

氏 名 ・ (本籍)	佐藤 千恵 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 933 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	Effects of alendronate and low-intensity pulsed ultrasound therapies at osteoporotic cancellous osteotomy site in proximal tibia of ovariectomized rats (卵巣摘出ラットの海綿骨骨切り部におけるアレンドロネートと 低出力超音波パルスの効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 河谷 正仁 (副査) 教授 西谷 俊昭 教授 橋本 学

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

### 論 文 題 目

(論文題目の和訳)

Effects of alendronate and low-intensity pulsed ultrasound therapies at osteoporotic cancellous osteotomy site in proximal tibia of ovariectomized rats

(卵巣摘出ラットの海綿骨骨切り部におけるアレンドロネートと低出力超音波パルスの効果)

申請者氏名 佐藤 千恵

### 研 究 目 的

原発性骨粗鬆症は閉経後女性に好発する疾患で、骨量が低下し軽微な外力により生じる脆弱性骨折のため、日常生活動作(ADL)が制限され生命予後が低下する。そのため、骨折部を癒合させ ADL を改善することが重要となるが、骨粗鬆症患者では骨量低下により骨癒合が遷延することがある。現在、広く用いられている骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤は、骨吸収を抑制し骨折を予防するが、骨代謝回転を低下させるため骨折部の骨癒合を遷延させることが懸念される。以前われわれは、老齢ラットを用い脆弱性骨折が生じやすい海綿骨部の骨切り部の骨修復に対し、ビスホスホネート製剤のひとつであるアレンドロネート(ALN)は骨癒合を阻害せず、低出力超音波パルス(LIPUS)は骨修復を促進することを報告したが、閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出(OVX)ラットの海綿骨骨切り部の骨癒合に対する効果は不明である。本研究では、OVXラットの海綿骨骨切り部における骨密度と骨修復に対するALNとLIPUSの効果を検討した。

### 研 究 方 法

6ヵ月齢SD系雌ラットを用い、OVX後4週で脛骨近位海綿骨部を骨切りし非吸収糸で締結し、ALNの溶媒投与とLIPUS偽照射を行うControl群、ALN投与(1 $\mu$ g/kg/day)とLIPUS偽照射を行うALN群、ALN溶媒投与とLIPUS照射(20min/day)を行うLIPUS群、ALN投与とLIPUS照射を行うALN+LIPUS群の4群に分けた。治療期間は2週または4週(各群n = 5~6)で、脛骨および大腿骨を採取した。脛骨近位骨切り部の骨密度をDXA法にて測定し、その後脱灰標本作製しH&E染色で骨形態計測法により骨量、類骨面、浸食面、破骨細胞数を測定した。さらに、組織標本にて全骨切り長に対する骨梁架橋長により骨癒合率を測定した。また、骨切り側の大腿骨遠位部を圧縮し、骨強度を評価した。

### 研 究 成 績

治療後2週の骨密度は、各群間に有意差はなかった。治療後4週では、Control群に比べALN群(P < 0.05)とALN+LIPUS群(P < 0.01)の骨密度は有意に増加していた。また、LIPUS群に比べALN+LIPUS群(P < 0.05)の骨密度は有意に高値であった。

治療後2週のALN+LIPUS群の骨量は、Control群(P = 0.001)とLIPUS群(P = 0.015)に比べ有意に高値で、破骨細胞数はControl群に比べALN群(P = 0.002)とALN+LIPUS群(P = 0.001)で有意に低下していた。治療後4週では、Control群の骨量に比べALN群とALN+LIPUS群の骨量は有意に高値(P = 0.029)で、ALN+LIPUS群の破骨細胞数はControl群の破骨細胞数に比べ有意(P = 0.03)に低下していた。

治療後2週での骨癒合率は、各群間で有意差はなかったが、治療後4週ではALN+LIPUS群の骨癒合率はControl群(P = 0.048)とLIPUS群(P = 0.029)に比べ有意に高値であった。

治療後2週でのALN+LIPUS群の骨強度は、Control群に比べ有意(P = 0.024)に高値であった。

### 結 論

閉経後骨粗鬆症モデルラットの海綿骨骨切り部において、LIPUS単独治療では骨密度と骨修復の改善は認めなかった。ALN単独治療では骨修復は阻害されず、骨密度と骨量が増加し、ALNとLIPUSの併用治療により骨密度と骨量が増加し、骨癒合も促進された。

## 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：河谷 正仁

申請者：佐藤 千恵

論文題名：Effects of alendronate and low-intensity pulsed ultrasound therapies at osteoporotic cancellous osteotomy site in proximal tibia of ovariectomized rats

(卵巣摘出ラットの海綿骨骨切り部におけるアレンドロネートと低出力超音波パルスの効果)

## 要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、閉経後モデルラットにおける骨量が低下した海綿骨骨折に対する、骨吸収抑制薬ビスホスホネートの一種であるアレンドロネートおよび超音波骨折治療機である低出力超音波パルスの効果を骨密度、骨癒合率、骨形態計測、骨強度を用いて評価したものである。骨量が低下した環境での評価はこれまでなされておらず、著者らは初めて、以前行われた老齢モデルにおける結果と対比して評価を行なった。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

## 1) 斬新さ

脆弱性骨折は骨梁の架橋が乏しく、骨修復には不利な環境である。特に海綿骨骨修復に関して評価したものは少ない。これまでアレンドロネートは骨吸収抑制効果から骨折治癒過程を阻害することが懸念されてきたが、これについて一定の見解は得られていない。しかしながら、脆弱性骨折後の投与によって生命予後が改善する報告は多く、臨床的にも骨折後の骨粗鬆症治療は重要な位置を占めていると考えられる。また、骨量低下骨に対する低出力超音波パルスの効果は、通常の骨量維持骨と異なることが予想され、これらを比較した報告も少ない。本研究は、アレンドロネートおよび低出力超音波パルスの脆弱性骨折の治癒過程に与える影響を評価した数少ない報告である。

## 2) 重要性

本研究ではアレンドロネートが骨折治癒過程を阻害することなく骨密度・骨量を増加させ、低出力超音波パルスの効果を支持する効果を実証した。さらに、低出力超音波パルスは脆弱性骨折の治癒過程を促進できないことを実証した。この結果より、脆弱性骨折治

癒においては骨量を増加させる骨粗鬆症治療が必要条件であることが示された。重症骨粗鬆症患者において、骨折受傷から速やかに骨粗鬆症治療が開始されることは、骨折治療に対しても良い効果をもたらされることが示唆され、今後の臨床応用に関して非常に重要である。

## 3) 実験方法の正確性

本研究では、評価に使用した検体はすべての個体で同様の手順で採取しており、さらに各評価項目の測定も同一検者が行っており、測定に関するバイアスを除去している。骨密度、骨形態計測は自施設内で測定可能であり、過去の研究と同様の手順で正確に測定している。また骨強度試験は外部業者に依頼し、厳密に測定されたものを評価している。

さらに、全ての結果は統計学的検討が加えられており、実験方法は客観的で正確性がある。

## 4) 表現の明瞭さ

本研究の持つ意味、アレンドロネート投与および超音波照射を一定期間行った後の各種計測方法、評価項目、得られた結果、考察は簡潔かつ明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。