

解 説

荷重・非荷重による骨へのメカニカルストレスの
変化が人の骨密度・骨微細構造に与える影響藤井 紀文^{1†} 塚本 学² 沖本 信和³

抄 録

骨へのメカニカルストレスは、骨強度を規定する“骨密度”や骨微細構造などの“骨質”の維持・改善のために重要である。そのため、骨にメカニカルストレスを加える身体活動や運動は推奨される。しかしながら、臨床現場では外傷や骨折等の影響で非荷重状態を余儀なくされることも多い。動物・人を対象として、非荷重や再荷重に関する調査を行った研究では、一定期間の免荷を行うと、再荷重が開始になった後でも骨密度や骨微細構造の悪化が長期間残存することが報告されている。すなわち、非荷重時期および再荷重開始後に、骨への適切な治療介入が必要であることが示唆される。また、骨粗鬆症が問題となる高齢者では、運動機能が低下した者も多く、転倒や再骨折リスクを考慮した安全で個別的な運動の実施により、骨にメカニカルストレスを加えることが求められる。

Key words: 骨粗鬆症, 骨密度, 骨微細構造, メカニカルストレス, 非荷重

1 序文

骨へのメカニカルストレスは骨量や骨強度の維持・改善のために重要な要素の1つである。骨とメカニカルストレスの関係性は古くから知られており、Wolffは、骨は加わる力に抵抗するのに最も適した構造を発達させるという法則を1800年代に提唱した¹⁾。そのため、身体活動や運動（ウォーキングやジャンプ運動など）を行うことによって、骨に

適切なメカニカルストレスを加えることが骨の健康維持のために重要である²⁾³⁾。

骨がメカニカルストレスを感知する仕組みを理解するうえで、骨細胞の役割が重要である。骨細胞は骨に加わるメカニカルストレスを感知するセンサーであり、骨基質中に存在している。骨へのメカニカルストレスにより骨基質が変形し、骨細管を流れる急激な体液流動が骨細胞を刺激するトリガーになると考えられている⁴⁾。そして、骨細胞は突起を伸ばし、隣接の骨細胞や破骨細胞、骨芽細胞とネットワークを構築しているため、メカニカルストレスが加わることによって直接的にこれらの細胞群に対してシグナルを送ることで骨の形成が促進される⁵⁾。

骨粗鬆症ガイドラインでは、骨折に影響する骨強度は骨密度と骨質（骨微細構造など）によって規定されている⁶⁾ (Fig. 1)。骨密度の重要性は一般的に

受稿：2024年7月24日 受理：2024年10月23日

¹ 広島都市学園大学 健康科学部 リハビリテーション
学科 理学療法学専攻
広島県広島市安佐南区大塚東3丁目2-1

² 産業医科大学 整形外科
北九州市八幡西区医生ヶ丘1番1号

³ 医療法人沖本クリニック
広島県呉市豊町久比185-4

も広く知られており、人における骨密度と骨へのメカニカルストレスに関連する身体活動や運動との関係性を調査した研究は多く存在する。一方で、マウスなどの動物の骨微細構造とメカニカルストレスの関係性を調査した研究は多数報告されているが、人の骨微細構造とメカニカルストレスの関係性を調査した研究は限られている。

人の骨微細構造に関する研究の発展を妨げる原因の1つに、測定機器の問題がある。現在、生体の骨微細構造を非侵襲的に評価する機器として高解像度末梢骨用定量的CT (High-resolution peripheral quantitative computed tomography : HR-pQCT) がある (Fig. 2)。HR-pQCTは生体に使用できるCTとしては最も高い解像度を示し、標準撮影法におけるボクセルサイズは $61\mu\text{m}$ である。HR-pQCTは小型CTであり、対象者の手や足をガントリーに挿入し撮影を行う。そのため、HR-pQCTでは骨粗

鬆症性の骨折部位として有名な脊椎や大腿骨近位部の評価を行うことはできないが、末梢骨（橈骨、脛骨）の骨微細構造を海綿骨と皮質骨に分けて評価可能な唯一の機器である⁷⁾。2023年時点で、HR-pQCTは世界で96台が稼働しているが、日本で稼働しているのは3台のみである⁸⁾。骨強度に影響する骨微細構造評価の必要性は明らかであるが、CTとしての保険収載がないこと、撮影や解析が煩雑であるなどの理由により、臨床現場での普及はあまり進んでいない状況である⁸⁾。

しかしながら、我々はHR-pQCTを保有するA病院において、人の骨微細構造とメカニカルストレスの関係性を調査することが可能であった。本稿では、まず、人の骨微細構造とメカニカルストレスの関係性を調査した我々の研究成果について紹介する。そして、骨へのメカニカルストレスの減少および消失により骨密度・骨微細構造はどのように悪化し、再荷重によってどのような変化が生じるかについて過去の研究を元に説明すると同時に、興味深い知見についても解説を行う。最後に、骨にメカニカルストレスを加え、骨密度・骨微細構造を改善する具体的な運動例を紹介する。

$$\boxed{\text{骨強度}} = \boxed{\text{骨密度}} + \boxed{\text{骨質}}$$

- ・微細構造
- ・骨代謝回転
- ・微小骨折
- ・石灰化

Fig.1 骨強度は骨密度と骨質によって決定する

骨強度には骨密度が約70%、骨質が約30%影響をすると言われている。

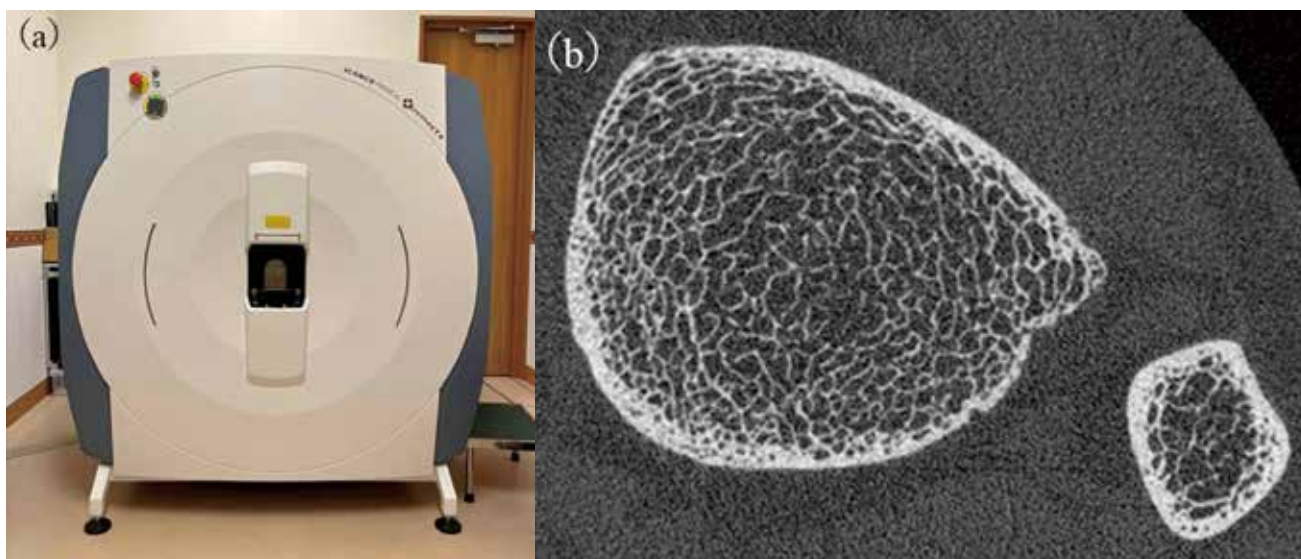


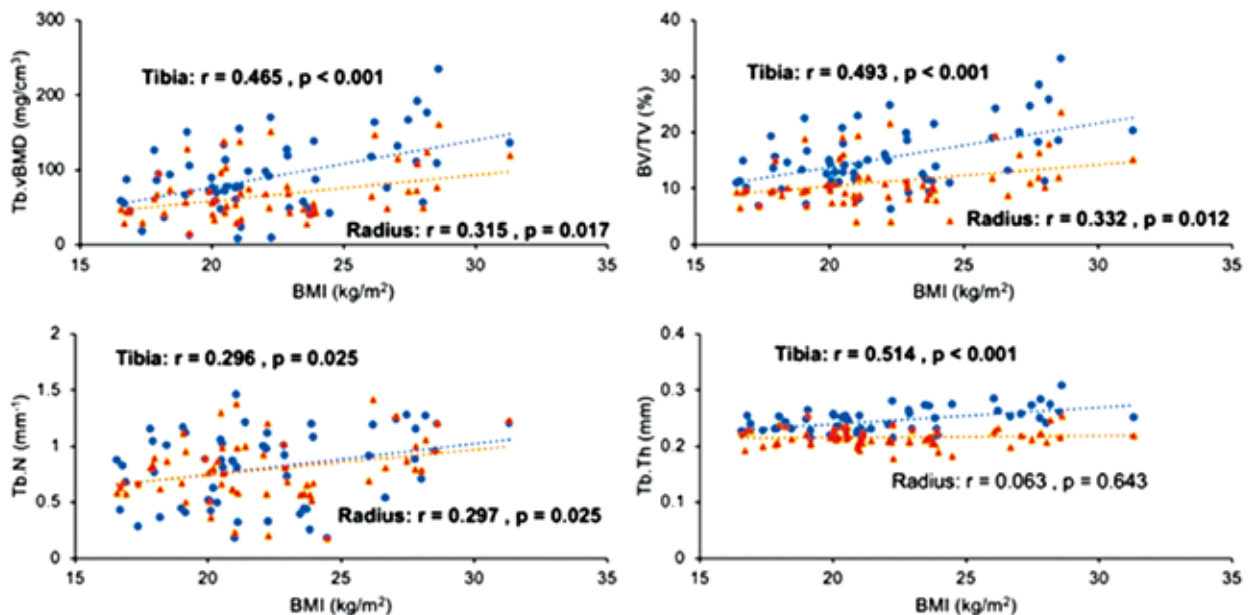
Fig.2 HR-pQCTの外観 (a), HR-pQCTで撮影された脛骨の高解像度画像 (b)

2 我々が調査した人の骨微細構造とメカニカルストレスの関係性に関する研究⁹⁾

Felson らは体重や Body Mass Index (BMI) は荷重骨である大腿骨頸部の骨密度に関連をするが、非荷重骨に分類される橈骨では関連しなかったこと

を明らかにし、荷重骨の骨密度には体重関連のメカニカルストレスが重要であると述べている¹⁰⁾。我々は Felson らが行った過去の研究を参考に、BMI を骨に加わるメカニカルストレスの指標とした。すなわち、BMI の値が大きくなることは、骨へのメカ

(A) Trabecular bone parameters



(B) Cortical bone parameters

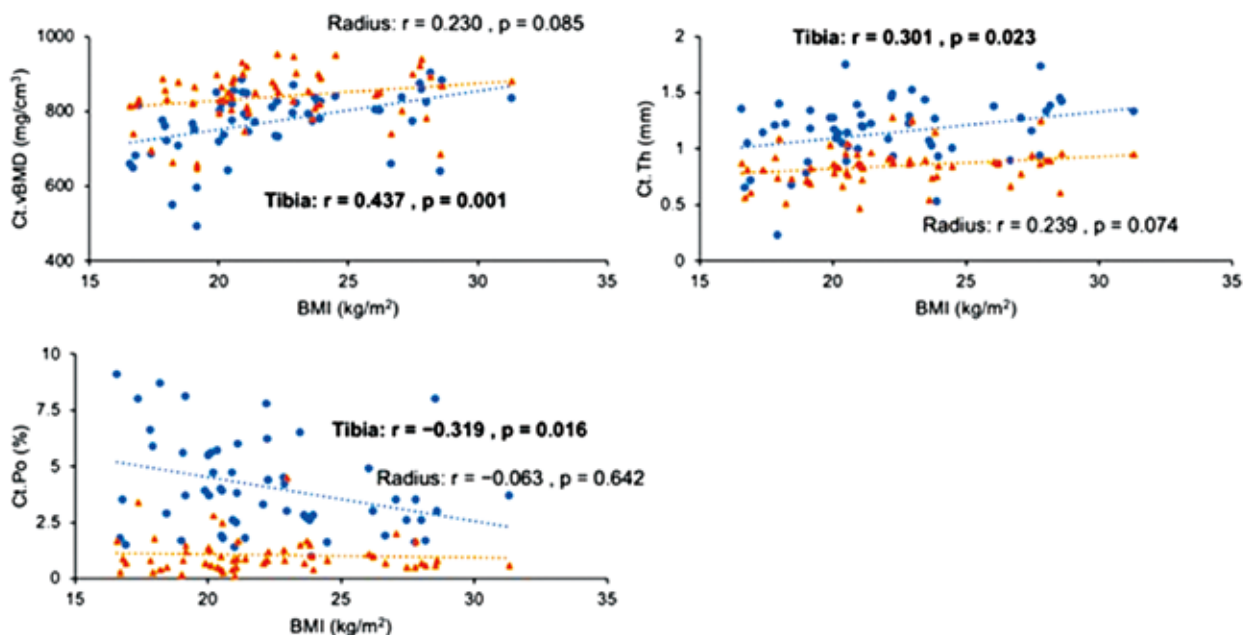


Fig.3 BMIと荷重骨（脛骨）および非荷重骨（橈骨）の骨密度・骨微細構造の関係

表中のrは相関係数を示す。

Fuji, N et al. : Differences in the effects of BMI on bone microstructure between loaded and unloaded bones assessed by HR-pQCT in Japanese postmenopausal women. Osteoporos Sarcopenia 2021;7(2):54-62.より画像引用。

ニカルストレス量の増大を意味している。そして、BMI と荷重骨（脛骨）・非荷重骨（橈骨）の骨微細構造との関係性を調査することで、メカニカルストレスが生体の骨微細構造に与える影響を横断的に調査可能であると思われる。

研究対象者は2017年から2019年に医療法人社団曙会シムラ病院の骨粗鬆症外来に通院し、骨粗鬆症と診断された60歳以上の閉経後女性57名（平均年齢 73.5 ± 8.0 歳、身長 1.5 ± 0.1 m、体重 49.5 ± 8.5 kg、BMI $: 22.1 \pm 3.6$ kg/m²）であった。除外基準は続発性骨粗鬆症である者、中枢性疾患を有する者、悪性腫瘍を有する者、過去に骨粗鬆症治療歴のある者とした。

第二世代のHR-pQCT (Xtreme CT II, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland) を使用して、対象者の非利き手、非利き足の脛骨と橈骨の骨微細構造評価が行われた。過去の手術の既往により、撮影箇所にインプラントが存在する場合は、反対側が撮影された。HR-pQCT の撮影プロトコルは、過去に千葉ら¹¹⁾に報告された方法に準じて行われた。撮影領域は、橈骨では手関節から9mmのオフセットをとった幅10.2mmの領域、脛骨では足関節から22mmのオフセットをとった幅10.2mmの領域であった。HR-pQCT によって測定されたパラメータは以下の通りであり、橈骨・脛骨でそれぞれ算出された：全体の骨密度 (Tt.vBMD; mg/cm³)、海綿骨体積骨密度 (Tb.vBMD; mg/cm³)、皮質骨体積骨密度 (Ct.vBMD; mg/cm³)、骨微細構造パラメータである骨量 (BV/TV; %), 骨梁幅 (Tb.Th; mm), 骨梁数 (Tb.N; mm⁻¹), 骨梁間距離 (Tb.Sp; mm), 皮質骨厚 (Ct.Th; mm), 皮質骨面積 (Ct.Ar; mm²), 皮質骨多孔性 (Ct.Po; %)。

我々は、BMI と HR-pQCT で得られたパラメータの関係性を相関分析および階層的重回帰分析によって詳細に調査した。本稿では、相関分析の結果のみ解説を行う。Fig. 3 に BMI と有意な相関関係を認めた HR-pQCT パラメータを示す。BMI は BV/TV や Tb.N, Tb.Th, Ct.Th, Ct.Po の多くの骨微細構造パラメータと有意な相関関係を認めた。ここで注目すべきは、非荷重骨である橈骨よりも、荷重骨である脛骨と BMI の相関関係を認めるもの

が多く、また相関係数は全体的に脛骨の方で大きい値を示した ($|r|$: 脛骨 0.296 ~ 0.514, 橈骨 0.297 ~ 0.372, $p < 0.05$)。すなわち、体重関連のメカニカルストレスは生体の骨密度のみならず、骨微細構造を維持する上でも重要な要素であると考えられた。

3 非荷重や再荷重が骨密度・骨微細構造に与える影響

上述のように、骨密度や骨微細構造の維持・改善のために、骨へのメカニカルストレスは重要な要素の1つである。しかしながら、臨床現場では高齢者の寝たきりや、外傷や骨折等の影響で下肢の免荷に伴う非荷重状態を余儀なくされることも多い。

動物を対象として非荷重による骨の影響を調査した研究は数多く存在する。そのうち、マウスの尾部を懸垂し、後肢の免荷状態を再現する尾部懸垂モデルは広く使用されている^{12), 13)}。Sakata らは、尾部懸垂による後肢免荷マウスは、14日間の免荷によって BV/TV が大幅に低下し (BV/TV (%) : 尾部懸垂群 7.1 ± 0.8 , コントロール群 17.5 ± 0.8)、骨吸収に作用する破骨細胞数の大幅な増加と骨形成速度の低下が起こることを明らかにした¹⁴⁾。Sandrine Bourrin らは、非荷重による骨量減少から骨がどのように回復するかを調べるために、ラットの尾部懸垂モデルを使用した。14日間の尾部懸垂による非荷重状態によって、ベースラインから脛骨・大腿骨骨密度の減少 (−31%), 骨形成速度の低下, Tb.N の顕著な変化が引き起こされた。また、尾部懸垂後に通常の体重負荷のみの自然回復群、体重負荷+運動を行う群に分けて経過をみると、自然回復群では BV/TV は改善するが、Tb.Th の有意な減少は持続をしていた (コントロール群と比べ −9.4%)。一方で、体重負荷+運動を行った群では、BV/TV だけでなく Tb.Th がコントロール群と同様の値まで改善したと報告している¹⁵⁾。また、尾部懸垂による後肢免荷マウスでは、1週間の非荷重期間であれば、その後2週間荷重をかけると海綿骨量は完全に回復するが、2週間の非荷重期間となると海綿骨量の改善はみられないことも明らかとなっている¹⁶⁾。

現時点で、人を対象とし非荷重による骨の影響を調査した研究もいくつか存在している。その研究方

法として代表的なものに、無重力空間で生活をする宇宙飛行士を対象としたものや、健常者を長期間ベッド臥床させるもの、補高等を使用して片脚の非荷重状態を作り出すものが存在する。

Vico らは、HR-pQCT を用いて宇宙飛行士 13 名の骨の状態を宇宙飛行前（ベースライン）から地球上に帰還後 1 年間調査した。その結果、地球上で常に荷重に晒されている脛骨は、非荷重骨である橈骨に対して骨密度および骨微細構造の悪化の程度が大きかった。また、帰還後 1 年間経過しても脛骨の Ct.Po や Tb.vBMD はベースラインの状態にまで改善しなかったと報告されている¹⁷⁾。Armbrrecht らは、24 名の健常女性（25～40 歳）を対象にし、60 日間のベッド臥床が与える骨の影響を HR-pQCT を使用して調査した。その結果、脛骨の Tb.vBMD（ベースラインから -1.2%）や BV/TV（ベースラインから -0.17%）、Ct.Th（ベースラインから -1.0%）はベッド臥床により減少し、ベッド臥床期間が終了して 180 日経過しても、Tb.vBMD や BV/TV などのパラメータはベッド臥床前の状態に戻らないことが明らかとなった¹⁸⁾。

そして、下肢の骨折後のように、人間においては片脚のみ非荷重状態になる機会が存在する。過去に、意図的に片脚非荷重状態を作り出し、骨の状態を調査した研究はいくつか報告されるが、骨微細構造が評価されているものはない。Jörn Rittweger らは、健常若年男性を対象とし、24 日間の片脚免荷による骨の影響を pQCT によって調査した。その結果、下肢の片側免荷により、脛骨遠位の骨ミネラル含有量（BMC）は、ベースラインから $0.89 \pm 0.48\%$ の有意な低下を示し、再荷重開始後 90 日経過しても BMC は改善しなかったとしている¹⁹⁾。

上述したマウスの後肢免荷モデルの研究や人を対象とした研究結果で注目すべき共通点は、一定期間非荷重となると、再荷重が開始になった後でも骨密度や骨微細構造の悪化が長期間残存することである。すなわち、非荷重期間および再荷重開始後に骨への適切な治療介入が必要であることが示唆される。

4 骨にメカニカルストレスを加える運動

非荷重による骨密度や骨微細構造の悪化を防ぐことを目的とし、人を対象として非荷重期間中に運動療法を行った研究はいくつか存在している。Scott らは、60 日間のベッド上での非荷重期間中に、仰向けトレッドミル運動（週 3～4 日）とフライホイール抵抗運動（週 2～3 日）を交互に行う運動プログラムを行った群は、対象群と比べて有意に下肢の骨密度低下が減少したと報告した²⁰⁾。また、Wang らは健常若年男性を 60 日間ベッド臥床させ、その間にベッド上での抵抗振動運動を行うと、下肢や腰椎の骨量減少を防止することを報告した²¹⁾。これらの研究は、宇宙飛行時の骨量減少を防ぐ方法を明らかにすることを目的として行われており、対象者はいずれも健常者である。すなわち、臨床現場で遭遇する機会の多い外傷や骨折等で免荷が必要な患者においては、患部の状態や疼痛等の影響もあり、これらの過去の研究結果をそのまま適応することは不可能である。そのため、将来的には実際の患者を対象とし、非荷重期間に運動介入を行う効果について検証する必要がある。

一般的に、骨強度の改善を目的とした運動として、抵抗運動と衝撃運動を併用することが最も推奨されている²²⁾。そして、限られた時間で実施可能な自宅での運動は、運動継続の観点で重要であり、特に推奨されている。最後に、自宅で安全に実施可能な衝撃運動に焦点を当て、骨密度・骨微細構造変化を調査した C-A Ng らの最新の研究²³⁾を紹介する。この研究の対象者は地域在住の低骨密度の閉経後女性 50 名である。本研究では、片脚でのホップにより下肢にメカニカルストレスを加える運動が自宅で行われ、段階的に負荷を上げながら 16 週間の運動介入が継続された。これらの運動の順守率は 85% 以上と高く、大腿骨頸部の骨密度 ($1.13 \pm 3.76\%$) や脛骨の体積骨密度 ($0.32 \pm 0.88\%$) および皮質骨面積 ($0.55 \pm 1.54\%$) を改善したと報告している。この他にも、骨密度や骨微細構造を改善する運動に焦点を当てた報告はあるが、骨粗鬆症を伴う患者の多くは高齢者であり、運動機能の低下による転倒や骨折リスクも高い。そのため、より安全に骨にメカニ

カルストレスを加える運動の処方が個別に行われる必要がある。

5 結論

本稿では、荷重・非荷重による骨へのメカニカルストレスの変化が人の骨密度・骨微細構造に与える影響についての解説を行った。骨強度の維持・改善のためにも、身体活動や運動を推奨し、骨にメカニカルストレスを加える視点は重要である。また、一定期間非荷重になると、骨密度や骨微細構造の悪化が長期間残存するとしての報告も多く、非荷重期間および再荷重開始後に、骨への適切な治療介入が必要であることが示唆された。さらに、骨粗鬆症が問題となる高齢者では、運動機能が低下した者も多く、転倒や再骨折リスクを考慮した安全で個別的な運動の実施により、骨にメカニカルストレスを加えることが求められる。

引用文献

- 1) Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. A Hirshwald 1892;1:1-152.
- 2) Allison S, Folland J, Rennie W, Summers G, Brooke-Wavell K. High impact exercise increased femoral neck bone mineral density in older men: A randomised unilateral intervention. *Bone* 2013;53(2):321-328.
- 3) Troy K, Mancuso M, Butler T, Johnson J. Exercise early and often: Effects of physical activity and exercise on women's bone health. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(5):878.
- 4) 日本骨代謝学会. 骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード事典. 第1版. 東京: 株式会社羊土社; 2015年. p102-103.
- 5) Susannah P, Sheldon W. Fluid and Solute Transport in Bone: Flow-Induced Mechanotransduction. *Annu Rev Fluid Mech* 2010;1:347-374.
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版. 第1版. 東京: ライフサイエンス出版株式会社; 2015. p2-3.
- 7) Litwic A, Westbury L, Robinson D, Ward K, Cooper C, Dennison E. Bone Phenotype Assessed by HRpQCT and Associations with Fracture Risk in the GLOW Study. *Calcif Tissue Int* 2018;102(1):14-22.
- 8) 千葉恒. 骨微細構造と骨粗鬆症 update. *The Journal of Japan Osteoporosis Society* 2024;10(1):7-14.
- 9) Fujii N, Tsukamoto M, Okimoto N, Mori M, Ikejiri Y, Yoshioka Tet al. Differences in the effects of BMI on bone microstructure between loaded and unloaded bones assessed by HR-pQCT in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Sarcopenia* 2021;7(2):54-62.
- 10) Felson D, Zhang Y, Hannan M, Anderson J. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8(5):567-573.
- 11) Chiba K, Okazaki N, Kurogi A, Isobe Y, Yonekura A, Tomita M et al. Precision of Second-Generation High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography: Intra- and Intertester Reproducibilities and Factors Involved in the Reproducibility of Cortical Porosity. *J Clin Densitom* 2018;21(2):295-302.
- 12) Nakai K, Tanaka S, Sakai A, Nagashima M, Tanaka M, Otomo H et al. Cyclooxygenase-2 selective inhibition suppresses restoration of tibial trabecular bone formation in association with restriction of osteoblast maturation in skeletal reloading after hindlimb elevation of mice. *Bone* 2006;39(1):83-92.
- 13) Watanuki M, Sakai A, Sakata T, Tsurukami H, Miwa M, Uchida Y et al. Role of inducible nitric oxide synthase in skeletal adaptation to acute increases in mechanical loading. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):1015-1025.
- 14) Sakata T, Sakai A, Tsurukami H, Okimoto N, Okazaki Y, Ikeda S et al. Trabecular bone turnover and bone marrow cell development in tail-suspended mice. *J Bone Min Res* 1999;14(9):1596-1604.
- 15) Bourrin S, Palle S, Genty C, Alexandre C. Physical exercise during remobilization restores a normal bone trabecular network after tail suspension - induced osteopenia in young rats. *J Bone Miner Res* 1995;10(5):820-828.
- 16) Sakai A, Nakamura T. Changes in trabecular bone turnover and bone marrow cell development in tail-suspended mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001;1(4):387-392.
- 17) Vico L, Rietbergen B, Vilayphiou N, Linossier M, Locrelle H, Normand M et al. Cortical and Trabecular Bone Microstructure Did Not Recover at Weight-Bearing Skeletal Sites and Progressively Deteriorated at Non-Weight-Bearing Sites During the Year Following International Space Station Missions. *J Bone Miner Res* 2017;32(10):2010-2021.
- 18) Armbrrecht G, Belavý D, Backström M, Beller G, Alexandre C, Rizzoli R et al. Trabecular and cortical bone density and architecture in women after 60 days of bed rest using high-resolution pQCT: WISE

2005. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2399–2410.
- 19) Rittweger J, Winwood K, Seynnes O, De Boer M, Wilks D, Lea R et al. Bone loss from the human distal tibia epiphysis during 24 days of unilateral lower limb suspension. *J Physiol* 2006;577(1):331–337.
- 20) Smith S, Zwart S, Heer M, Stuart M, Baecker N, Meuche S et al. WISE-2005: Supine treadmill exercise within lower body negative pressure and flywheel resistive exercise as a countermeasure to bed rest-induced bone loss in women during 60-day simulated microgravity. *Bone* 2008;42(3):572–581.
- 21) Wang H, Wan Y, Tam K, Ling S, Bai Y, Deng Y et al. Resistive vibration exercise retards bone loss in weight-bearing skeletons during 60 days bed rest. *Osteoporos Int* 2012;23(8):2169–2178.
- 22) Bae S, Lee S, Park H, Ju Y, Min S, Cho J et al. Position Statement: Exercise Guidelines for Osteoporosis Management and Fall Prevention in Osteoporosis Patients. *J Bone Metab* 2023;30(2):149–165.
- 23) Ng C, McMillan L, Humbert L, Ebeling P, Scott D. Feasibility, safety and effectiveness of a pilot 16-week home-based, impact exercise intervention in postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2021;32(5): 893–905.

Effects of mechanical stress changes on bone mineral density and microstructure during loading and unloading in humans

Norifumi FUJII^{1†}, Manabu TSUKAMOTO², Nobukazu OKIMOTO³

Abstract

Mechanical stress on bone is crucial for maintaining and improving bone quality specifically in terms of their key determinants, such as mineral density and microstructure. Therefore, physical activities and exercises that apply mechanical stress to bones are recommended. However, in clinical practice, factors like trauma, fractures, and other conditions often necessitate non-weight-bearing conditions for patients. Studies in animals and humans investigating unloading and reloading have shown that prolonged periods of unloading can lead to lasting deterioration in bone mineral density and microstructure, even after reloading begins. This finding emphasizes the need for appropriate therapeutic interventions during unloading and after reloading commences. Moreover, many elderly individuals with osteoporosis experience impaired motor function. Therefore, encouraging safe and personalized exercises that consider the risks of falls and re-fractures is important when applying mechanical stress to bones in elderly population.

Key words: Osteoporosis, Bone mineral density, Bone microstructure, Mechanical stress, Unloading

¹ Department of Rehabilitation, Faculty of Health Science, Hiroshima Cosmopolitan University
3-2-1 Otsuka-higashi, Asaminami-ku, Hiroshima City, Japan

² Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

³ Okimoto Clinic
185-4 Kubi, Yutaka-machi, Kure, Hiroshima 734-0304, Japan