

厚生科学研究研究費補助金
21 世紀型医療開拓推進研究事業

骨折発生におけるマイクロクラック集積の影響と
プロテクターの骨折予防効果に関する基礎的研究

平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 中土 幸男

平成 14(2002)年 4 月

様式A（4）

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 13 年 4 月 8 日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所 〒390-0313長野県松本市岡田下岡田237-7

フリガナ カツチ コキオ
研究者 氏 名 中土 幸男

(所属機関 国立長野病院)

平成 13 年度厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進 研究事業）に係る研究事業を完了したので
次のとおり報告する。

研究課題名（課題番号）：骨折発生におけるマイクロクラック集積の影響とプロテクターの骨折予防効果に
関する基礎的研究（H13-痴呆・骨折-013）

国庫補助金精算所要額 : 金 18,000,000 円也

目 次

I. 総括研究報告

骨折発生におけるマイクロクラック集積の影響とプロテクターの骨折予防効果に関する
基礎的研究 ----- 1

中土 幸男

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 26

骨折発生におけるマイクロクラック集積の影響とプロテクターの骨折予防効果に
関する基礎的研究

（主任）研究者 中土 幸男 国立長野病院 整形外科医長

研究要旨

転倒などの衝撃が大腿骨に加わった際に、なぜ大腿骨頸部に骨折が高頻度に発生するかを解明することは骨折予防を考える上で重要である。われわれはヒト大腿骨の有限要素法モデルを作成し、1) 衝撃時にどのような振動モードが起きるか、2) その際、大腿骨頸部にどのような応力分布を生じるか、3) 大腿骨頸部の骨強度が減少した場合、どのような振動モードの変化を生じるかを検討した。その結果、1) 大腿骨のどの部位に衝撃が加わっても常に3つの一次振動モードを生じることがわかった。すなわち、周波数順に大腿骨の前額面に平行な横振動、矢状面に平行な前後振動、横断面に平行で近位と遠位で互いに逆方向に回旋するねじれ振動である。この3つの振動モードは大腿骨に骨盤を付着させた場合でも両端が自由な状態でも同様に出現した。ねじれ振動は脛骨にはほとんど出現しないことから、これは頸体角や前捻角を有する大腿骨頸部の特異な形状に由来するものと推察される。2) 衝撃により大転子部に引っ張り応力が、小転子部には圧縮応力の集中が認められた。3) 屍体標本でヒト大腿骨頸部に徐々に割を入れ、衝撃応答を計測した。その結果、3つの振動モードのうち、ねじれ振動が頸部の強度低下にともなって最も鋭敏に周波数が低下した。

このように大腿骨頸部には衝撃にともなう圧縮と伸展の応力が繰り返し働くこと、臨床的に骨折が高頻度に発生することから、同部の骨の微細構造を超音波顕微鏡（以下、SAMと呼ぶ）で観察した。その結果、大転子部の皮質内骨膜面とそれに連なる骨梁に微少亀裂（マイクロクラック）が多数観察された。ほとんどは介在層内に発生し骨単位内にはみられなかった。小転子にはほとんどクラックはみられなかった。音速、密度および弾性率（ヤング率および横弾性係数）がクラック周辺の骨組織で低下していた。以上の結果から以下の点が考察される。1) 衝撃による引っ張り応力が働き、皮質骨幅が比較的薄い（骨粗鬆症では特に薄くなる）大転子の力学的環境と構造がクラック発生に関与している可能性が高いと推定される。さらにクラックが集積すると頸部骨折を起こしやすくなるものと考えられる。2) クラックが古い骨組織である介在層内に多く観察されたことは、粗鬆骨ではクラックの修復機転が十分に働いていない可能性が示唆される。事実、若いビーグル犬の大腿骨にみられたクラックを覆う軟骨性仮骨の修復像は、今回観察した高齢者の大腿骨頸部でみられたクラックには全く認められなかった。3) クラック周辺の音速、密度、弾性率の低下について、クラック発生前にすでに低下していたのか、クラックの結果低下したのかについては今後の検討が必要である。4) SAMはクラックの同定と同時に周囲骨組織の力学的特性分布の解析が非破壊的に観察できることから、骨の材料学的解析に有用な手段であることがわかった。

A. 研究目的

転倒などの衝撃が大腿骨に加わった際に、なぜ大腿骨頸部に高頻度に骨折を生じるかの機序を解明することである。衝撃に対する大腿骨の応答反応を調べ、さらに大腿骨各部分における応力分布を解析する。とくに衝撃に対する大腿骨頸部における応力分布の特徴を調べることである。一方、このような衝撃による応力集中の環境にさらされる大腿骨頸部の骨の微細構造および力学的特性分布を調べる。ことに高齢者の大腿骨頸部に軽

微な外力により骨折発生が頻発する理由について、ヒト高齢者大腿骨頸部でのマイクロクラックの発生状況とその修復機能、粗鬆骨の材料力学的特徴を調べることで検討する。以上の研究を実施することで、高齢者の大腿骨頸部骨折の予防法、ことにヒッププロテクターの衝撃吸収効果の有効性とその限界、最適プロテクターの設計などについて考察を加える。この目的のために、以下の2項目の研究を実施した。1. ヒト大腿骨有限要素法モデル作成と衝撃による大腿骨頸部の応力分布（担当：中土幸男、小林道明）、2. 骨組織の超音波顕微鏡観察法の確立と大腿骨頸部のマイクロクラックの力学的特性分布（担当：中土幸男、小林道明、阿部康次、森泉哲次）である。

B. 研究方法

1. ヒト大腿骨有限要素法モデル作成と衝撃による大腿骨頸部の応力分布（担当：中土幸男、小林道明） インパルス衝撃応答法

われわれはこれまでに約200人の脛骨骨折患者を対象に、IRMで測定される患側と健側の共鳴振動数を比較することにより骨折の治癒経過を定量的に評価してきた。ここでは、IRMの基礎原理となる曲げ振動について簡単に述べる。長管骨の振動は両端が自由な「梁」の振動に置き換えることができ、その曲げ振動の固有振動数 f_0 は次式で表される。

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \frac{(\beta L)^2}{L^2} \sqrt{\frac{EI_z}{\rho A}} \quad (1)$$

ここで E はヤング率、 I_z は断面2次モーメント、 ρ は密度、 A は皮質骨と海綿骨を合わせた断面積、 L は骨の長さ、 βL は振動モードによって決まる定数である。ヤング率(E)、曲げ剛性(EI_z)は骨の力学的特性を表す指標であり、特に曲げ剛性は形状も含めた骨の曲げにくさを示す。計測される固有振動数からこれらの指標を求めることができれば、骨の力学的特性の定量的評価が可能になる。通常、曲げ振動の時間応答波形は減衰振動を示す。そこで減衰比（減衰係数と臨界減衰係数との比）を α とおくと、固有振動数 f_0 と共鳴振動数 f_R の関係は次式で与えられる。

$$f_R = f_0 \sqrt{1 - \alpha^2} \quad (2)$$

一般的に金属等の梁の振動では、 $\alpha \ll 1$ を満たしているため、固有振動数と共鳴振動数はほぼ一致している。しかし、生体内の骨の振動では皮膚や筋肉等の軟部組織の存在が減衰の影響を大きくするため減衰項を無視することはできない。固有振動数を求める必要がある場合には、計測されたスペクトルの共鳴ピークの半値幅 Δf 、共鳴振動数 f_R および減衰比 α との関係（ $\alpha = \Delta f / 2f_R$ ）を用いて固有振動数を求めることができる。

図1にIRMによる摘出大腿骨の共鳴振動数の測定方法を示す。振動信号の計測には、加速度センサー内蔵型のインパルスハンマーと受信用の加速度ピックアップセンサーを用いる。骨の一端にハンマーで衝撃（負荷時間：約500 μ Sec、力：約1.5kgf）を1回与え、他端より応答信号を検出する。左右振動を計測する場合は下端外顆をたたき、大転子部外側で応答信号を検出する。前後振動を計測する場合は下端前面をたたき、転子間前面で応答信号を検出する。ねじれ振動は上述2つの測定方法いずれからも計測できる。入出力センサーから得られた信号を増幅器に通してFFT（高速フーリエ変換）解析器へ送り、スペクトル解析を行う。出力スペクトルを入力スペクトルで除した周波数応答関数のピーク位置より共鳴振動数を求める。図2に摘出大腿骨の振動モードを示す。

材料および方法

大腿骨有限要素モデルの作成および解析

解剖実習用死体標本より摘出したヒト大腿骨（76歳，男性，左側，全長43cm，質量570g）を材料として，骨頭から転子部までの近位部は頸部軸に，骨幹部は骨幹軸にそれぞれ垂直な横断面像を6mm間隔でCT（Computed Tomography）撮影した．パソコンのディスプレイ上に表示された1つの横断面像の輪郭をX-Y座標系の点として20点で表現した．これらの点を構造解析FEMプログラムANSYS rev.5.3（ANSYS）に入力し，スプライン曲線で骨の輪郭線を近似した．近位部の輪郭線は頸部軸方向に，骨幹部の輪郭線は骨幹軸方向にそれぞれ整列させ，2つの部分で個々にワイヤフレームモデルを形成しソリッドモデルを作った．大腿骨の外観から計測される頸体角および前捻角をもとに近位部のソリッドモデルをプログラム上で移動させ骨幹部のソリッドモデルと接合し，大腿骨全体のソリッドモデルが完成した．これを3次元の有限要素に分割した．使用した要素形状は節点数4の四面体ソリッドモデルで，できあがった有限要素モデルは要素数が9231，節点数が15479である．モデルの材料物性は等方性とし，Mourtadaらの文献を参考に骨幹部には皮質骨の密度である1880kg/m³を与え，近位部には海綿骨の密度である500kg/m³を与えた．ポアソン比は両部分とも0.29を与えた．ヤング率はモデルの共鳴振動数が摘出大腿骨の共鳴振動数と一致するように選定し，骨幹部には13.6GPaを近位部には400MPaをそれぞれ与えた．解析用の計算機はSunワークステーションUltra 1（Sun Microsystems）で，1回のモード計算に要した時間は約3分であった．

完成したモデルが実際の大腿骨と同じ振動モードおよび共鳴振動数を示すことを確かめた後，頸部のヤング率と大腿骨の共鳴振動数との関係を調べるため，頸部の剛性低下シミュレーションを行った．Snyderらは45本の摘出脛骨を用いて密度とヤング率の相関関係を調べ，両者には $E \propto \rho^{2.39}$ （相関係数は0.74）の関係があることを報告している．そこで，本FEM解析では骨密度の低下に伴う骨の剛性低下もすべてヤング率の変化に現れるものとしてシミュレーションを行った．モデル上の頸部のヤング率を徐々に低下させ，そのときの共鳴振動数の変化を調べた．このモデルでは，減衰は考慮しないので，自由振動の方程式は次式で表される．

$$[M]\{\ddot{q}\} + [K]\{q\} = \{0\} \quad (3)$$

ここで[M]および[K]はそれぞれモデル全体の慣性マトリクスおよび剛性マトリクス，{q}は変位である．変位は調和振動になるので，

$$\{q\} = \{u\} \cos(\omega t + \theta) \quad (4)$$

となる．ここでは{u}は振幅， ω は角周波数，tは時間， θ は位相である．これを(3)式に代入し整理すると，

$$([W] - \lambda[I])\{u\} = \{0\} \quad (5)$$

となる．ここで $[W] = [M]^{-1}[K]$ ， $\lambda = \omega^2$ ，[I]は単位マトリクスである．最終的に次の固有値方程式が得られる．

$$|[W] - \lambda[I]| = 0 \quad (6)$$

(6)式の根 $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ が固有角振動数の自乗を表すため，(6)式よりモデルの共鳴振動数が求められる．

モード解析の境界条件は大腿骨が生体内にある場合と同じ両端自由で行った．**図3**に完成した大腿骨の有限要素モデルおよびヤング率を低下させた部位を示す．

摘出大腿骨による検証実験

解剖実習用死体標本より摘出したヒト大腿骨 4 本（平均年齢 84.3 ± 11.1 歳，男性 3 体・女性 1 体）を材料に頸部の剛性低下シミュレーションの結果を検証するため，FEM 解析でヤング率を低下させた部位と同じ部位の段階的な切断実験を行った．摘出骨上で局所的に剛性を変化させることは極めて困難なため，段階的に頸部を切断することにより，その剛性を徐々に低下させることを実現した．**図 4** に具体的な切断位置および実験方法の概要を示す．頸部軸に垂直に前方から後方へ向けて 1mm から 2mm ずつ骨用ノコギリ（刃厚は 0.6mm）で漸次切れ込みを入れていき，そのつど大腿骨の共鳴振動数を IRM により計測した．両端を自由にするため摘出大腿骨をスポンジ上に置き，下端外頰に加速度センサー内蔵型インパルスハンマー（HB5800SL, DYTRAN）でパルス状の衝撃を 1 回与え，大転子部より加速度ピックアップセンサー（3101AG, DYTRAN）で応答信号を検出した．入出力センサーからの信号は増幅器（4105, DYTRAN）を通して FFT 解析器（AD-3524, A&D）に送り，スペクトル解析を行った．得られた周波数応答関数のピーク位置より共鳴振動数を求めた．

切断部の皮質骨と海綿骨を合わせた断面を楕円で近似し，切れ込みの深さから断面 2 次モーメント (I_z) の減少分を計算した．FEM 解析では E のみを変化させ，段階的切断実験では切れ込みを入れることにより I_z のみを減少させたが，両者とも曲げ剛性 (EI_z) を変化させたとみなせるため，実験結果については，これら曲げ剛性の変化に対する共鳴振動数の変化を考察した．

なお，本論文で使用した摘出大腿骨はすべてホルマリン固定されていたが，骨の剛性など力学的特性へのホルマリン固定の影響は小さいことが田中らの報告から明らかになっている．また，これらの大腿骨は死体標本より摘出された後，ただちに -40°C で冷凍保存され CT 撮影および段階的切断実験の直前に室温に戻された．

有限要素モデルの振動モードおよび頸部軸方向の応力分布の観察

モデルの振動モードをディスプレイ上の動画で観察した．また，ねじれ振動モードにおける最大変位時の頸部軸方向の応力分布を観察した．(6) 式より求められる固有値 λ_i ($i=1, 2, \dots, n$) から対応する固有ベクトル $\{u\}_i$ が得られ，さらにこれを (4) 式に代入すると変位 $\{q\}_i$ が得られる．これをもとに振動モードの観察が可能になる．また，単位長さ当たりの変位量がひずみを表すので，ひずみを $\{\varepsilon\}_i$ ，応力を $\{\sigma\}_i$ ，モデル全体の弾性係数マトリックスを $[D]$ とすると次式のフックの法則より応力が求められる²⁵⁾．

$$\{\sigma\}_i = [D]\{\varepsilon\}_i \quad (7)$$

使用した FEM プログラムでは，(6) 式より求められる固有ベクトルは相対値となるため，これをもとに計算される変位および応力も相対値となる．

2. 骨組織の超音波顕微鏡観察法の確立と大腿骨頸部のマイクロクラックの力学的特性分布（担当：中土幸男、小林道明、阿部康次、森泉哲次）

材料および方法

使用した超音波顕微鏡は日立建機社製 SAM200 で，通常は超音波の周波数を 200 MHz に調節して観察した．しかし，観察の拡大率および解像度の必要性に応じ，周波数を増減させた．SAM における反射波振幅の計測方法，および V_L 曲線法による表面波の音速測定法についてはすでに報告した¹⁰⁾．以下に音響インピーダンス、骨の密度、および弾性率の求め方について述べる．

音響インピーダンス


縦波である音波を入射した際，校正（規準）用試料として使用したアルミニウムと、骨の反射係数を

それぞれ R_a 、 R_b とすると、縦波に対するアルミニウム、骨、水の音響インピーダンス Z_{La} 、 Z_{Lb} 、 Z_w との間には (1) 式の関係がある。

$$R_a = \frac{Z_{La} - Z_w}{Z_{La} + Z_w} \quad R_b = \frac{Z_{Lb} - Z_w}{Z_{Lb} + Z_w} \quad (1)$$

ここで R_a 、 R_b を直接測定することは困難であるが、その比 $X (=R_a/R_b)$ は SAM により測定できる。よって (1) 式より R_a 、 R_b を消去すると (2) 式が得られる。(2) 式より縦波の反射強度比 X を測定すれば、縦波に対する骨の音響インピーダンス Z_{Lb} が求められる。

$$X = \frac{R_b}{R_a} = \frac{(Z_{Lb} - Z_w)(Z_{La} + Z_w)}{(Z_{La} - Z_w)(Z_{Lb} + Z_w)} \quad Z_{Lb} = \frac{(Z_{La} + Z_w) + (Z_{La} - Z_w)X}{(Z_{La} + Z_w) - (Z_{La} - Z_w)X} Z_w \quad (2)$$

縦波と同様に横波に対する骨の音響インピーダンス Z_{Tb} を求めたいが、SAM の特性により横波で試料の物性を測定することはできない。そこで、横波に対する音響インピーダンスが既知であるいろいろな金属・非金属に関して、横波に対する音響インピーダンスと縦波の反射係数との相関関係を求めると、 5 に示す近似曲線が得られる。骨の横波に対する音響インピーダンス Z_{Tb} は、この近似式である (3) 式に骨の反射強度比 X を代入することにより求められると考えられる。

$$Z_{Tb} = 0.157e^{4.047X} \quad (3)$$

密度

骨の横波の音速 V_{Tb} と縦波の音速 V_{Lb} の間には (4) 式の関係がある。

$$\left(\frac{V_{Rb}}{V_{Tb}}\right)^6 - 8\left(\frac{V_{Rb}}{V_{Tb}}\right)^4 + 8\left(\frac{V_{Rb}}{V_{Tb}}\right)^2 \left\{3 - 2\left(\frac{V_{Tb}}{V_{Lb}}\right)^2\right\} - 16\left[1 - \left(\frac{V_{Tb}}{V_{Lb}}\right)^2\right] = 0 \quad (4)$$

ここで、骨の密度を ρ_b とすると、(5) 式の関係があり、これを (4) 式に代入すると (6) 式となる。

$$V_{Tb} = \frac{Z_{Tb}}{\rho_b} \quad V_{Lb} = \frac{Z_{Lb}}{\rho_b} \quad (5)$$

$$\left(\frac{V_{Rb}}{Z_{Tb}}\right)^6 \rho_b^6 - 8\left(\frac{V_{Rb}}{Z_{Tb}}\right)^4 \rho_b^4 + 8\left(\frac{V_{Rb}}{Z_{Tb}}\right)^2 \left\{3 - 2\left(\frac{Z_{Tb}}{Z_{Lb}}\right)^2\right\} \rho_b^2 - 16\left[1 - \left(\frac{Z_{Tb}}{Z_{Lb}}\right)^2\right] = 0 \quad (6)$$

SAM の V_z 曲線法⁶⁾により骨の Rayleigh 波 (材料の自由表面に沿って伝播する弾性波、音速は材料のポアソン比で定まる) の音速 V_{rb} が測定でき、(6) 式は ρ_b^2 の 3 次方程式となり、これを解くことで骨の密度 ρ_b を求めることができる。

弾性定数

ポアソン比 ν および横弾性係数 G_b 、ヤング率 E_b と音響インピーダンスおよび密度との間にはそれぞれ下記の (7)、(8)、(9) 式の関係がある。

$$\frac{V_{Tb}}{V_{Lb}} = \frac{Z_{Tb}}{Z_{Lb}} = \sqrt{\frac{1-2\nu}{2(1-\nu)}} \quad (7)$$

$$G_b = \frac{Z_{Tb}^2}{\rho_b} \quad (8)$$

$$E_b = 2(1+\nu)G_b \quad (9)$$

これまで得られた Z_{Lb} 、 Z_{Tb} 、 ρ_b を上式に代入することにより ν 、 G_b が求められる。以上より、SAM 観察により、骨組織の音響インピーダンス、弾性率（ヤング率および横弾性係数）、密度、ポアソン比の4つの力学的特性値の分布が得られる。

材料

ヒト大腿骨として、65歳（女性）、86歳（女性）、90歳（男性）のホルマリン固定された学生解剖実習用死体より摘出した大腿骨頸部を観察材料とした。高齢者の骨と比較する目的で、ヒトの若年者の骨を求めたが入手できなかったため、生後8ヵ月雄のビーグル犬の大腿骨骨幹部を代用の材料とした。

超音波顕微鏡観察用組織標本の作製

ヒト大腿骨頸部より大転子部と小転子部をエアートームで切り出した。さらにそれぞれを精密切断機を用いて2cm×4cm、厚さ約15mmの骨片にトリミングした。同様にビーグル犬の大腿骨骨幹部これを10%ホルマリン固定し、さらにエタノールで脱水後、低温硬化樹脂で真空含侵しながら包埋した。標本は24時間樹脂硬化後、真空含侵しながらスライドガラスに樹脂で接着し、再度精密切断機で厚さを5mmにトリミングした。これを自動研磨・琢磨機を用いて数種類のダイヤモンド粒子と研磨布紙で標本表面を鏡面化した。ヒト大腿骨（歳、男性）とビーグル犬はbasic fuchsin染色後にSAM観察を行い、両者の比較を行った。図6にbasic fuchsin染色法、および図7に超音波顕微鏡観察用骨硬組織標本の作製法について示す。

C. 研究結果

有限要素モデルの検証結果

FEM解析による共鳴振動数およびCT撮影用摘出大腿骨のIRMより計測した共鳴振動数は表1に示すように左右振動が285Hzおよび280Hz、前後振動が297Hzおよび320Hz、ねじれ振動が487Hzおよび485Hzであった。各共鳴振動数の偏差の平均は3%であった。共鳴振動数の値が、両者でほぼ一致したことからこのモデルは実際の大腿骨と同じ振動特性を有していることが確認された。

FEM解析による頸部の剛性低下シミュレーションおよび段階的切断実験の結果

剛性低下のシミュレーションでは頸部のヤング率を100分の1まで低下させたときの共鳴振動数の変化について考察した。大腿骨の共鳴振動数は個体によって異なるため、結果のグラフは横軸の曲げ剛性（FEM解析ではヤング率の変化を、切断実験では断面2次モーメントの変化を表す）および縦軸の共鳴振動数とも変化率で表わした。

曲げ剛性の変化に対する左右振動およびねじれ振動の変化を図8に示す。左右振動およびねじれ振動ともその共鳴振動数は頸部の曲げ剛性が低下するのに伴って減少した。しかし、左右振動の共鳴振動数は曲げ剛性が初期値の20%になるまで約10%しか低下せず、剛性が20%以下になってから急激な減少を示した。こ

れに対して、ねじれの共鳴振動数は曲げ剛性が比較的大きい段階から減少が始まり、一般的に減少の割合は左右振動よりも大きかった。FEM 解析と切断実験の結果は良い対応が取れていた。

有限要素モデルの振動モードおよび頸部軸方向の応力分布の観察結果

ねじれ振動の振動モードを FEM プログラムの動画で観察したところ骨頭部分にねじれと同期して振動する曲げのモードが観察され、大腿骨全体に曲げとねじれが連成したモードが起きていることがわかった。図 9 にねじれ振動モードにおける大腿骨の前後方向の変位成分を示す。2 つの断面はそれぞれの位置での断面内の変位を示している。大腿骨の遠位部では内側と外側で変位方向が逆になっていることからねじれのモードが起きていることがわかる。これに対して骨幹部の上方部分（図中、上部の断面図）では内側と外側の変位方向が同じであることから、この部分より近位部では曲げに近いモードが起きていることがわかる。この振動モードで最大変位時の頸部軸方向の応力（引っ張りは正、圧縮は負）分布を観察すると第 7 図に示すように頸部前下方には圧縮、後上方には引っ張りの応力集中が見られた。これは、頸部が前下方に曲げ変形を起こしていることを示しており、頸部に曲げモードの腹が存在することが確認できる。

超音波顕微鏡によるヒトおよびビーグル犬の大腿骨頸部の観察結果

図 10 は 65 歳女性、大転子部上端の皮質下骨梁の海綿骨にみられたマイクロクラックである。マイクロクラックにはそれを囲む反応性の新生骨は全く認められなかった。クラックの周囲骨組織の音速および音響インピーダンスを示す。これらがマイクロクラック周辺で低下していた。密度および弾性率（ヤング率および横弾性係数）もマイクロクラック周辺で低下していた（図 11）。しかし、ポアソン比の分布には変化がみられなかった。図 12 は 86 歳女性、大転子部外側皮質骨にみられたマイクロクラックで、音速および音響インピーダンスがマイクロクラック周辺で低下していた。密度および弾性率（ヤング率および横弾性係数）ともにマイクロクラック周辺で低下していたが、ポアソン比に変化はみられなかった。

一方、ビーグル犬の海綿骨部の骨梁にみられたマイクロクラックに接してそれを覆うように新生仮骨と思われる組織が認められた（図 13）。この組織の音速と超音波の反射強度比は血管や樹脂のそれらよりは低く、骨端軟骨の音速と反射強度比に一致した（図 14）。したがって、この組織は軟骨性仮骨と考えられた。

D. 考察

有限要素モデルの作成に関して

骨の断面は、外側に皮質骨、内側に海綿骨といった 2 重構造をしているため、有限要素モデルも 2 重構造で作成するのが妥当と思われる。しかし、今回の摘出大腿骨の近位部では皮質骨幅が 1mm にも満たない部分が多く存在し、その皮質骨幅をソリッド要素で分割することが本プログラムでは不可能であったため、2 重構造にはできなかった。そこで皮質骨が多い骨幹部はすべて皮質骨、海綿骨が多い近位部ではすべて海綿骨であるとして材料物性値を与えた。骨幹部に与えたヤング率 13.6 GPa は、Mourtada らの文献にある皮質骨の値 17GPa より 20% 小さくなり、近位部に与えたヤング率 400 MPa は同文献の海綿骨の値 330MPa より 20% ほど大きくなっているが、これは本来は 2 重構造である両部分の値をそれぞれ 1 つの材料特性値で代表させたことによるものと考えられる。しかし、このようなモデルでも共鳴振動数が摘出大腿骨の値とほぼ一致し、実際の大腿骨と同じ振動特性を有していることが確認できたことから、今回の振動解析には十分なモデルであったと考えられる。

頸部の剛性低下シミュレーションおよび振動モード・応力分布の観察に関して

FEM 解析による頸部の剛性低下シミュレーションおよび切断実験では、頸部の曲げ剛性低下は左右振動の共鳴振動数よりもねじれ共鳴振動数に大きな影響を与えることが示された。図 9 および図 15 から大腿骨のねじれ振動モードは単純なねじれではなく、近位部は曲げモードに近い連成振動モードであることがわかる。また、この連成振動モードの腹の 1 つは図 15 の応力分布から頸部に存在することもわかる。曲げ剛性を低下させた部位に振幅の腹が存在するため、この曲げと連成したねじれモードの共鳴振動数は頸部の曲げ剛性低下の影響を強く受け、左右振動の共鳴振動数よりも大きな減少を示したものと考えられる。以前著者らが行った摘出大腿骨の実験的モーダル解析では、ねじれ振動モードで近位部に曲げに近いモードが起きているのを発見することはできなかったが、モデルの振動モードを動画で観察することにより近位部の細かい動きを捉えることができ、明らかにすることができた。

マイクロクラックに関して

今回観察した少ない症例数からはマイクロクラックの発生頻度について結論を得ることはできない。大腿骨の大転子部および小転子部を観察した今回の結果では、ほとんどのマイクロクラックは皮質骨内骨膜面、もしくはそれに連なる骨梁に観察された。また、ほとんどが介在層 (interstitial bone area) に発生していた。マイクロクラックは小転子では極めて少なく、大転子部に圧倒的に多くみられた。このマイクロクラック発生頻度の部位的差異の原因については不明である。両部位の皮質骨幅や骨密度などの構造的差異や、衝撃負荷により大転子部では引張応力が、一方、小転子では圧縮応力がそれぞれ働くなどの力学的環境の差異、あるいはそれらが複合的に関与している可能性などがその原因とも考えられる。Moriらは大腿骨骨頭内のマイクロクラック密度は70歳までは少なく、70歳を過ぎると急激に増えると述べている。一方、骨細胞小窩の密度は逆に70歳以下に多く、70歳以上に有意差をもって少なかったとしている。このことから、骨細胞ネットワークがマイクロクラックを感知しこれを修復するとする説を支持している。マイクロクラックはosteon内にはみられず、古い骨組織部分であるinterstitial bone areaに発生していた。ヒトの中足骨のマイクロクラックを観察したDonahueらによれば、クラックの54%はinterstitial bone内にみられ、24%はinterstitial bone内でセメント線に終わるものであったとしている。わずか2%がosteon内にみられ、残り20%は骨梁に観察されたと報告している。彼らはosteonがセメント線を境にマイクロクラックの伸展を阻害するのではないかと推察している。

SAMによるマイクロクラックの同定において、骨内の血管とクラックがともにCモード画像 (スキャンする方向と平行な一定深さの断面像、すなわち横断像と直角方向の断面像) で音響インピーダンスが低下するため、両者の識別が困難なことがあった。この場合、血管とマイクロクラックの形状の違いや超音波顕微鏡による観察面の深さをわずかに変えて観察することで大部分は識別可能であった。

音速、密度および弾性率 (ヤング率および横弾性係数) がマイクロクラック周辺で低下した理由については2つの可能性が考えられる。一つは、これらの材料学的特性がマイクロクラック発生前にすでに局所的に低下していた可能性である。もう一つは、マイクロクラックの発生により、残留応力が解放され周囲が膨張し、局所的に密度と音速の低下を生じ、その結果、弾性率が低下した可能性である。しかし、局所的なこれらの物性値の変化には骨改変の生物学的要因も考慮する必要がある。このことに関しては今後さらに検討する必要がある。

今回のヒトの大腿骨は全てが高齢者であった。クラックの周囲には修復所見は何ら認められなかった。これまで報告では、動物を用いた実験的ストレス骨折におけるマイクロクラックの周囲には仮骨形成が認めるとされている。ヒトの若年者の大腿骨頸部を入手することが不可能であったため、今回、代わり

に幼弱なビーグル犬の大腿骨骨幹部のマイクロクラックを観察した。そこではクラックを覆うように軟骨性仮骨形成と思われる修復所見が認められた。クラックの修復が認められないことは、高齢者の骨組織に特徴的な所見か否かについて、今後さらに観察材料を増やして検討を図る必要がある。

SAMはマイクロクラックを同定する極めて有用な手段であることが今回の研究で明らかとなった。しかも、SAMは従来の染色による方法に比べ、単に同定を容易にすただけでなく、骨組織の力学的特性の分布も同時に測定できる大きな利点を有している。このSAMのもつ力学特性の計測機能はマイクロクラックの発生メカニズムを解明する上で非常に有効な手段になると考えられる。

大腿骨頸部骨折予防に関して

今回の研究結果から以下の点が考察される。1) 衝撃による引っ張り応力が働き、皮質骨幅が比較的薄い(骨粗鬆症では特に薄くなる)大転子の力学的環境と構造がクラック発生に関与している可能性が高いと推定される。さらにクラックが集積すると頸部骨折を起こしやすくなるものと考えられる。2) クラックが古い骨組織である介在層内に多く観察されたこと、若いビーグル犬でクラック周辺に軟骨性仮骨形成がみられたことなどから、高齢者の粗鬆骨ではクラックの修復機能が十分に働いていない可能性が示唆される。3) クラック周辺の音速、密度、弾性率の低下について、クラック発生前にすでに低下していたのか、クラックの結果低下したのかについては今後の検討が必要である。4) SAMはクラックの同定と同時に周囲骨組織の力学的特性分布の解析が非破壊的に観察できることから、骨の材料学的解析に有用な手段であることがわかった。以上、2つの研究の結果より少なくとも2つの可能性が推論できる。すなわち、1) 大転子部のみへの衝撃を吸収する従来のヒッププロテクターでは、大転子への直達外力により生じる頸部骨折への骨折予防効果は期待できるが、内因性起源を含めた全ての大腿骨頸部骨折を防止することは不可能であること。2) 大腿骨へのあらゆる衝撃が内因性にねじれ振動を起こし、その結果、大転子部では引っ張り応力を、小転子部には圧縮応力を生じる。加えてその部のマイクロクラックに対する修復機能の低下などによる骨の脆弱性により軽微な外力により骨折を生じている可能性が示唆される。このことから、骨折を予防するには、骨の強度(特に大転子部における強度)それ自身を内部から強化する必要性もある。

E. 結論

1) 大腿骨のどの部位に衝撃が加わっても常に3つの一次振動モードを生じる。そのうち、ねじれ振動は大腿骨に特徴的に出現するもので、頸部の強度低下にともなって3つの振動モードの中で最も鋭敏に共鳴振動数が低下した。2) 衝撃により大転子部に引っ張り応力が、小転子部には圧縮応力の集中が起きる。3) 高齢者ヒト大転子部の皮質内骨膜面とそれに連なる骨梁に微少亀裂(マイクロクラック)が多数観察された。そのほとんどは介在層内に発生し、骨単位内にはみられなかった。小転子にはほとんどクラックはみられなかった。マイクロクラックにはそれを囲む反応性の新生骨は全く認められなかった。クラック周辺の骨組織では音速、密度および弾性率(ヤング率および横弾性係数)が低下していた。4) 大転子部のみへの衝撃を吸収する従来のヒッププロテクターでは、大転子への直達外力により生じる頸部骨折への骨折予防効果は期待できるが、内因性起源を含めた全ての大腿骨頸部骨折を防止することは不可能と考えられる。5) 大腿骨頸部骨折を予防するには、骨の強度(特に大転子部における強度)それ自身を内部から強化する必要性もある。

(倫理面への配慮)

今回の実験で使用したビーグル犬の大腿骨はすでに他の動物実験施設で、施設内の動物愛護上の規定に基づいて屠殺採取され、冷凍保存されたものを使用したため倫理面の問題はない。また、ヒト大腿骨は信州大学医学部の学生解剖実習用の屍体より、管理者である同学部第二解剖学教室の森泉哲次教授の許可を得て採取した。

F. 健康危機情報

今年度の研究においては報告すべき健康危機情報は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 中土幸男, 立岩裕, 小林道明, 藤木裕行, 石黒達也, 清水絵美, 長幡操, 阿部康次, 森泉哲次, 吉田郁夫, 野村彰夫. 超音波顕微鏡によるヒト大腿骨頸部におけるマイクロクラックの観察. 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 22:269-274, 2001.
- 青木大輔, 小林道明, 中土幸男, 井上昌信, 佐藤浩史, 吉田郁夫: 超音波顕微鏡による骨組織の力学的特性評価. 日本機械学会論文集 (A編) 67 巻 653 号:175-183, 2001.
- Hata Y, Saitoh A, Murakami N, Seki H, Nakatsuchi Y, Takaoka K: A less invasive surgery for rotator cuff tear: Mini-open repair. J Shoulder Elbow Surg., 10:11-16, 2001.
- Takaichi Hamano, Daido Chiba, Katsuhiko Nakatsuka, Misao Nagahata, Akira Teramoto, Yoshiyuki Kondo, Akira Hachimori and Koji Abe. Evaluation of a Polyelectrolyte Complex (PEC) Composed of Chitin Derivatives Calvarial Osteoblast Differentiation. Pliym. Adv. Technol. 13, 46-53, 2002.

2. 学会発表

- 中土幸男, 講演、超音波顕微鏡によるマイクロクラックの同定と力学的特性分布の観察、第3回 Fragility Fracture and Bone Strength (FFBS)研究会、神戸市 (六甲山ホテル)、2001年5月12日
- 中土幸男, 山崎 宏, 立岩 裕, 塚田章博, 高原健治: 伸筋支帯を用いた遠位橈尺関節安定化術. 第44回日本手の外科学会学術集会、大阪市、2001年5月10,11日
- 石黒達也, 清水絵美, 長幡 操, 寺本 彰, 阿部康次, 中土幸男: 硬組織再生用材料としての多糖類電解質錯体. 第23回日本バイオマテリアル学会大会、京都市、2001年10月22,23日
- 山崎 宏, 立岩 裕, 松永智美, 萩原伸英, 中村順之: 陳旧性近位橈尺関節癒合症に人工橈骨頭置換術を行った1例. 第14回日本肘関節研究会、札幌市、2002年2月2日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当するものはない。

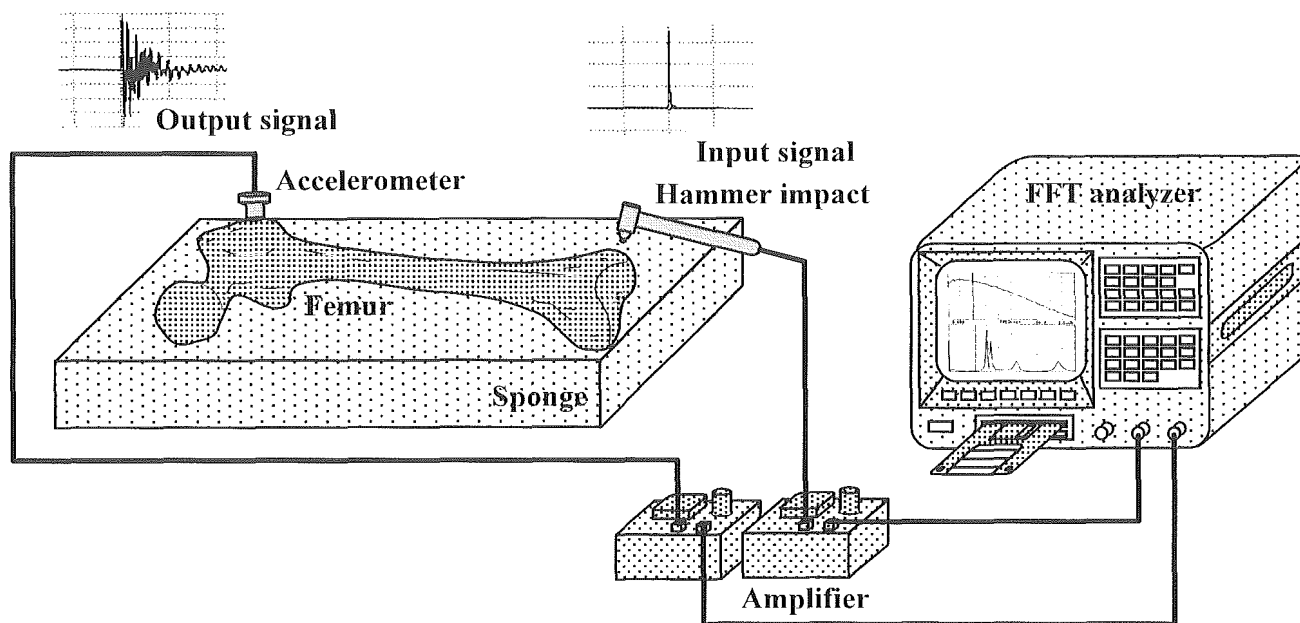


図1 インパルス衝撃応答法による摘出大腿骨の共鳴振動数の測定方法

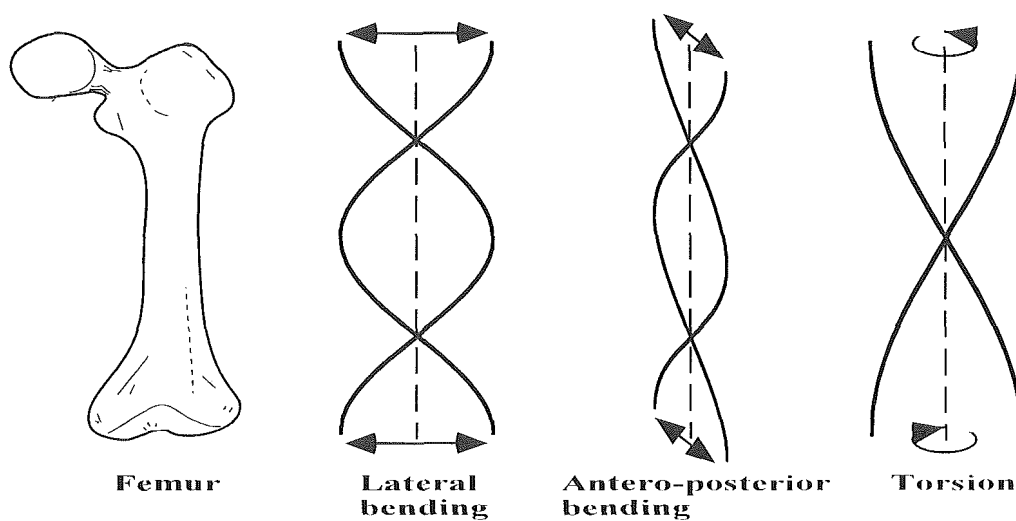


図2 摘出大腿骨の振動モード

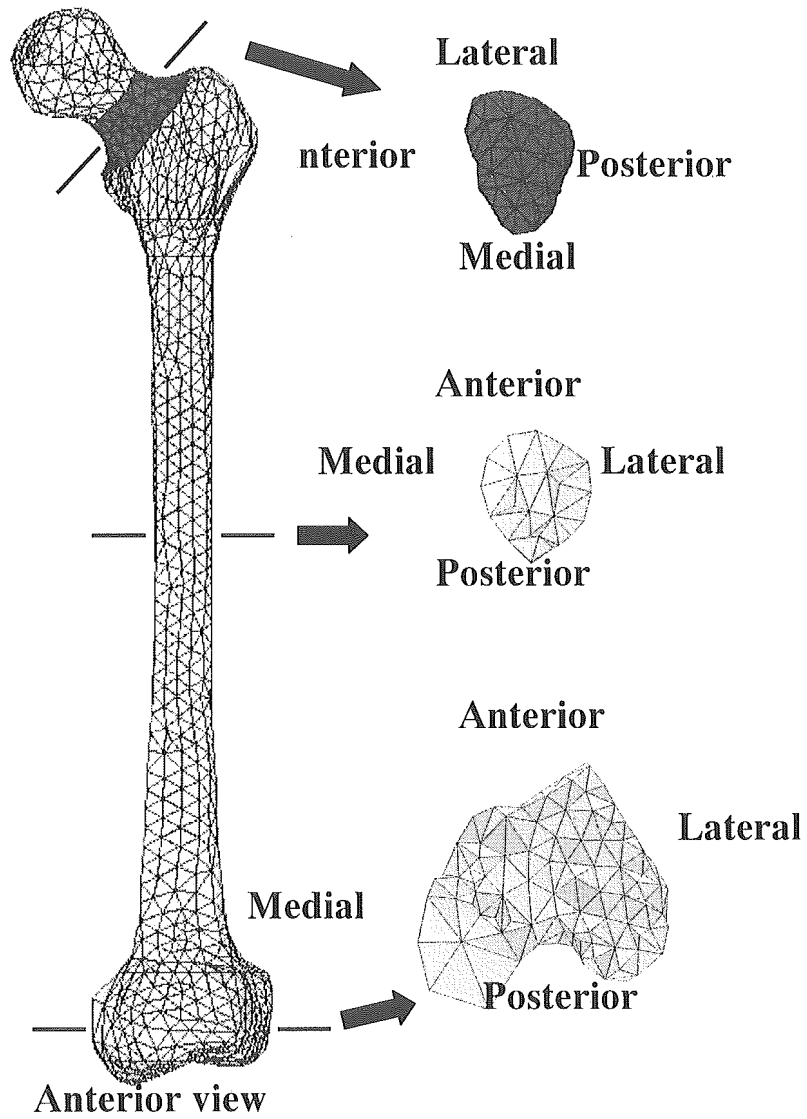


図3 摘出大腿骨の有限要素モデル(ヤング率を低下させた部分を濃い色で示してある)

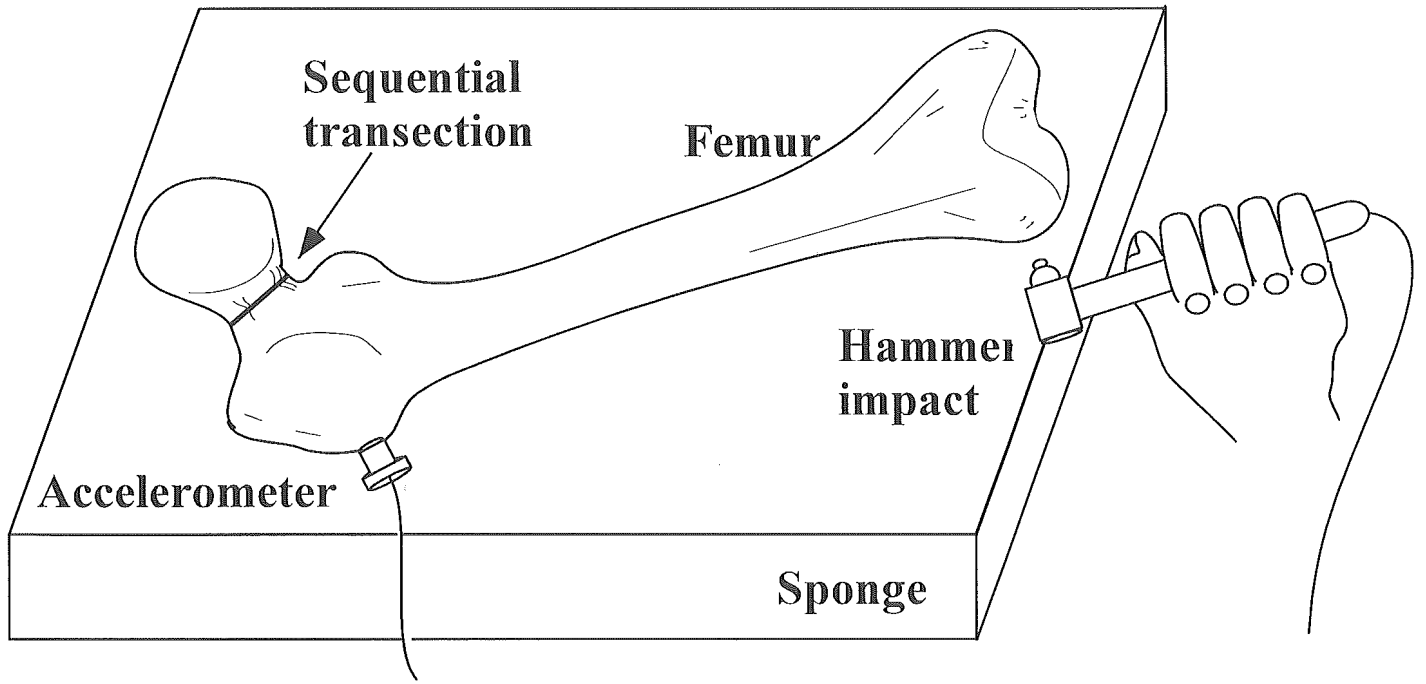


図 4 頸部の段階的切断験の概念図

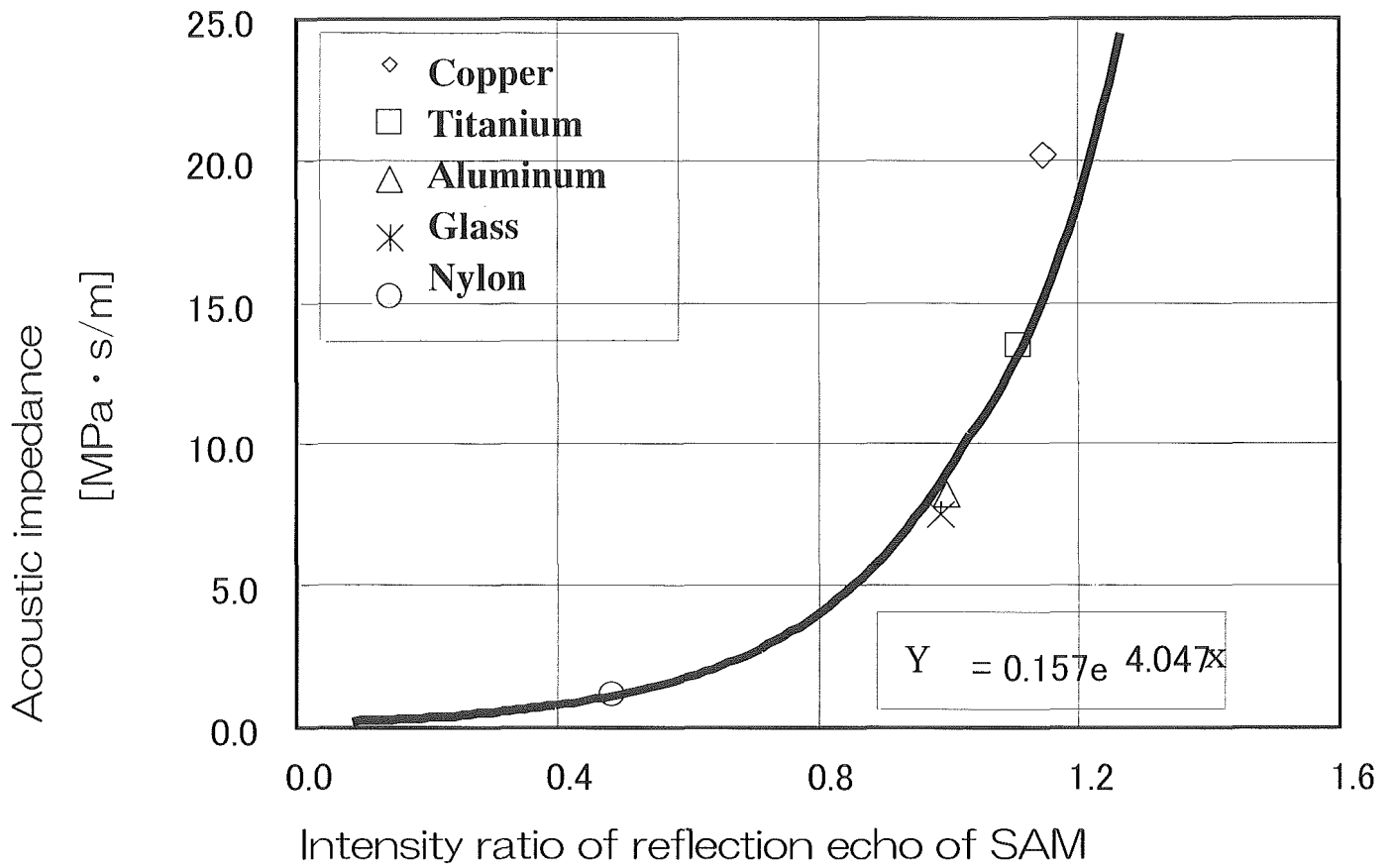


図5 各材料の超音波反射強度と音響インピーダンスとの関係

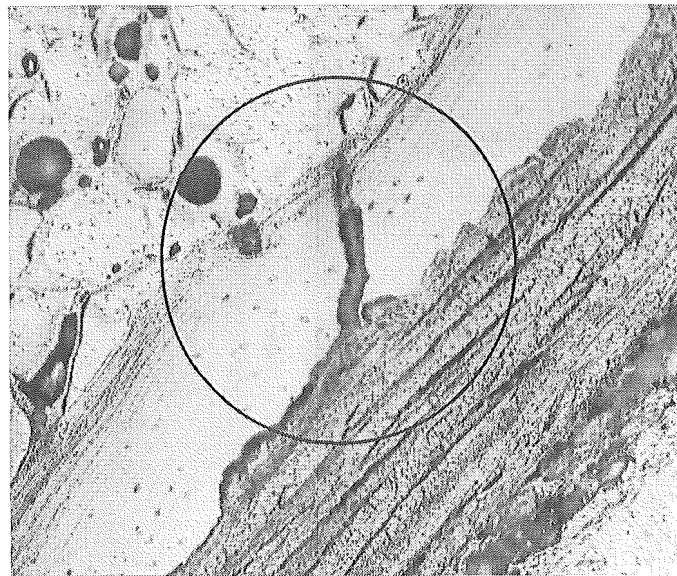
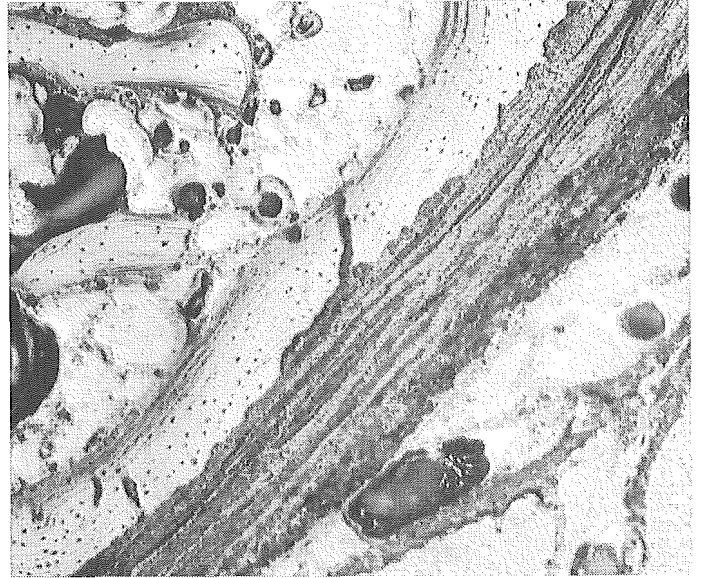
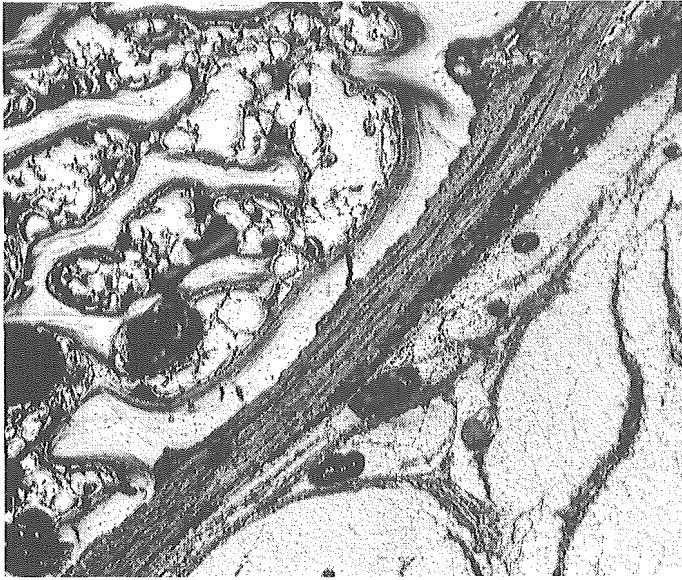
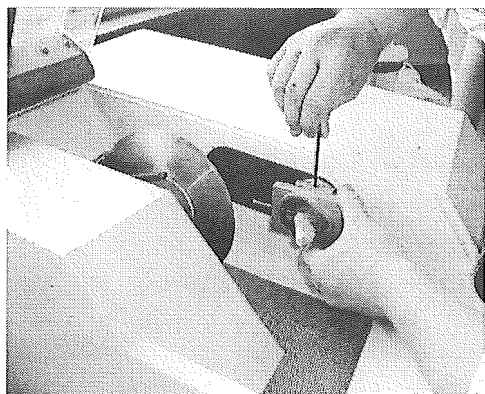
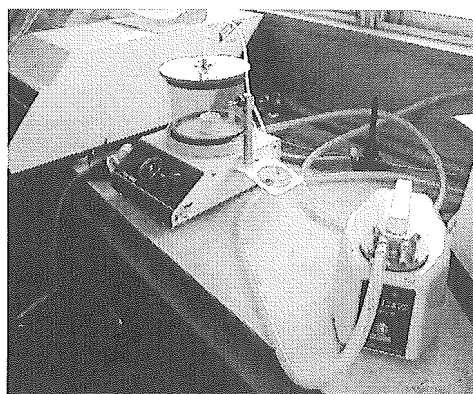


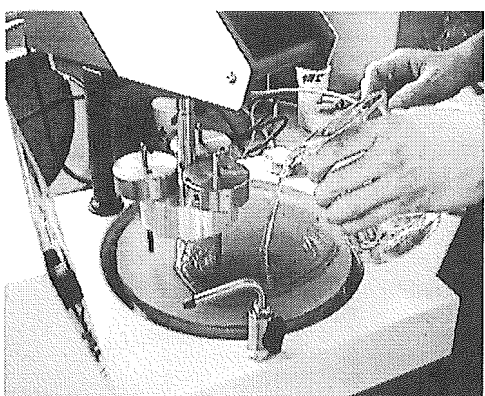
図6 Basic fuchsin染色による大腿骨大転子部骨膜下のマイクロクラック



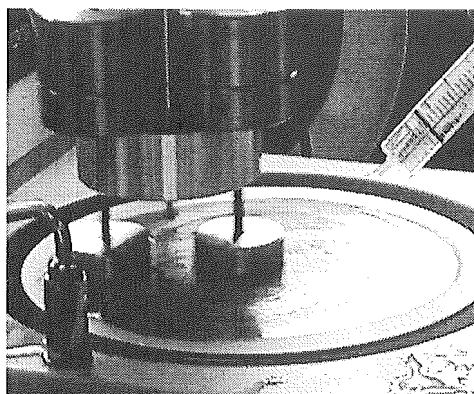
Trimmed into a specimen with automatic cutting machine (Accutom-5)



Embed in Specific20 (an epoxide resin consolidated in lower temperature), with impregnation by a vacuum pump



Polished with diamond papers
Number 2400 40s
Number 4000 40s



Polished with diamond powders
Size 3 μ m 300s
Size 1 μ m 300s

図7 超音波顕微鏡観察用骨硬組織標本の作製法

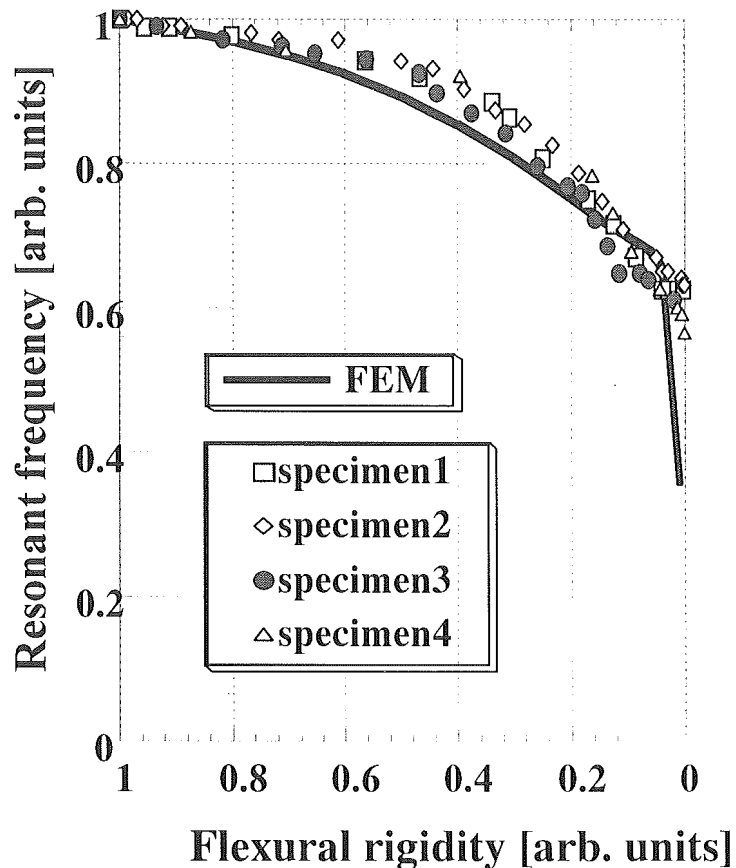
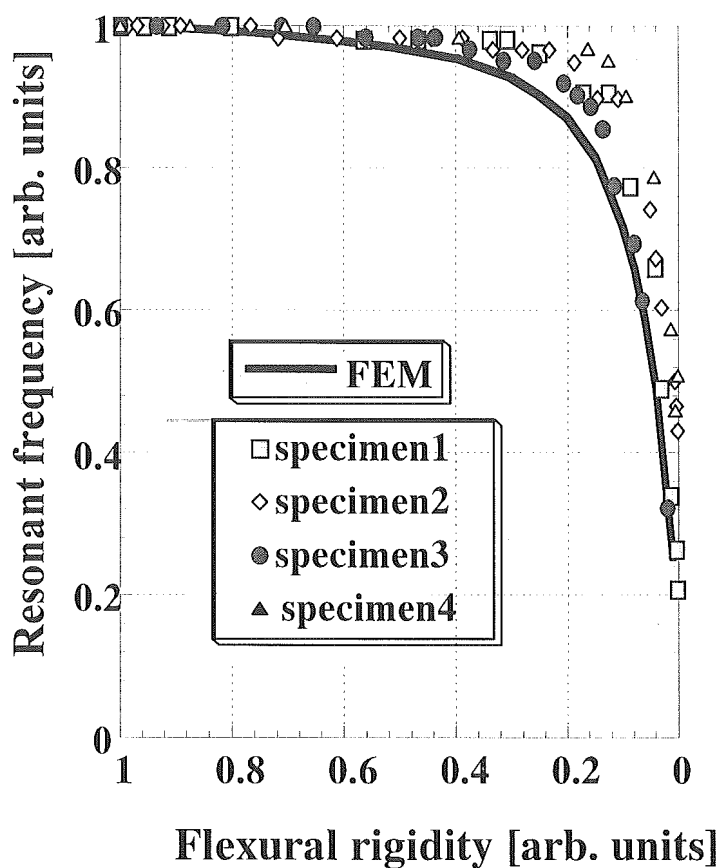


図8 頸部の曲げ剛性を低下させた場合の左右曲げ振動数 (a) およびねじれ共鳴振動数 (b) の変化 (横軸はFEM解析ではヤング率の変化を、切断実験では断面2次モーメントの変化を示す。)