

一次性骨粗鬆症における骨動態の
組織形態計測学的研究

—骨量と脊椎圧迫骨折との関連—

新潟大学医学部整形外科学教室（主任：田島達也教授）

上野 欣一

A Histomorphometric Analysis of Iliac Bone in Cases of
Primary Osteoporosis with Double Bone Labeling

—With Reference to the Relation Between Histological Parameters and the
Occurrence of Spinal Compression Fractures—

Kin-ichi UENO

Department of Orthopaedic Surgery, Niigata

University School of Medicine

(Director: Prof. Tatsuya TAJIMA)

Quantitative histomorphometric analyses of iliac bone were performed after tetracycline double bone labeling in 59 females with postmenopausal or senile osteoporosis and in 36 healthy males and females. Ten static and dynamic parameters of iliac cancellous bone area were measured with semi-automatic image analyzer. Furthermore, the number and degree of spinal compression fracture were evaluated with X-ray films of spine. The osteoporotic patients were divided into three groups according to their age (i.e. 50–65 y.o. into group A, 66–74 y.o. into group B, over 75 y.o. into group C). Healthy young females (14–47 y.o.) out of 36 healthy males and females were selected as a control group (group N).

In comparison of osteoporotic groups (group A, B and C) with group N, cancellous bone volume (BV/TV), mineral apposition rate (MAR), wall thickness (W. Th), trabecular thickness (Tb. Th) and bone formation rate per unit volume of tissue (BFR/TV) were significantly decreased and trabecular separation (Tb. Sp) was significantly increased in the osteoporotic groups. However, the difference in these parameters was not significant between three osteoporotic groups. In group C, consisted of senile

Reprint requests to: Kin-ichi UENO,
Department of Orthopaedic Surgery,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部整形外科学教室

上野 欣一

osteoporosis, total resorption surface (ES/BS) was significantly increased and relative osteoid surface (OS/BS) and fractional double-labeled surface (dLS/BS) tended to decrease in comparison with group A, consisted of postmenopausal osteoporosis.

These results were interpreted as suggesting that senile osteoporosis was more markedly associated with the “uncoupling” between bone resorption and formation.

No significant correlation was proved between cancellous bone volume (BV/TV) and the number or degree of spinal compression fracture.

Key words: primary osteoporosis, bone histomorphometry, remodeling.

一次性骨粗鬆症, 骨組織形態計測, 再造形.

I. 緒 言

近年, わが国では高齢化社会に伴い, 閉経後および老人性, あわせていわゆる一次性骨粗鬆症の症例が増加しつつある. 1885年に Pommer が骨軟化症と骨粗鬆症を区別し, 骨粗鬆症は単純なる骨萎縮で骨の化学的成分には変化がなく, 骨量が減少した状態であるとした. これ以後骨粗鬆症は1つの病態として着目され, 種々の研究が重ねられてきている. わが国では, 1953年(昭和28年)に, “骨粗鬆症”なる病名が文献の標題に載り, その後病因その他の研究が数多く報告されている. 1947年 Albright¹⁾ は本症の病態を骨芽細胞の活性低下に伴う骨基質形成の低下(低形成)が主な要因であると報告した. 一方, 1957年 Bauer ら³⁾ は, 放射性同位元素を用いた骨動態の解析で, 骨粗鬆症の病因は骨吸収の亢進が主体であるとした. それ以後, 種々の検査法により骨動態の解析がなされているが, 同症における骨量減少の要因は未だに明らかにされていない.

1957年に Milch ら¹⁷⁾ が, テトラサイクリン(以下 Tc と略す)系抗生物質が新生骨に沈着して紫外線下で螢光を発すると報告し, 1958年, Frost⁸⁾ が頰骨と石灰化骨を区別できる非脱灰標本の作製法を報告し, これらの導入によって骨の組織学的形態計測法(bone histomorphometry)による骨粗鬆症の骨動態の研究は飛躍的に進歩した. この方法を用いることにより, 骨吸収も骨形成も共に亢進した高回転型骨粗鬆症(high turnover osteoporosis)と, 骨吸収も骨形成も共に低下した低回転型骨粗鬆症(low turnover osteoporosis)が初めて区別され, それまでの研究方法にはなかった利点を得られた.

本研究の目的は, 一次性骨粗鬆症例と健常人の腸骨を対象として, 組織学的形態計測の種々の parameters

を計測し, これらを対比して同症の骨動態を解析し, また, 脊椎X線像を用いて臨床的主要問題である脊椎圧迫骨折例について骨折椎体数や圧迫度から骨粗鬆症の程度を評価し, それと腸骨形態計測によって得られた parameters との関連を検討することにある.

II. 材料および方法

A. 対象例

対象は, 臨床的に一次性骨粗鬆症と診断された未治療の女性59症例と, 骨代謝面では正常と考えられる整形外科の疾患患者36例の計95例である. 骨粗鬆症患者は, 年齢が54~82才で, 骨萎縮を伴う脊椎圧迫骨折に起因する腰背痛を主訴とし, 血液・尿検査などで骨萎縮の原因が認められなかったものである. すなわち, 本研究で対象とした一次性骨粗鬆症例は, 全例がいわゆる脊椎骨粗鬆

Table 1 Age and sex distributions of investigated cases

Age (in years)	Male	Female	
	normal	normal	osteoporotic
10-19	—	2	—
20-29	4	2	—
30-39	4	2	—
40-49	4	3	—
50-59	5	3	9
60-69	4	2	2 7
70-79	—	1	1 9
80-89	—	—	4
Total	2 1	1 5	5 9
		9 5	

Fifty-nine cases with osteoporosis are comprised in 74 cases with the age over 50.

症 spinal osteoporosis を主徴とするものである。一方、骨代謝面で正常な症例は、年齢が14~73才で頸椎症や良性骨腫瘍などの疾患を有しているが腰痛を認めず、長期間臥床していなかったものである。対象例を年代別、性別で分け Table 1 に示す (Table 1)。

B. 検討方法

1. 骨組織形態計測

腸骨生検前に全例に Tc を2回に分けて服用させ骨標識を施行した。その標識スケジュールは第1, 第2服薬期が2~3日, その間の第1休業期が7~10日, 第2服薬期の翌日から骨生検までの第2休業期は2~14日であった。採骨部位は Meunier らの方法¹⁹⁾ に準じて, 上前腸骨棘から2cm 後方で, 腸骨稜から2cm 下方を中心とし, 内径8mm の trephine を用いて内・外板を含め円筒状に採取した。骨萎縮が高度で円筒状に採取困難な場合は, osteotome を用いて腸骨稜, 内板および外板と²⁰⁾に上記部位を含めて採取した。

採取した腸骨片は今野らの方法¹³⁾ に従い, 70% alcohol で固定した後に, Villanueva bone stain solution 中に block のまま3日間浸して染色した。そして, methylmethacrylate 樹脂に包埋後, Jung 社のK型 microtome で厚さ約5 μ m の非脱灰薄切標本を作成した。平均骨梁単位幅の計測には toluidine blue O stain 標本を, 他の parameters の計測には Villanueva bone stain 標本を使用した。

計測の範囲は海綿骨部で, 平均骨梁単位幅は計測し得るすべての完成された骨梁単位の幅を計測し, 他の parameters は, Courpron ら⁵⁾ の設定した計測範囲内で

内板から外板の方向で約30視野を計測した。腸骨切片から直接計測して求められる一次 parameters と, これをもとにして計算して求められる二次 parameters は, Frost が設定したものを基本に高橋²⁸⁾ が画像解析装置用に改定したもので, 表記法は Parfitt ら²⁶⁾ の提唱に従った (Table 2, 3)。そして検討対象とした parameters は, Tc 系抗生物質で骨標識して求められる4種の dynamic parameters と, 骨標識とは無関係の6種の static parameters から成る。

a. static parameters

Tc 骨標識と関係なく, 海綿骨における骨梁の量や幅, 類骨あるいは吸収窩の存在する骨梁表面の割合などを示

Table 2 Primary parameters of bone histomorphometry after Parfitt, A.M. et al

(STATIC PARAMETERS)		
1. BV	: bone volume	(μ m ³)
2. TV	: tissue volume	(μ m ³)
3. OS	: osteoid surface	(μ m ²)
4. ES	: eroded surface	(μ m ²)
5. BS	: bone surface	(μ m ²)
6. W.Th	: wall thickness	(μ m)
(DYNAMIC PARAMETERS)		
7. dLS	: double-labeled surface	(μ m ²)
8. sLS	: single-labeled surface	(μ m ²)
9. Ir.L.Th	: inter-label thickness	(μ m)
10. Ir.L.t	: inter-label time	(day)

Table 3 Secondary parameters of bone histomorphometry after Parfitt, A.M. et al

(STATIC PARAMETERS)		
1. BV/TV	: cancellous bone volume	(%)
2. OS/BS	: (relative) osteoid surface	(%)
3. ES/BS	: (total) resorption surface	(%)
4. Tb.Th	: trabecular thickness (BV/BS)*2	(μ m)
5. Tb.Sp	: trabecular separation (TV-BV)/(BS/2)	(μ m)
(DYNAMIC PARAMETERS)		
6. MAR	: mineral apposition rate (Ir.L.Th)/(Ir.L.t)	(μ m/day)
7. dLS/BS	: (fractional) double-labeled surface	(%)
8. sLS/BS	: (fractional) single-labeled surface	(%)
9. BFR/TV	: bone formation rate, per unit volume of tissue (dLS+sLS/2)*(MAR/TV)	(%/y)

し、腸骨生検時のリモデリングに関する情報を得ることができる。

(1) 単位骨量 (BV/TV: cancellous bone volume);

単位体積当たりの骨組織中の骨量を比率で表現したもので、類骨と石灰化骨とを含めた全骨量 (BV: bone volume) を、類骨と石灰化骨に骨髄部分も含めた全骨組織量 (TV: tissue volume) で除したものである。健康成人では骨量が最大となる20~30歳代で、腸骨の単位骨量は18~23% (今野¹⁴⁾である。

(2) 分画形成面 (OS/BS: relative osteoid surface);

骨形成の途中にあると考えられる骨梁表面の割合を示すもので、類骨を伴う骨梁面 (OS: osteoid surface) の長さを全骨梁面長 (BS: bone surface) で除したものである。

(3) 分画吸収面 (ES/BS: total resorption surface);

破骨細胞の有無にかかわらず、吸収窩 (Howship's lacunae) を伴う骨梁面 (ES: eroded surface) の長さを全骨梁面長で除したもので、リモデリングにおける骨吸収期と逆転期を含めた時間の割合を示す。

(4) 平均骨梁単位幅 (W. Th: wall thickness);

吸収も形成も起こっていない inert surface を持つ完成された骨梁単位で、等間隔でとった4カ所で骨梁表面から cement 線までの距離を計測しその平均値を算出した。1個の BMU (basic multicellular unit) における骨形成率を示す。

(5) 平均骨梁幅 (Tb. Th: trabecular thickness);

類骨と石灰化骨とを含めた全骨量を全骨梁面の半分で除して求めた。計測域における骨梁幅が均等と仮定した場合の幅を示す。

(6) 平均骨梁間距離 (Tb. Sp: trabecular separation);

全骨組織量から全骨量を差し引いた全骨髄量を全骨梁面の半分で除して求めた。計測域における骨梁間の距離が均等と仮定した場合の間隔を示す。

b. dynamic parameters

新生骨に沈着した Tc 骨標識から得られ、標識期間における骨形成に関する情報を得ることができる。

(1) 石灰化速度 (MAR: mineral apposition rate);

単位時間に類骨が石灰化骨となる速度を切片上での厚さで表現したもので、Tc 二重骨標識間の距離 (二重骨標識幅, Ir. L. Th) を標識間隔日数 (Ir. L. t) で除したものである。なお、標識間隔日数は第1、第2服薬期間の2分の1と第1休薬期間の和とした。

(2) 分画二重骨標識面 (dLS/BS: fractional double-labeled surface);

Tc 二重骨標識線の長さを示す二重骨標識面 (dLS) の全骨梁表面に対する割合を示すもので、二重骨標識面長を全骨梁面長で除したものである。

(3) 分画一重骨標識面 (sLS/BS: fractional single-labeled surface);

Tc 一重骨標識線の長さを示す一重骨標識面 (sLS) の全骨梁表面に対する割合を示すもので、一重骨標識面長を全骨梁面長で除したものである。

(4) 単位骨組織量当たりの骨形成率 (BFR/TV: bone formation rate, per unit volume of tissue);

単位時間当たり、単位骨組織量当たり形成された新生骨の量を示すもので、石灰化速度に二重骨標識面と半分の一重骨標識面の和を乗じた値を、全骨組織量で除したものである。

計測には今野¹⁴⁾が開発した画像解析装置を用い、半自動的に行った。計測時の顕微鏡倍率は、平均骨梁単位幅は10×10倍 (実測拡大率191倍) で、その他の parameters は16×10倍 (実測拡大率310倍) で行い、計測した raw data から二次 parameters への変換は computer で自動的に処理した。

2. 単純X線像による脊椎圧迫骨折の評価

a. 圧迫椎体数の判定

腸骨生検時に撮影された胸椎 (第8胸椎中心) と腰椎 (第3腰椎中心) の単純X線側面像を著者が読影し、視覚で明らかに圧潰が存在すると考えられた椎体のみを圧迫椎体として数えた。胸椎では第4から第12胸椎の9椎体、腰椎では第1から第5腰椎の5椎体の計14椎体が判定対象となった。

b. 椎体高の計測による脊椎圧迫骨折程度の定量的評価

著者らの発案³⁰⁾による脊椎圧迫骨折の定量的評価基準を用い判定した。すなわち、上述した胸・腰椎の単純X線側面像を用い、各椎体において、前部、中央部、後部の高さを計測し、後部の高さに対する前部または中央部の高さの割合を計算し、これを一定の基準に従って点数化し、各症例ごとに腰椎5椎体、胸椎9椎体または胸・腰椎14椎体の合計点 (椎体点数) を求めた (Fig. 1)。

3. 統計学的検討

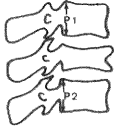
a. Riggs らの報告²⁷⁾を参考にして、一次性骨粗鬆症例を年齢を基準に3群に分けた。すなわち閉経後骨粗鬆症と考えられる50~65才の25例をA群 (平均60.1才)、老人性骨粗鬆症と考えられる75才以上の9例をC群 (平均78.4才)、そして両者が混在すると考えられる66~74才の25例をB群 (平均70.2才) とした。さらに50才未

1) Measurement of anterior, central and posterior height of each vertebral body in lateral X-ray films of thoracic (Th4-Th12) and lumbar (L1-L5) spine ;



2) Calculation of A/P and C/P ratio ; $\left\{ \begin{array}{l} A/P \text{ ratio : } A/P \times 100 (\%) \\ C/P \text{ ratio : } C/P \times 100 (\%) \end{array} \right.$

When posterior height was reduced, the original posterior height (P') was calculated as follows:



$$P' : (P1 + P2)/2$$

$\left\{ \begin{array}{l} A/P' \text{ ratio : } A/P' \times 100 (\%) \\ C/P' \text{ ratio : } C/P' \times 100 (\%) \end{array} \right.$

3) A/P and C/P ratio were scored as follows:

A/P or C/P ratio	score
91 ~ 100 (%)	5
81 ~ 90	4
71 ~ 80	3
61 ~ 70	2
51 ~ 60	1
under 50	0

4) Calculation of "spinal score" of each vertebral body and total "spinal score" of thoracic and/or lumbar spine ;

"spinal score" of each vertebra : (score of A/P ratio) + (score of C/P ratio)
 total "spinal score" : summation of thoracic and/or lumbar "spinal score"

Fig. 1 "spinal score" after Ueno, K. et al

満の健常な女性9例(14~47才, 平均32.2才)をN群としてこれを対照群とした. そして, 既述せる10種のparametersについて, 各群間での平均値の有意差をt検定を用いて検討した.

b. 圧迫椎体数あるいは椎体点数について, A, B, C各群間での平均値の有意差を検討した.

c. 脊椎の椎体破断強度と関連すると考えられる単位骨量と圧迫椎体数あるいは椎体点数との相関を各症例毎に検討した.

III. 結 果

A. 骨組織形態計測値の検討

健常者と一次性骨粗鬆症例の計測結果を年代別および性別で示す (Table 4, 5). 次に, 検討した10種のparametersについて各群間 (N, A, B, C群) の有意差も含めて図示する (Fig. 2).

1. 単位骨量 (BV/TV, %)

N群に比し, 一次性骨粗鬆症例の3群 (A, B, C群) では有意に減少しており (p < 0.001), 一方3群間では

Table 4 Relation between ages and values of bone histomorphometric parameters in normal subjects

parameter	sex	Age (in years)						
		10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79
BV/TV; %	Male		20.5 ± 3.2	24.7 ± 3.7	25.7 ± 6.9	20.8 ± 6.4	18.7 ± 7.6	
	Female	41.0 ± 6.7	20.6 ± 10.5	18.5 ± 6.7	25.0 ± 12.5	20.7 ± 4.4	12.7 ± 1.8	18.2
OS/BS; %	M		24.1 ± 15.8	29.3 ± 13.3	14.9 ± 3.9	34.6 ± 16.5	33.0 ± 23.9	
	F	29.6 ± 10.0	27.0 ± 20.1	27.6 ± 6.3	19.1 ± 11.2	33.6 ± 18.0	26.2 ± 5.3	25.0
ES/BS; %	M		14.8 ± 5.2	10.4 ± 3.6	11.7 ± 3.4	14.1 ± 3.5	9.9 ± 3.2	
	F	11.3 ± 1.5	16.9 ± 2.7	8.7 ± 1.2	14.4 ± 2.8	15.4 ± 2.0	17.1 ± 5.3	15.5
W. Th; μm	M		48.3 ± 10.5	54.5 ± 12.9	51.1 ± 7.0	39.3 ± 6.1	45.6 ± 2.8	
	F	49.5 ± 1.0	46.5 ± 1.1	43.2 ± 9.8	37.5 ± 4.4	36.9 ± 6.0	42.8 ± 6.5	31.0
Tb.Th; μm	M		154.9 ± 50.1	169.5 ± 33.4	198.5 ± 46.1	165.9 ± 46.5	157.4 ± 34.5	
	F	260.6 ± 44.5	141.7 ± 36.4	168.3 ± 74.5	142.5 ± 47.8	158.3 ± 19.8	122.7 ± 12.0	179.0
Tb.Sp; μm	M		595.8 ± 126.7	520.3 ± 105.5	587.8 ± 135.3	647.3 ± 131.6	784.7 ± 359.8	
	F	373.6 ± 39.7	597.6 ± 238.2	727.1 ± 0.8	455.1 ± 132.6	605.4 ± 84.0	840.1 ± 56.4	803.0
MAR; μm/day	M		0.82 ± 0.46	0.92 ± 0.31	1.02 ± 0.50	0.79 ± 0.23	0.65 ± 0.10	
	F	0.91 ± 0.22	0.73 ± 0.32	0.83 ± 0.05	0.75 ± 0.05	0.96 ± 0.09	0.68 ± 0.01	0.68
dLS/BS; %	M		4.5 ± 4.0	6.5 ± 1.3	6.0 ± 3.6	3.3 ± 4.3	3.7 ± 2.9	
	F	12.4 ± 5.3	9.6 ± 3.4	8.6 ± 3.7	1.8 ± 0.2	11.2 ± 7.4	6.4 ± 2.3	2.8
sLS/BS; %	M		2.5 ± 2.4	6.6 ± 3.1	2.0 ± 1.6	5.8 ± 4.1	4.5 ± 3.9	
	F	14.2 ± 14.7	6.4 ± 4.2	2.2 ± 1.5	2.2 ± 0.2	3.1 ± 1.8	7.1 ± 4.0	1.5
BFR/TV; %/y	M		5.0 ± 6.3	9.3 ± 5.2	4.8 ± 3.0	3.8 ± 3.3	2.9 ± 1.6	
	F	21.2 ± 18.4	11.4 ± 11.4	6.1 ± 2.7	2.5 ± 0.5	4.7 ± 3.8	5.0 ± 0.2	1.3

(M ± SD)

Table 5 Relation between ages and values of bone histomorphometric parameters in osteoporotic subjects

parameter	sex	Age (in years)			
		50~59	60~69	70~79	80~89
BV/TV;%	Female	11.9± 4.8	11.6± 4.2	12.4± 5.5	13.3± 4.0
OS/BS;%	F	25.2± 17.0	23.1± 10.5	26.6± 12.3	8.7± 5.5
ES/BS;%	F	13.6± 4.9	14.8± 6.4	17.3± 7.1	22.6± 10.6
W.Th; μm	F	28.6± 4.8	32.3± 8.4	30.7± 7.6	31.0± 6.4
Tb.Th; μm	F	124.9± 36.7	128.9± 29.4	131.0± 38.9	135.2± 52.4
Tb.Sp; μm	F	996.4±377.5	1114.0±507.0	994.9±357.2	869.9±153.5
MAR; μm/day	F	0.57± 0.07	0.59± 0.14	0.61± 0.28	0.55± 0.15
dLS/BS;%	F	7.9± 7.2	8.4± 6.6	6.7± 5.4	3.6± 4.1
sLS/BS;%	F	9.4± 7.8	6.8± 4.4	6.0± 4.5	4.9± 4.3
BFR/TV;%/y	F	3.1± 2.7	3.3± 2.8	3.4± 2.8	2.2± 2.8

(M±SD)

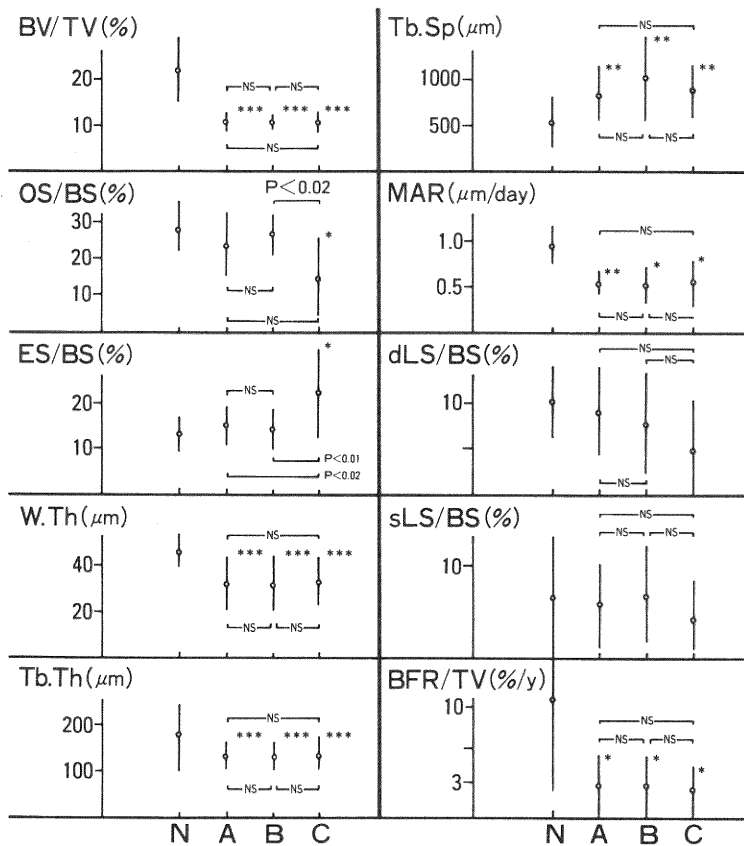


Fig. 2 Ten bone histomorphometric parameters studied in normal young females (group N) and females with primary osteoporosis (group A, B and C). (M ± SD)

N vs. A or B or C: *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

有意差がなくそれぞれの平均値は11~13%と近似していた (Fig. 2).

2. 分画形成面 (OS/BS, %)

N群に比し, A, B群間では有意差はなく, C群では有意に減少していた ($p < 0.05$). A, B, C群間では, B群とC群との間でC群に有意 ($p < 0.02$) な減少を認めた (Fig. 2).

3. 分画吸収面 (ES/BS, %)

N, A, B各群間に有意差は認めず, C群ではこれらの群に比し有意に増加していた ($p < 0.02 \sim p < 0.01$) (Fig. 2).

4. 平均骨梁単位幅 (W. Th, μm)

N群に比し, A, B, C各群では有意に減少していた ($p < 0.001$). A, B, C各群間に有意差はなくそれぞれの平均値は $30 \sim 32 \mu\text{m}$ ではほぼ一定値を示した (Fig. 2).

5. 平均骨梁幅 (Tb. Th, μm)

N群に比し, A, B, C各群では有意に減少していた ($p < 0.001$). A, B, C各群間に有意差はなくそれぞれの平均値は $125 \sim 130 \mu\text{m}$ ではほぼ同じ値を示した (Fig. 2).

6. 平均骨梁間距離 (Tb. Sp, μm)

N群に比し, A, B, C各群では有意に増加していた ($p < 0.01$). またA, B, C各群間に有意差を認めず, A群とC群の平均値は $950 \sim 990 \mu\text{m}$ ではほぼ同じ値を示した (Fig. 2).

7. 石灰化速度 (MAR, $\mu\text{m}/\text{day}$)

N群に比し, A, B, C各群では有意に減少していた ($p < 0.05 \sim p < 0.01$). A, B, C各群間に有意差はな

く, それぞれの平均値は $0.54 \sim 0.62 \mu\text{m}/\text{day}$ とほぼ同じ値を示した (Fig. 2).

8. 分画二重標識面 (dLS/BS, %)

N, A, B, C各群では有意差を認めなかったが, A, B, Cの順でその平均値は減少傾向を示した (Fig. 2).

9. 分画一重標識面 (sLS/BS, %)

N, A, B, C各群では有意差を認めなかった (Fig. 2).

10. 単位骨組織量当たりの骨形成率 (BFR/TV, %/y)

N群に比し, A, B, C各群では有意に減少していた ($p < 0.05$). A, B, C各群間では有意差を認めず, それぞれの平均値は $2.2 \sim 3.3\% / \text{y}$ と近似していた (Fig. 2).

B. 単純X線像による脊椎圧迫骨折の評価

腸骨生検時に撮影された胸椎および腰椎のX線像があり, 評価の対象となった症例は, A群で21例, B群で18例, C群で7例であった.

1. 圧迫椎体数について

胸椎9椎体, 腰椎5椎体の計14椎体について判定した圧迫椎体数の平均値は, A群5.1椎, B群4.5椎, C群4.1椎で統計学的には有意差を認めなかった (Table 6).

2. 椎体点数について

胸椎9椎体, 腰椎5椎体の計14椎体の合計点の平均値は, A群112.3点, B群110.9点, C群117.7点となり, 統計学的に有意差を認めなかった (Table 6).

C. 腸骨の単位骨量と脊椎圧迫骨折の関係

腸骨の単位骨量と圧迫椎体数あるいは椎体点数との間に有意な相関を認めなかった.

Table 6 Number of vertebral compression fractures and "spinal score" after Ueno, K. et al
(M \pm SD)

Group	No. of compression fractures ^a (N)	"spinal score" ^b (N)
A	5.1 \pm 3.0 (21)	112.3 \pm 12.9 (21)
B	4.5 \pm 2.9 (18)	110.9 \pm 14.2 (18)
C	4.1 \pm 2.0 (7)	117.7 \pm 7.3 (7)

N: number of cases

a. Fourteen vertebrae (from Th4 to L5) were examined.

b. The total score of 14 vertebrae is 140, because each vertebral body has full score of 10.

No significant difference in spinal scores was proved between three osteoporotic groups (Group A, B and C).

IV. 考 察

A. 骨組織形態計測における dynamic parameters の意義

1950年代の終り頃始まった骨組織形態計測を用いた骨の定量解析は、Tc を time marker として骨に標識することにより、骨動態の評価を可能とし、骨代謝研究を飛躍的に進歩させた。そして、Frost が dynamic parameters を含めた組織形態計測のための種々の parameters を考案し、高橋²⁸⁾ がこれを基本として画像解析装置用に改定して実用的なものとし、今日わが国でもこの手法を用いた研究報告が増加している。最近、Parfitt²⁶⁾ は、この方法での nomenclature の統一を試みている。

Tc 系抗生物質が生体内に沈着して蛍光を発することは1953年に Helander¹⁰⁾ によって報告され、1957年 Milch¹⁷⁾ により、新生骨に沈着した Tc が蛍光顕微鏡下で蛍光を発することが報告された。骨標識剤として実験的には alizarin red, 鉛, xylenol orange, calcein などが用いられるが、生体に毒性を有するとされることから、臨床的には Tc が広く用いられている。投与された Tc は、新しく形成された類骨が石灰化する際に、骨組織内の apatite と chelate 結合することにより取り込まれる。沈着した Tc は紫外線照射により蛍光を発して観察される。

臨床的に Tc を用いて骨標識する場合、腸骨生検前に一定の間隔をおいて Tc を2回投与することで、石灰化骨層に二重または一重の蛍光線として観察される³⁵⁾。そして、二重標識間の距離や、一重または二重骨標識された骨梁表面の長さを計測することで、骨形成に関連する種々の dynamic parameters が計測あるいは算出される。この手法を用いて、一次性骨粗鬆症の骨動態を解析した報告は国外では比較的多く認められるが²⁾⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁴⁾³⁴⁾、国内においては static parameters のみの研究報告は散見されるが、dynamic parameters も含めた報告は極めて少なく、本研究の目的の1つはここにある。国内での dynamic parameters を用いた研究報告が少ない理由としては、dynamic parameters のもつ意味がまだ十分に理解されていないことや、骨標識に一定期間を要することなどが考えられる。骨生検前に骨標識に要する期間は、石灰化障害の存在する場合を除けば一般的に第1回と第2回の服薬期間がそれぞれ3日、その間の休業期間が7～10日で計約15～20日であった。しかし最近の研究では、服薬期間は2日でも Tc 骨標

識が得られ、計2日の短縮は可能であるが、第2回の服薬期の翌日から腸骨生検日までの期間すなわち第2休業期は標識パターンへの配慮から7日以上14日以内が適切と判断し実施している³¹⁾。

1978年、Melsen²²⁾ が41例の健常デンマーク人の腸骨を用いた dynamic parameters の計測値を報告した。この data は人種、対象年齢、計測法等に差はあるが、骨組織形態計測における dynamic parameters に関して参考になる重要な基礎的 data である。わが国においては、1987年に今野¹⁴⁾ が健常人における9種の static parameters の基礎的 data を発表しているが、dynamic parameters の基準値の確立が今後の重要な課題であることを指摘した。その点で、本研究で計測した36例の健常人の data は、例数と年齢分布において問題はあがあるが、日本人の dynamic parameters の基礎的 data として参考に値するものと考えられる。

19～56才の健常デンマーク人における石灰化速度(MAR)は $0.65 \pm 0.12 \mu\text{m}/\text{day}$ で、年齢および性差を認めなかったとしているが、本研究での値は $0.75 \sim 1.0 \mu\text{m}/\text{day}$ で、デンマーク人より高値を示す傾向にあった。分画二重および一重標識面 (dLS/BS, sLS/BS) は、デンマーク人において男女差を認め、男子 ($18 \pm 8\%$) が女子 ($12 \pm 5\%$) より高値であったが、本研究での値は、分画二重標識面 (dLS/BS) が女子で高い傾向を示したが、分画一重標識面 (sLS/BS) ではその傾向を認めなかった。骨形成率については算出方法が異なり比較できなかった。

B. 一次性骨粗鬆症の病態と診断

一次性骨粗鬆症 primary osteoporosis は、広義では若年性特発性骨粗鬆症 idiopathic juvenile osteoporosis や青年期の特発性骨粗鬆症 idiopathic osteoporosis in young adults も含むが、狭義では退行期骨粗鬆症 involutional osteoporosis と同義に用いられる。その原因については加齢の影響が大であるが、未だに明確なものは示されていない。さらにこの病態は臨床像により、閉経以後急速に骨量が減少して発症する閉経後骨粗鬆症 postmenopausal osteoporosis と、高齢になるにつれて発症する老人性骨粗鬆症 senile osteoporosis に分けるのが一般的である。1983年 Riggs²⁷⁾ は、この involutional osteoporosis は Type I と Type II の2つの病態に分けられると報告した。

Type I は閉経を契機に発症し51～65才の女性に多く、骨梁の減少が主体で脊椎圧迫骨折を主たる臨床像とするもので、上述した閉経後骨粗鬆症と一致する。一方、Type

IIは加齢が主な要因で、75才以上の女性のみならず男性にも好発し、骨梁のみならず骨皮質の減少でも著明で、脊椎圧迫骨折の他に大腿骨頸部骨折をも主徴とするもので、上述した老人性骨粗鬆症と一致する。いずれにせよ両者に共通する病態は骨吸収率が骨形成率を上回り、その結果として骨量が減少し骨折を生じたものである。しかし、臨床的に一次性骨粗鬆症と診断する場合の基準は必ずしも明確ではない。最近、わが国ではその診断基準の設定が試みられているが、一般的には50才以上の症例で、脊椎などの骨の単純X線像で骨萎縮を認め、1個以上の椎体圧迫骨折を確認し、しかも二次性骨粗鬆症を否定できるものとする報告が多い⁴⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁴⁾。本研究でも、一次性骨粗鬆症はこの基準に従って診断した。つまり、本研究での対象症例は脊椎骨粗鬆症 spinal osteoporosis を主徴とするものであり、大腿骨頸部骨折等の他の骨折を契機に診断された一次性骨粗鬆症例は含まれていない。この点から、本研究の対象は一次性骨粗鬆症例の中でもかなり限られた症例であり、結果の解釈にはこの点を充分考慮する必要がある。

本研究における形態計測の結果、腸骨の骨梁密度を示す単位骨量 (BV/TV) は、一次性骨粗鬆症において若年健常者に比べ著明に減少していた。しかし、閉経後骨粗鬆症のA群でも老人性骨粗鬆症のC群でも単位骨量に差はなく、その平均値は11~13%と近似していた。1978年、Meunier ら²⁰⁾ は、脊椎圧迫骨折を伴う骨粗鬆症例120例を検討して、腸骨の単位骨量が11% (±3%) 以下になると脊椎圧迫骨折が必発するとして、この値を“vertebral fracture threshold”として報告した。しかもこの値に男女差はなく、一次性骨粗鬆症のみならず二次性骨粗鬆症でも同じ値で、20才代の健常人の腸骨における単位骨量の約50%であるとした。本研究の結果でも腸骨の単位骨量の平均値がほぼ同様の値を得たことから、11%以下の単位骨量は脊椎圧迫骨折発生の危険因子として、また Courpron⁶⁾ が述べているように、脊椎圧迫骨折の認められない症例でも組織形態計測における同症の診断基準値として利用し得る可能性がある。

C. 一次性骨粗鬆症における組織学的骨動態

1. 骨吸収

骨吸収の指標として分画吸収面 (ES/BS) をはじめ破骨細胞に関する static parameters が用いられるが、これらの parameters は骨吸収が過去または骨生検時において起こった結果で生じた骨梁表面の性状を示し、生検時に実際に起こっている骨吸収を示すとは限らない³²⁾。つまり、吸収→逆転→形成と骨の細胞の正常な連

鎖が起こっているならば、骨吸収面は骨吸収率を反映するが、吸収から正常な逆転が起こらず休止状態に移行すると仮定すれば骨吸収率を反映しないことになる。Jowsey¹²⁾ (1978) や Nordin ら²³⁾ (1981) は、骨粗鬆症における骨吸収面の増大から骨吸収の増加がその病態の主因であるとしたが、この考えは上述したとおり明らかに問題がある。

一次性骨粗鬆症の中でも閉経後骨粗鬆症を主体とするA群では、若年健常者と比べ分画吸収面 (ES/BS) に有意差を認めなかったが、老人性骨粗鬆症と考えられるC群では有意に増加していた。このことは、老人性骨粗鬆症での骨吸収の亢進または骨吸収が骨形成に移行せずそのまま休止面となった骨梁表面の増大が示唆される。

2. 骨形成

類骨で被われた骨梁表面の割合を示す分画形成面 (OS/BS) が、老人性骨粗鬆症と考えられるC群で有意に減少していた。これは高齢となった老人性骨粗鬆症において、骨吸収から骨形成に移行した骨梁単位の単位時間、単位骨梁表面における新生率 (Activation frequency, μf , mm/mm/day) の低下を示唆するものと考えられる。一方、骨形成にあずかる骨芽細胞の活動性 (cell activity) を示すと考えられる石灰化速度 (MAR) は、若年健常者に比し一次性骨粗鬆症で有意に低下していたが、A, B, C各群間に有意差はなかった。また、骨梁単位における骨芽細胞群の骨形成率を示すと考えられる平均骨梁単位幅 (W. Th) や単位骨組織量当たりの骨形成率 (BFR/TV) も同様の結果であった。これらのことから、一次性骨粗鬆症の骨動態では若年健常者に比し明らかに骨形成率が低下しているが、一次性骨粗鬆症の中では、閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症との間で骨形成率に明らかな差は認められなかった。1981年、Darby ら⁷⁾ も一次性骨粗鬆症例の腸骨での単位骨量、平均骨梁単位幅および石灰化速度の計測から、同症においてこれらの parameters に年齢差のないことを報告し、著者と同じ結果を述べている。

3. リモデリングにおける骨量減少

骨量は骨吸収と骨形成の balance による決定され、骨量の減少は相対的に骨吸収が骨形成を上回る場合に起こる。本研究でも、一次性骨粗鬆症の単位骨量は若年健常者に比し明らかに減少しており、同症においては加齢に伴う生理的骨量減少に加えて、リモデリングにおける何らかの病態が考えられる。

加齢に伴う生理的骨量減少をもたらす骨梁形態面での mechanism として報告されているものは2つに大別さ

れる。第1は、若松³³⁾や今野¹⁴⁾らが述べているように、骨梁幅より骨梁数の減少が主体であるとする考え方、第2は Courpron ら⁵⁾が述べているように、平均骨梁単位幅と平均骨梁幅の減少が主体であるとする考え方である。1984年に Parfitt²⁵⁾は加齢的骨量減少における骨梁構造の変化としては、骨梁数の減少が主体に起こり、それに骨梁幅の減少も伴うものとし、今野らに近い考え方を示した。本研究の結果では、若年健常者と比べ一次性骨粗鬆症では、閉経後または老人性骨粗鬆症を問わず、平均骨梁単位幅と平均骨梁幅が減少し、また同時に平均骨梁間距離の増加すなわち骨梁数の減少も存在していた。

骨量減少をもたらす骨吸収と骨形成の imbalance に関する組織形態計測学的研究の報告も主に国外に散見される。Jowsey¹²⁾(1978)や Nordin ら²³⁾(1981)は、骨梁表面長を計測し、類骨で被われた骨形成面の割合はほぼ不変であるのに対し、骨吸収面の割合が増大していたことから、骨粗鬆症の要因は骨吸収の増大であるとした。これに対し、Darby ら⁷⁾(1981)や Parfitt ら²⁴⁾(1981)は、骨形成を示す parameters を計測して骨形成率の低下を認め、骨吸収と骨形成の coupling の存在を考慮し、骨吸収が亢進しても骨形成の低下がない限り骨量の減少は起こらないとして、その結果骨粗鬆症の骨量減少の要因は骨形成の低下であるとした。骨吸収の項目で述べたように、骨吸収面の割合をそのまま骨吸収量として評価することは誤りであり、この点で Jowsey らの結論には問題がある。本研究の結果でも、若年健常

者に比べて一次性骨粗鬆症での骨形成の低下は明らかであるが、これには加齢的变化と病的変化の両方が含まれていると考えられる。しかし、本研究では同症の病態の要因に骨形成の低下がどの程度関与しているか不明であり、今後検討を要する。

一次性骨粗鬆症の骨動態について、閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に別けて検討すると、後者と考えるC群で分画吸収面の増大および、分画形成面と分画二重標識面は減少傾向を認めた。これらのことは、老人性骨粗鬆症における骨のリモデリングで吸収から形成に移行せずに、吸収期または逆転期がそのまま休止状態となった骨梁単位の数が増加する可能性が考えられる。つまり、閉経後骨粗鬆症に比べ老人性骨粗鬆症においては、骨吸収と骨形成の uncoupling が相対的に増大していることが示唆された。Meunier ら¹⁸⁾(1981)、Whyte ら³⁴⁾(1982)および恒成ら²⁹⁾(1984)は、組織形態計測学的に一次性骨粗鬆症の骨動態の非均一性 (heterogeneity) を示しているが、本研究でも同症における骨動態の非均一性の一端が示された。

D. 腸骨の単位骨量と脊椎圧迫骨折

一次性骨粗鬆症の病態は局所的なものでなく全身的なものと考えられるが、骨折を起こして臨床的に問題となる骨は腸骨ではなく脊椎や大腿骨である。しかし、腸骨と椎体の単位骨量は高い相関を持つ²¹⁾ことが示され、それ以後一般的に、生検腸骨が骨動態を知るための組織形態計測に用いられる。Meunier らは、腸骨の単位骨

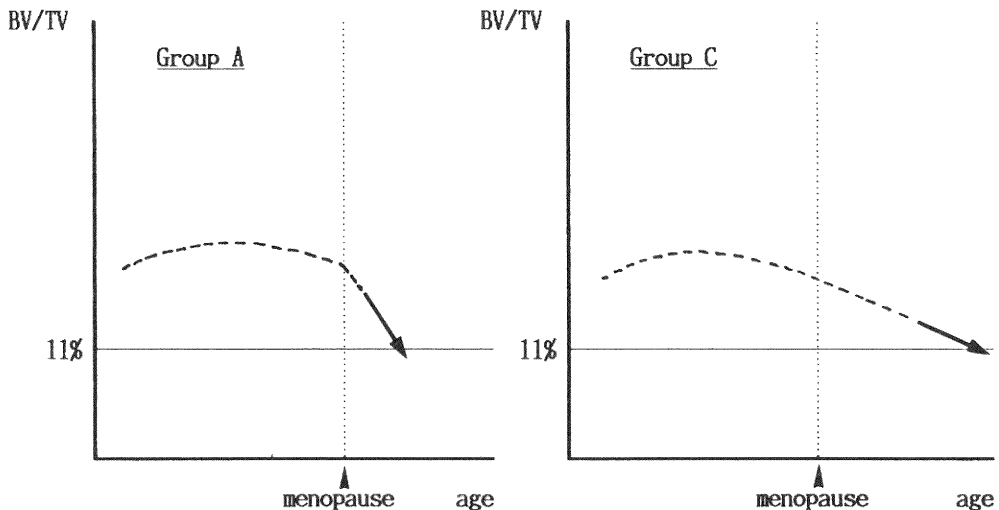


Fig. 3 Age-related loss of cancellous bone volume in ilium of patients in group A or C
 BV/TV 11%(±3): "vertebral fracture threshold" (Meunier, 1978)

量が“vertebral fracture threshold”に達すると脊椎圧迫骨折を生ずるとしたが、骨折椎体数や椎体圧迫度との関係には触れていない。本研究では、A, B, C, 3群共に腸骨の単位骨量が平均11~13%で14椎体中平均4~5椎体の圧迫骨折がX線像で確認された。つまり、平均年齢60.1歳のA群と平均年齢78.4歳のC群において、ともに腸骨の単位骨量が“vertebral fracture threshold”に達し、しかも圧迫椎体数や椎体圧迫度に差がなかった。以上の結果からA群の腸骨の単位骨量は閉経後比較的急速に減少し、C群のそれは閉経後比較的緩徐に減少して“vertebral fracture threshold”に達したものと考えられた(Fig. 3)。また、症例毎の腸骨の単位骨量と圧迫椎体数あるいは椎体点数との間には有意な相関を認めなかった。骨塩量が椎体の破断強度に80~90%関係するとされているが、X線像で確認された骨折椎体数や椎体圧迫度には、椎体の骨塩量のみならず他の要因が深く関連していることを示すものである。そして、この他の要因には以下に述べる3点が考えられる。

第1に、椎体の破断強度には骨塩量の他に骨梁構造も関係する¹⁶⁾とされている点である。第2は、年齢による個人の活動差が存在する点である。同じ椎体の破断強度でも、それに加わるストレスの違いで圧迫骨折の度合いが異なることが考えられる。第3は、腸骨の単位骨量は生検時の椎体の骨梁密度を反映しているのに対し、X線像における圧迫骨折は生検直前に起こったもののみならず、過去に起こったもの全てが観察される点である。

今後、一次性骨粗鬆症に対する age-matched control の腸骨切片と脊椎X線像を用いて、脊椎圧迫骨折の有無および腸骨の単位骨量との関連を検討することにより、同症の骨動態も含めた病態の解明に役立つものと考えられる。

V. 結 語

閉経後および老人性を含む椎体圧迫骨折を伴う一次性骨粗鬆症の女性59症例と、骨代謝の正常な腰痛を伴わない整形外科的疾患々々36例の生検腸骨を組織形態計測学的に解析した。そして、10~70才代にいたる健常日本人における骨形態計測の静的および動的 parameters を提示するとともに、閉経後および老人性骨粗鬆症の組織学的骨動態について以下の結果を得た。また、脊椎の単純X線像を用いて脊椎圧迫骨折の程度を評価して、これと腸骨の単位骨量との関連を検討し、以下のような結果を得た。

1. 一次性骨粗鬆症では若年健常女性に比し、単位骨

量(BV/TV)と平均骨梁幅(Tb. Th)が有意に減少し、平均骨梁間距離(Tb. Sp)が有意に増加していた。しかし、年齢が50~65歳までの閉経後骨粗鬆症と75歳以上の老人性骨粗鬆症の間では、これらの parameters に有意差を認めなかった。

2. 一次性骨粗鬆症では若年健常女性に比し、石灰化速度(MAR)、平均骨梁単位幅(W. Th)および単位骨組織量当たりの骨形成率(BFR/TV)が有意に低下し、同症における骨形成は低下していた。しかし、閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症の間には骨形成率の差を認めなかった。

3. 閉経後骨粗鬆症に比し、老人性骨粗鬆症において分画吸収面(ES/BS)が有意に増加し、分画形成面(OS/BS)と分画二重標識面(dLS/BS)が減少傾向にあったことから、後者のリモデリングにおいて骨吸収と骨形成の uncoupling の相対的な増大が示唆された。

4. 一次性骨粗鬆症例の腸骨の単位骨量は平均11~13%で、胸・腰椎14椎体中に平均4~5椎体の圧迫骨折を認めた。

5. 一次性骨粗鬆症例の腸骨の単位骨量と胸・腰椎の圧迫椎体数あるいは椎体点数との間に有意な相関を認めなかった。

稿を終えるにあたり、御校閲をいただいた新潟大学整形外科学教室田島達也教授と、終始御指導下さった高橋栄明助教授に深甚なる謝意を表わしますとともに、症例の収集にご協力下さいました県立新発田病院整形外科伊藤藤一郎先生、燕労災病院整形外科松原統先生、県立瀬波病院整形外科村沢章先生、立川総合病院整形外科中村敬彦先生に深く感謝いたします。さらに、技術面で御協力いただいた錦織新一技官、赤沢秀喜技官および齊藤昌文技官に厚くお礼申し上げます。

(本論文の要旨は、第3回日本整形外科学会基礎学術集会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Albright, F.: Osteoporosis. Ann. Intern. Med., 27: 861, 1947.
- 2) Avioli, L.V., Baran, D.T., Whyte, M.P. and Teitelbaum, S.L.: The biochemical and skeletal heterogeneity of “post-menopausal” osteoporosis. Osteoporosis II., Barzel, V.S. (Ed.), Grune & Stratton, 49~64, 1979.

- 3) Bauer, G.C.H, Carlsson, A. and Lindquist, B.: Accretion rate of bone salt in osteoporosis studied by means of p^{32} . *Acta. Med. Scand.*, 158: 139~142, 1957.
- 4) Bordier, P.J. and Tun Chot, S.: Quantitative histology of metabolic bone disease. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1: 197~215, 1972.
- 5) Courpron, P., Meunier, P.J., Bressot, C. and Giroux, J.M.: Bone Histomorphometry. *Proc. of 2nd International Workshop*, ed. by Meunier, P.J., Societe de la Nouvelle Imprimerie Fournie, Toulouse, 39~53, 1977.
- 6) Courpron, P.: Bone tissue mechanisms underlying osteoporosis. *Orthopedic Clinics of North America*, 12: 513~545, 1981.
- 7) Darby, A.J. and Meunier, P.J.: Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 33: 199~204, 1981.
- 8) Frost, H.M.: Preparation of thin undecalcified bone sections by rapid method. *Stain Technol.*, 33: 273~276, 1958.
- 9) Frost, H.M.: Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif. Tissue Res.*, 3: 211~237, 1969.
- 10) Helander, S. and Bottiger, L.E.: On the distribution of terramycin in different tissues. *Acta Med. Scand.*, 147: 71~75, 1953.
- 11) Johnston, C.C., Norton, J., Khairi, M.R.A., Kernek, C., Edouard, C., Arlot, M. and Meunier, P.J.: Heterogeneity of fracture syndromes in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 551~556, 1985.
- 12) Jowsey, J.O.M. and Offord, K.P.: Osteoporosis: juvenile, idiopathic, and postmenopausal. In J.E. Horton, T.M. Tarpley, W.F. Davis (eds.): *Proceedings, Mechanisms of Localized Bone Loss*, 345~363, Supplement to *Calcified Tissue Abstracts*, Information Retrieval Ltd., London, 1978.
- 13) 今野俊幸, 高橋栄明: 非脱灰骨薄切片のための包埋・染色法. 骨形態計測, 高橋栄明(編), 1~8, 医歯薬出版, 1981.
- 14) 今野俊幸: 人腸骨の組織形態計測学的研究. 日整会誌, 61: 1081~1092, 1987.
- 15) Keshawarz, N.M. and Recker, R.R.: The label escape error: Comparison of measured and theoretical fraction of total bone-trabecular surface covered by single label in normals and patients with osteoporosis. *Bone*, 7: 83~87, 1986.
- 16) Kleerekoper, M., Villanueva, A.R., Stanciu, J., Sudhaker Rao, D. and Parfitt, A.M.: The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif. Tissue Int.*, 37: 594~597, 1985.
- 17) Milch, R.A., Rall, D.P. and Tobie, J.E.: Bone localization of the tetracyclines. *J. Natl. Cancer Inst.*, 19: 87~93, 1957.
- 18) Meunier, P.J., Sellami, S., Briancon, D. and Edouard, C.: Histological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis. In *Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment.*, (eds.) Deluca, H.F. et al., 293~301, Univ. Park Press, Baltimore, 1981.
- 19) Meunier, P.J. and Courpron, P.: Bone morphometry. *Proc. of 1st International Workshop*, ed. by Jaworski, Z. F. G., University of Ottawa Press, Ottawa, 100~105, 1976.
- 20) Meunier, P.J., Courpron, P., Edouard, C., Alexandre, C., Bressot, C., Lips, P. and Boyce, B.F.: Bone histomorphometry in osteoporotic states. In *Osteoporosis II*, ed. by Barzel, U.S., 27~47, 1978.
- 21) Meunier, P.J., Courpron, P., Edouard, C., Bernard, J., Bringuier, J. and Vignon, G.: Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone: quantitative and comparative histological data. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2: 239~256, 1973.
- 22) Melsen, F. and Mosekilde, L.: Tetracycline double-labeling of iliac trabecular bone in 41 normal adults. *Calcif. Tissue Res.*, 26: 99~102, 1978.

- 23) Nordin, B.E.C., Aaron, J., Speed, R. and Crilly, R.G.: Bone formation and resorption as the determinants of trabecular bone volume in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet*, 8: 277~279, 1981.
- 24) Parfitt, A.M. Mathews, C., Rao, D., Frame, B., Kleerekoper, M. and Villanueva, A.R.: Impaired osteoblast function in metabolic bone disease. In *Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment*, ed. by DeLuca, H.F. et al., 321~330, University Park Press, Baltimore, 1981.
- 25) Parfitt, A.M.: Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanism and biomechanical consequences.
a) Differences between rapid and slow loss.
b) Localized bone gain. *Calcif. Tissue Int.*, 36 Supp.: S123~S128, 1984.
- 26) Parfitt, A.M., Drezner, M.K., Glorieux, F.H., Kanis, J.A., Malluche, H., Meunier, P.J., Ott, S.M. and Recker, R.R.: Bone histomorphometry: Standardization of Nomenclature, Symbols, and Units. *J. Bone Min. Res.*, 2: 595~610, 1987.
- 27) Riggs, B.L. and Melton III, L.J.: Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am. J. Med.*, 75: 899~901, 1983.
- 28) 高橋栄明: 骨形態計測ハンドブック. 高橋栄明(編), 西村書店, 新潟, 71~79, 1983.
- 29) 恒成 徹, 今井康雄, 深瀬正晃, 藤田拓男: 骨粗鬆症の分類への試み—骨形態計測を中心として—
第4回骨粗鬆症研究会記録, 藤田拓男(編), 24~30, 1984.
- 30) 上野欣一, 高橋栄明, 井上旬二, 羽場輝夫, 川嶋禎之, 湊 泉, 遠藤直人: 脊椎骨粗鬆症での椎体形状変化度による骨萎縮度の評価. 骨の定量的分析法, 乗松尋道(編), 西村書店, 新潟, 140~147, 1986.
- 31) 上野欣一, 高橋栄明, 今野俊幸, 川嶋禎之, 谷沢龍彦, 福田 稔: ヒト腸骨におけるテトラサイクリン2回投与法による2重および1重骨標識の種類とその検討. *日本骨代謝学会雑誌*, 2-3, 179~185, 1984.
- 32) 上野欣一: 脊椎圧迫骨折を伴う骨粗鬆症は組織学的に分類できるか. 第3回骨粗鬆症シンポジウム(骨粗鬆症の骨折は予防できるか), 藤田拓男, 井上哲郎(編), 55~62, 1987.
- 33) 若松英吉, 青柳耐佐, 日下部明, 野沢宏三, 亀井重郎: Osteoporosis の病因. *骨代謝*, 2: 15~17, 1968.
- 34) Whyte, M.P., Bergfeld, M.A., Murphy, W.A., Avioli, L.V. and Teitelbaum, S.L.: Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients. *Am. J. Med.*, 72: 193~201, 1982.
- 35) 柳 京三, 乗松尋道, 高橋栄明, 今野俊幸: テトラサイクリン骨標識法. 骨形態計測, 高橋栄明(編), 19~27, 医歯薬出版, 東京, 1981.
(特別掲載) (平成元年3月7日受付)