

Z00500333A

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

超音波を用いた骨粗鬆症における
骨強度評価装置の開発に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 大西 五三男

平成18(2006)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

超音波を用いた骨粗鬆症における骨強度評価装置の開発に関する研究----- 1

大西 五三男

II. 分担研究報告

1. エコートラッキング計測システムに関する研究 ----- 4

土肥 健純

(資料) 計測システム図と基礎実験データ

2. エコートラッキング法による粘弾性測定に関する研究 ----- 11

佐久間 一郎

(資料) 基礎実験データ

3. エコートラッキング法による臨床測定に関する研究 ----- 16

中村 耕三

(資料) 臨床測定データ

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 26

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

超音波を用いた骨粗鬆症における骨強度評価装置の開発に関する研究

主任研究者 大西 五三男 東京大学医学部附属病院 整形外科 講師

研究要旨 エコートラッキング (ET) 法を応用し、骨の変位や歪を測定し骨粗鬆症含む易骨折性を有する疾患の骨折リスクを、非侵襲且つ高精度に定量評価できる診断装置の開発を目的とする。本年度は、骨の強度を非侵襲に評価するシステムの開発を行った。新たに開発したシステムにより基礎・臨床において ET 法により骨の Mechanical Property を非侵襲に高精度に検出可能であることが確かめられ骨粗鬆症など易骨折性を有する疾患の骨強度測定の可能性が示された。

分担研究者氏名	所属機関名	役職	
中村 耕三	東京大学医学部附属病院	教授	することにより骨の力学的特性が評価可能である。骨の微小な変形を計測するために非侵襲な計測が可能で超音波を利用し、さらに微小変位計測法として超音波エコートラッキング法を応用した。エコートラッキング (ET) 法は、組織からの RF (Radio Frequency) エコー信号の位相を検出して、超音波の波長以下の精度で組織の微小変位を計測する技術である。日常生活動作にて生ずる微小な骨の変形・歪を非侵襲に高精度に検出することにより、骨強度を判定し骨折リスクを評価する。平成17年度は骨の強度を非侵襲に評価するシステムの開発を行った。
土肥 健純	東京大学大学院情報理工学系研究科	教授	
佐久間 一郎	東京大学大学院システム創生学科	教授	

A. 研究目的

本研究はエコートラッキング法を応用し、骨の変位や歪を測定し骨粗鬆症含む易骨折性を有する疾患の骨折リスクを、非侵襲且つ高精度に定量評価できる診断装置の開発を目的とする。この研究により、高齢者の骨折リスクを簡便に正確に且つ安価に評価出来ることで個々の患者により適切な予防法を早期に講じ、骨折患者数を減らすことが期待できる。

B. 研究方法

骨は荷重に対し変形を起こすが、その際、粘弾性体である骨は弾性・粘性・塑性といった様々な特性を示す。よって、この変形を定量的に評価

基礎研究として、ET 法を骨の微小変位を計測可能とするために RF エコー信号を骨に特化する形で処理を可能とし、より高精度な測定が可能となる ET 計測システムを開発した。さらに、このシステムを改良し骨計測用に同時に多数点で ET 測定が可能なものとした。プローブ長軸上の 40mm のスパンに 10mm 間隔に 5 点の ET 計測点を設け B 画像上にて複数の測定部位を設定可能なものとした。これにより 1 点計測での骨の変位測定から多点計測による骨の変形検出が可能となった。このシステムを用い豚脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験を行い骨表面の変形を多点計測による ET 測定し、測定スパン上に歪ゲージを貼付し測定軸上の歪との関係を調べた。

また、基礎実験として ET 計測による粘弾性計測の精度検証実験を行った。5つの異なる粘性を

有する材料を用い粘弾性測定装置と ET 計測による粘性値の評価を行った。ET 計測による ET 変位データ・荷重データより粘性値 $\tan \delta$ を求め、粘弾性計測装置による $\tan \delta$ と比較した。測定条件はいずれも室温 25 度、0.1Hz の荷重周波数とした。

続いて、臨床測定を行った。健常ボランティア 25 名の脛骨にて測定を行い荷重に対する骨の変形の検出が可能であるか検討を行った。測定は脛骨の 3 点曲げとし、脛骨骨幹部直上より 25N の荷重を加えた。この荷重による骨の変形を荷重部の近位・遠位 80mm の距離に骨軸に沿って設置した 2 つのプロープにより計測を行い多点計測による変形角度を測定した。

また、健常骨測定とは別に、骨の剛性変化を ET 測定により検出可能であるかを検討するために骨折症例において経時測定を行った。測定対象は 8 名 9 肢で治療法の内訳は保存療法が 2 例 2 肢、手術症例は 6 例 7 肢 (髄内釘: 3 例 4 肢、プレート: 1 例 1 肢、腸骨移植とスクリュー: 1 例 1 肢、創外固定: 1 例 1 肢) であった。初回の測定時には B 画像により骨折部位を特定し、近位若しくは遠位の骨折断端より 30mm 程度の健常皮質骨部を荷重中心とし、骨折近位と遠位の皮質骨部にそれぞれプロープを設置し変形角度を計測した。

(倫理面への配慮)

今回の研究で用いられる超音波はすでに臨床で用いられているものと周波数・音圧ともにかかわらず安全性は確立されている。また、検査の際に負荷される荷重は被検者が日常生活において常に受けている荷重より充分小さいものでありこの検査による骨への損傷は無く安全である。

検査に際しては対象者および対象者家族に口頭および文書を用いて説明を行い、十分に理解し同意を得られたもののみを対象とする。また、全研究を通して患者の個人情報情報は公開されない。

C. 研究結果

基礎的研究成果として、新たに開発した骨用 ET システムが 1.5 ミクロン以内の測定精度が実証された。また、骨の併進成分をキャン

セルし歪成分のみを抽出するための複数点の変位を計測する手法を検証する実験では、骨表面の変形を歪ゲージの実測値と 5 % 以内の精度で一致した。(r=0.998)

ET 法による粘弾性測定の基礎実験では、粘性モデルを用い ET 法による測定と粘弾性測定装置の粘性値と比較し、非常に高い相関が得られた。(r=0.9183)

臨床測定では健常ボランティア 25 名の脛骨を対象とした測定では、25N の微少な荷重に対し

0.075 から 0.18 度の変形角が取得可能であった。

レントゲン画像・臨床診断上に良好な骨癒合の進行が類推された症例ではいずれも ET 計測により得られた変形角度は指数関数的に減少が見られ健常側の変形角度に近づき剛性変化が検出可能であった。

健常者・骨折患者測定を通じ、いずれの症例においても荷重測定時・測定後の痛みの訴えはなく、その他の合併症も生じなかった。

D. 考察

現在まで生体において骨の変形を高精度に検出する方法は歪ゲージによるものしか無かった。しかし、歪ゲージは骨表面に直接貼付しなければならず侵襲を伴う方法であり汎用性のあるものではなかった。基礎実験により ET 法による変形量・歪測定は骨の力学的特性・強度を検出する方法として高精度の方法であり、非侵襲で簡便であるこの超音波装置を生体に対し応用できることが明らかとなった。

また、基礎実験として ET 計測により粘弾性計測が可能であることが示された。骨は粘弾性を有するが、臨床測定において骨粗鬆症の骨の粘性を評価し得ることは、骨の強度を類推する上で剛性以外の骨の mechanical property を得ることが出来、その臨床的意義は大きいと言える。しかし、既出の研究は摘出骨における粘性を計測することに留まり、現在まで臨床における粘性評価の報告は健常骨においても実現されていない。この基礎実験を発展させ今後、臨床において ET 法

による粘弾性計測を実現させていく。

生体計測では軟部組織の介在があり荷重・支持・測定いずれもこれらを介することとなる。しかし、この3点曲げ計測では荷重点の軟部組織は被薄であり荷重は骨に十分伝わると考えられ、支持部での軟部の沈み込みとしての荷重方向の併進はキャンセルされる。健常骨測定の結果、3点曲げによる変形角が検出され、臨床においても骨の剛性検出が可能であることが示された。

また、骨折症例の測定では同一対象骨の経時測定を行い、3点曲げET計測により、骨癒合に伴う剛性変化を検出可能であった。このことから、ET計測が臨床測定においても力学特性の変化を検出することが可能な精度を有していることが示された。

E. 結論

基礎・臨床において ET 法により骨の Mechanical Property を非侵襲に高精度に検出可能であることが確かめられ骨粗鬆症など易骨折性を有する疾患の骨強度測定の可能性が示された。次年度では評価システムの精度・汎用性の向上に向け、荷重機構・測定機器・固定治具の改良を行うことにより、骨粗鬆症の骨折リスクを高精度に定量評価できる診断装置の完成を目標とする。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K.

A New Method for Measurement of Bone Deformation by Echo Tracking

Medical Engineering & Physics (In Press)

Ohnishi I, Kurokawa T, Sato W, Okazaki H, Nakamura K, Measurement of the tensile forces during bone lengthening.

Clinical Biomechanics, 20 (4), 421-427, 2005.

Kazuhiro Imai, Isao Ohnishi, Masahiko Bessho, Kozo Nakamura. Nonlinear Finite Element Model Predicts Vertebral Bone Strength and Fracture

Site. Spine (in press)

2. 学会発表

松山 順太郎・大西 五三男・酒井 亮一・鈴木 浩之・原田 烈光・大橋 暁・別所 雅彦・中村 耕三. 超音波エコートラッキング法を用いた骨の非侵襲変形計測法の基礎研究 第20回日本整形外科基礎学術集会 2005.

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura, K.

A new method for accurate measurement of bone deformation with echo tracking. The 52nd annual meeting of the Orthopaedic Research Society, 2006 Chicago

M. Bessho, I Ohnishi, T.Kageyama, Oshida, T. Suwabe, K Nakamura, Prediction of strength and strain of thebone with a defect by a CT based finite element method. 51th Meeting of Orthopaedic Research Society. 2005

Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto, T, Nakamura, K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT based finite element method. The 52nd annual meeting of the Orthopaedic Research Society, 2006 Chicago

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1、特願2003-91097 超音波診断装置

2、特願2003-403086 超音波診断装置

3、特願2005-103031 超音波診断装置

4、出願10/951,322

ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS

5、出願 04022856.1

ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATU

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

エコー-tracking計測システムに関する研究

分担研究者 土肥 健純 東京大学大学院情報理工学系研究科 教授

研究要旨 骨の微小変位を計測可能とするために、高精度かつ同時多点計測を可能とするエコー-tracking (ET) 計測システムを開発し、このシステムの精度検証を行った。基礎実験によりET計測が十分な精度にて骨の変形を検出可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

超音波測定において、Bモード画像における測定対象物の距離の測定精度は超音波の波長に依存する。例えば 7.5 MHz のプローブを用い測定した場合は波長の距離分可能の限界である約 $210 \mu\text{m}$ が精度となる。これに対し、エコー-tracking (ET) 法は、組織からの RF (Radio Frequency) エコー信号の位相を検出して、超音波の波長以下の精度で組織の微小変位を計測する技術である。例えば、ある時刻 $t=t_0$ にある深さの組織が、超音波パルスの繰り返し周期 T の間に σZ だけプローブから遠ざかるように変位すると、RF 信号の位相は組織の変位 σZ に応じて微小時間 σt だけずれる。ET 法は RF 信号の初期設定した位相をtracking することにより組織の微小変位計測を可能にしている。(図1)この技術は 1970 年代に Hokanson らにより提案されて血管壁の変位計測に実用化された。その後、原田らはこの ET 法を RF エコー信号のデジタル処理を実現し血管径の変化を超音波の波長精度の 16 分の1の精度で計測可能なシステムを開発した。これによると、7.5MHz のプローブを用い拍動する血管壁変位を約 $13 \mu\text{m}$ の精度で 1ms ごとに測定可能であると報告している。そして、ET 法にて頸動脈の弾性を定量評価することにより動脈硬化症の定量診断の可能性

が期待できるとしている。

今回我々は、この ET 法を骨の微小変位を計測可能とするために RF エコー信号を骨に特化する形で処理を可能とし、より高精度な測定が可能となる ET 計測システムを開発した。

(図2)に、この計測システムのブロック図を示す。超音波診断装置 (SSD-1000, Aloka, Tokyo, Japan) に接続された 7.5MHz リニアプローブ (UST-5710-7.5) から骨に超音波を照射する。骨表面からの受信 RF エコー信号は、診断装置内の Echo-tracking interface を介して Personal Computer (Optiplex GX270, Dell, TX, USA) に出力される。同時に、超音波診断装置の送信パルス繰り返し信号 (Transmit pulse repetition signal) に同期した 50MHz の Sample clock 信号と 500Hz の Sample trigger 信号を PC 側に出力する。PC に内蔵された収集ボード (CS1450, GaGe, Montreal, Canada) で、アナログ RF エコー信号を 50MHz のサンプリング周波数で 14-bit のデジタル信号に変換し、エコーデータを記録する。変位計測精度を上げるために、記録された RF エコーデータを 8 倍に補間 (interpolation) し、等価的に 400MHz でサンプリングしたデータの位相変化を検出している。この補間されたデータを LabVIEW (National Instruments, TX, USA) のソフトウェアを利用して ET 法を演算し、プローブと骨表

面の相対距離を数 μm の精度で計測し表示している。この骨計測用 ET システムは精度検証実験により $1.5\ \mu\text{m}$ 以内の精度が確かめられている。

しかし、この方法を臨床に応用する場合 ET 一点計測では生体における骨の変形を精確に測定することは出来ない。なぜなら測定対象の骨は変形と同時に骨全体の併進運動を伴うからである。この問題の解決のため、ET 計測を複数点で行うことで併進成分をキャンセルして変形を検出することを考え、同時に多数点で ET 測定が可能なシステムを開発した。既存の血管用の ET 装置では測定は B 画像上の 1 ラインにおいてのみ可能であったが、このシステムではプローブ長軸上の 40mm のスパンに 10mm 間隔に 5 点の ET 計測点を設け B 画像上にて複数の測定部位を設定可能なものとした。この新たに開発した同時多点計測システムにより骨の変形が検出可能であるか基礎実験を行い、臨床測定法としての応用の可能性を検討した。

B. 研究方法

この ET 複数点計測を用い変形測定を行う手法として 2 つの評価法を検討した。一つは ET 計測された 5 点の変位量を直線近似し測定スパンに対する直線の傾き量から直線の変位角度を算出し ET 変位角と定義し評価を行う方法である。

ET 変位角 (θ) : $\text{Tan } \theta = d / D$ ここで d は近似直線の傾き量で D は測定スパン (40mm) を表す。この評価法により ET 計測を角度計としても用いることが出来、骨の近位および遠位部の荷重による角度変化を検出可能と考える。

もう一つは ET 計測により測定された 5 点の変位量を 3 次スプライン曲線にて補間し、この補間曲線と ET 計測の第 1、5 点を結ぶ直線との距離を算出しこれを第 1 点と 5 点を結ぶ直線との距離にて除したものを ET・strain (ETS) として定義し評価を行う方法である。

$\text{ETS} = D / L$ ここで L は第 1 点と 5 点を結ぶ直線との距離 (40mm に近似される) で D は第 1 点と 5 点を結ぶ直線と補間曲線との最

大距離を表す。(図 3) この評価法により測定スパン (40mm) 内で生じる骨表面の変形を検出可能と考える。

この 2 つの評価法の測定精度実験をそれぞれ行った。

ET 変位角測定の精度評価実験

ET 測定により角度計測を行うために平行度・平面度いずれも $2\ \mu\text{m}$ 以内に研磨したステンレス平板 (SUS420J2: $270 \times 60 \times t5\text{mm}$) を用いた。平板の片側をマグネット式スタンド上に載せ、もう片側をゴニオメータ (X13-001: ツクモ工学, 埼玉) のスタンド上に載せた。ゴニオメータのスタンドを昇降させることにより平板に傾きを生じさせ、これを平板に $20\ \text{mm}$ の距離に垂直に保持した 7.5MHz の超音波プローブ (UST-5710-7.5: アロカ, 東京) にて ET の 5 点計測を行い ET 変位角を算出し評価した。これと同時に測定精度 $1\ \mu\text{m}$ の 3 次元計測器 (AE112: ミツヨ, 神奈川) にて平板の傾斜角度計測を行った。角度変化は 0.1 度程度変化するようゴニオメータを動かし同程度の角度変化を 5 回施行し同時計測を行った。測定精度は ET 計測の ET 変位角と 3 次元計測器による計測値を比較しその差の標準偏差にて評価を行った。

ETS 測定による変形測定精度評価実験

ET 多点計測法により骨表面の変形を測定するため、豚脛骨の両端支持による 3 点曲げ試験を行った。摘出後新鮮凍結された長さ 230mm の成豚脛骨を用いた。周囲軟部組織を剥離したのち脛骨後面が下方になるよう力学試験機 (Servo Pulser: Shimadzu, 東京) 上に載せ、両端支持となるよう両骨幹端を 115mm のスパンを持つローラー支持とした。 7.5MHz の超音波プローブ (UST-5710-7.5: アロカ, 東京) を脛骨後面に対し垂直に 20mm の距離にて固定した。(図 4) この際、プローブは支持スパンの中心と ET 測定 5 点の中心点が一致し且つ ET 測定 5 点が脛骨後面の骨軸線に一致するよう

設定した。また、脛骨後面の支持スパンの中心部から近遠位の骨軸線に沿った 5mm の部位 (ET 計測点の 2、3 番間と 3、4 番間) に各々 3 軸の歪ゲージ (KGF-1: 共和電子, 東京) を貼付した。また、3 軸のうち 1 軸が骨軸線に一致するようにし、それぞれの歪ゲージ表面を防水のためにタール (横浜ゴム, 東京) にて被覆した。これにより荷重による骨の変形と歪量変化を 2 つの計測機器にて同時計測を可能にした。荷重は 25mm 幅のレジソラ圧縮子にて 100N の予荷から 1500N まで 100N 単位で段階的に各々 25N/sec の速さにて加えた。各荷重値における ET 計測による ETS の値と 2 つの歪ゲージによる骨軸線上の歪量を比較した。

測定のスプリングは ET 計測では 100Hz、歪ゲージでは 100Hz にて行い、実験中に脛骨が乾燥しないよう生理食塩水にて湿潤を保ち測定中の室温は 22°C 一定とした。

統計学解析は、ETS の値と各々の歪ゲージの歪量との関係を統計ソフト (StatView: SAS institute cary, USA) を用い相関係数を求め、 $P < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

(ET 変位角測定の精度評価実験)

平板の角度計測実験では 5 回の施行で ET 計測による ET 変位角は 0.1155 度から 0.1182 度、3 次元計測器による計測値は 0.1126 度から 0.1188 度であった。この実験における ET 変位角と 3 次元計測器による計測値の標準偏差は 0.0015 度であった。

(ETS 測定による変形測定精度評価実験)

豚脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験の結果、各荷重値における ET 計測による ETS の値と歪ゲージによる骨軸線上の歪量はいずれの歪ゲージとも $r=0.998$ ($P < 0.0001$) と有意に高い相関がみられた。(図 5, 6) 最大荷重値 (1500N) における歪ゲージの骨軸線上の歪量は近位で 1154.6 micro strain、遠位で 1160.4 micro strain で歪ゲージの最大主歪の方向は骨軸線に対し 7 度であった。

D. 考察

ET 変位角測定法は曲げ荷重による生じる角度変化を測定する手法として検討した。3 点曲げにより骨に撓みが生じるが、全体に生じる撓みの一部を計測しこれを直線回帰することで角度変化として骨の変形を検出可能であると考えられる。ET 測定による角度計測では ET 変位角と 3 次元計測器による計測値の標準偏差は 0.0015 度であり角度変化を検出する計測精度としては十分であることが示された。

豚脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験による計測を行った目的は ET 多点計測により測定対象骨がある程度の併進を伴っても骨の変形を計測可能であるか確かめることであった。現在の多点計測は直線状に配列された 5 点による計測であるが、これによりビーム方向の併進と計測 5 点を含む面内での回転方向の併進をキャンセル可能であると考えられる。この脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験はこの 2 つの併進が許容される環境での測定であり、これにより ETS 測定の評価を行った。この実験において歪ゲージの最大主歪の方向が骨軸線に対し 7 度程度であったことは ETS により評価した変形は骨長軸の歪とほぼ同一の変形を検出していたことを示していた。ゲージ長 1mm である歪ゲージによる歪測定は 1mm のスパンにおける平均の歪量であり、一方 ET 測定による ETS は 40mm のスパンにおける変位計測である。しかし、この両者が直線性を持って高い相関を示したことは併進が許容される環境においても ETS が変形のみを検出可能であったこと示した。

E. 結論

基礎実験において骨計測用に改良した同時多点計測可能な ET 装置が骨の変形を検出するのに十分な精度を有することを明らかにした。

F. 研究発表

3. 論文発表

Matsuyama J. Ohnishi I. Sakai R. Suzuki H.

Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K.
A New Method for Measurement of Bone
Deformation by Echo Tracking
Medical Engineering & Physics (In Press)

4. 学会発表

松山 順太郎・大西 五三男・酒井 亮一・
鈴木 浩之・原田 烈光・大橋 暁・別所 雅
彦・中村 耕三. 超音波エコー-tracking
法を用いた骨の非侵襲変形計測法の基礎研究
第20回日本整形外科基礎学術集会 2005.

松山 順太郎・大西 五三男・酒井 亮一・
鈴木 浩之・原田 烈光・大橋 暁・別所 雅
彦・佐久間一郎・土肥 健純・中村 耕三
超音波エコー-tracking法を用いた非侵襲
骨癒合判定装置の開発

第3回医工連携研究会 2005

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H
, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakam
ura, K.

A new method for accurate measurement of
bone deformation with echo tracking. The 52nd
annual meeting of the Orthopaedic Research
Society, 2006 Chicago

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む。）

1、特願2005-103031 超音波診断装置

2、出願10/951,322

ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS

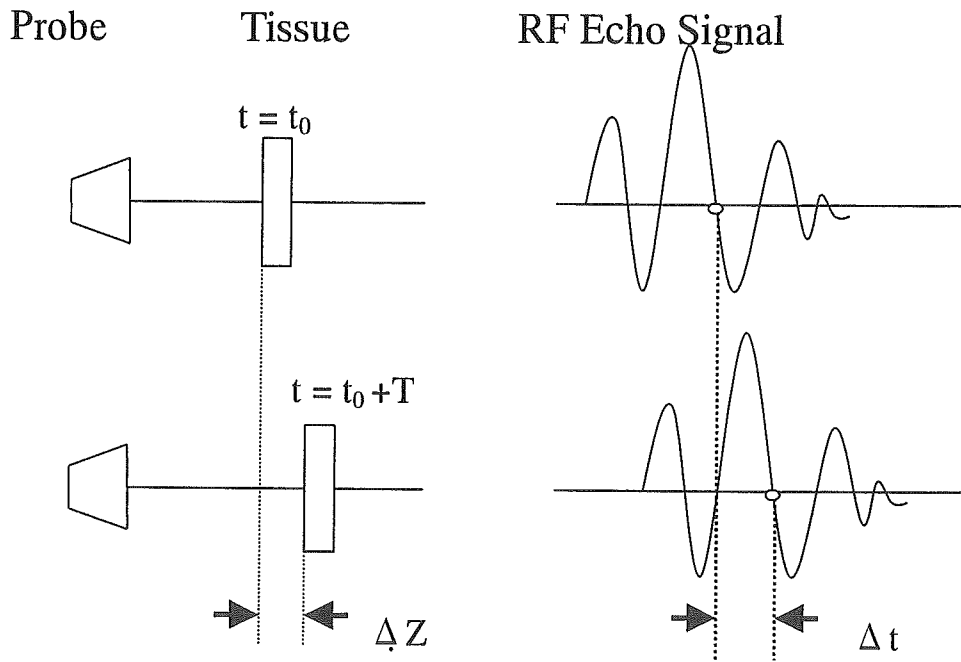


図1 エコトラッキング(ET)法の原理

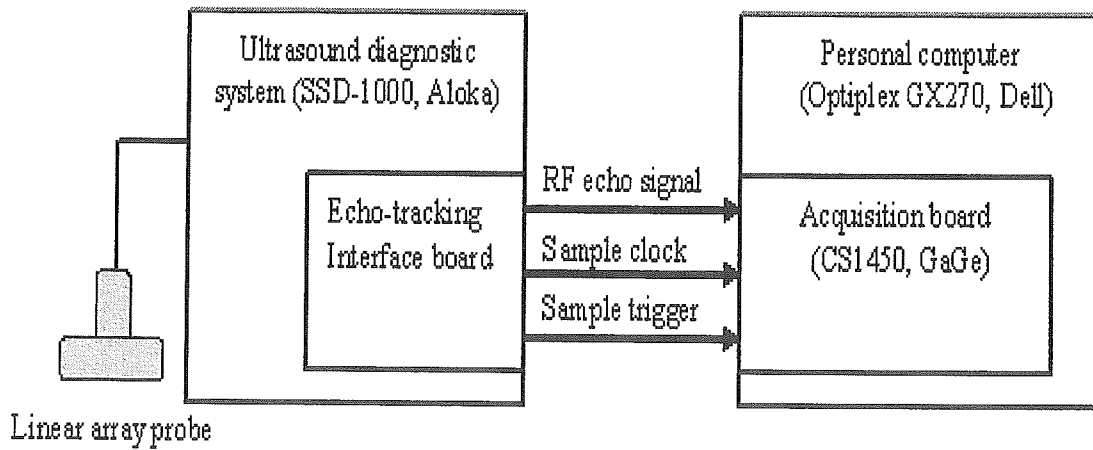


図2 骨計測用エコトラッキング計測システムのブロック図

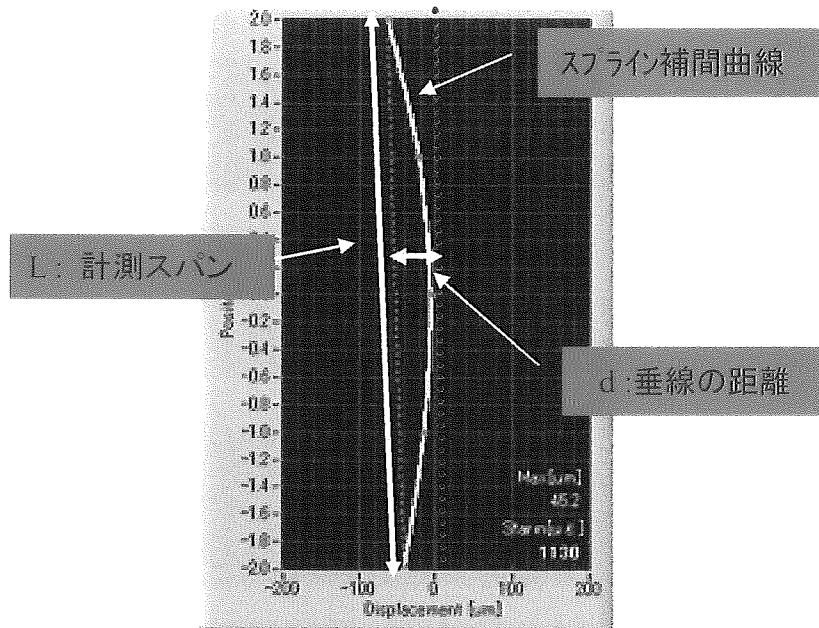


図3 ETSによる評価法の定義 $ET\ strain = D / L$

これにより測定面内での変形が評価可能である。

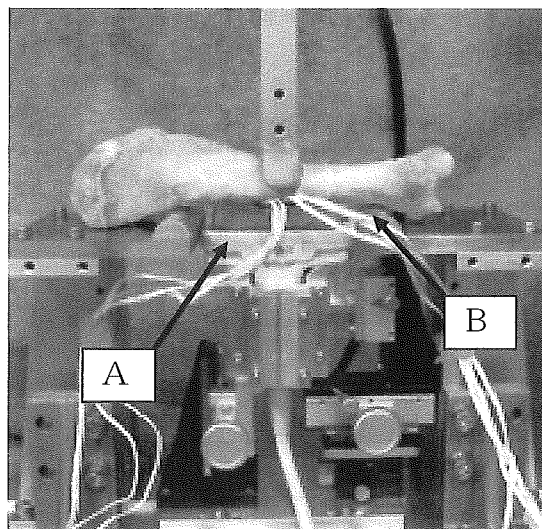


図4 豚脛骨両自由端3点曲げ実験写真

A. 7.5MHz 超音波プローブ B. 3軸歪ゲージ

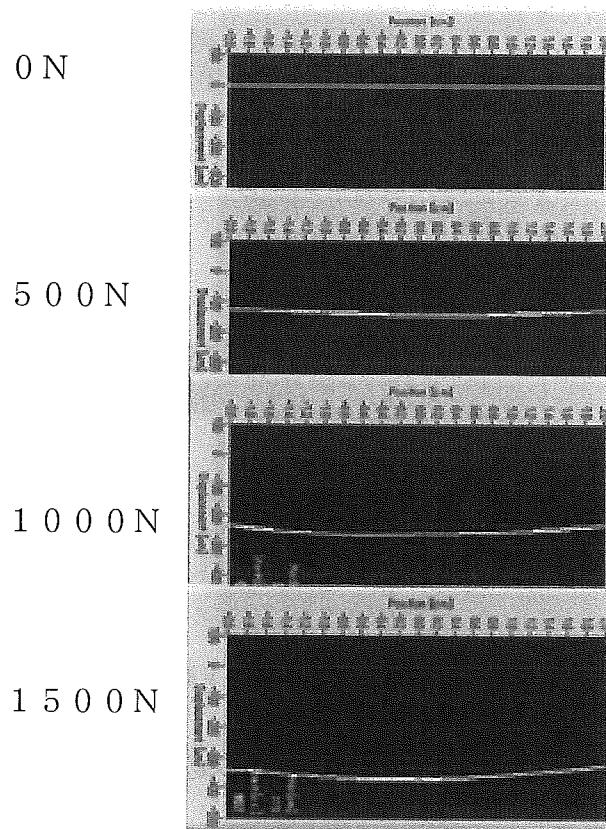


図5 荷重量に伴うスプライン曲線

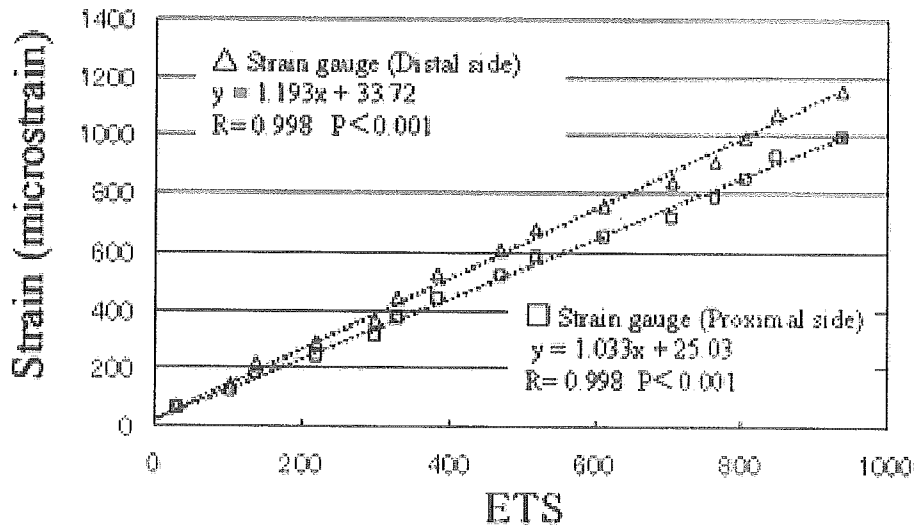


図6 豚脛骨両自由端3点曲げ実験

ETS 計測値と歪量は高い相関を示した。

エコーラッツキング法による粘弾性測定に関する研究

分担研究者 佐久間 一郎 東京大学工学部システム創成学科 教授

研究要旨 エコーラッツキング（ET）法による粘弾性測定の精度評価実験を行い臨床応用の可能性を検討した。異なる粘性を有する5材料を用い粘弾性測定装置とET計測による粘性値の評価を行い Tan δ にて比較した。ET計測による粘性値（Tan δ ）は粘弾性測定装置の粘性値と有意に相関（相関係数=0.9407）が見られ、ET法により定量評価可能であった。これによりET法による粘弾性の臨床測定の可能性が示された。

A. 研究目的

骨粗鬆症における骨強度の低下を評価する方法としてDEXA法が現在まで広く用いられている。しかし、この方法が必ずしも骨強度と一致していないことはすでに明らかにされている。その一因としてDEXAによる評価が骨質を反映していないことがあげられる。骨量の減少だけでなく骨を形成している組成が変化することにより骨強度が低下することがあきらかにされており、骨粗鬆の骨が健常骨に比べ脆性であることは骨質の変化とも関係していると考えられる。Xiaoduらの研究によると骨を形成するコラーゲンの変化は骨の脆性に影響を与えると報告されており、このコラーゲンの変性による粘性変化と骨粗鬆の関係は注目すべきところである。しかし、既出の研究は摘出骨における粘性を計測することにより評価を行っており、現在まで臨床における粘性評価の報告は健常骨においても実現されていない。臨床測定において骨粗鬆症の骨の粘性を評価し得ることは、骨の強度を類推する上で剛性以外の骨の mechanical property を得ることが出来ることであり、その臨床的意義は大きいと言える。ET計測による in vivo での粘弾性測定を可能とすることで骨質を評価可能となり骨強度をより正確に推定することが可能になると考えられる。そのためまず、ET法により粘性測定が可能であるか基礎実験を行い検討した。

B. 研究方法

粘性材料の測定精度実験

5つの異なる粘性を有する材料（POM: ポリアセテート, PC: ポリカーボネート, PP: ポリプロピレン, PE: ポリエチレン, PS: ポリスチレン）を用い粘弾性測定装置とET計測による粘性値の評価を行った。5材料から5×30×2 mmのテストピースを作成し粘弾性測定装置（Reogel-E4000: UBM, 京都）にて粘性値（Tan δ : 荷重に対する変位周期遅延割合）を求めた。測定条件は0.1Hzの荷重周波数とし、POMとPCについては引っ張り試験、PPとPEそしてPSは両端固定の3点曲げにて測定を行った。いずれの測定も25度の環境下で行った。これに対し、同じロッド番号の各5部材の円柱材（直径15×250 mm）を用い力学試験機（Servo Pulser: 株式会社Shimadzu, 東京）による両端支持3点曲げ試験を行いET計測を行った。円柱材の側面に幅6 mmにて平面部を上下面で2箇所作成しスパン214 mmのロールバー上に設置し両端支持とした。中央部より円柱状の金属性圧縮子にて円柱上面より周期的な変位を加えた。圧縮子により予荷を加えた状態から変位幅1 mmにて0.1Hzの周波数で12周期の正弦波を加え圧縮子直下の円柱材の下面に20mmの距離に垂直に設置されたプローブによりET測定を行った。

ET 測定はサンプリング速度 500Hz にて 11 周期目に施行し、ET 変位データ・荷重データより ET 測定による粘性値を求めた。ET 測定による粘性値は以下のように定義し算出した。

Tan δ (ET 法): $\delta = \text{ET 変位周期遅延時間} / \text{1 周期時間} \times 360^\circ$

(本実験で 0.1Hz の周波数で 500Hz のサンプリングを行うと最小分解値は Tan δ で 0.0012 となる。) 測定は 24.9 ~ 25.1 度の環境下で行った。各材料 6 測定を行い Tan δ (ET 法) の平均と標準偏差を算出し粘弾性測定装置の粘性値 (Tan δ) とと比較した。

複合材料における粘性測定実験

臨床測定では測定対象の骨だけに荷重を加え変位測定することは困難であり、必ず介在する軟部組織や隣接する骨とそれを結合させている靭帯の粘性の影響を受けることになる。つまり、臨床における粘弾性測定ではこれらの複合体としての粘性を検出することになる。そこで、基礎実験では複合体としての測定により粘性の差異が評価可能であるかを検討するために複合モデルを作成した。同一規格で同じ粘性があると考えられる骨モデル (Sawbones, USA) 5 本を中央部で切断し先の実験で用いた粘性材料と同一ロット番号の 5 部材を採型 (径 12 mm \times 150 mm) し横骨折断面の径 12 mm の中空となっている部分にそれぞれ挿入し、切断断端の間隔が 5mm となるところで接着剤にて固定し複合モデルとした。モデル間での測定部位の再現性を得るため、切断したモデルの中空軸を脛骨軸とし脛骨前内側面上に骨軸線を描き、この軸上で遠位の骨折断端から 10mm 遠位の模擬骨表面を ET 計測点とした。また、ET 計測点から骨軸に遠位・近位へそれぞれ 107mm の点を支点とした。複合モデルをスパン 214 mm のロールバー上に、脛骨前内側面のマーキングした支点が一致するように設置し両端支持とした。設置されたモデルの上面において遠位の骨折断端から 20mm 遠位の位置に幅 20mm のレジン圧縮子 (20mm \times 20mm) を作成し、これにより周期的な変位を加えた。圧縮子により予荷を

加えた状態から、変位幅 1 mm にて 0.1Hz の周波数で 12 周期のサイン波を加え計測面より 20mm の距離で垂直に設置されたプローブにより ET 測定を行った。ET 測定はサンプリング速度 500Hz にて模擬骨表面の一点計測とし、12 周期中の 11 周期目に施行した ET 変位データ・荷重データより粘性値 (Tan δ) を算出した。測定は 24.9 ~ 25.1 度の環境下で行った。各材料 6 回測定を行い、Tan δ (ET 法) の平均と標準偏差を求めた。統計学解析は、粘弾性測定装置により測定した粘性値 (Tan δ) を基準とし、円柱材の 3 点曲げ試験において ET 計測された粘性値 (Tan δ) と複合モデルの 3 点曲げ試験において ET 計測された粘性値 (Tan δ) との関係を経験ソフト (StatView: SAS institute cary, USA) を用い相関係数を求め、 $P < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

5 種類の材料の粘弾性測定装置での結果は、Tan δ にて 0.009 (PC) から 0.114 (PE) を示しの結果となった。これに対し、同種の円柱材の 3 点曲げ試験において ET 計測された粘性値 (Tan δ) は 0.026 ± 0.002 (POM) から 0.141 ± 0.001 (PS) を示し標準偏差はいずれも 0.004 以下であった。相関係数は 0.9183 で有意差が見られた。

複合モデルの 3 点曲げ試験において ET 計測された粘性値 (Tan δ) は 0.081 から 0.186 を示し標準偏差はいずれも 0.007 以下であった。相関係数は 0.9407 で有意差が見られた。

D. 考察

人体における健常骨の粘性値は、一般に金属より大きくポリマーより小さい値である。粘性値は物質によりおよそ決まっているが、測定温度・湿度・荷重周波数の測定条件により変化する。摘出した人の脛骨の粘性値を測定した研究では、湿潤環境で測定した骨材料は乾燥環境で測定したものより粘性値が大きかったが、骨の横断切片と縦断切片では粘性値に大きな差はなかったと報告している。また、周波数による変化では日常生活で加わると想定される 0.1 Hz から 100Hz の範囲では Tan δ で 0.02 から 0.03 の範囲で挙動し、0.1 Hz 以下もしくは 100Hz 以上ではいずれも粘

性値は大きくなる傾向があったと報告している。

しかし、現在まで臨床における粘性評価の報告は健常骨においても実現されていない。臨床測定において骨粗鬆症の骨の粘性を評価し得ることは、骨の強度を類推する上で剛性以外の骨の mechanical property を得ることが出来ることであり、その臨床的意義は大きいと言える。

本実験では $\tan \delta$ にて 0.009 (PC) から 0.114 (PE) の範囲で ET 法により粘性が定量評価可能であることが示された。また、複合材料においても粘性の差異が定量評価可能であった。今回の測定により粘性測定の可能性が確かめられたが、今後は臨床測定の手法の検討が必要となる。現状における臨床測定は徒手的な荷重で定量評価は困難であった。粘性を定量評価するためには高精度に周期的な荷重を加えられる機械的荷重システムが必要であり、現在その機構を開発中である。

E. 結論

エコートラッキング (ET) 法による粘弾性測定の精度評価実験を行い臨床応用の可能性を検討した。ET 計測された粘性値 ($\tan \delta$) は粘弾性測定装置の粘性値と有意に相関 (相関係数 = 0.9407) が見られ、 $\tan \delta$ (ET 法) により定量評価可能であることが明らかにされた。これにより ET 法による粘弾性の臨床測定の可能性が示された。今後、臨床測定を可能とする荷重機構を開発し、骨粗鬆症における粘弾性測定の実現を目指す。

F. 研究発表

5. 論文発表

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K.

A New Method for Measurement of Bone Deformation by Echo Tracking

Medical Engineering & Physics (In Press)

6. 学会発表

松山 順太郎・大西 五三男・酒井 亮一・鈴木 浩之・原田 烈光・大橋 暁・別所 雅

彦・佐久間一郎・土肥 健純・中村 耕三
超音波エコートラッキング法を用いた非侵襲骨癒合判定装置の開発
第3回医工連携研究会 2005

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura, K.

A new method for accurate measurement of bone deformation with echo tracking. The 52nd annual meeting of the Orthopaedic Research Society, 2006 Chicago

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

- ①特願2003-91097 超音波診断装置
- ②特願2003-403086 超音波診断装置
- ③特願 2005-103031 超音波診断装置

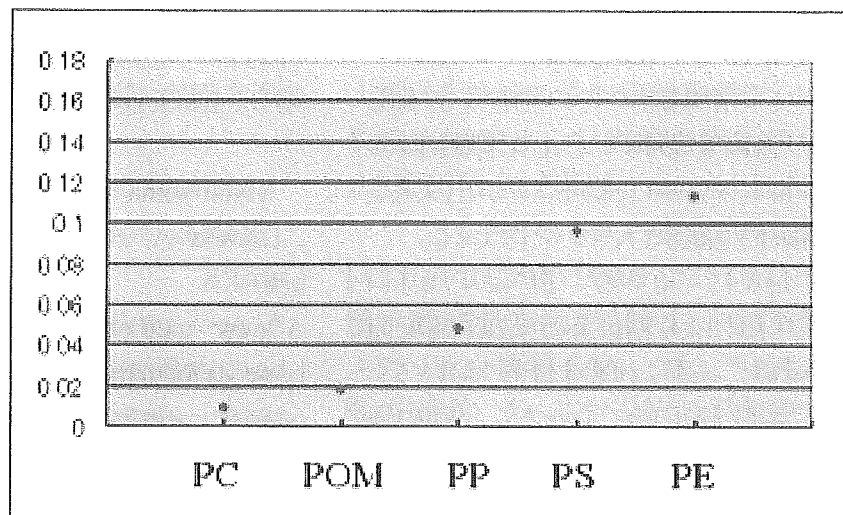


図1 粘弾性測定装置 (Reogel-E4000) による5材料の測定データ

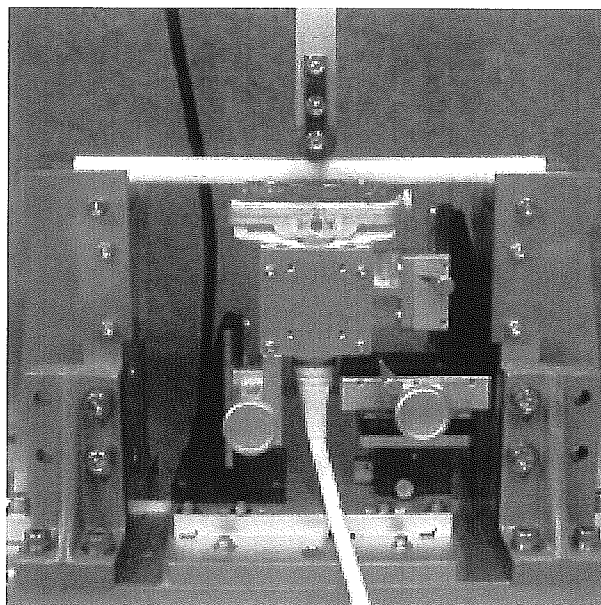
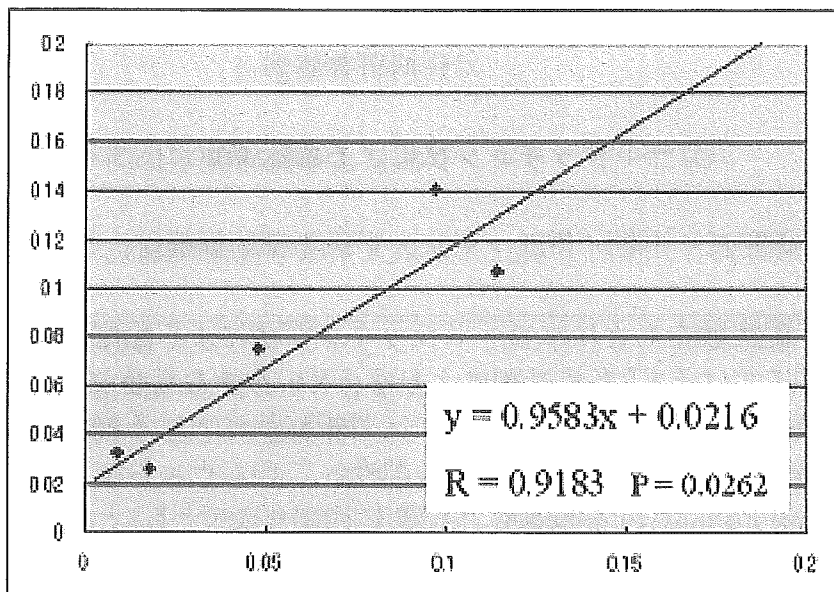


図2 5材料の3点曲げ粘性測定実験写真

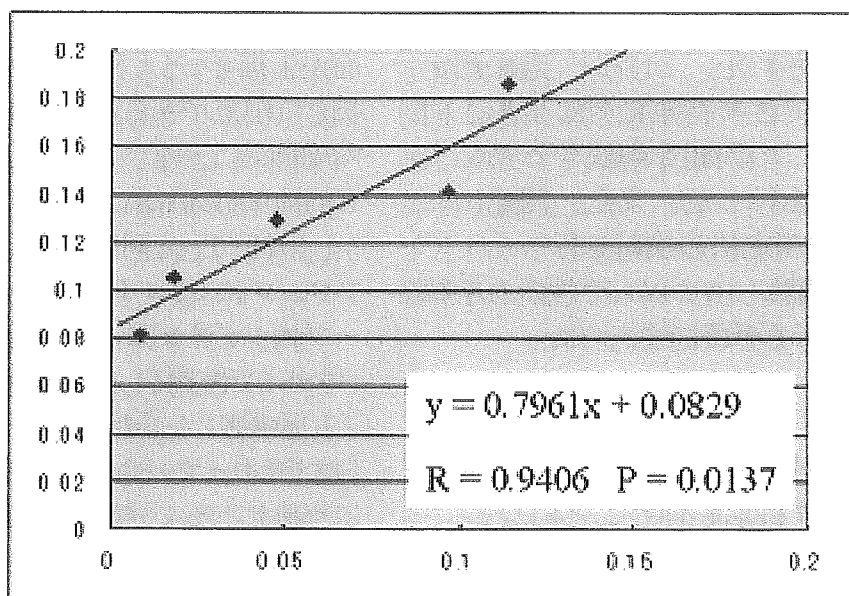
ET計測
の粘性値



粘弾性測定装置 (Reogel-E4000) の粘性値

図3 材料3点曲げET計測の粘性値と粘弾性測定装置の粘性値の相関

ET計測
の粘性値



粘弾性測定装置 (Reogel-E4000) の粘性値

図4 複合材料におけるET計測の粘性値と粘弾性測定装置の粘性値の相関

エコートラッキング法による臨床測定に関する研究

分担研究者 中村 耕三 東京大学医学部附属病院 整形外科 教授

研究要旨 基礎実験をもとにエコートラッキング法による臨床測定法の検討を行った。脛骨 3 点曲げにおける ET 多点計測により 2.5N の微小な荷重において健常骨における曲げ剛性が検出可能であることが示され、骨折症例における経時測定から剛性変化が高精度に検出可能であることが確かめられた。このことより ET 法は臨床測定においても骨の Mechanical Property を非侵襲に高精度に検出可能であることが確かめられ、骨粗鬆症など易骨折性を有する疾患の骨強度測定の可能性が示された。

A. 研究目的

基礎実験により、エコートラッキング (ET) 法が骨の剛性・粘性を検出可能な精度を有することが明らかにされた。しかし、臨床測定では骨は完全固定できず荷重に対し変形と同時に併進を伴う。この問題を解決する為にまず測定手法の検討を行った。また、測定における荷重量や ET の測定法の検討を行った上で測定システムを構築し in vivo で骨の力学特性を検出可能であるか検討を行った。

B. 研究方法

臨床測定では骨は完全固定できず荷重に対し変形と同時に必ず併進を伴うことになる。さらにプローブは骨に対し固着不可能であるため現在の直線配列における 5 点計測においてはビーム方向以外の併進は測定誤差となる。そこで、骨に対し 3 点曲げ荷重を行うことにより荷重による変形と併進方向をビーム方向に一致させ、この測定誤差を減少させる測定を試みた。また、プローブを下肢に固着させる測定では荷重に対しプローブ自体が併進することが考えられるため、プローブを外部より保持する計測法とした。

脛骨モデル測定実験

まずこの測定法により骨の変形角度が検出可

能であるか基礎的実験を行った。生体脛骨の形状・剛性を模した脛骨の骨モデル (Sawbones, USA) を用い実験を行った。脛骨モデルの前内側面が上面となるよう金属平板の上に置き、金属平板との接点である近遠位の支点の中心部より前内側面に垂直になるようフォースゲージ (DNP100: IMADA, 大阪) にて 25N の荷重を加えた。(図1)これと同時に、近遠位に設置したリニアプローブにより ET 計測を行った。近遠位のプローブはマグネット式の 3 関節アーム (NOGA, イスラエル) で保持し、前内側面の骨幅中心を通る軸上に設置した。また、プローブの中心は荷重中心部よりそれぞれ 80mm に位置にし、また前内側面に垂直になるよう設置し荷重方向と測定ビーム方向を一致させた。評価法は平板を用いた基礎実験において精度評価を行った変位角度計測法を用いた。(40mm の Span における角度変位精度: 0.0015 度)さらに、測定方向の併進をキャンセルするために荷重部位の遠位・近位の 2 箇所 40mm の Span にて角度計測し、その角度の和を ET 変形角と定義し評価を行った。この際、測定面内で変形が生じている場合は 5 点を直線で回帰し角度評価を行った。

また、荷重に対しこの計測された角度が真に荷重により生じたビーム方向の角度変化であるか検討するためプローブを脛骨後面の平面部に設置し、前内側面を 25N で荷重し荷重による脛骨の X

方向(前内側面短軸方向)の変位量を測定した。続いて、骨モデルに荷重は加えずプローブを3関節アームのゴニオメーターを動かすことでX方向に移動させ、骨モデルがX方向に併進する動きを模すことで、X方向への併進によるET測定への影響量を測定した。これにより、角度計測法による計測値が3点曲げにより生じた変形を捉えているか検証した。

臨床測定方法の検討

実際の臨床測定では、脛骨部を直接平板上に設置することはできず、平板との間には腓骨・軟部組織を介するため荷重に対し脛骨の回旋が生じる事が予測される。この回旋による併進は測定誤差になるため、これを減少させるために脛骨の近位・遠位部を固定する手法を用いた。この固定には陰圧にて下腿に密着固定する機構を持つVacufix(村中医療器, 大阪)を用いた。これは手術の際に体位を保持するためにも用いられている。このVacufix保持による回旋の抑制効果を検討するために脛骨モデルの近遠位を2つのVacufixにて保持し測定を行い金属平板上に直接設置した場合の測定値と比較した。

脛骨モデルによる3点曲げ測定法の検証をもとに生体におけるVacufixを用いた脛骨の3点曲げ計測法の検討を行った。

臨床測定では測定の再現性を得るために同一部位での保持・荷重・計測が必須となる。このため、以下の手順で測定を行うこととした。(図3)

1. 測定中の体動を防ぐため、患者は仰臥位となり測定肢を金属平板上に置く。
2. 脛骨の前内側面の近遠位部でリニアプローブを用い、B画像にて短軸像を取得し、骨幅の中心を決定しそれぞれ水生ペンにてマーキングし、これらを直線で結び脛骨軸ラインを決定する。
3. 腓骨頭・外果の中心をマーキングし、ここから脛骨前内側面の脛骨軸まで垂線を下ろし、脛骨軸上にマーキングを行い近位遠位の基

準点とする。この基準点からの脛骨軸上の距離にて、プローブ設置位置・荷重点を決定する。

4. 2つのVacufix上に計測下肢を載せ、脛骨前内側面が上面になるように下肢を40度外旋させる。これは足底部からみて第II足趾と踵部中心の軸が、金属平板に対し角度計にて50度の角を作ることを確認し行う。
5. 近位のVacufixは膝関節を後方から覆い腓骨頭より遠位7cmのレベルまで、遠位のVacufixは足部と足関節を後方から覆い外果より近位5cmのレベルまでその辺縁が達するように固定する。
6. 金属平板上のマグネット式の3関節アームに装着された近遠位のプローブをマーキングされた設置位置に固定する。この際、プローブは脛骨軸に平行となるように固定する。
7. 各プローブは脛骨表面に垂直に設置する。これは、得られた骨表面のAモード波形のAmplitudeが最大になる点とする。
8. マーキングされた荷重点に一致するようフォースゲージを用い脛骨に荷重を加える。この際、荷重方向は脛骨前内側面に垂直に行うが、これは前内側面に垂直に設置されているプローブに平行になるよう荷重することで達成する。
9. 荷重開始直前より抜重後までのET計測を行う。

臨床測定はまず健常者の脛骨にて行い変形角の検出が可能であるか検討を行った。対象は健常ボランティア男女25名で骨折歴が無いことを確認し荷重部より近遠位80mmの距離にプローブ中心を設置し測定を行った。

また、この3点曲げ測定法による保持・荷重・計測の再現性を評価するため、前述の手順1~9までをそれぞれ5回行い、各手順により測定された5回分のET変形角より評価を行った。また、荷重値の標準化が可能であるか検討するために10、15、20、25、30Nにて荷重を行い、ET変形角と荷重量の相関を算出した。この測定では、被検者に測定の主旨を十分に説明し同意の上で実施した。

力学特性の検出精度の評価測定

骨の力学特性が取得できたとしてもそれがどの程度の精度で検出できているかの検討は必要である。特に骨粗鬆症の患者において骨折を予防するための治療(装具療法・食事療法・運動療法・薬剤療法)により骨折リスクがどの程度減少したかを検討するためには同一個体における力学特性の変化を検出できなければならない。そこで、まず骨癒合に伴い比較的短期間に力学特性の変化が見られる骨折症例において経時測定を行った。

測定対象は8名9肢で(男5女3)で治療法の内訳は保存療法が2例2肢、手術症例は6例7肢(髄内釘:3例4肢、プレート:1例1肢、腸骨移植とスクリュー:1例1肢、創外固定:1例1肢)であった。測定期間は平均26.2週(8~60週)で測定回数は平均6.7回(3~10回)であった。いずれの測定も前述の測定手順に従い固定・荷重・測定を実施した。初回の測定時にはB画像により骨折部位を特定し、近位若しくは遠位の骨折断端より30mm程度の健常皮質骨部を荷重点とし、骨折近位と遠位の皮質骨部にそれぞれプローブを設置した。骨折部が斜骨折である場合は荷重点・測定部が骨折部に入らないよう十分な距離を置き設定した。腸骨移植を行った症例では、移植骨部に荷重点を設置し、移植骨をまたぐ形で近位と遠位の脛骨部にプローブを設置した。また、金属プレートによる内固定治療を行っている症例では、荷重点・近遠位の測定点いずれも金属プレート上に設置し荷重によるプレートの変形角の検出を試みた。

骨軸上に設置された荷重点・近遠位の測定点は、初回の測定時に基準点からの距離計測を行い記録した。また、近遠位のプローブ設置時のB画像と下肢固定の全景の普通写真による記録を補助的に行い、以降における測定位置の再現性の確認に用いた。測定は2~4週程度の間隔で実施される整形外科の受診時に行い、経時的なET変形角の測定を行い評価した。測定は各5回行い、5回の平均と標準偏差を算出した。受診時には同時にレントゲン撮影も行い、レントゲンと

の比較検討を行った。また、健常肢の測定を患肢と同じ固定・荷重・測定にて実施し患肢とのET変形角の比較を行った。

C. 研究結果

(脛骨モデル測定実験)

金属平板上での骨モデル3点曲げでは遠位に設置されたプローブでは測定スパン40mmに対し検出された直線の変位量は $48.3\mu\text{m}$ で、これを角度変化に換算すると0.0691度の変形角度であった。これに対し近位では $31.7\mu\text{m}$ の変位が検出され0.0454度の変形角度であった。これによりET変形角は0.1145度であった。(図2)

骨モデルの3点曲げで計測された角度が真に荷重により生じたビーム方向の角度変化であるか検討した実験では、脛骨後面の平面部に設置されたプローブでの荷重による変位量は $10\mu\text{m}$ 程度であった。荷重を加えずプローブをX方向に移動させたET計測では $200\mu\text{m}$ のプローブの併進に対し変位量は $10\mu\text{m}$ 以下であった。

(臨床測定方法の検討)

骨モデルを2つのVacufixにて保持し3点曲げを行った計測ではET変形角は0.1193度であった。

臨床測定は1肢の測定に対し1~9の全行程で15~20分の時間を要した。また、いずれの症例においても荷重測定時・測定後の痛みの訴えはなく、その他の合併症も生じなかった。

61歳の男性の健常骨測定では遠位で検出された直線の変位量は $80\mu\text{m}$ で、これを角度変化に換算すると0.1146度の変形角度であった。これに対し近位では $24\mu\text{m}$ の変位が検出され0.0343度の変形角度であった。これによりET変形角は0.1489度であった。測定の結果、25名すべてにおいて角度変化が計測可能であり0.075から0.18度の変形角が取得された。

再現性の検証測定では、マーキング・固定の再施行(1から9の手順)におけるET変形角(5回施行)は 0.3162 ± 0.0146 度で%CVは4.6であっ