	3.2291	2.1733	3.0068	3.5812	2.4324
28	2.6940	3.2219	2.1661	2.9988	3.5732	2.4243
29	2.6908	3.2187	2.1629	2.9862	3.5606	2.4118
30	2.6884	3.2163	2.1605	2.9731	3.5475	2.3987
31	2.6866	3.2145	2.1587	2.9527	3.5271	2.3783
32	2.6860	3.2139	2.1581	2.9292	3.5036	2.3548
33	2.6860	3.2139	2.1581	2.9074	3.4818	2.3330
34	2.6902	3.2181	2.1623	2.8939	3.4683	2.3194
35	2.6926	3.2205	2.1647	2.8838	3.4582	2.3093
36	2.6980	3.2259	2.1701	2.8777	3.4521	2.3033
37	2.6990	3.2269	2.1711	2.8747	3.4492	2.3003
38	2.7022	3.2301	2.1743	2.8694	3.4438	2.2950
39	2.7014	3.2293	2.1735	2.8641	3.4385	2.2896
40	2.7018	3.2297	2.1739	2.8553	3.4297	2.2809
41	2.6980	3.2259	2.1701	2.8476	3.4220	2.2732
42	2.6976	3.2255	2.1697	2.8370	3.4114	2.2626
43	2.6956	3.2235	2.1677	2.8258	3.4002	2.2514
44	2.6934	3.2213	2.1655	2.8180	3.3924	2.2436
45	2.6860	3.2139	2.1581	2.8148	3.3892	2.2404
46	2.6764	3.2043	2.1485	2.8157	3.3901	2.2412
47	2.6604	3.1883	2.1325	2.8158	3.3902	2.2414
48	2.6382	3.1661	2.1103	2.8164	3.3909	2.2420
49	2.6086	3.1365	2.0807	2.8123	3.3867	2.2379
50	2.5754	3.1033	2.0475	2.8028	3.3772	2.2284

表2 AOS100の基準値(つづき)

年齢	女性			男性		
	標準値	+ 2SD	- 2SD	標準値	+ 2SD	- 2SD
51	2.5412	3.0691	2.0133	2.7872	3.3616	2.2127
52	2.5074	3.0353	1.9795	2.7723	3.3467	2.1979
53	2.4764	3.0043	1.9485	2.7586	3.3330	2.1842
54	2.4478	2.9757	1.9199	2.7479	3.3223	2.1735
55	2.4254	2.9533	1.8975	2.7411	3.3156	2.1667
56	2.4054	2.9333	1.8775	2.7392	3.3136	2.1647
57	2.3872	2.9151	1.8593	2.7363	3.3107	2.1618
58	2.3698	2.8977	1.8419	2.7292	3.3037	2.1548
59	2.3546	2.8825	1.8267	2.7192	3.2936	2.1448
60	2.3400	2.8679	1.8121	2.7081	3.2826	2.1337
61	2.3266	2.8545	1.7987	2.6962	3.2707	2.1218
62	2.3144	2.8423	1.7865	2.6865	3.2609	2.1121
63	2.3030	2.8309	1.7751	2.6791	3.2536	2.1047
64	2.2932	2.8211	1.7653	2.6732	3.2476	2.0987
65	2.2832	2.8111	1.7553	2.6635	3.2379	2.0890
66	2.2758	2.8037	1.7479	2.6513	3.2257	2.0769
67	2.2638	2.7917	1.7359	2.6382	3.2126	2.0638
68	2.2512	2.7791	1.7233	2.6238	3.1982	2.0494
69	2.2368	2.7647	1.7089	2.6145	3.1890	2.0401
70	2.2262	2.7541	1.6983	2.6080	3.1825	2.0336
71	2.2160	2.7439	1.6881	2.6082	3.1826	2.0337
72	2.2082	2.7361	1.6803	2.6034	3.1779	2.0290
73	2.2024	2.7303	1.6745	2.5996	3.1740	2.0252
74	2.1928	2.7207	1.6649	2.5890	3.1634	2.0146
75	2.1754	2.7033	1.6475	2.5702	3.1446	1.9958
76	2.1498	2.6777	1.6219	2.5389	3.1133	1.9645
77	2.1260	2.6539	1.5981	2.5157	3.0901	1.9413
78	2.1058	2.6337	1.5779	2.4973	3.0717	1.9229
79	2.0970	2.6249	1.5691	2.4893	3.0638	1.9149
80	2.0888	2.6167	1.5609	2.4829	3.0573	1.9085

値は OSI ($\times 10^6$)

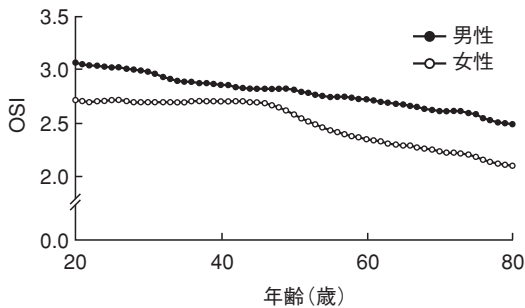


図2 AOS100の年齢別基準値

表3 Benusの基準値

年齢	女性					男性				
	n	SOS (m/sec)		骨梁面積率 (%)		n	SOS (m/sec)		骨梁面積率 (%)	
		平均	SD	平均	SD		平均	SD	平均	SD
20 ~ 44	10344	1895	115	32.7	4.3	3398	1899	106	32.8	4.0
40 ~ 44	2561	1892	111	32.5	4.2	525	1889	100	32.4	3.8
45 ~ 49	2841	1875	108	31.9	4.1	529	1829	89	30.1	3.4
50 ~ 54	3402	1829	97	30.1	3.8	539	1819	95	29.7	3.7
55 ~ 59	3025	1780	89	28.2	3.5	501	1797	83	28.9	3.3
60 ~ 64	1812	1744	73	26.8	2.9	406	1788	91	28.5	3.6
65 ~ 69	1322	1730	75	26.2	3.1	415	1783	91	28.3	3.6
70 ~ 74	678	1720	85	25.8	3.4	329	1764	103	27.5	4.0
75 ~ 79	279	1696	85	24.8	3.5	163	1755	97	27.2	3.9
80 ~	133	1623	82	21.7	3.4	114	1717	97	25.6	3.9

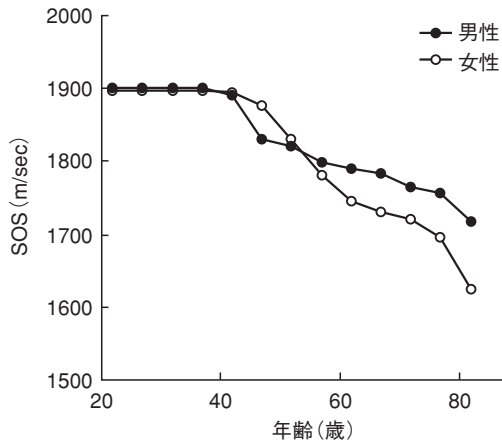


図3 Benusの年齢別基準値

表4 CM-100の基準値

年齢	女性			男性		
	n	SOS (m/sec)		n	SOS (m/sec)	
		平均	SD		平均	SD
20 ~ 24	180	1540	33	125	1539	35
25 ~ 29	191	1537	32	146	1534	35
30 ~ 34	190	1533	30	171	1530	32
35 ~ 39	195	1528	29	187	1525	30
40 ~ 44	267	1524	29	212	1520	26
45 ~ 49	467	1517	28	208	1515	28
50 ~ 54	656	1511	27	249	1510	28
55 ~ 59	548	1498	24	157	1505	27
60 ~ 64	533	1492	21	180	1500	27
65 ~ 69	401	1487	20	221	1496	27
70 ~ 74	276	1481	19	181	1491	24
75 ~ 79	135	1475	21	81	1486	26
80 ~ 84	63	1469	17	39	1481	22
85 ~ 89	38	1465	20	14	1476	23

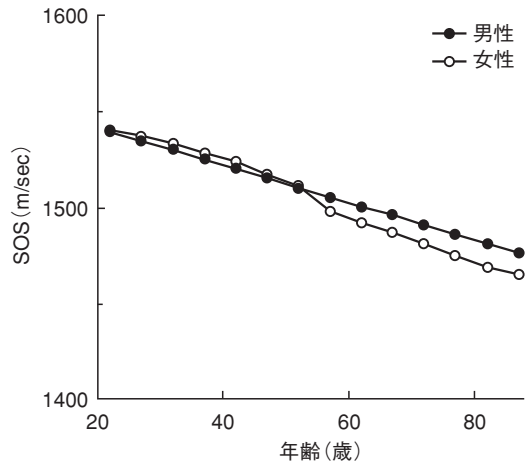


図4 CM-100の年齢別基準値

表5 DM-US100の基準値

	BAR (%)			
	女性		男性	
	平均値	範囲	平均値	範囲
20	34.4	31 ~ 38	33.7	30 ~ 37
22	34.3	31 ~ 38	33.7	30 ~ 37
24	34.1	30 ~ 38	33.7	30 ~ 37
26	34.0	30 ~ 38	33.7	30 ~ 37
28	33.8	30 ~ 38	33.7	30 ~ 37
30	33.7	30 ~ 37	33.7	30 ~ 37
32	33.5	30 ~ 37	33.4	30 ~ 37
34	33.4	30 ~ 37	33.1	30 ~ 36
36	33.2	30 ~ 37	32.8	29 ~ 36
38	33.1	29 ~ 37	32.5	29 ~ 36
40	32.9	29 ~ 37	32.2	29 ~ 36
42	32.8	29 ~ 36	31.9	29 ~ 35
44	32.6	29 ~ 36	31.6	28 ~ 35
46	32.2	29 ~ 36	31.3	28 ~ 35
48	31.6	28 ~ 35	31.0	28 ~ 34
50	31.1	27 ~ 35	30.7	27 ~ 34
52	30.5	27 ~ 34	30.4	27 ~ 34
54	29.9	26 ~ 34	30.1	27 ~ 34
56	29.3	26 ~ 33	29.8	26 ~ 33
58	28.7	25 ~ 32	29.5	26 ~ 33
60	28.1	24 ~ 32	29.2	26 ~ 33
62	27.5	24 ~ 31	28.9	26 ~ 32
64	26.9	23 ~ 31	28.6	25 ~ 32
66	26.3	23 ~ 30	28.3	25 ~ 32
68	25.7	22 ~ 29	28.0	25 ~ 31
70	25.1	21 ~ 29	27.7	24 ~ 31
72	24.5	21 ~ 28	27.4	24 ~ 31
74	23.9	20 ~ 28	27.1	24 ~ 31
76	23.3	20 ~ 27	26.8	23 ~ 30
78	22.7	19 ~ 26	26.5	23 ~ 30
80	22.1	18 ~ 26	26.2	23 ~ 30
82	21.5	18 ~ 25	25.9	23 ~ 29
84	20.9	17 ~ 25	25.6	22 ~ 29
86	20.3	17 ~ 24	25.3	22 ~ 29
88	19.7	16 ~ 23	25.0	22 ~ 28
90	19.1	15 ~ 23	24.8	21 ~ 28

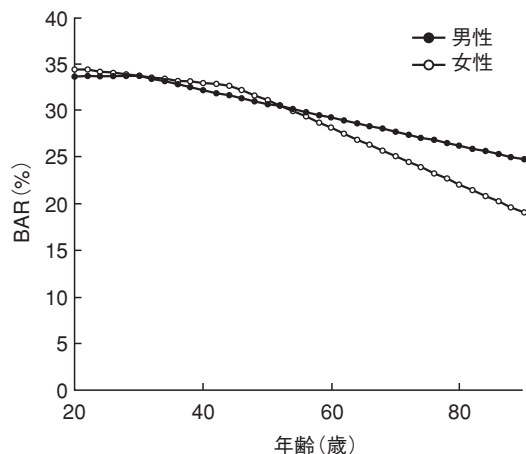


図5 DM-US100の年齢別基準値

示すが、男女ともに40歳代からの低下を認める。

4) CM-100 (エルク)

骨密度の評価にはSOSが用いられる(表4)。SOSは加齢とともに直線的に低下を認める(図4)。脊椎圧迫骨折例を診断するための感度・特異度曲線から求められたカットオフ値は1479m/sである。

5) DM-US100 (松下電器産業/日本光電)

骨密度の評価には骨梁面積率 (bone area ratio: BAR) が用いられる(表5)。BARは女性では40歳代後半から低下が大きくなるのに対し、男性では加齢にともなう低下は緩徐である(図5)。

臨床応用 — 臨床的意義 —

長崎大学医学部・歯学部附属病院放射線部

伊東昌子

はじめに

quantitative ultrasound (QUS) はX線被曝がないこと、運搬可能なこと、安価であるという点で、dual energy X-ray absorptiometry (DXA) より優れている。国内では健診をはじめ、診療においても踵骨 QUS が広く普及しているものの、その使用についての有用性と限界について十分に認知されているかは疑問がある。本章では、踵骨 QUS の臨床における意義について考える。

I. QUS は骨構造を反映しているか？

骨密度のみで骨強度の 70～75% が説明でき、その他の要素としての微細構造、骨形態、リモデリング、石灰化度などが関与していると考えられている¹¹⁾。骨微細構造は三次的な骨梁の分布であり、骨梁容積比、連結性、異方性などを意味する。QUS は理論的には構造特性や材料特性を反映していると考えられ、QUS が出現した当初には、骨密度以外に骨梁構造も反映した情報を与える測定法として、骨密度 (bone mineral density) BMD 以上に骨折リスク予測に有用であることが期待された。

骨構造と QUS パラメーターとの関係を検討した多くの基礎的研究により明らかにされたことは、以下である。

1) BUA は非直線的に骨の多孔性に依存している。QUS は一定の範囲内では BMD と良好に直線的に相関する^{12～16)}が、生理的範囲を超えると直線性は失われる^{17～19)}。これは QUS が BMD の代替となることの限界を意味している。

2) QUS は異方性を良好に反映する²⁰⁾。構造

異方性は力学的異方性をよく反映しているため、骨強度との相関も高いと考えられる。しかし、臨床で使用する踵骨 QUS の測定領域と超音波の伝搬方向が限られているため、臨床で得られたデータとの関連づけは困難である。

3) 骨形態計測パラメーターと相関し、SOS の 68%、BUA の 67%、stiffness の 72%、BMD の 74% が骨梁幅で説明できたが、QUS は骨梁構造以上に骨密度とより強く相関した²¹⁾。

4) 屍体骨を用いた力学試験の結果と、DXA (大腿骨、脊椎、橈骨)、pQCT (橈骨)、QCT (脊椎)、QUS (踵骨) の関係を調べた検討²²⁾において、骨強度に関して QUS は BMD に付加する情報は与えなかった。BUA や SOS は、臨床における骨強度予知において数% 向上させるにすぎないという報告²³⁾もある。

II. 骨密度予測の可能性について

100 例以上を検討した論文の結果をまとめると、SOS と BMD (脊椎・大腿骨近位部・踵骨・全身骨 DXA) との相関係数は 0.35～0.72^{24～27)}、BUA と脊椎 DXA^{24,25,27～32)}、大腿骨近位部 DXA^{24,29,30～32)} の相関係数は 0.32～0.55 であった。一般的に、末梢骨と躯幹骨の BMD の相関性は低い³³⁾ことは知られているが、踵骨が測定対象であることそのものにも限界がある。

当然、同部位である踵骨 DXA との相関は、躯幹骨 DXA との相関よりも高い^{30,34)}。しかし、DXA では踵骨の広範囲のデータであるのに対して、QUS では踵骨の一部を横断に通過したデータであり、密度³⁵⁾・構造³⁶⁾ともかなり不均一な踵骨では、測定部位の違いは相関性の低下と

なる。

III. 骨折リスク評価における有用性

1 脊椎骨折リスク評価における QUS の意義

QUSの脊椎骨折リスクの診断能を検討した横断研究では、DXAに劣る³⁷⁾、同等^{38~41)}、より優れる^{28,42)}と報告はまちまちである。このようなばらつきの理由としては、骨折の診断基準が統一されていないことや、比較するBMDは脊椎や踵骨を測定部位としているため、変形性脊椎症、大動脈石灰化、また運動量などの影響を受けていると考えられる。500人の住民対象の横断研究⁴³⁾によると、BUAの診断基準を設定した場合のT値は、DXAのT値よりも高いと考えられた。

QUSの脊椎骨折リスクの診断能を検討した縦断研究は少ない。560人の閉経後女性を2.7年間観察⁴⁴⁾した結果、BUAによる新規骨折発生のオッズ比は、脊椎骨折1.50、非脊椎骨折1.89、全骨折1.72であり、QUSによる脊椎骨折予測はほぼ可能と考えられた。

重度骨折のリスク評価においては、QUSは有用であったという報告⁴⁵⁾が散見される。多発骨折のオッズ比はBUA 2.7、SOS 3.8、stiffness 3.0、脊椎DXA 2.1、大腿骨DXA 2.4であり、BMDとほぼ同等であった^{43,46)}。

2 大腿骨骨折リスク評価におけるQUSの意義

1) 横断研究からみた QUS の意義

QUSは有意に大腿骨骨折患者を検出できるという報告は多い。ROC解析の結果、QUS(SOS: 0.85、BUA: 0.79、stiffness: 0.83)は脊椎DXA(0.53)をしのぎ、大腿骨近位部DXA(0.78)と同等であった⁴⁷⁾。大腿骨頸部骨折発生3年以内の症例をみた横断研究⁴⁸⁾では、SOS、BUA、大腿骨BMDのオッズ比は2.0~3.5であり、QUSと大腿骨DXA間に差はなかった。最近の大規模研究⁴⁸⁾でも、QUSのオッズ比は2.0~3.0という良好な結果であった。

なお、QUSは大腿骨近位部BMDよりも骨折のタイプと良好に相関し、頸部骨折よりも転子部骨折で有意に低値であったと報告されている⁴⁹⁾。

2) 縦断研究からみた QUS の意義

QUSの大腿骨骨折リスクの診断能を検討した縦断研究は少ない。老人ホーム入所の女性1414名を2年間追跡調査した研究では、頸部骨折症例でBUAは有意に低値を示した⁵⁰⁾。高齢女性5662名の2年間追跡調査⁵¹⁾では、オッズ比がBUA 2.0(1.6~2.4)、SOS 1.7(1.4~2.1)、BMD 1.9(1.6~2.4)で、QUSとBMDは同等であり、またBUAはBMDと独立した大腿骨骨折予測因子になることが示された。

75歳以上の7598人を平均3.5年間観察したEPIDOS study⁵²⁾では、80歳以前ではBMDのほうがSOS、BUAより有意に高い診断能を示したが、80歳以上では同等であった。この結果は、他のコホート研究の結果とも一致する⁵³⁾。

3 その他の骨折リスク評価の有用性

縦断研究^{54,55)}、横断研究⁵⁶⁾によると、QUSとBMDの骨折リスク診断能はほぼ同等であった。

4 QUSとBMD両者併用による骨折リスク評価の有用性

QUSとBMDの両者を用いると、骨折リスクの診断能は上昇するかどうかについての結論は出ていない⁴⁶⁾。

横断研究において、脊椎・大腿骨・前腕骨折リスク診断能は、QUSと躯幹骨BMDを併せて評価しても診断能は大きく変わらなかった^{57,58)}。SOF studyにおいて、頸部骨折の高リスクグループのオッズ比は、BUA 2.5(1.3~4.9)、大腿骨BMD 4.5(2.4~8.4)であり、QUSを併用(5.0[2.7~9.5])しても大腿骨BMD以上の診断能にはならなかった⁴⁶⁾。

一方、QUSとBMDの両者併用により診断能が向上したという横断研究⁵⁶⁾、縦断研究⁵⁹⁾もみられる。椎体骨折の横断研究では、腰椎BMDとQUSの両者が低値であれば、BMDのみ低値のものより3倍リスクが高かったと報告された³⁷⁾。そして、高リスク者の検出には両者を組み合わせさせた評価法が優れてという報告^{60~62)}が散見される。

IV. 治療効果判定に対する有用性

踵骨は荷重骨であり豊富な海綿骨を有しているので、薬物投与後の変化をとらえるには適した部位と推測される。しかし、QUSの治療効果判定における有用性についてのコンセンサスは得られていない。モニタリングの有用性は長期測定精度に依存し、精度の2.8倍の変化量をもって有意⁹⁾と評価できるが、QUS本来の測定精度の低さがモニタリングにおける限界の原因と考えられる。カルシトニン⁶³⁾、ホルモン補充療法^{64,65)}、カルシウムとビタミンD補充療法⁶⁶⁾のQUSによる治療モニタリングの論文でも、QUSの精度の低さによりDXAには及ばないと結論されている。

一方、最近のビスフォスフォネート治療例において検討した論文⁶⁷⁾では、治療1年後にはBMD 1.1%、SOS 0.4%、BUA 1.1%、stiffness 3.2%増加し、4年後にBMD 7.6%、SOS 1.2%、BUA 1.9%、stiffness 9%の増加を認めた。これよりQUSの中でも、stiffnessが最もよく治療効果をとらえることができたが、長期感度はBMDに劣っていた。

ま と め

QUS装置のみでDXA装置を有さない医療機関では、QUSに基づいた診療になるが、その場合、QUSの限界・問題点を的確に把握しておくことが重要である。基本的には踵骨(末梢骨)である、運動の影響を受ける、骨梁構造が不均一

など)を計測するという限界があること、QUSパラメーターと骨の構造・密度との関係が明確な式で表現できるような関係ではないこと、か踵の大きさ・温度や浮腫などの影響を受ける^{68,69)}ことなどが問題点である。

過去の報告を総括すると、QUSの臨床における有用性として国際的なコンセンサスが得られているのは、大腿骨骨折リスクの評価である。脊椎骨折に関しては十分なコンセンサスは得られていないがほぼ良好な結果である。QUSは重度の骨粗鬆症性骨折リスクの予測に役立つことは多く報告されている。超音波が骨内を伝搬する際には、高速波成分と低速波成分に分かれて、前者が骨成分、後者は軟部組織(骨髄)を伝搬することが示されている⁷⁰⁾が、現行のQUSは低速波成分を測定していることより、二次的に骨減少を検出することになる。これが比較的早期の脊椎骨折リスク診断の限界に関連していると推測される。BMDと併用して骨折リスクを評価しても診断能は必ずしも向上しないし、BUAと骨吸収マーカーの併用でも診断能は上昇しなかったと報告⁷¹⁾されている。しかし、臨床情報、たとえば骨折歴、月経の状態、低体重などの種々のリスクファクターを十分に考慮しながら診療を行えば、骨粗鬆症診断にはcost-effectivenessの面から有用性は高い。

治療モニタリングについては、QUSの有用性は確立されておらず、BMDに勝るといふ報告は非常に少ない。ビスフォスフォネート投与例で有用性が示されているが、それでも長期感度においてはBMDには及ばない。

臨床応用 —スクリーニング—

和歌山県立医科大学医学部公衆衛生学教室

吉村典子

はじめに

骨粗鬆症の予防のためには、骨量減少の早期発見が重要である。しかし骨粗鬆症における骨量減少は無症状で進行するため、医療機関での早期発見は難しく、住民検診などの集団検診が重要となる。

「骨粗鬆症早期発見のために骨密度測定装置を用いて集団検診を行う」といったように、何らかの検査で本人が自覚していない異常を識別することをスクリーニングという⁷²⁾。スクリーニングは集団に実施可能であり、経済的に合理的であることが必要である⁷²⁾。このような観点からみて、骨粗鬆症集団検診においては、無侵襲で測定時間が短く、持ち運びも簡単でコストパフォーマンスがよい定量的超音波法(quantitative ultrasound:QUS)装置が、多くの利点をもつと認識されている。

さらに2001年米国国立公衆衛生研究所(NIH)のコンセンサス会議において、骨粗鬆症の定義に骨質の概念が導入されるにあたって⁷³⁾、QUSによる骨量評価値が骨強度の指標となる可能性が示され、骨量測定装置としてのみならず、骨質予知あるいは将来の骨折予知のためのQUS使用について関心が高まってきている。

そこで本稿では、まず著者らが市町村を対象として行ったアンケート調査に基づき、骨粗鬆症検診におけるQUSの位置付けを明らかにする。さらにスクリーニング調査としてのQUSの有用性の有無を明らかにするために、著者らによるQUSおよびdual energy X-ray absorptiometry(DXA)による住民検診の結果を述べ、骨粗鬆症スクリーニングにおけるQUSの意義につい

て考えたい。

I. 自治体における骨粗鬆症検診の実態

平成7年度(1995)から老人保健法による市区町村総合健康診査事業の一部の項目として骨粗鬆症検診が導入された。検診導入後、著者らは自治体における骨粗鬆症検診の検診実施状況を把握し、今後の検診のあり方を確立するために、骨粗鬆症検診を実施した市区町村にアンケート調査を行った^{74,75)}。対象は平成7年度の総合健康診査事業として骨粗鬆症検診を実施したと厚生労働省(当時厚生省)に報告のあった全国78市区町村であった。

回収率は98.7%と高率であった。調査項目は、検診実施月、検診実施日数、検診の通知方法、対象者の設定方法、検診方法(診断装置、測定部位、実施場所)、問診項目、問診方法、判定方法、指導方法、要精検者の対応方法、追跡方法など35項目である。

このアンケートの結果から、骨量測定方法についての項目をみると、検診方法(複数回答可)で最も多かったのはDXAで71.4%、続いて改良型 microdensitometry (MD) 21.4%、QUS20.0%、その他5.7%の順となっていた。これを診断機器別にみると、最も多かったのはDXA DCS600で22.9%、続いてDXA DTX21.4%、QUS Achilles 21.4%、DXA QDR 14.3%となっていた(図1)。診断部位別にみると、橈骨が最も多く51.4%、続いて腰椎22.9%、中手骨21.4%、踵骨20.0%の順となった。

II. QUS測定値のDXAによる骨密度値との関連

著者らは、和歌山県一山村に1990年に設定したコホートにおいて、10年後に同対象者に再度DXAによる骨密度測定と踵骨超音波測定を実施し、DXAによって得られた10年間の骨密度の低下をQUS測定値によってどの程度評価できるかについて検討した⁷⁶⁾。すなわち、和歌山県山間部に位置するM村の40～79歳の全住民1543人を対象にコホートを設定し、この集団から各年代男女各50人、計400人をランダムに選び、1990年にDXA(DPX-1000;Lunar, WI, USA)を用いて、腰椎L₂₋₄、大腿骨近位部の骨密度測定を行った。さらに10年後の追跡調査時に、初回骨密度調査に参加した対象者に、同機種の

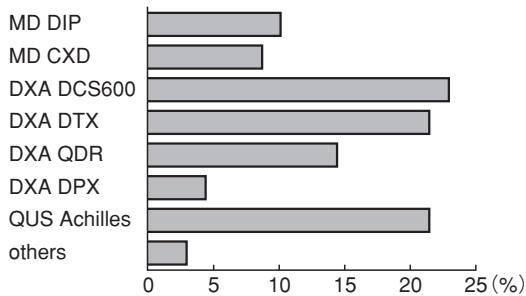


図1 検診に用いられる骨量測定装置(文献⁷⁴⁾より引用)

DXAを用いて同部位の骨密度測定を行い、AOS100(ALOKA, Tokyo, Japan)を用いて、踵骨の音速(speed of sound:SOS) (m/sec)、透過指標(transmission index:TI)を測定し、音響的骨評価値(osteosono-assessment index:OSI)を得た。

SOSの男性の平均値(標準偏差)を年代別にみると、50, 60, 70, 80歳代の順に1558(22), 1558(22), 1539(18), 1526(21) m/secとなり、年齢とともに低下していた。特に50～60歳代に比して70～80歳代は有意に低かった($p < 0.05 \sim 0.001$)。女性の平均値(標準偏差)は50歳代から順に1553(25), 1530(16), 1526(28), 1514(15) m/secとなり、年齢とともに低下傾向にあった。特に50歳代は60～80歳代よりも有意に高く($p < 0.001$)、60歳代は80歳代よりも有意に高かった($p < 0.01$)。TI, OSIでも同様の傾向が認められた(図2)。また各パラメータを同年代の性別に比較したところ、50歳代のSOS値を除いて、どの評価値もすべての年代で男性のほうが有意に高かった($p < 0.05 \sim 0.001$)。

次にDXAにより測定した骨密度変化率とSOS, TI, OSIとの関連を、性別に現在の年齢、体重を補正して重回帰分析にて求めたところ、その標準偏回帰係数は表1のごとくであり、男女ともいずれの超音波パラメータも骨密度変化率と有意の関連を示した(表1)。この結果から、

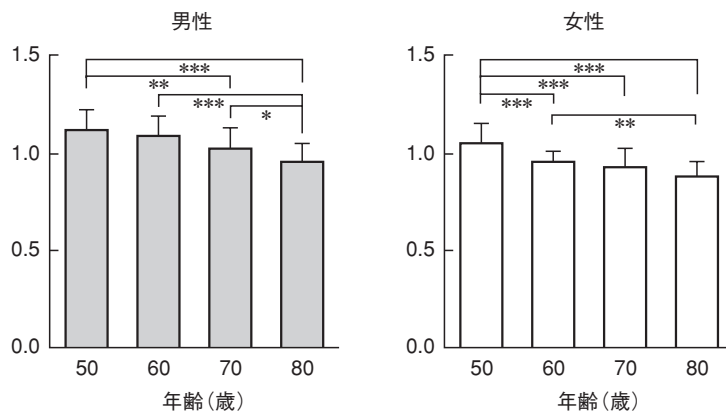


図2 TI値の性・年代別分布(文献⁷⁶⁾より引用)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

超音波骨量評価値は骨密度変化率とは有意に相関していることが明らかとなった。

おわりに

一般に検診において実施されるスクリーニング検査は、有効性(validity)、信頼性(reliability)、簡便性(convenience)の3条件を満たしていることが必要である。これを骨粗鬆症検診にあてはめて考えてみると、DXAは有効性、信頼性に極めて優れているが、微量とはいえX線を扱うためにスタッフは有資格者であることが必要であり、X線装置管理区域の設定も必要となる。検診部位によっては他の装置を用いるよりも時間がかかるともあり、簡便性という点でスクリーニングに使用するには問題がある。

一方、QUSはDXAに比べて再現性(信頼性)に一步劣るが、短期間で多数の人数を測定でき、X線による侵襲がなく装置も小型であり、簡便性という点では他の追従を許さない。

前述のアンケート調査の段階では、市町村における骨粗鬆症検診で行われる骨量の測定は、DXAが最も汎用されていた。しかしQUSのもつ無侵襲性、簡便性という利点は、一般住民を対象として行う骨粗鬆症スクリーニングにおいてはなによりも大きなメリットである。骨粗鬆症検診を実施している市町村に対するその後のアプローチがないため、この占拠率がどの程度変化したかは明らかではないが、おそらくQUSによる骨粗鬆症検診を実施する市町村の割合が

増加していることは想像に難くない。

さらに、QUSの有効性についても、一般住民を対象とした長期の縦断調査により、骨密度変化率と踵骨超音波パラメータ値との関連をみたところでは、体重や年齢を補正してもなお各パラメータ値と骨密度変化率の間には有意な関連を認めた。これは、超音波測定値は骨密度低下を予測しうる可能性を示すものである。しかし今回の超音波測定は10年後の追跡調査時に横断的に行ったものであるため、今後さらに超音波測定についても追跡調査を行う必要がある。

QUSによる骨量評価値は骨折リスクも予知する可能性がある。国際的に評価した研究では、大腿骨頸部骨折のリスクについては、SOF研究⁷⁷⁾、EPIDOS研究⁵¹⁾など大規模なpopulation based studyが欧米で行われているが、いずれの研究においても超音波計測値は高齢女性における骨折を予測するpredictorになりうるとの結果が得られた。椎体骨折についてHuangらは、Hawaii Osteoporotic Studyに参加している女性を約2.7年追跡し、踵骨QUSの測定値のうちbroadband ultrasound attenuation (BUA)が、脊椎椎体骨折およびそれ以外の骨折発生のpredictorとなりうることを報告した⁴⁴⁾。わが国においても大規模な集団でQUSと骨折についての解析が進んでいる。

ここまで骨粗鬆症検診の主たる目的は、骨量低下者、あるいは骨折の危険因子をもつものを早期発見し骨折を予防することである(二次予防)との観点から、QUSによるスクリーニング

表1 超音波評価値と骨密度変化率との関連(文献⁷⁶⁾より引用)

		男性			女性		
		標準偏回帰係数	T値	significance	標準偏回帰係数	T値	significance
L ₂ ~ ₄ 変化率	SOS	0.37	3.86	***	0.26	2.60	*
	TI	0.24	2.29	*	0.29	2.46	*
	OSI	0.28	2.74	**	0.31	2.72	**
大腿骨頸部変化率	SOS	0.26	2.79	**	0.29	2.97	**
	TI	0.22	2.20	*	0.33	2.85	**
	OSI	0.24	2.42	*	0.33	2.92	**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ 年齢, 体重を補正

について述べてきた。しかし一般住民を対象とした骨粗鬆症集団検診にはもう一つ大きな目的がある。すなわち、骨粗鬆症への関心の啓発、最大骨量の向上、骨量減少の抑止などを含めた健康増進、健康教育(一次予防)である。これは異常者をふるいわけるといったスクリーニングの意味からははずれるものかもしれないが、集団を対象とした検診は、疾病の早期発見に加えて、集団全体を健康な方向にシフトする (population strategy) 役割を担うべきであると筆者は考える。

疾病の予防は、まずその疾病を知ることから

始まる。気軽に骨量を測定し、自分の骨量を知り、骨粗鬆症を知る。そしてその予防に関心をもつ。このようなよいサイクルに住民を引き込むためには、骨粗鬆症検診の対象者は老若男女を問わず幅広くおき、短時間に多くの対象者が測定可能であることが必要である。このようなQUSによる簡便性が何よりも威力を発揮する。健康教育のような一次予防の効果については、まだ研究も少なく評価も困難であり、その重要性がまだ過小評価されている現状ではあるが、QUS利用の新しい方向性として一次予防のためのツールとしての使用をあげておきたい。

臨床応用 —骨折のリスク評価—

放射線影響研究所臨床研究部

藤原佐枝子

はじめに

わが国では、骨粗鬆症検診に、超音波法による骨量評価 (quantitative ultrasound: QUS) が広く用いられている。ここでは、QUS測定値が、骨折危険性の高い人を判別・予測できるのかについて、次の点を検討した。

1. QUS測定値は、骨折有無を判別することができるか。
2. QUS測定値は、骨折リスクを予測するか。
 - ① QUS測定値は、男女で同じ程度に予測するか。
 - ② QUS測定値は、若年者においても予測するか。

I. QUS測定値による骨折有無の判別

欧米の横断的あるいは症例・対照研究において、骨折をもっている人とそうでない人とのQUS測定値を比較すると、大腿骨頸部、橈骨、脊椎骨折をもつ人は、もたない人に比べQUS測定値は15～30%低かった⁷⁸⁾。日本人についても、大腿骨頸部骨折をもつ人のSOS, BUA, stiffnessが低いことが報告されている⁷⁹⁾。

骨折の判別に関してROC解析を行うと、QUS測定値によって、どの骨折も判別できた。もっともよく判別したのは大腿骨頸部骨折で、AUC (area under curve) は0.7～0.75であり、橈骨、その他の骨折では0.6前後、脊椎骨折では0.65～0.75であった^{43,45,48,80,81)}(表1)。日本人を対象にした調査においても、QUS値は脊椎骨折以外の骨折を判別し、欧米の報告と同様に大腿骨頸部骨折の判別率が最も高く、AUCは0.8前後で

あった⁸⁰⁾(表1)。

幾種類かのQUS機器による測定値の判別率を比較した研究では、どの機種も骨折を判別したが、踵骨QUSが最も判別率がよいという報告もある。

II. QUS測定値の骨折予知

多くの縦断調査^{44,51,77,82)}、システマテック・レビュー^{78,83)}から、高齢女性においてQUS測定値が1標準偏差(SD)低下すると骨折リスクは約1.6から約2.0倍になり、QUS測定値の骨折予知力は、骨密度とほぼ同等であると報告されている。さらに、QUS測定値は、骨密度とは独立して骨折を予測することから、骨密度を反映するだけでなく、骨質に関する骨折リスクの一面を評価しているのではないかと考えられている。

男性についての縦断的調査は比較的少ないが、男性においても、女性と同じ程度に将来の骨折を予知する⁸⁴⁾。閉経後比較的早い時期の女性を対象にした調査においても、骨折を予測し、体幹部骨密度に比べてもよりよく予知するという報告もある⁸⁵⁾。

多施設の縦断的調査から、日本人におけるQUS測定値と骨折リスク予測が調査された。この調査は、全国5施設4975人の男女を対象にした調査で、SOS, BUA, stiffness index (アキレス), SOS (AOS-100) は、大腿骨頸部骨折、手首骨折、脊椎以外の骨折リスクを予知することが明らかになった。各測定値1SD低下すると骨折リスクは約1.5倍から2倍になった。QUS測定値は、大腿骨頸部骨折をもっともよく予知し、

表1 QUS測定値による骨折の判別

骨折	QUS 測定値		AUC (area under curve)		
			多施設研究 ⁸⁰⁾	Krieg MA, et al ⁸¹⁾	Njeh CF, et al ⁴⁸⁾
大腿骨頸部	アキレス	SOS	0.85	0.75	0.70
		BUA	0.74	0.74	0.70
	AOS	SI	—	0.77	—
		SOS	0.72	—	0.65
橈骨	アキレス	SOS	0.64	0.62	—
		BUA	0.59	0.61	—
	AOS	SI	—	0.63	—
		SOS	0.75	-	—
その他	アキレス	SOS	0.56	0.53	—
		BUA	0.53	0.53	—
	AOS	SI	—	0.54	—
		SOS	0.61	—	—

骨折	QUS 測定値		AUC (area under curve)	
			Glüer CC, et al ⁴⁵⁾	Hartl F, et al ⁴³⁾
脊椎	アキレス	SOS	0.67	0.75
		BUA	0.65	0.76
		SI	0.66	0.77

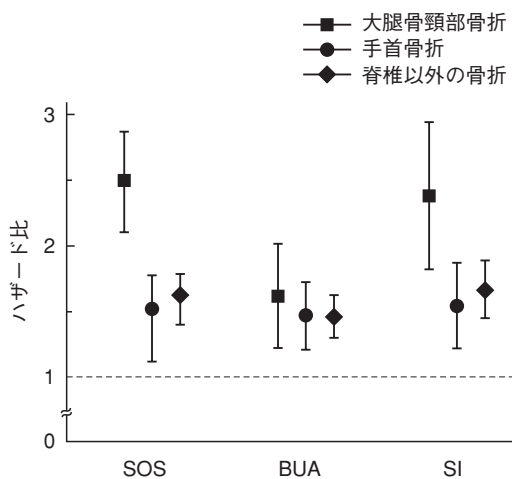


図1 QUS1標準偏差低下における骨折ハザード比

SOS, SIの1SD低下における大腿骨頸部骨折の相対リスクは2.5であった(図1)。このQUS測定値の骨折予測力は、欧米の報告と差はなかった。男女別に検討しても、欧米の報告と同様に、

男性のQUS測定値の骨折予測力は女性と差は認められなかった(論文投稿中)。

結 論

骨密度とほぼ同程度に骨折を予知し、骨密度とは独立して骨折を予知する。QUS測定値の骨折リスク予知は、男女差はなく、若年者においても骨折を予知した。日本人においても、QUS測定値は骨折を予知し、骨折予測力は、欧米から報告された結果と変わりなかった。

結論として、骨粗鬆症の診断は骨密度に基づいており、QUS測定値で骨粗鬆症を診断することはできないが、骨折危険性の高い人を判別することはできる。したがって、骨粗鬆症検診にQUSが多く使われているが、QUS測定は、骨粗鬆症の診断の代わりとなるものではなく、骨折危険性の高い人のスクリーニングとして意義がある。

臨床応用 —小児における QUS—

兵庫医科大学篠山病院整形外科

楊 鴻生

はじめに

骨密度測定は成人において骨粗鬆症の検診や診断、治療の評価として広く普及している。定量的超音波法 (quantitative ultrasound: QUS) は骨密度測定の一つとして、特に骨密度検診によく用いられるようになってきた。骨粗鬆症の予防においても、peak bone mass (最大骨量) の重要性が指摘されるようになり、より若い年代から検討が要求されるようになった。特に成長期における骨密度の変化が一生の骨量の獲得に大きく影響を及ぼしていることが認識されるようになった⁸⁶⁾。すなわち小児における骨密度の検討は、単に小児における骨疾患の診断のみでなく、生涯における骨量の獲得と骨粗鬆症に対する予防の目的で、学童期から行うことが理想的である。

特に小児においてより低侵襲でX線を用いないQUSが期待されている。学校検診では、より多くの生徒を評価する必要があるが、DXAのような大きな装置を用いるより、簡便性と移動可能なQUS装置が実際の使用に適していると考えられる。

ここでは小児におけるQUS測定の意義と問題点、小児におけるQUSの測定の実際、小児におけるreference dataについて述べる。

I. 小児における QUS 測定の意義と問題点

成長に伴って乳幼児期から思春期まで、骨はモデリング(modeling)により、その形と量を変化させつづける。骨のモデリングはかなり遺伝的な要因により影響を受けるが、環境因子、特に栄養(カルシウム、リン、タンパク質、ビタミンD)と運動は最大骨量に大きな影響をもっている⁸⁷⁾。小児期における環境因子の影響は改善

の可能性があり、初期に問題点を指摘することにより、適切な成長を促すと同時に将来の骨密度への影響を推測することができる。

そのためには小児におけるreference dataの作成が必要であり、骨密度の増加の遅延や平均からのずれを検討することにより、成長障害の有無、栄養や運動不足の検討、小児期における骨疾患の発見、特に骨折リスクを増大させる遺伝的疾患や消耗性疾患における骨折の可能性について評価できる。小児期では骨形成不全症、若年性骨粗鬆症、anorexia nervosa, cystic fibrosis, 炎症性腸炎、脳性小児麻痺、神経筋疾患、若年性リウマチ、ネフローゼ症候群などにおけるステロイド使用などがあげられる。

現時点で小児の骨密度測定はDXAやpQCTが再現性(precision)、正確性(accuracy)に優れており、よく使用されている。しかしDXAでは単位面積に対する骨密度であり、小児においては骨の大きさによる影響がでる。すなわち骨のサイズが小さいほど過小評価する危険性がある。小児の場合、成長に応じて骨のサイズは変化するため、サイズの変化による影響を受ける。DXAでは海綿骨と皮質骨の区別ができず、成人と比較すると、たえずその割合が変化する小児ではそれらの影響も受けることになる。pQCTでは皮質骨、海綿骨のそれぞれの変化を分離測定できるが、骨強度に影響を及ぼす微細構造の情報をえることができない。

QUSは1984年にLanton¹⁾により骨の検査方法として開発された。その後QUSで測定されたパラメーターは、DXAによる骨塩濃度と独立して閉経後骨粗鬆症患者の脊椎骨折や大腿骨頸部骨折のリスクを予測すると報告され³⁸⁾、QUSは骨強度に関連することが示唆され、QUSによる

骨密度測定が普及するようになった。

QUSのパラメーターは通常超音波の透過速度であるSOS (speed of sound; m/s), BUA (broad-band ultrasound attenuation; dB/MHz⁻¹) およびstiffnessなどのパラメーターが用いられている。SOSは骨の物性であるヤング率に比例し骨のサイズに影響されにくい。BUAは超音波波長の減衰をみるものであり、骨の微細構造と骨塩濃度を表していると考えられ骨のサイズに影響を受けないとされている。stiffnessはSOSとBUAより人工的に計算された{stiffness = (0.67 × BUS) + (0.28 × SOS) - 420}二次パラメーターである。すなわちQUSで測定されるパラメーターは骨のサイズの影響を受けないという利点がある。

小児におけるQUS測定の問題点は成長に伴う足のサイズの変化により、超音波発信および感知器(トランスデューサ)の部位を変えなければならないことと、トランスデューサのサイズが骨の大きさに適していない場合、皮質骨の割合の多いsustentaculum taliなどの測定対象でない部位を引っかけて測定してしまうことである。三村らは2153名の学童期児童のQUS測定から、年齢および足長と足底側距離との間に有意な相関関係を認め、足長および年齢に応じた足底側へのプラスチック板の挿入により適切な測定位置が得られることを報告している。SOS測定が安定する位置は足長18cm以下ではやや前方、足長19cm以上ではやや下方であり、トランスデューサの大きさは成人用の径20mmでは不適切な部位を含み、トランスデューサの大きさは径14mmが適切であることが報告されている。すなわち単純に成人に使用するQUS装置では問題が生じ、小児専用の装置か測定部位を調整する補助装置が必要となる。

小児の場合、同時に測定中安静に保持することはかなり困難となる。何らかの固定装置が必要であるが、より短時間の測定が必要である。現在QUS装置には水槽に足を浸して測定する湿式(water coupled device)とトランスデューサを踵部に挟み込んで測定する乾式(gel coupled device)がある。測定時間が短くトランスデューサで決まった位置をはさみこむように測定でき

る乾式のQUS装置が有利である。

いずれの装置においても測定のアプローチが異なっているため、現時点では換算式を用いて測定データを統一するには至っていない。それぞれの機種で十分な測定データを蓄積することで、換算式ができることを期待している。

II. 小児のQUSにおけるreference data

20歳以上の成人におけるreference dataは、多くの国で検討され、また多くの機種においてもいろいろ報告されている⁸⁸⁾。小児におけるreference dataはまだ少なく、小児専用のQUS装置で測定した報告はほとんどない。小児測定のための専用の装置をもっているContact Ultrasound Bone Analyser(paediatric CUBA system)とpaediatric Achilles ultrasound systemによる小児における専用装置を用いたnormal reference dataが超音波骨密度測定で紹介されている⁸⁹⁾。

CUBAで測定されたBUAでは6歳から15歳まで男女共に持続的に増加している。男児では40.9dB/MHz⁻¹から87.9dB/MHz⁻¹、女児では35.5dB/MHz⁻¹から74.6dB/MHz⁻¹であるがいずれの年代でも男児のほうが女児より高い値を示していた。CM100により測定された7歳から18歳まで男児4794名、女児4352名の各年代におけるSOSの正常値を示した(表1)。男児では8歳、9歳、女児では9歳に若干の落ち込みが認められるが、男女共に10歳ごろより急激な増加を認め、BUA値とは異なり中学期では女児が、高校期では男児が高値を示し、男子のピークは18歳ごろであり、女子のピークは14歳ごろである⁹⁰⁾。男女とも19歳を超えると漸次低下する。20歳以降のnormal reference curveと合わせると、図1のようなグラフとなる。思春期前期では女児のほうがややSOSは高くなるが、初潮の開始により増加速度は低下、男児では体格が急に大きくなる思春期後期で女児を追い抜く。19歳ごろから男女とも徐々に低下するが閉経前は女性が若干高く、閉経後は男性より低くなる。

表1 6歳から20歳までのCM100による
SOSのnormal reference data

年齢 (歳)	女			男		
	平均値	SD	n	平均値	SD	n
6	1532	27	179	1537	27	190
7	1528	22	169	1531	23	194
8	1531	24	159	1528	26	183
9	1528	22	178	1526	23	191
10	1532	24	181	1528	23	172
11	1539	27	186	1537	23	171
12	1552	30	254	1549	26	304
13	1558	32	404	1549	26	556
14	1565	33	397	1556	34	501
15	1561	36	410	1558	33	516
16	1564	38	370	1561	33	482
17	1563	31	322	1565	36	474
18	1567	35	393	1569	37	382
19	1566	36	528	1565	40	348
20	1561	38	222	1557	43	130
合計			4352			4794

III. 今後の課題

小児におけるQUS装置は、成人用に測定位置のみを調整する装置をつけて測定している。しかしわれわれの検討⁹¹⁾からもトランスデューサに成人用を用いると余分な部位を測定して誤差の原因となる。小児専用のQUS装置の開発が待たれる。

QUS装置の各機種間の測定値が異なり、また使用するパラメーターも統一されていない。そ

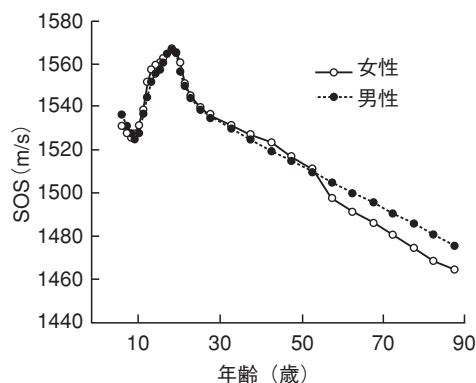


図1 6歳から85歳までのSOSのnormal reference curve

れぞれ測定された値がDXAにおけるBMDのように換算することにより同一の基準で検討ができるようにしていかなければならない。そのためにもそれぞれの機種でより多くの小児を測定し、データを蓄積していかななくてはならない。

小児期における骨疾患の骨密度の変化は、成人の骨粗鬆症における基準で検討することはできない。小児の骨折発生をベースにした各年齢の骨折リスクによるQUSにおけるパラメーターの検討が必要である。

QUSにより測定された値が小児の骨密度の増加に対する環境因子の影響を検討する評価法として、今後は各測定値とreference dataと比較し検討を積み重ねていく必要がある。いずれにしても小児専用のQUS装置が早く開発され使用できることを期待したい。

臨床応用 —治療モニタリング—

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

富吉泰夫 中塚喜義

はじめに

骨粗鬆症の治療モニタリングは、一般的にはDXA法による腰椎（測定不適の場合は大腿骨）の骨塩量の測定で行われており⁹²⁾、骨代謝マーカーも広く用いられるようになってきた。しか

し、QUS(quantitative ultrasound)が有用であるかどうかについてはデータの集積が不十分⁹³⁾で、1999年に刊行されたtextbook⁹⁴⁾では、個々のモニタリングには勧められないと述べられている。

本稿では、超音波法による治療モニタリング

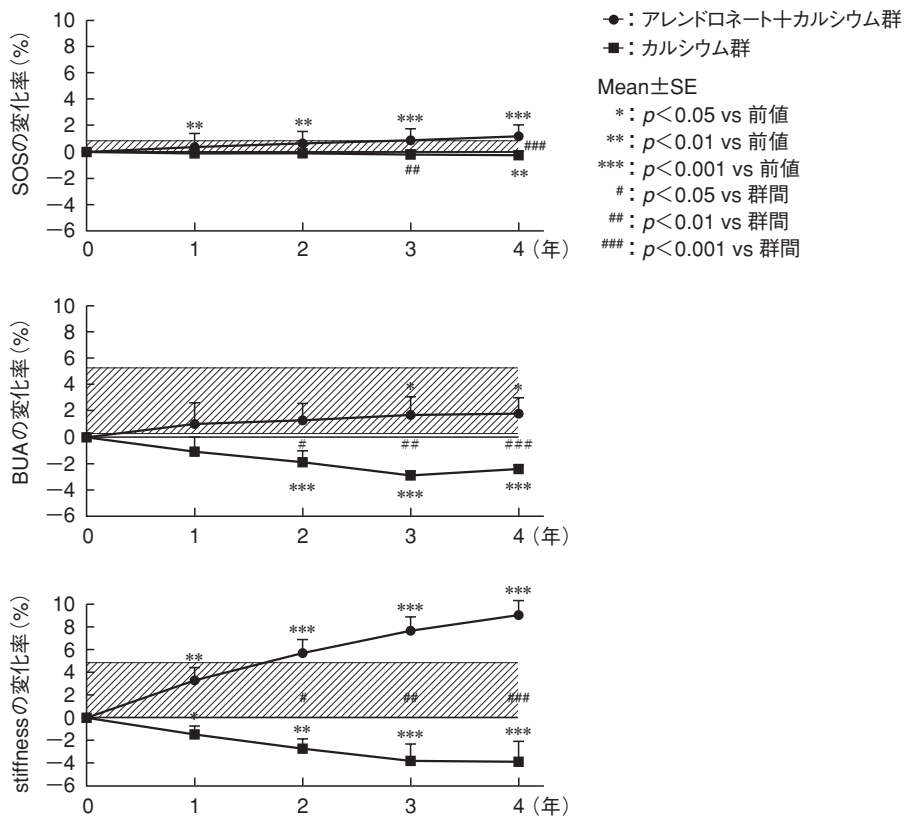


図1 アレンドロネート+カルシウム併用またはカルシウム単独の投与を受けた骨粗鬆症患者におけるSOS, BUA, stiffnessの変化率⁶⁷⁾
各グラフの斜線部分は最小有意変化(LSC)を示す。

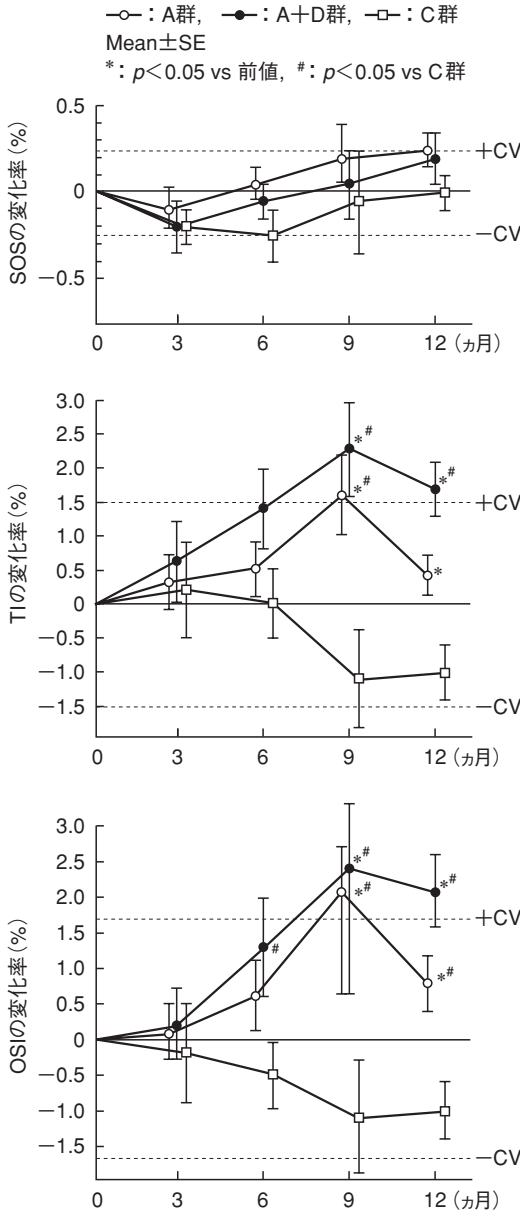


図2 アレンドロネートおよびアレンドロネートとカルシトリオールを併用した骨粗鬆症女性における踵骨 QUS パラメーターの変化率⁹⁶⁾

A 群: アレンドロネート群, A + D 群: アレンドロネート + カルシトリオール群, C 群: 対照群

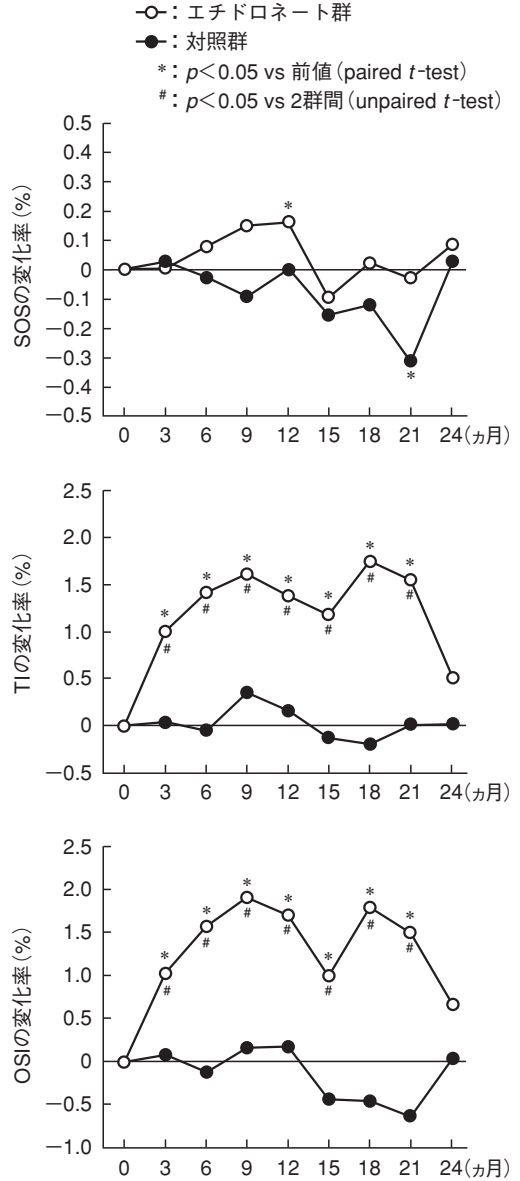


図3 エチドロネートを周期的に間歇投与させた骨粗鬆症女性における踵骨 QUS パラメーターの変化率⁹⁷⁾

SOSでは、どの測定時点においても対照群とエチドロネート群とに有意差は認められない。TIおよびOSIでは21ヵ月までの各測定時点で前値ならびに2群間の有意差を認めた。

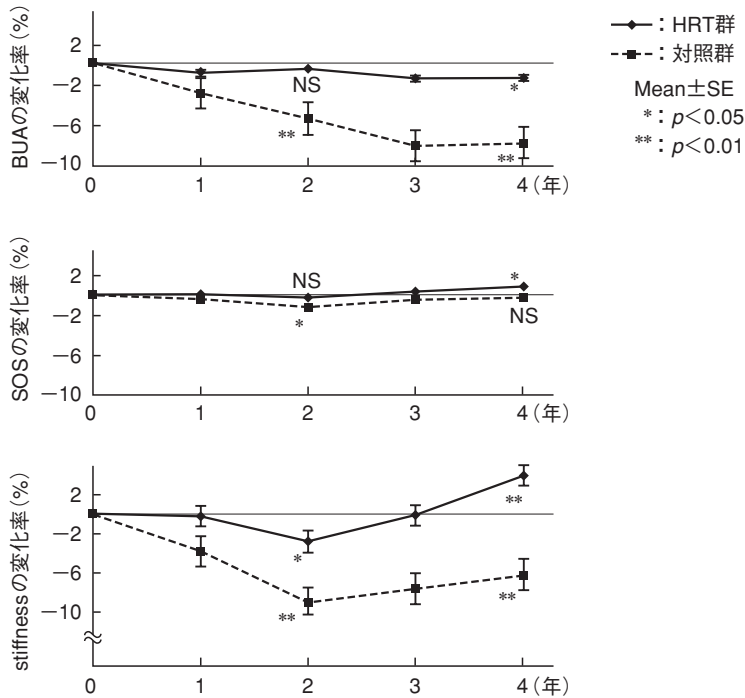


図4 4年間で対照群およびホルモン補充療法群間の踵骨におけるQUSパラメーターの変化率⁶⁴⁾

のこれまでの報告を治療薬別にまとめてみた。

I. ビスフォスフォネート

1) アレンドロネート

Gonnelli ら⁶⁷⁾は Achilles plus を用いて、アレンドロネートを10mg/日を連日投与された63名の閉経後骨粗鬆症女性において、SOS(speed of sound)が1年で0.4%、2年で0.7%、3年で0.9%、4年で1.2%増加、BUA (broad ultrasound attention)が1年で1.1%、2年で1.4%、3年で1.8%、4年で1.9%増加、stiffnessが1年で3.2%、2年で5.7%、3年で7.6%、4年で9.0%増加し、対照群と比較してSOSでは3年および4年目で、BUAでは2年、3年および4年目で、stiffnessでは2年、3年および4年目で有意差が認められたと報告している。また、これらのパラメーターのうちstiffnessのみが2年、3年および4年目で、最小有意変化 (least significant change : LSC) 以上の増加が認められたとも述べている

(図1)。

また、彼は別の研究⁹⁵⁾で Achilles plus を用いて、アレンドロネート10mg/日を連日投与された26名の骨粗鬆症男性において、SOSが1年で0.2%、2年で0.3%、3年で0.4%増加、BUAが1年で2.1%、2年で3.2%、3年で3.8%増加、stiffnessが1年で3.6%、2年で4.9%、3年で6%増加し、対照群と比較してBUAでの2年および3年目でのみ有意差が認められたと報告し、これらのパラメーターのいずれもLSC以上の増加を認めなかったとも述べている。

富吉ら⁹⁶⁾は AOS-100 を用いて、アレンドロネート5mg/日を連日投与された23名の骨粗鬆症女性において、1年間にTI (transmission index)が0.37%、OSI (osteosono-assesment index)が0.82%増加し、いずれも対照群と比較して有意差が認められたと報告し、また5mg/日のアレンドロネートと0.5μgのカルシトリオールを併用した13名の骨粗鬆症女性において、1年間にTIが1.67%、OSIが2.08%と前値に比し

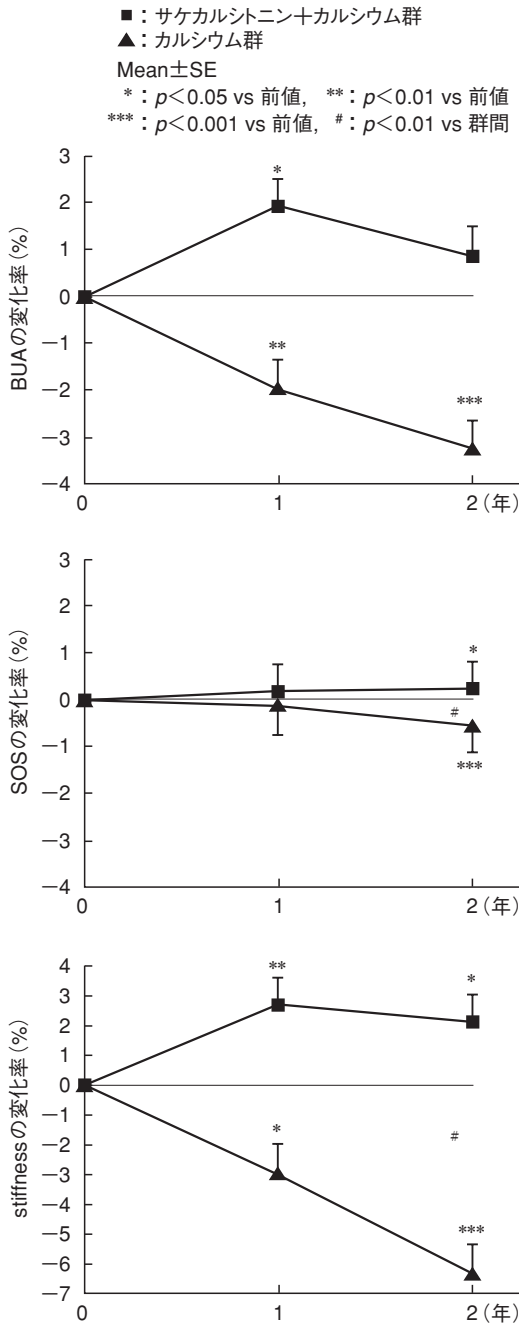


図5 サケカルシトニンとカルシウムまたはカルシウム単独で治療された骨粗鬆症患者における SOS, BUA, stiffness の変化率⁶³⁾

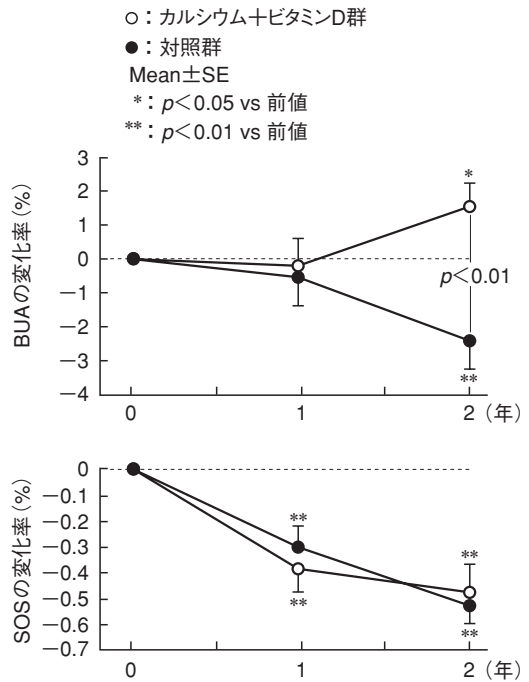


図6 毎日880IUのビタミンD₃とカルシウム1gを補給された50名の高齢施設入所者女性(84±8歳)と53名の対照者(85±7歳)における踵骨QUSの影響
 2年後, 治療群と対照群との間に有意差が認められた($p < 0.01$).

て有意に増加し, いずれも対照群と比較して有意差が認められたと報告している(図2)。

2) エチドロネート

富吉ら⁹⁷⁾はAOS-100を用いて, エチドロネート200mg/日または400mg/日を周期的に間歇投与(2週間投与+12週間休薬)された57名の骨粗鬆症女性において, 1年目でTIが1.38%, OSIが1.71%と前値に比して有意に増加し, いずれも対照群と比較して有意差が認められたが, 2年目ではTIが0.50%, OSIが0.68%の増加にとどまり, 前値および対照群との有意差は認められなかったと報告している(図3)。

II. ホルモンエストロゲン補充療法

Sahotaら⁶⁴⁾はAchilles plusを用いて, 4年間ホルモン補充療法(hormone replacement thera-

py:HRT)を受けた27名の女性において、4年目でBUAが1.6%減少したが、対照群と比較してSOSおよびBUAの減少が予防できたと報告している(図4)。

真田ら⁹⁸⁾はAchillesを用いて、1年間HRT療法を受けた44名において、SOSが0.09%減少(前値・対照群と有意差なし)、BUAが2.06%増加(前値・対照群と有意差あり)、stiffnessが1.34%増加した(前値・対照群と有意差あり)と報告している。

一方、Balikianら⁹⁹⁾はUBA Model575+を用いて、2年間エストロゲン療法を受けた21名の女性において、BUAの有意な減少は予防できなかったと報告している。

III. その他

1) カルシトニン

Gonnelliら⁶³⁾はAchillesを用いて、2年間サケカルシトニン鼻スプレー(200IU/日、1ヵ月投与/1ヵ月休薬)を投与された72名の閉経後骨粗鬆症女性において、SOSが1年後に $0.16 \pm 0.70\%$ 、2年後に $0.20 \pm 0.70\%$ 増加、BUAが1年後に $1.93 \pm 5.70\%$ 、2年後に $0.88 \pm 6.20\%$ 増加、

stiffnessが1年後に $2.77 \pm 6.90\%$ 、2年後に $2.12 \pm 8.30\%$ 増加し、カルシウム治療群と比較してSOSとstiffnessで両群間に有意差を認めたと報告している(図5)。

2) ビタミンD

Kriegら⁶⁶⁾はAchillesを用いて、2年間ビタミンD(880IU/日)の投与を受けた50名の女性において、BUAが $1.6 \pm 0.8\%$ 増加し対照群と有意差が認められたが、SOSは0.5%減少して対照群と有意差が認められなかったと報告した(図6)。

まとめ

この他にも報告は散見されるが、治療モニタリングを検討した報告としてはDXA法を用いたものがほとんど占め、現在のところQUSが骨粗鬆症の治療モニタリングに有用であるというコンセンサスは得られていない。しかし、踵骨は海綿骨を多く含んでおり、治療モニタリングには最適の部位の一つと考えられることから、今後は測定誤差を最小限にするべく検者の測定手技のトレーニングを徹底させるとともに、測定機器のさらなる精度の向上を期待したい。

文 献

- 1) Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89-91.
- 2) Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992;7:633-8.
- 3) Kaufman JJ, Siffert RS. Noninvasive measurement of bone integrity. In: Stephen CC, editor. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd edition. Boca Raton: CRC Press; 2001. chapter 34, p1-25.
- 4) Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. Technical principles of ultrasound. In: Blake GM, Wahner HW, Fogelman I, editor. *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound in Clinical Practice*. 2nd edition. London: Martin Dunitz; 1999. p107-26.
- 5) Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997;7:7-22.
- 6) 大谷隆彦. 海綿骨の超音波伝搬特性. *Osteoporosis Jpn* 2001;9:630-6.
- 7) 超音波踵骨測定装置A-1000 EXPRESS取扱説明書. GE メディカルシステム.
- 8) 超音波骨評価装置 AOS-100 取扱説明書. アロカ.
- 9) Glüer CC. Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 1999;14:1952-62.
- 10) 山崎薫. MD, QUSの精度管理. *Osteoporosis Jpn* 2000;8:595-9.
- 11) Mosekilde L. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure: biomechanical consequences. *Bone* 1989;10:425-32.
- 12) Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie MWJ. The dependence of ultrasonic properties on orientation in human vertebral bone. *Phys Med Biol (UK)* 1994;39:1013-24.
- 13) Han S, Rho J, Ziv I. Ultrasound velocity and broadband attenuation over a wide range of bone mineral density. *Osteoporos Int* 1996;6:291-6.
- 14) Serpe L, Rho JY. The nonlinear transition period of broadband ultrasound attenuation as bone density varies. *J Biomech* 1996;29:963-6.
- 15) Langton CM, Njeh CF, Hodgkinson R, Currey JD. Prediction of mechanical properties of human calcaneus by broadband ultrasonic attenuation. *Bone* 1996;18:495-503.
- 16) Duquette J, Honeyman T, Hoffman A, Ahamadi S, Baran D. Effect of bovine bone constituents on broadband ultrasound attenuation measurements. *Bone* 1997;21:289-94.
- 17) Evans JA, Tavakoli MB. Ultrasonic attenuation and velocity in bone. *Phys Med Biol* 1990;35:1387-96.
- 18) Alves JM, Xu W, Lin D, Siffert RS, Ryaby JT, Kaufman JJ. Ultrasonic assessment of human and bovine trabecular bone: a comparison study. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996;43:249-58.
- 19) Hodgkinson R, Njeh CF, Whitchcad MA, Langton CM. The non-linear relationship between BUA and porosity in cancellous bone. *Phys Med Biol (UK)* 1996;41:2411-20.
- 20) Glüer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos Int* 1993;3:185-91.
- 21) Hans D, Arlot ME, Schott AM, Roux JP, Kotzki PO, Meunier PJ. Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass?: a two-dimensional histomorphometric study. *Bone* 1995;16:295-300.
- 22) Lochmuller EM, Muller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res* 2003;18:906-12.
- 23) Bouxsein ML, Radloff SE. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:839-46.
- 24) Rosenthal L, Tenenhouse A, Caminis J. A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in 100 women. *Eur J Nucl Med* 1995;22:402-6.
- 25) Herd RJM, Blake GM, Miller CG, Parker JC, Fogelman I. The ultrasonic assessment of osteopenia as defined by dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1994;67:631-5.
- 26) Schott AM, Hans D, Sornay-Rendu E, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound measurements on os calcis: precision and age-related changes in a normal female population. *Osteoporosis Int* 1993;3:249-54.
- 27) Lees B, Stevenson JC. Preliminary evaluation of a new ultrasound bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1993;53:149-52.
- 28) Ross P, Huang C, Davis J, Imose K, Yates J, Vogel J, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325-32.
- 29) Funke M, Kopka L, Vosschenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW, et al. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology* 1995;194:77-81.

- 30) Salamone LM, Krall EA, Harris S, Dawson-Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:87-90.
- 31) Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 100 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1993;3:107-10.
- 32) Young A, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attenuation compared with dual-energy X-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. *Osteoporos Int* 1993;3:160-4.
- 33) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Genant HK, Cauley J, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-5.
- 34) Kang C, Speller R. Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneus. *Br J Radiol* 1998;71:861-7.
- 35) Burston B, McNally DS, Nicholson HD. Determination of a standard site for the measurement of bone mineral density of the human calcaneus. *J Anat* 1998;193:449-56.
- 36) Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Dellling G, et al. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998;8:16-24.
- 37) Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Rossi S, et al. The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. *Br J Radiol* 1997;70:691-6.
- 38) Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Bone Miner Res* 1995;10:353-8.
- 39) Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fracture. *Osteoporos Int* 1999;9:24-8.
- 40) Pfeifer M, Pollaehne W, Minne HW. Ultrasound analyses of the calcaneus predict relative risk of the presence of at least one vertebral fracture and reflect different physical qualities of bone in different regions of the skeleton. *Horm Metab Res* 1997;29:76-9.
- 41) Kung AW, Luk KD, Chu LW, Tang GW. Quantitative ultrasound and symptomatic vertebral fracture risk in Chinese women. *Osteoporos Int* 1999;10:456-61.
- 42) 浜中恭代, 山本逸雄, 今本喜久子, 高田政彦, 森田陸司. 超音波による踵骨骨量測定に関する基礎的検討: 剖検摘出踵骨を用いて. *日本医放会* 1998;58:137-41.
- 43) Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U, et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;17:321-30.
- 44) Huang C, Ross PD, Yates AJ, Walker RE, Imose K, Emi K, et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1998;63:380-4.
- 45) Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: The OPUS study. *J Bone Miner Res* 2004;19:782-93.
- 46) Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, et al. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34.
- 47) Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnston CC Jr. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fractures independently of bone mass. *Osteoporos Int* 1995;5:130-5.
- 48) Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000;11:1051-62.
- 49) Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual-energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995;10:243-9.
- 50) Porter RW, Miller CG, Grainger D, Palmer SB. Prediction of hip fracture in elderly women: a prospective study. *BMJ* 1990;301:638-41.
- 51) Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4.
- 52) Schott AM, Kassai Koupai B, Hans D, Dargent-Molina P, Ecochard R, Bauer DC, et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2004;15:196-203.

- 53) Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant Hk, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 1994;4:325-31.
- 54) Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis* 1996;55:140-2.
- 55) Pluijm SMF, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int* 1999; 9: 550-6.
- 56) Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, et al. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative ultrasound findings. *Radiology* 1996;199:725-32.
- 57) Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does the combination of quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry improve fracture discrimination? *Osteoporos Int* 2001;12:471-7.
- 58) Peretz A, De Maertelaer V, Moris M, Wouters M, Bergmann P. Evaluation of quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry measurements in women with and without fractures. *J Clin Densitom* 1999;2:127-33.
- 59) Hans D, Schott AM, Duboeuf F, Durosier C, Meunier PJ and on behalf of the EPIDOS Group. Does follow-up duration influence the ultrasound and DXA prediction of hip fracture? The EPIDOS prospective study. *Bone* 2004;35:357-63.
- 60) Dargent-Molina P, Piauxt S, Breart G. A comparison of different screening strategies to identify elderly women at high risk of hip fracture: results from the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2003;14:969-77.
- 61) Glüer CC, Hans D. How to use ultrasound for risk assessment: a need for defining strategies [editorial]. *Osteoporos Int* 1999;9:193-5.
- 62) Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2003;14:251-8.
- 63) Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Rossi S, Gennari C. Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996;6:303-7.
- 64) Sahota O, San P, Cawte SA, Pearson D, Hosking DJ. A comparison of the longitudinal changes in quantitative ultrasound with dual-energy X-ray absorptiometry: the four-year effects of hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:52-8.
- 65) Hadji P, Hars O, Schuler M, Bock K, Wuster C, Emons G, et al. Assessment by quantitative ultrasonometry of the effects of hormone replacement therapy on bone mass. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:529-34.
- 66) Krieg MA, jacquet AF, Bremgartner M, Cuttelod S, Thiebaud D, Burckardt P. Effect of supplementation with vitamin D, and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1999;9:483-8.
- 67) Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: A four-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002;13:415-21.
- 68) Iki M, Kajita E, Mitamura S, Nishino H, Yamagami T, Nagahama N. Precision of quantitative ultrasound measurement of the heel bone and effects of ambient temperature on the parameters. *Osteoporos Int* 1999;10:462-7.
- 69) Chappard C, Berger G, Roux C, Laugier P. Ultrasound measurement on the calcaneus: influence of immersion time and rotation of the foot. *Osteoporos Int* 1999;9:318-26.
- 70) 大谷隆彦. 骨粗鬆症の進行と超音波の応答. *Osteoporosis Jpn* 2003;11:311-6.
- 71) Garnero P, Dargen-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurements for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998;8:563-9.
- 72) 坂田清美. スクリーニング. 柳川洋, 坂田清美編. 疫学マニュアル. 東京:南山堂;2003. p.67-72.
- 73) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- 74) 橋本勉, 森田陸司, 井上哲郎, 重本弘文, 田中憲一, 坂田清美ほか. 骨粗鬆症検診の現状と今後の課題. *Osteoporosis Jpn* 1999;7:62-70.
- 75) 橋本勉, 井上哲郎, 重本弘文, 田中憲一, 森田陸司, 久保彰子ほか. 骨検診を実施した結果の評価と今後の保健活動の望ましい手法の研究報告書. 骨粗鬆症財団研究報告書;1998.
- 76) 吉村典子, 森岡聖次, 坂田清美, 檀上茂人, 橋本勉. 骨量減少および脊椎骨折の診断における超音波法の有用性. *Osteoporosis Jpn* 2001;9:641-4.
- 77) Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157:629-

- 34.
- 78) Gregg, EW, Kriska AM, Salamone LM, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporosis Int* 1997;7:89-99.
- 79) Sakata S, Kushida K, Yamazaki K, Inoue T. Ultrasound bone densitometry of os calcis in elderly Japanese women with hip fracture. *Calcified Tissue Int* 1997;60:2-7.
- 80) 福永仁夫ら. 第6回日本骨粗鬆症学会 骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会報告 2004年 11月17日-20日.
- 81) Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, et al. Comparison of three bone ultrasounds for discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res* 2003;18:1261-6.
- 82) Gnudi S, Ripamonti C, Malavolta N. Quantitative ultrasound and bone densitometry to evaluate the risk of nonspine fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000;11:518-23.
- 83) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- 84) Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202.
- 85) Huopio J, Kroger H, Honkanen R, et al. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD: a prospective study of 422 women. *Osteoporosis Int* 2004;15:190-5.
- 86) Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-63.
- 87) Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990;1:56-60.
- 88) Avezilla LA, Miller PD. Normal references data. Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Gluer CC, Genant HK ed. *Quantitative Ultrasound; Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. Brazil:Martin Dunitz Ltd; 1999. p221-45.
- 89) Mughalo MZ, Lorenc R. Assessment of bone status in children using quantitative ultrasound techniques. Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Gluer CC, Genant HK ed. *Quantitative Ultrasound; Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. Brazil:Martin Dunitz Ltd; 1999.p309-24.
- 90) 三村寛一, 鉄口宗弘, 山本威久ほか. 超音波法による発育期における子供の骨密度の経年変化. *Osteoporosis Jpn* 2004;12 (Suppl1):96.
- 91) 三村寛一, 山本威久, 楊 鴻生ほか. 超音波骨密度測定装置CM100を用いた学童期の踵骨測定位置の検討及びその経年変化. *Osteoporosis Jpn* 2004;12 (Suppl1):148.
- 92) 五來逸雄. ガイドラインを生かした骨粗鬆症患者の治療: フォローアップの実際. *Medical Practice* 2004;21:1721-4.
- 93) Gluer CC. For the international quantitative ultrasound consensus group. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 1997;12:1280-8.
- 94) Roux C, et al. Quantitative ultrasound for monitoring bone changes. In: *Quantitative ultrasound, assessment of Osteoporosis and Bone Status*, Martin Dunitz;1999.p.299-307.
- 95) Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcified Tissue Int* 2003;73:133-9.
- 96) 富吉泰夫, 斉藤真一, 正木秀樹ほか. アレンドロネート治療による踵骨超音波法パラメーターの経時的変化. *Osteoporosis Jpn* 2004;12:284-7.
- 97) 富吉泰夫, 斉藤真一, 北谷香代子ほか. 超音波法による骨評価の臨床的研究: 縦断的検討による治療効果判定. *Osteoporosis Jpn* 2001;9:650-4.
- 98) 真田光博, 坂下知久, 見玉一郎ほか. 閉経婦人に対するホルモン補充療法と踵骨骨密度変化: 低周波超音波測定法による検討. *Osteoporosis Jpn* 1997;5:435-7.
- 99) Balikian P, Burbank K, Houde J, et al. Bone mineral density and broadband ultrasound attenuation with estrogen treatment of postmenopausal women. *J Clin Densitom* 1998;1:19-26.
- 100) Barkmann R, et al. Quantitative ultrasound. In: *Radiology of Osteoporosis*, Springer 2002;p.131-41.

QUS 使用の実際

2005年1月31日発行

Osteoporosis Japan Vol. 13 No. 1
Symposium Series No.86

発行所 ライフサイエンス出版株式会社

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町11-7

Tel (03) 3664-7900 Fax (03) 3664-7735

E-mail : opj@lifescience.co.jp

印刷所 三報社印刷株式会社
