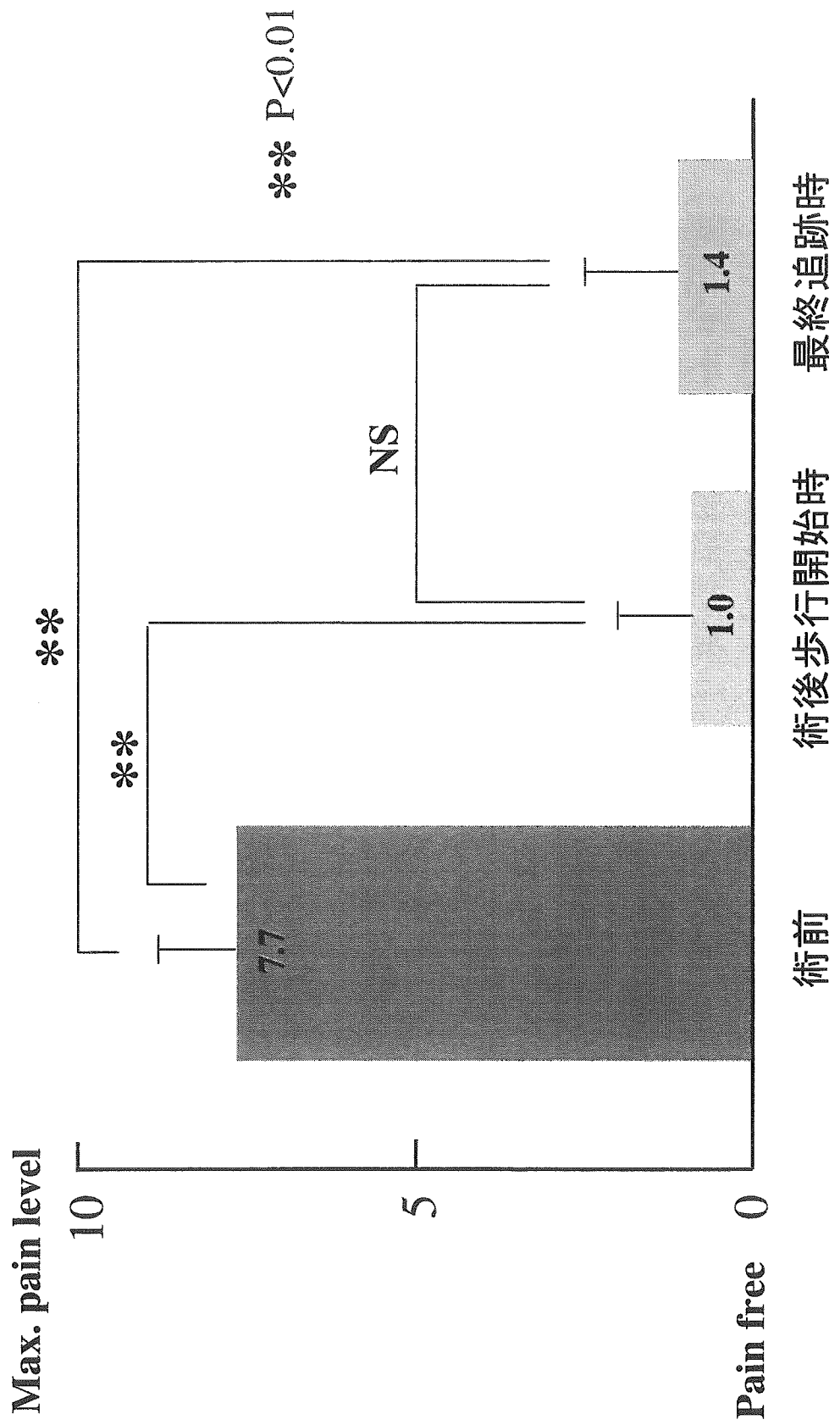
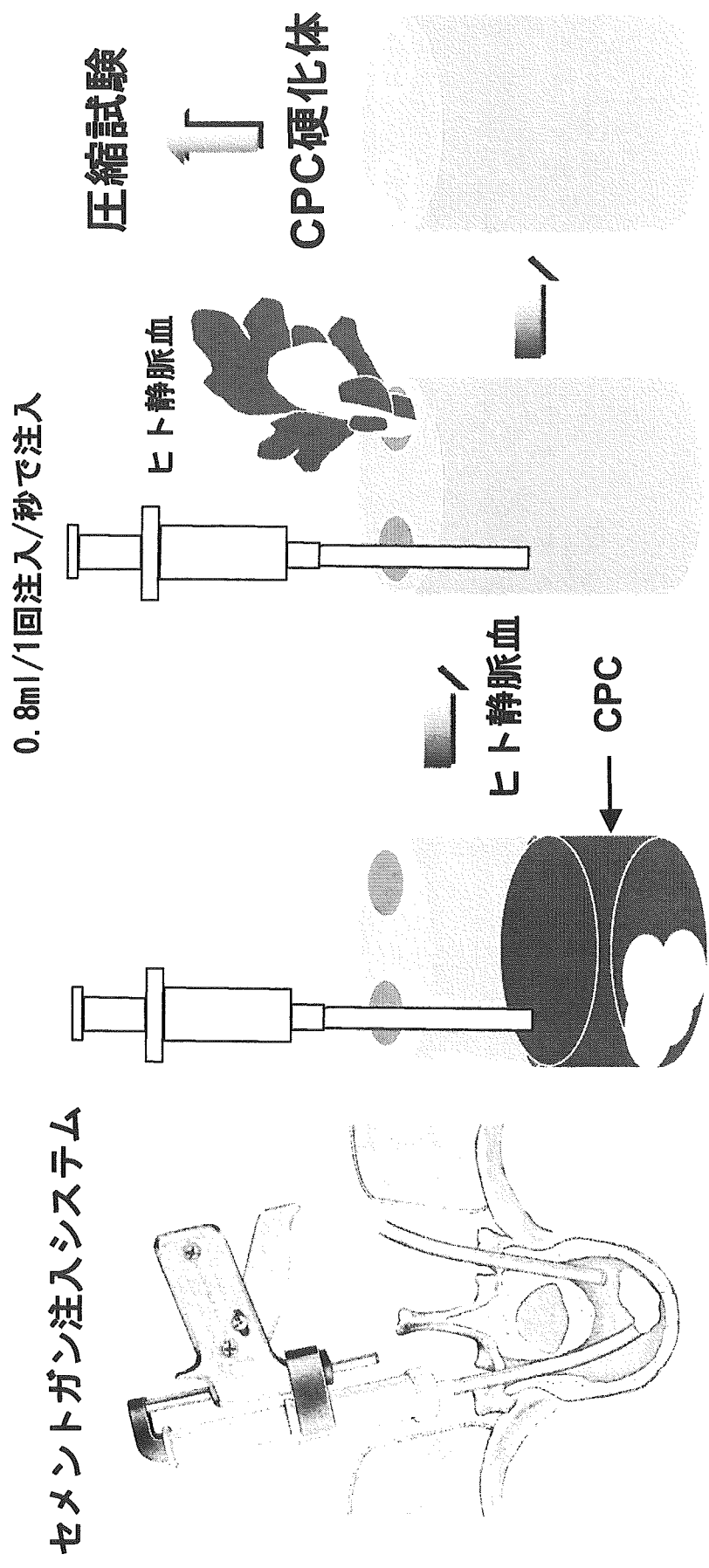


腰背部痛の評価 (79例)



骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発

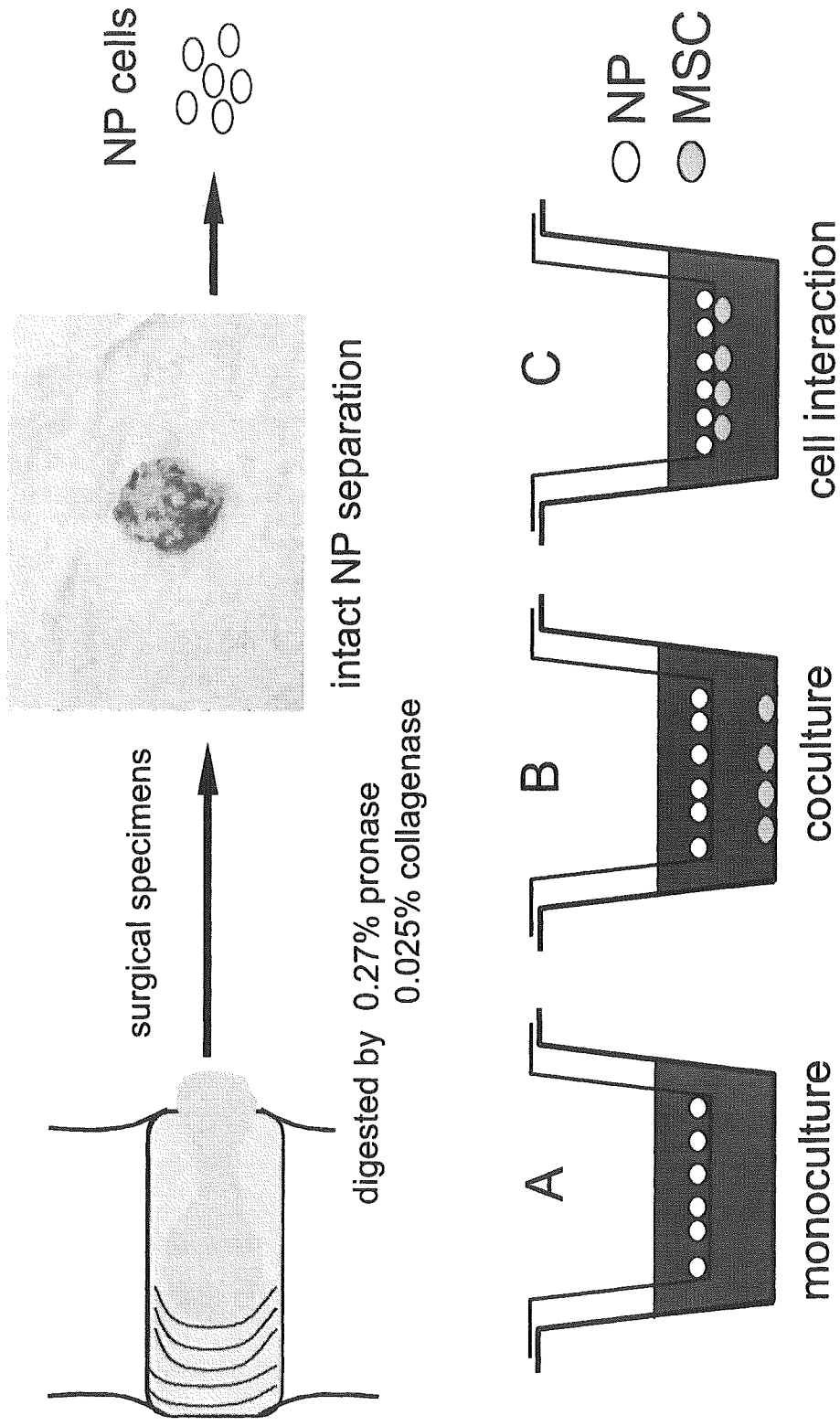
— 臨床使用状況下でのCPC最大圧縮強度 —
 (血液混入の影響を考慮した椎体成形術モデル試験)



- 72時間の硬化時間を確保
- 出来るだけ血液の混入を避ける
- 高い粉液比

再生医療を用いた高齢者腰痛症に対する新たな治療法の開発

— 髓核細胞(NP)と間葉系幹細胞 (MSCs) の細胞間接着を伴う coculture法の開発 —



臨床検体を用いた更なる症例数の蓄積をおこなっており、Cell processing Centerとの臨床応用化に向けた技術移転作業中である

まとめ

- マイクロCTと有限要素法を用いた力学的評価が、骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の予後予測に有用であった。
 - 疫学的データに基づいた高齢者腰痛症の診断基準の作成をすすめた。
 - 腰背部表面筋電図は他覚的評価法として有効性であった。
 - 椎間板ヘルニアの疾患感受性遺伝子を同定し、椎間板退行性変性の病態の一端が生化学的に解明された。
 - 椎間板再生医療の臨床応用への可能性が示された。
 - 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する本邦独自のバイオマテリアルを用いた低侵襲治療手技が開発された。
 - 腰椎牽引療法が腰痛患者のQOL改善に有用であることが明らかになった。
- ◆ 今後は高齢者腰痛症の原因となるさまざまな疾患に対する最適な治療ガイドライン、さらには効果的な介護およびリハビリテーションのプログラムを確立をおこなう。
- ◆ 本症に係る諸問題についての国内における研究基盤を整備することで、膨大なコストの抑制、高齢者医療の質の向上とともに「腰痛に悩む国民の救済」という社会的インパクトに直結するような臨床現場への有効な還元を目指す。

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）

分担研究報告書

高齢者の腰痛症に係るより効果的かつ効率的な診断、治療、介護

及びリハビリテーション等の確立に関する研究

研究課題名：骨粗鬆症性高齢者腰椎に対する新たな力学的評価法の確立

分担研究者：中村耕三 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座整形外科 教授

研究要旨：CT/有限要素法による強度解析を骨粗鬆症投薬加療における薬剤効果判定に用いた。骨密度と強度解析値がともに増加した 9 例中 7 例では、薬剤投与による骨強度の変化は骨密度変化より高くなる傾向があった。骨密度の増加に比し強度解析値が大きく増加したのは皮質骨シェル近傍の骨密度が増加した為であると考えられる本法による骨強度解析は、薬剤投与による骨強度の変化を、DEXA 法よりも感受性高く検出できる可能性がある。

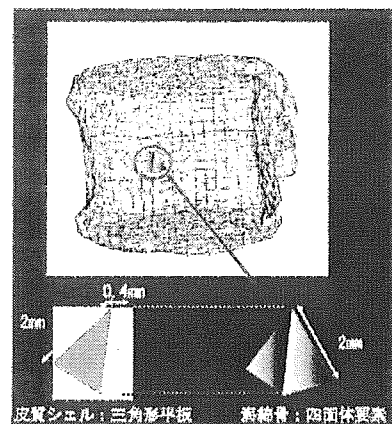
A. 研究目的

近年、高齢者の人口比の増加に伴い骨粗鬆症の発症予防と診断方法の確立が急務となっている。現在の骨強度評価は、X 線写真および QCT や DXA により評価されているのが現状である。しかし、X 線写真は骨強度を定量的に評価できず、骨密度測定は骨の立体的構造強度を定量評価できない限界がある。これらの方法を用いた骨粗鬆症の診断率は約 7 割程度であり、真の骨折危険度は骨の構造強度に相関するため、易骨折性を有する患者を必要十分に正確に診断するには不十分である。骨強度を十分な精度と再現性で定量的に評価するための新しい方法論が求められている。こうした背景から、有限要素法を用いて骨の力学的特性を評価する試みが行われており、CT のデータを用いて骨の力学的特性を評価する評価法の開発も行われた。そこで、定量的 CT から出力されるデジタルデータを用いて、患者特有の骨密度分布をもつ立体的構造を再現し、コンピューターシミュレーションによる力学的骨強度評価を 1) 摘出骨で行い、実証実験との相関関係を評価すること、2) 臨床応用し、骨粗鬆症に対する投薬加療の治療効果判定に用いることを目的とした

B. 研究方法

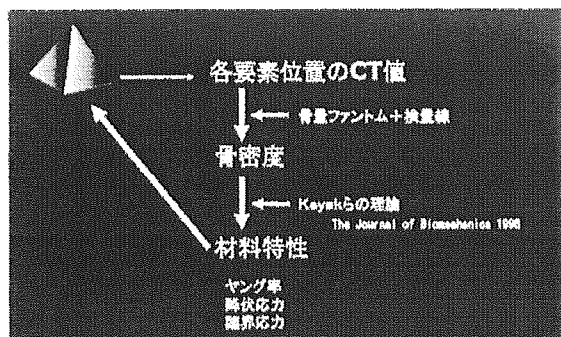
摘出骨での強度評価

死後 24 時間以内に採取した 31~83 歳の男性、12 椎体を使用し、コンピューターシミュレーションと実証実験での骨折荷重・骨折部位の評価を行った。コンピューターシミュレーション：採取した椎体を生食につけ、骨量ファントムとともに CT 装置にて 1mm スライスで撮影を行った。得られた QCT データを解析ソフトウェアに転送し、海綿骨を 1 辺が 2 mm の四面体要素で構築し、四面体要素の表面に 1 辺が 2 mm、厚さ 0.4 mm の三角形平板を張り付けて皮質シェルを構築した。



要素位置に対応する CT 値から骨密度を算出し、

材料特性に変換した。シミュレーションでの要素破壊の定義は、引っ張り側では最大主応力が臨界応力を越えた時、クラックが生じるとし、圧縮側では Drucker-Prager 相当応力が降伏応力を超えた時を降伏が生じ、かつ最小主ひずみが $3000 \mu \epsilon$ 以下となったら圧壊が生じるとした。1 要素が降伏した時を降伏、連続する 2 要素が圧壊した時を骨折と判定した。解析での荷重拘束条件は、圧縮試験と同条件とした。遠位部を拘束し、近位部から均等に面圧荷重する条件を設定した。



実証実験：脊椎骨を分離後、椎弓根より後方を除去して椎体部分のみとした。椎間板および軟骨板を出来る限り除去して骨性終板と皮質シェルが残るようにした。荷重面および拘束面が平行となるように、歯科用レジンで拘束した。1 分間に 0.5 mm の速度で圧縮を行った。圧縮方向が垂直であることを確認するため水準器を設置し、1 分間に 0.5 mm の速度で圧縮を行った。圧縮ジグにボールジョイントを挿入して、椎体の圧壊変形につれてジグが傾斜し接点荷重とならず面圧荷重を保つようにした。実証試験での骨折荷重値は荷重変位曲線での降伏荷重および骨折荷重とした。骨折荷重値および骨折部位について、解析と実証試験を比較した。

骨粗鬆症に対する投薬加療の治療効果判定

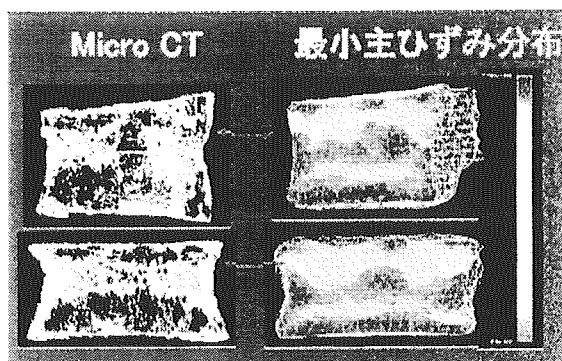
対象は、未治療の原発性骨粗鬆症患者 9 名、平均年齢 62 歳で、6 名はリセドロネート内服、3 名リセドロネートとビタミン K 併用であった。倫理委員会の承認のもと、患者の同意を得て、内服開始時と内服 1 年後に第 2 腰椎の定量的 CT 撮影と、DEXA 撮影を行い、CT の dicom データより有限要素法による強度解析を行った。解析による骨強度評価と、DEXA による第 2 腰椎骨密度とを比較対照した。CT/

有限要素法による強度解析は定量的 CT の DICOM データから、3 次元骨強度解析モデルを作成した。荷重条件・拘束条件は、椎体上面を垂直圧縮し、椎体下面を完全拘束した。解析による圧縮強度と、DXA による第 2 腰椎骨密度とを比較対照した。

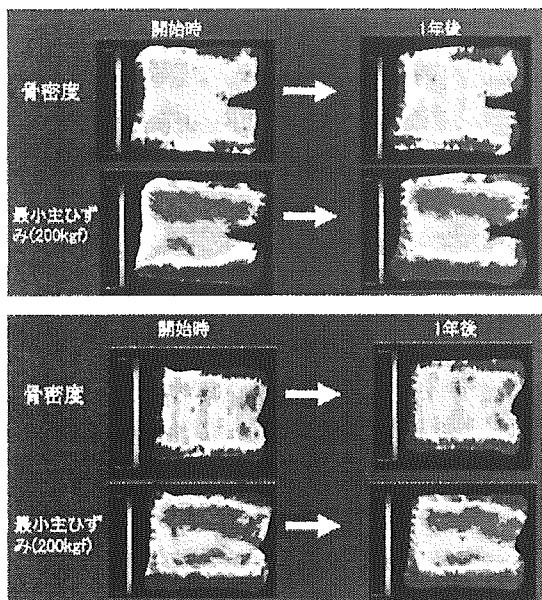
C. 研究結果

降伏荷重では、相関係数 0.949、回帰直線の傾き 0.8614 であった。骨折荷重では相関係数 0.987、回帰直線の傾き 1.1056 であった。

マイクロ CT より構築した椎体中央部の矢状断および冠状断像では、明瞭に椎体上方に骨折線がみられた。また解析では、最小主ひずみ分布では椎体上方で圧縮ひずみが増大しており、骨折線部と一致していた。



増加率をみると骨密度の平均増加率は 3.7%、強度解析値は 7% の増加率であった。骨密度増加に比べ骨強度解析値増加が著しい症例 a (DEXA の増加率 3.6%、解析値増加率 11%) では 1 年後の骨密度分布では皮質骨シェル近傍の骨密度の増加が目立っており。それに伴い最小主ひずみの絶対値は皮質骨シェル近傍だけでなく椎体内部まで低下していた (図 4)。一方この症例では皮質骨シェル近傍の骨密度増加は前者 2 例に比べると顕著ではなかった。最小主ひずみの絶対値の低下も同様に顕著ではなかった。骨密度増加の方が強度解析値に比べ大きかった症例 f (DEXA の増加率 9.7%、解析値増加率 7.8%) では皮質骨シェル近傍の骨密度増加は前者 2 例に比べると顕著ではなかった。最小主ひずみの絶対値の低下も同様に顕著ではなかった。



D. 考察

骨密度と強度解析値がともに増加した 9 例中 7 例では、薬剤投与による骨強度の変化は骨密度変化より高くなる傾向があった。骨密度の増加に比し強度解析値が大きく増加したのは皮質骨シェル近傍の骨密度が増加した為であると考えられる。

E. 結論

CT/有限要素法による強度解析を骨粗鬆症投薬加療における、薬剤効果判定に用いた。本法による骨強度解析は、薬剤投与による骨強度の変化を、DEXA 法よりも感受性高く検出できる可能性がある。

F. 健康危険情報

問題なし。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

1) K. Imai, I. Ohnishi, M. Bessho, W. Sato, H. Kominami, K. Nakamura: Nonlinear Finite Element Model Predicts Vertebral Bone Strength. Transaction of the 48th Meeting of Orthopaedic Research Society. 2004

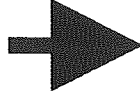
2) 松本卓也、大西五三男、今井一博、別所雅彦、佐藤和強、中村耕三：有限要素法の非線形解析は脊椎椎体骨折を予測できる 日本コンピュータ外科学会誌 6:387-388, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。

背景

骨粗鬆症に対する薬剤効果判定の評価法：
DEXA法での骨密度の増加、骨折発生抑制率

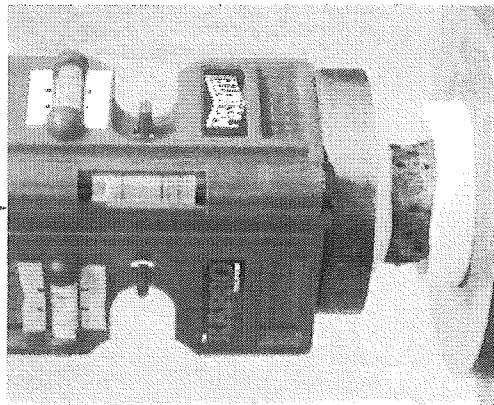


骨折抑制率の評価：長期経過観察期間を必要
DEXA法：構造的強度評価を行えない限界

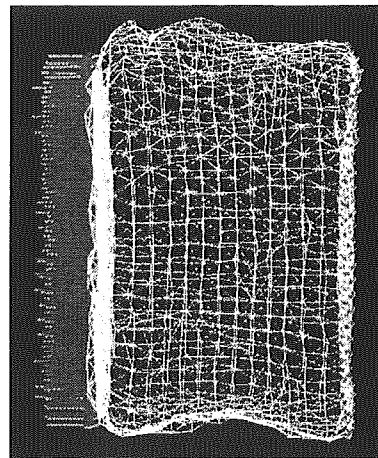
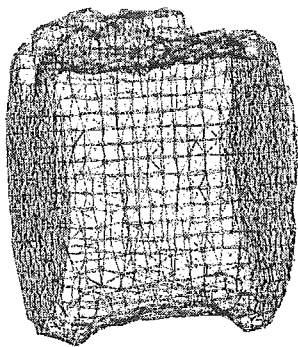
精度と再現性をもつ定量的な骨強度測定法の開発が必要

先行実験

圧縮試験モデル



解析モデル



↓
定量的CTによる撮像

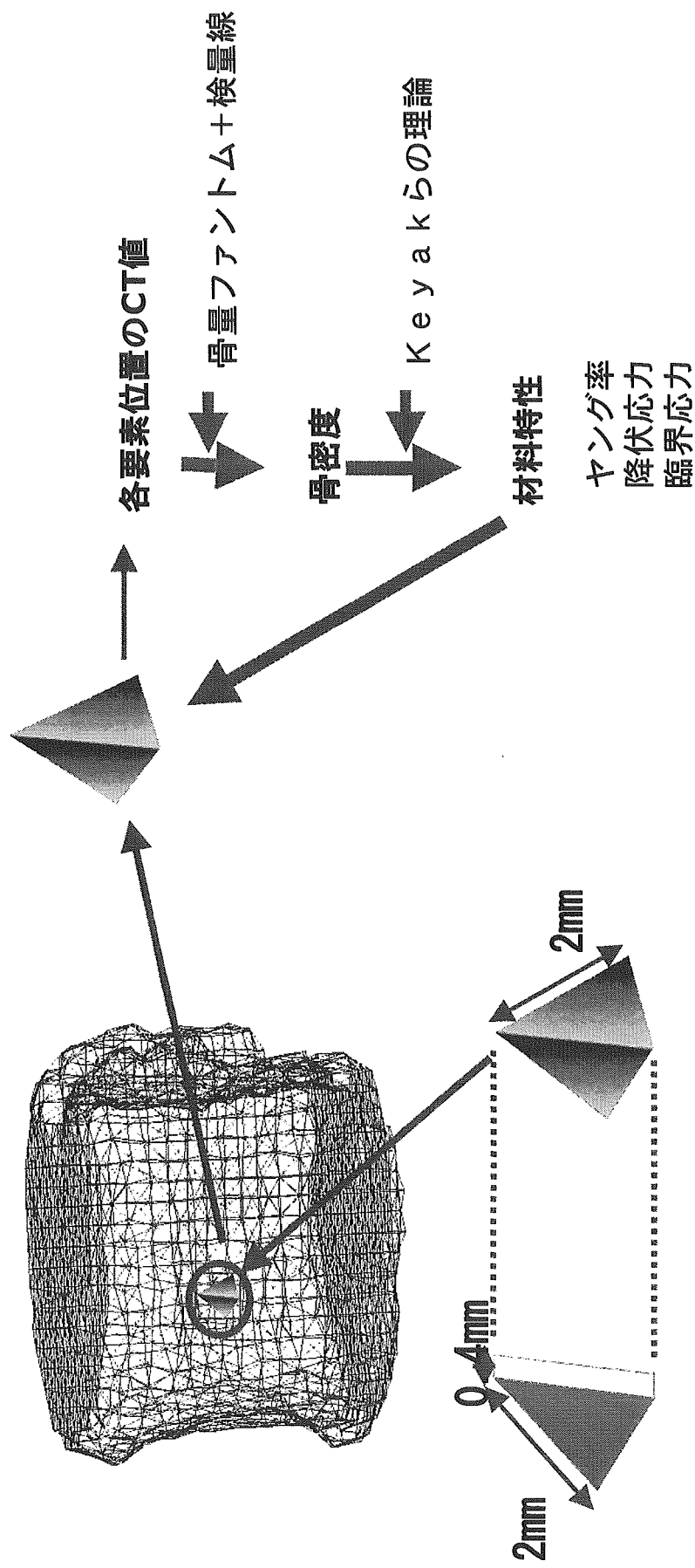
↓
3次元有限要素
モデル作成

↓
荷重・拘束条件設定

↓
有限要素法による
非線形解析

使用した要素型

材料特性の設定方法



解析での要素破壊の定義

引張側：脆性材料として最大主応力説に基づく

破壊（クラック）：最大主応力 $>$ 臨界応力

圧縮側：弾塑性性として降伏と圧壊をそれぞれ定義

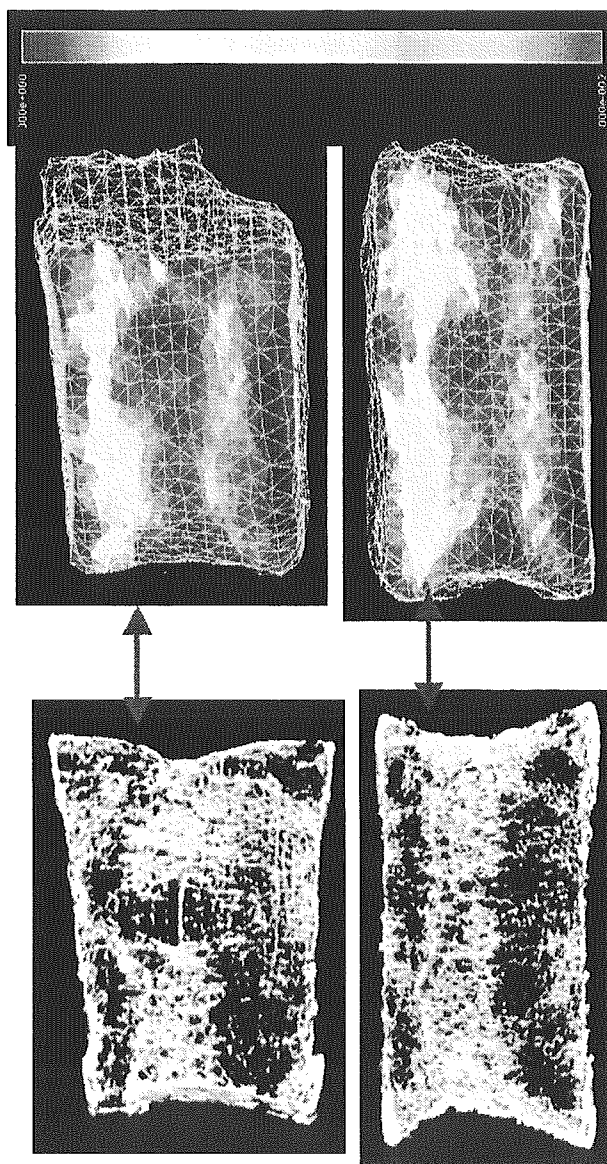
降伏：Drucker – Prager 相当応力 \geq 降伏応力

圧壊：最小主ひずみ $\leq -10000 \mu \varepsilon$

骨折の定義：1 要素が破壊

先行実験 結果

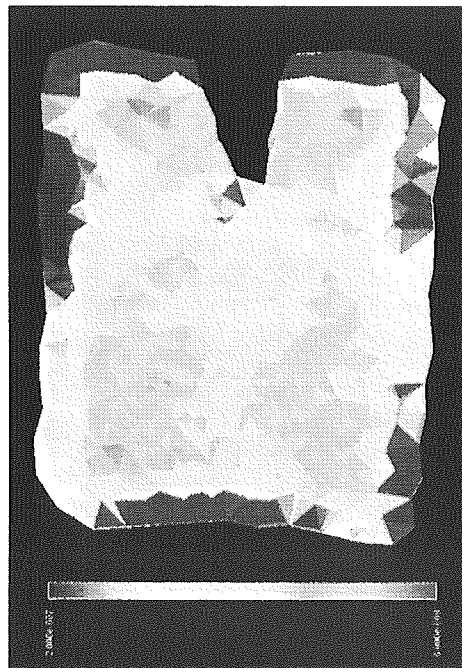
Micro CT 最小主ひずみ分布



症例a

増加率：DEXA3.6% 解析値11%

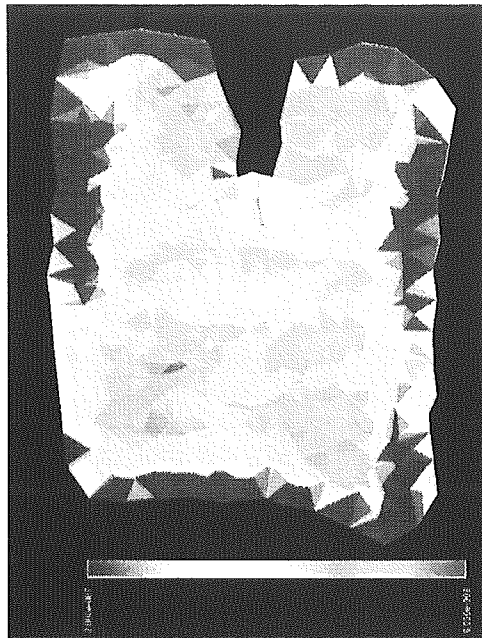
開始時



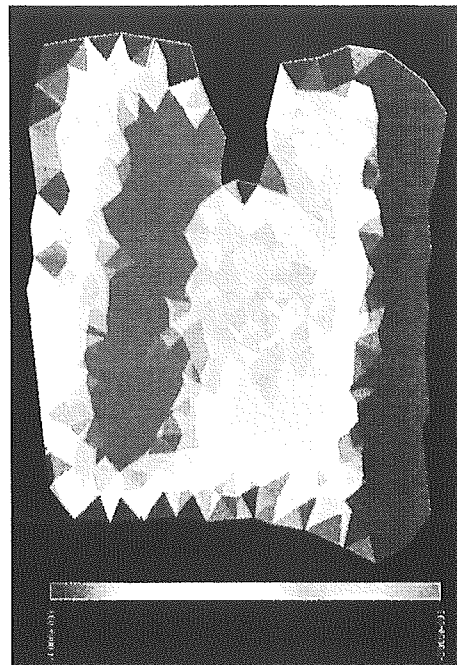
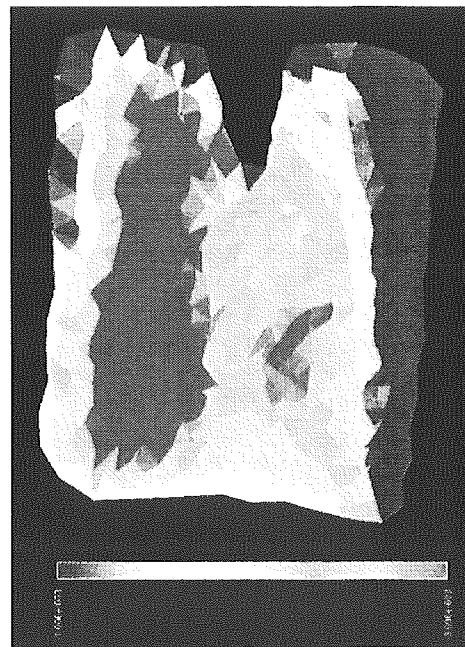
骨密度



1年後



最小主ひずみ(200kgf)



症例e

増加率：DEXA7.2% 解析値19%

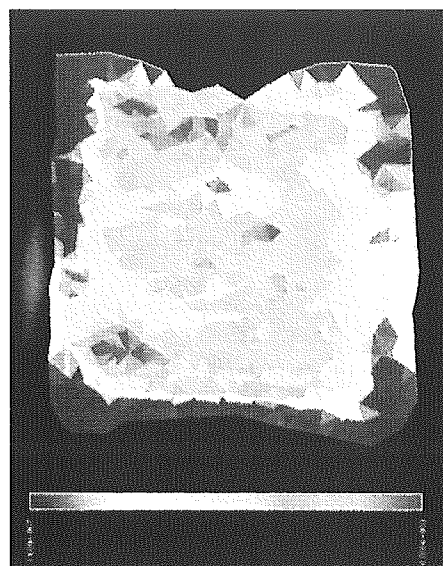
開始時



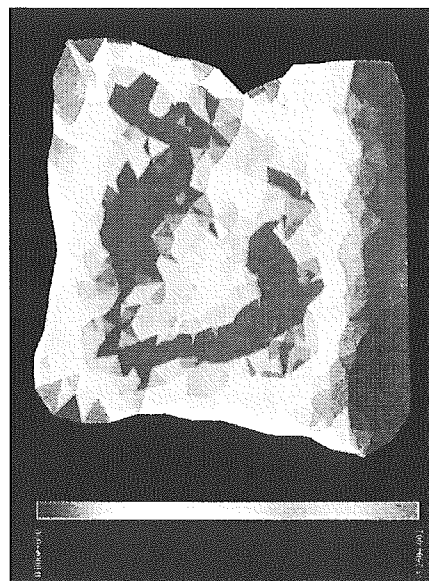
骨密度



1年後



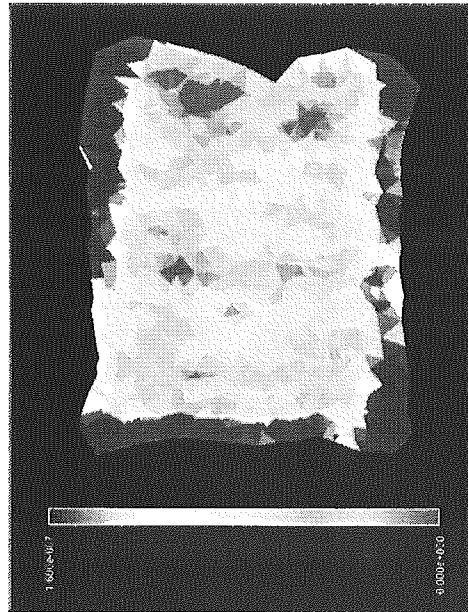
最小主ひずみ(200kgf)



症例 f

増加率: DEXA9.7% 解析値7.8%

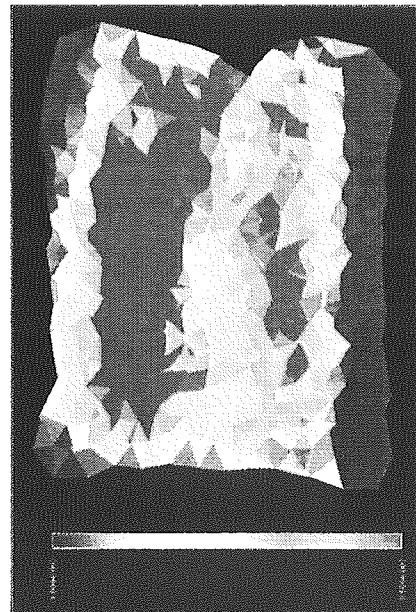
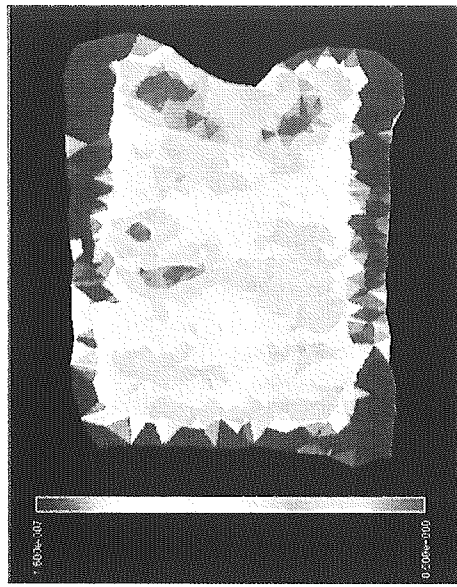
開始時



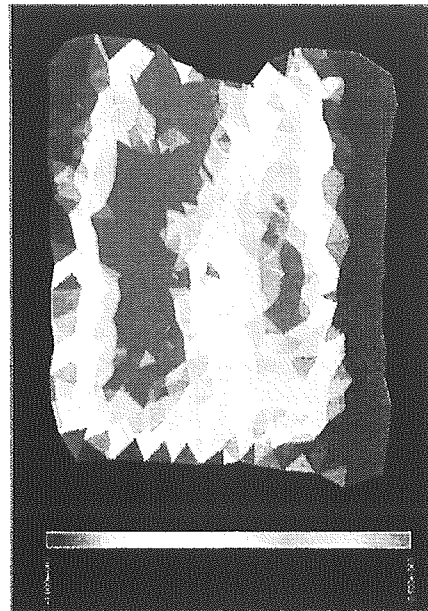
骨密度



1年後



最小主ひずみ(200kgf)



本研究結果からの考察

- 骨密度と強度解析値がともに増加した9例中7例では、薬剤投与による強度解析値の変化は骨密度変化より高くなる傾向があった
- 骨密度の増加に比し強度解析値が大きく増加したのは皮質骨シエル近傍の骨密度が増加した為であると考えられる

NONLINEAR FINITE ELEMENT MODEL PREDICTS VERTEBRAL BONE STRENGTH AND FRACTURE SITE

*Imai, K; +*Ohmishi, I; *Bessho, M; *Sato, W; **Kominami, H; *Nakamura, K
 +*University of Tokyo, Tokyo, Japan

ABSTRACT INTRODUCTION:

Problems with osteoporotic vertebral fractures have been rising as a major concern of our society because the elderly population continues to increase. Clinically, bone mineral densitometries by quantitative computed tomography (QCT) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA) have been used to predict risk of the vertebral fracture. But such bone densitometries explain 60 to 80% of bone strength and are limited in their ability to account for complex geometry, architecture, and heterogeneity of the bone. Keyak (1998) and Cody (1999) proposed the analytical methods using QCT-based finite element models of the femur with cubic elements, with which fracture load was accurately predicted. As to vertebrae, there have been few attempts to predict fracture strength because of their complex geometry, elastoplasticity, and thin cortical shell. The objective of this study was to evaluate the accuracy of our finite element model for predicting vertebral bone strength and fracture site.

METHODS:

Nine thoracolumbar (T11, T12, and L1) vertebrae with no skeletal pathologies were collected within 24 hours from death from three males (31, 67, and 81 years old). All of the specimens were obtained in the University of Tokyo Hospital under the approval of the ethical committee and informed consent. They were stored at -70°C (after each step in our protocol). The vertebral bones were disarticulated, and the discs were excised. The posterior element of each vertebra was removed by cutting through the pedicles. The vertebral bodies were immersed in water and axial CT images with a slice thickness of 1mm were obtained using Lemage SX/E (GE Yokokawa Medical System, Tokyo, Japan, 120kV, 80mA) with a calibration phantom containing hydroxyapatite rods. The CT scan data were transferred to Endeavor Pro-1000 (Epson Direct Co., Nagano, Japan). The 3D finite element models were constructed using MECHANICAL FINDER (Mitsubishi Space Software Co., Tokyo, Japan). Trabecular bone was simulated using 2mm tetrahedron elements, and the outer surface of the cortical shell was modeled with 2mm trigon-plates with a thickness of 0.4 mm. To realize bone heterogeneity, the mechanical properties of each element were computed from its Hounsfield unit value. Elastic modulus, Poisson's ratio, and yield stress of each element were computed from the equations proposed by Keyak (1998). Elastic modulus of each trigon-plate was assigned as 10GPa, and Poisson's ratio as 0.4. All of the specimens were loaded in uniaxial compression. The models were analyzed using MECHANICAL FINDER (MF). The nonlinear finite element analysis by the Newton-Raphson method was utilized. Yield within a certain element was assumed to occur when its Drucker-Prager equivalent stress reached the element yield stress. Elements were assumed to be bi-linear elastoplastic and isotropic hardening modulus was assigned as 0.05. Element failure was defined as element minimum principal strain being smaller than -3000 microstrain. The MF predicted fracture load was defined as the load by which two contiguous elements failed. The MF predicted fracture sites were determined as the sites where the elements failed. To provide restraint of the specimens for load testing, both the superior and inferior surfaces of vertebral bones were embedded in dental resin (Ostron; GC Dental Products Co., Aichi, Japan) so that both surfaces were exactly parallel. For six vertebral bones out of nine, four strain gauges (SKF-22358; Kyowa Electronic, Tokyo, Japan) were attached to the surfaces of each vertebra with adhesive cyano-acrylate (CC-33A; Kyowa) and with a data logger (U-CAM-20PC-1; Kyowa Electronic, Tokyo, Japan), principal strains at each of the gauge sites were measured. The 3D surface acquisition system using an image encoder (VOXELAN; Hamano Engineering, Kanagawa, Japan) was used to identify the corresponding gauge attachments on the shell elements by matching the 3D surface image with the finite element model. The embedded specimens were placed on a mechanical testing machine (TENSILON UTM-2.5T; Orientec, Tokyo, Japan) and compressed at a displacement rate of 0.5mm per minute. The applied load was measured by a load cell (T-CLB-5-F-SR; T. S. Engineering, Kanagawa, Japan). The measured yield load was defined as the load that reached the end of the linear slope of the load-displacement curve. The measured fracture load was defined as the maximum load achieved. After the mechanical testing, soft X-ray films were taken (180mAs, 46kV) to determine the actual fracture sites. The

minimum principal strains were calculated and assessed with the applied load of 1000N, which was approximately half of the fracture load under which all the specimens were in the elastic phase. To assess the accuracy of the models, we calculated correlation coefficients by Pearson's correlation test between MF predicted fracture loads and measured fracture loads, and between MF predicted minimum principal strains and measured minimum principal strains.

RESULTS SECTION:

The MF predicted fracture loads and measured yield loads had significantly linear correlation (Fig. 1: n=9, r=0.917, p=0.0001). The MF predicted fracture loads and the measured fracture loads had even better linear correlation (Fig. 2: n=9, r=0.972, p<0.0001). Likewise, the MF predicted minimum principal strains and the measured minimum principal strains were linearly correlated (Fig. 3: n=24, r=0.846, p<0.0001). As for fracture location, the MF predicted fracture sites agreed well with the actual ones in five specimens and those of the other four specimens tended to agree.

DISCUSSION:

We could obtain excellent accuracy in predicting both fracture loads and sites of vertebrae. In this study, prediction was made by only one loading condition with quasi-static uniaxial loading for the vertebral body without the posterior elements. Before applying this method for clinical use to estimate fracture risk, we need to conduct further experiments using multiple loading conditions simulating actual loads in daily activities of patients.

**Mitsubishi Space Software Co., Tokyo, Japan

Fig. 1: MF Predicted Fracture Load vs Measured Yield Load

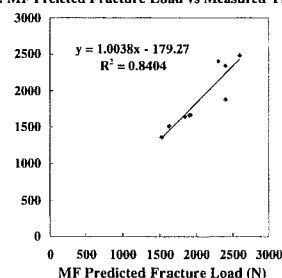


Fig. 2: MF Predicted Fracture Load vs Measured Fracture Load

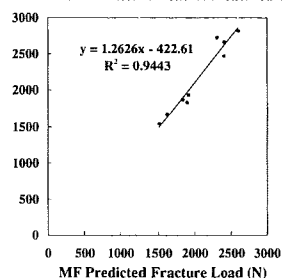
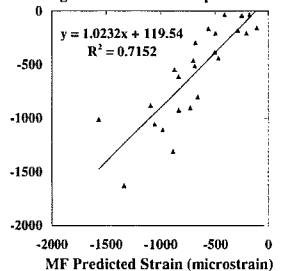


Fig. 3: Minimum Principal Strain



平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）

分担研究報告書

高齢者の腰痛症に係るより効果的かつ効率的な診断、治療、介護

及びリハビリテーション等の確立に関する研究

研究課題名：高齢者腰痛症の病態解明と診断法の確立

分担研究者：菊地臣一 福島県立医科大学医学部整形外科 教授

研究要旨：プライマリーケアレベルで馬尾障害を見逃さないために、感度と特異度の比較的高い馬尾障害診断サポートツールを開発した。本結果をもとに、患者に分りやすい自記式問診票を作成し、大規模な validation study を行う必要がある。

A. 研究目的

腰部脊柱管狭窄は高齢者に多く認められる腰椎変性疾患である。本邦では、高齢化社会に伴い増加の一途を辿っており、腰痛全体の約 3～5% を占める。腰部脊柱管狭窄は、神経根型、馬尾型、混合型の 3 型に分類できる。神経根型では、自然治癒例が少なからず存在する。これに対し、馬尾障害例（馬尾型と混合型）では、症状の悪化をみる症例が多い。したがって、馬尾障害例の場合は、それ自体既に重症であるので、いたずらに経過観察を行い、手術の時期を逸することのないように注意する必要がある。そこで、我々は、プライマリーケアレベルで馬尾障害を見逃さないために、馬尾障害診断サポートツールの開発を試みた。

B. 研究方法

対象は下肢症状を有する症例 469 例である。平均年齢 65 歳、男女比は 54 : 46 である。以上の症例の自覚症状、他覚所見、および MRI 所見をデータシート化し、一人の医師が golden standard となり、馬尾障害を有する腰部脊柱管狭窄か否かの判定を行った。Logistic 解析による多変量解析を行い、 β 相関係数を算出し、各因子の重みづけを行い、ROC 解析を行い、診断の cut off 値を求めた。

C. 研究結果

多変量解析の結果、P 値<0.05 以下の変数のみをモ

デルに組み入れた。本モデルの Hosmer-Lemeshow test は 4.21 であった。スコア 7 以上を陽性とした場合の、LSCS(馬尾障害あり)予測スコアリングシステムの感度が 0.86、特異度は 0.742 であった。ROC 曲線下面積は 0.906 であった。

D. 考察

多変量解析の結果、P 値<0.05 以下の変数のみをモデルに組み込み、LSCS(馬尾障害あり)を予測するためのスコアリング・システムを作成した。Hosmer-Lemeshow test は、モデルの当てはまりをみる統計手法であり、 $P>0.05$ の場合、モデルの当てはまりが良いといえる。さらに、ROC 曲線下面積は 0.7 以上であり、今回のスコアリング・システムは識別力があると考えられる。本結果をもとに、患者に分りやすい自記式問診票を作成し、大規模な validation study を行う必要がある。

E. 結論

プライマリーケアレベルで馬尾障害を見逃さないために、感度と特異度の比較的高い馬尾障害診断サポートツールを開発した。

F. 健康危険情報

問題なし。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：

1) Konno S, Kikuchi S et al: Diagnostic tool for lumbar spinal canal stenosis. The 6th WHO Collaborating Center International Symposium Musculoskeletal Diseases in the Elderly- New Strategies for the Prevention and Treatment – October 8, 2004 Sendai, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況
予定していない。

性、年齢別腰痛有病割合 (%)

	男性	女性	総サンプル
全体	29.2	31.8	30.6
20歳代	29.0	22.3	25.5
30歳代	29.7	33.7	31.9
40歳代	28.6	32.8	30.8
50歳代	31.3	30.2	30.7
60歳代	28.7	28.6	28.7
70歳代	27.7	<u>42.7</u>	35.8

腰痛に関する全国調査 (2002年)

・日本整形外科学会プロジェクト委員会