

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

骨折リスク予測のための
次世代型骨強度評価システムの開発

平成17年度 研究報告書

主任研究者 伊東昌子

平成18年3月

目 次

I. 研究報告

有限要素法（FEM）による構造解析ソフトウェアの開発

1. 研究目的	1
2. 研究方法	2
3. 研究結果	3
3. 1 骨梁構造実証試験	3
3. 1. 1 試験概要	3
3. 1. 2 試験標本	4
3. 1. 3 試験データの観察	5
3. 1. 4 骨梁構造実証試験まとめ	19
3. 2 骨梁構造シミュレーション	20
3. 2. 1 シミュレーション概要	20
3. 2. 2 パラメータサーベイ	21
3. 2. 3 骨強度評価システムの原型構築	32
3. 2. 4 骨梁構造シミュレーションまとめ	53
4. 考察	54
4. 1 骨梁構造実証試験に関する考察	54
4. 2 骨梁構造シミュレーションに関する考察	54
5. 結論	55
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	56
III. 研究成果の刊行物・別冊	57

有限要素法(FEM)による構造解析ソフトウェアの開発

1. 研究目的

骨粗鬆症を代表とする骨疾患の診断において、骨梁構造とその力学特性の評価は極めて重要な意味を持つが、現在、満足できる評価法は *in vitro* でいくつかの研究成果が得られているものの、臨床的に実用化されている事例は世界的にも存在しない。

現行の骨密度測定は「骨量」に依存することから、骨折に関わるリスク評価や骨代謝改善剤等に関わる治療効果判定のような骨梁に大きく依存する評価に対して、感受性が低く精度と再現性に乏しい。この課題を本質的に解決する方法として、骨梁構造とその力学特性、すなわち「骨質」による評価の実現に期待が寄せられている。

骨梁構造とその力学特性を臨床的に十分な精度と再現性で評価できる骨強度評価システムの原型が構築できれば、骨質評価に対して十分な感受性を持たない現行の骨密度測定装置に代わる、医療工学的にまったく新しい方法論による骨強度評価システムを世界に先駆けて具現化することができる。

また、骨折に関わるリスク評価や骨代謝改善剤等に関わる治療効果判定を十分な精度と再現性で的確に評価することで骨疾患の早期発見と早期治療が促進され、骨折に係るより効果的かつ効率的な予防、診断、治療、介護及びリハビリテーション等の確立が可能となる。医療経済的な観点からは高齢者医療費の抑制が、医療の質的観点からは寝たきり老人等高齢患者の QOL 向上が、それぞれ期待できる。

本研究の目的は、*in vivo* に非侵襲的に骨強度を評価する方法のひとつとして、骨を微視的視点で捉え、骨梁構造とその力学特性を構造解析的手法により評価することで、従来型の「骨密度測定装置」に代わる、臨床的に十分な精度と再現性を備えた、有限要素法を用いた構造解析ソフトウェアによる「骨強度評価システム」の原型を構築することである。

2. 研究方法

骨に特化され、大腿骨及び脛骨をはじめとする複数の全体骨でその信頼性が十分に実証されている既存の構造解析用ソフトウェア（MECHANICAL FINDER：以下、MFと呼ぶ）を基本に、臨床的に十分な精度と再現性を保持したまま、これを骨梁構造に特化する。

昨年度の作業に引き続き、最終年度として以下の項目を実施する。

【実施項目1】骨梁構造実証試験

昨年度確立した試験方法を踏襲しつつ、また効率化を考慮し以下のとおり試験を行う。

- ① 試験標本の切出しを、予め圧縮試験治具のサイズ（10mm角）として実施することで工程を短縮し効率化を図る。
- ② 上記効率化により、昨年度6標本であった圧縮試験実績を、今年度は15標本以上の実施を目標とする。
- ③ 弾性領域、塑性領域、それぞれの領域における骨梁構造の挙動を確認する。

【実施項目2】骨梁構造シミュレーション

上記試験標本の各MD-CT画像から解析モデルを作成し、構造解析を実施する。

- ① パラメータサーベイを実施し、実証試験で得られたデータへのフィッティングが可能か否かを検討する。
- ② フィッティングの可能性が確認されたら、より実際的なパラメータサーベイへ移行。
- ③ 材料の剛性に大きく関与すると思われるCT値のしきい値について検討する。

昨年度用いたMFは、全体骨用のメッシュジェネレータを、骨梁構造のような細かい構造であってもモデルを生成可能であるように改良したのみのものであったが、今年度はさらに骨梁構造の降伏後の挙動を迫えるよう、プログラム内部のパラメータを変更した解析が可能ないようにしたものである。

これらの実施項目により、圧縮荷重に対する骨梁のデータ（マイクロCT画像データおよび荷重-変位データ）が蓄積され、またMFを用いた骨強度評価システムの原型が構築されると考える。

3. 研究結果

3. 1 骨梁構造実証試験

本実証試験の主な目的は、昨年度同様、

- ・ 荷重を受けた骨梁の特性、挙動の把握
- ・ 解析精度の向上を目指したデータの取得、蓄積

である。したがって本試験は、シミュレーションに用いる数学モデルおよびシミュレーション条件に可能な限り近い状態で試験が実施できるよう、考えられたものである。

以下にその試験の概要、および試験に用いた標本について記述する。

3. 1. 1 試験概要

手術標本（ヒト大腿骨頭部）は以下の図 3. 1. 1-1 に示す部位から、生体内での骨頭にかかる荷重方向に一致すると考えられる骨梁走行に沿った軸を含む立方体とした。当初は一辺が 20mm の立方体を切出し、MD-CT 撮影をした後、再度 10mm 角の立方体に切出すという作業を行っていたが、今年度の作業では、切出し工程での習熟度が上がり、骨頭状態の標本から直接 10mm 角の標本を切出すことのリスクが低減されたこと、また作業の効率化を図りより多くの試験を実施する必要があることから、1 工程短縮し、骨頭標本から 10mm 角標本を直接切出している。

ここで切出した標本を、生理食塩水を満たした水槽内に固定し、臨床用 CT（多列検出器を有する CT:MD-CT）にて撮影する。骨強度評価システムは、最終的には臨床応用を目指しているため、生体の MD-CT 画像を元にシミュレーションモデルを生成できる必要がある。したがって、ここで得る標本の CT 画像も、生体内の撮影状態に極力近づけるという意図で本水槽を用いている。

この標本を上図 3.1.1-1 に示す方向で圧縮するために、図 3.1.1-2 に示す圧縮試験治具に入れ、圧縮試験機にかける。この治具により、標本を切出した面に垂直に圧縮荷重を均等にかける事が可能となっている。

圧縮試験機の圧縮条件は、

- ・ 圧縮条件 : 0.5mm/min
- ・ データ取得周期 : 50msec

であり、変位を制御することによって標本に荷重をかけるものとなっている。

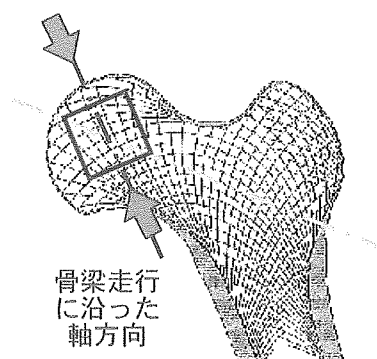


図 3.1.1-1 標本切出し部位

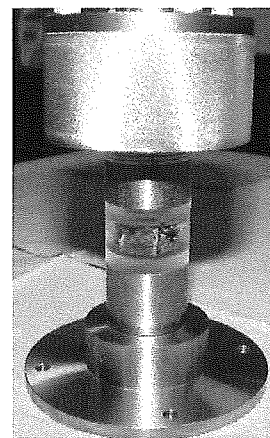


図 3.1.1-2 圧縮試験治具

3. 1. 2 試験標本

試験は大きく分けて以下の2種類を実施した。

- (1) 通常の静圧縮試験
- (2) 圧縮中にマイクロ CT 撮影を実施する静圧縮試験

(1) については、圧縮試験機にかける前後（圧縮前および圧縮後）でマイクロ CT 撮影を実施している。(2) では、それに加え、圧縮中の弾性領域および塑性領域初期の2回、圧縮試験機を止め、圧縮変位を保持したまま（圧縮治具に変位保持機能が付加されている）、マイクロ CT 撮影を実施している。その間、変位は治具により固定されているが、内部の応力は時間と共に解放されるため、荷重－変位曲線のデータとしては不連続なデータとなる。

試験に供した標本は今年度18標本、昨年度6標本であり、この2年間で計24標本となる。これらの標本の一覧を、表3. 1. 2-1に示す。

表 3.1.2-1 試験標本一覧

No.	実施年度	標本番号	試験種類	結果グラフ図番	備考	
1	H16 年度	HIP002	(1)	3.1.3-2		
2		HIP011	(1)	3.1.3-3		
3		HIP012	(1)	3.1.3-4		
4		HIP013	(2)	3.1.3-5		
5		HIP014	(1)	3.1.3-6		
6		HIP028	(1)	3.1.3-7		
7	H17 年度	第1回	HIP005	(1)	3.1.3-8	
8			HIP023	(1)	3.1.3-9	
9			HIP024	(2)	3.1.3-10	
10			HIP031	(1)	3.1.3-11	
11		第2回	HIP020	(1)	3.1.3-12	
12			HIP026	(1)	3.1.3-13	
13			HIP034	(1)	3.1.3-14	
14			HIP039	(1)	3.1.3-15	
15			HIP040	(1)	3.1.3-16	
16			HIP041	(2)	3.1.3-17	
17		第3回	HIP044	(1)	3.1.3-18	
18			HIP065	(1)	3.1.3-19	
19			HIP068	(1)	3.1.3-20	
20			HIP069	(2)	3.1.3-21	圧縮断面が 8mm×10mm
21			HIP070	(1)	3.1.3-22	
22		第4回	HIP043	(1)	3.1.3-23	
23			HIP045	(1)	3.1.3-24	
24			HIP048	(1)	3.1.3-25	

3. 1. 3 試験データの観察

(1) 荷重－変位曲線

図3. 1. 3-1に、昨年度分も含めた全ての荷重－変位曲線を示す。ここで分かるように、各データはかなりのばらつきがあるが、標本の切出し手順および試験手順は、プロセスによって生じる差異が最小限となるよう計画されたものであり、したがってこれらの試験データの様相（ばらつき）は、標本の個体差がもっとも大きな要因のひとつであろうと考えられる。

また、これらのデータの中で不連続な曲線となっているものが幾つか見られるが、これらが、前項で記述した「圧縮中にマイクロ CT 撮影を実施する静圧縮試験」である。マイクロ CT 撮影中に（変位は固定されているが）応力が解放され、そこから再度荷重されているために、グラフが鋸状になっている。

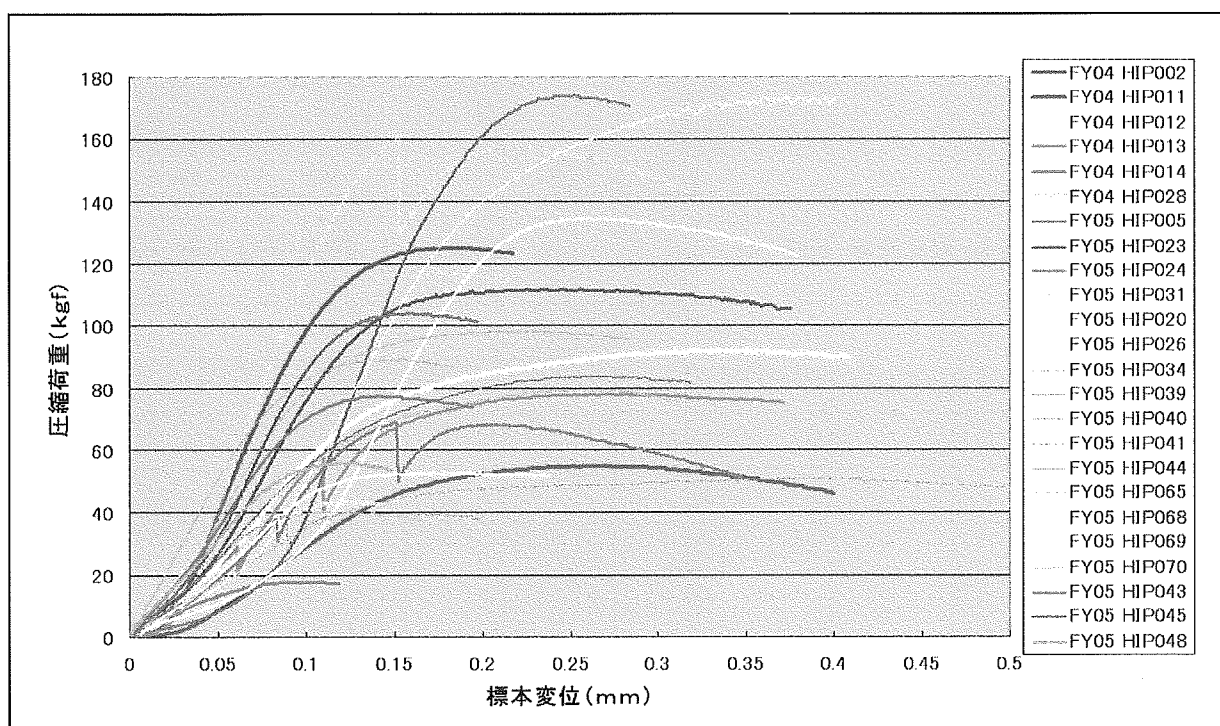


図 3.1.3-1 全 24 標本の荷重－変位曲線

以降で、各標本の試験データについて、計測データ（計測時のノイズが含まれるため最小自乗法により平滑化している）、およびその 1 階微分（ dL/dt ：計測データの傾き）、2 階微分（ d^2L/dt^2 ：その傾きの変化率）を合わせて示す（図3. 1. 3-2～25）。典型的には、 dL/dt の極大値／極小値により計測データの傾きが得られ、 d^2L/dt^2 の極小値により計測データの降伏点が判別できると考えられる。

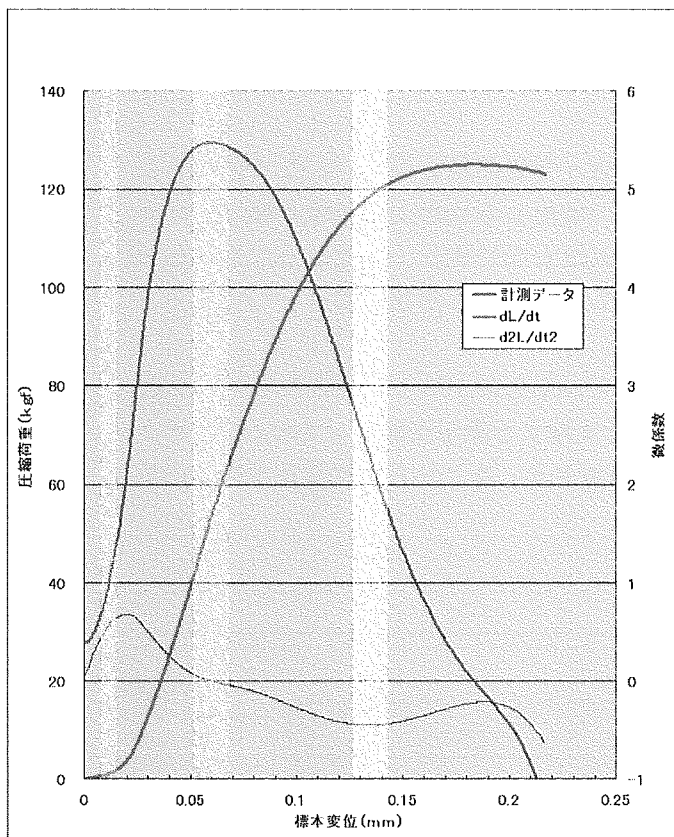


図 3.1.3-2 荷重-変位曲線 HIP002

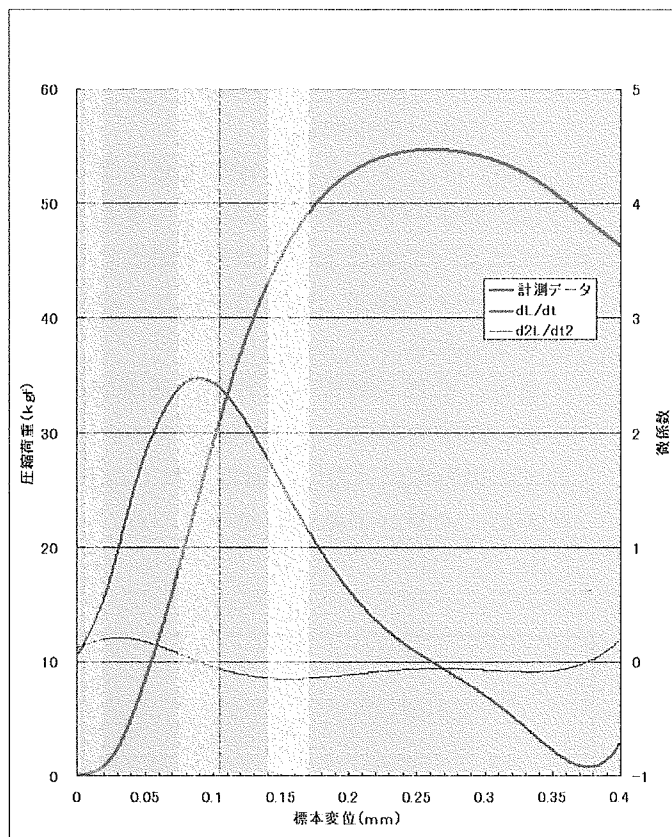


図 3.1.3-3 荷重-変位曲線 HIP011

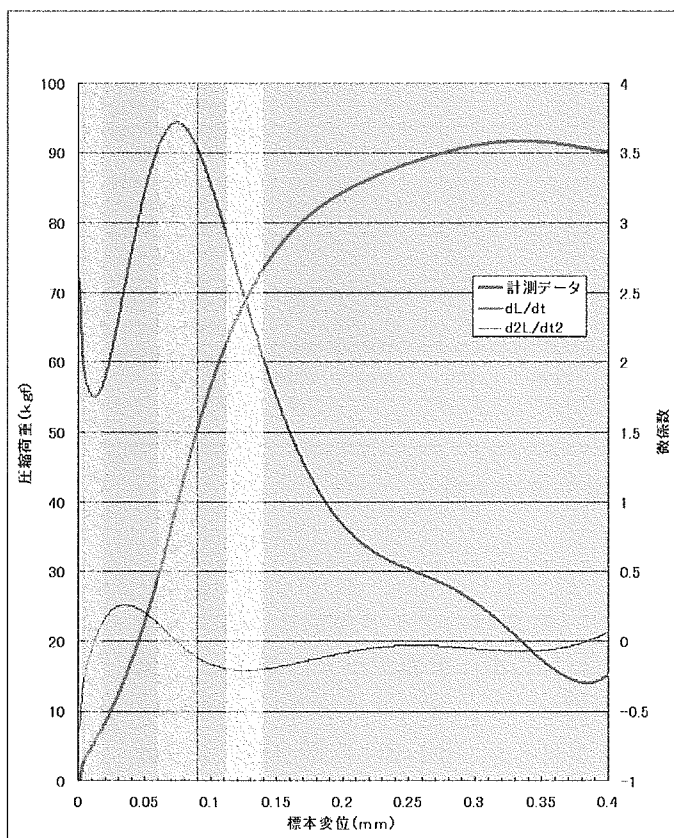


図 3.1.3-4 荷重-変位曲線 HIP012

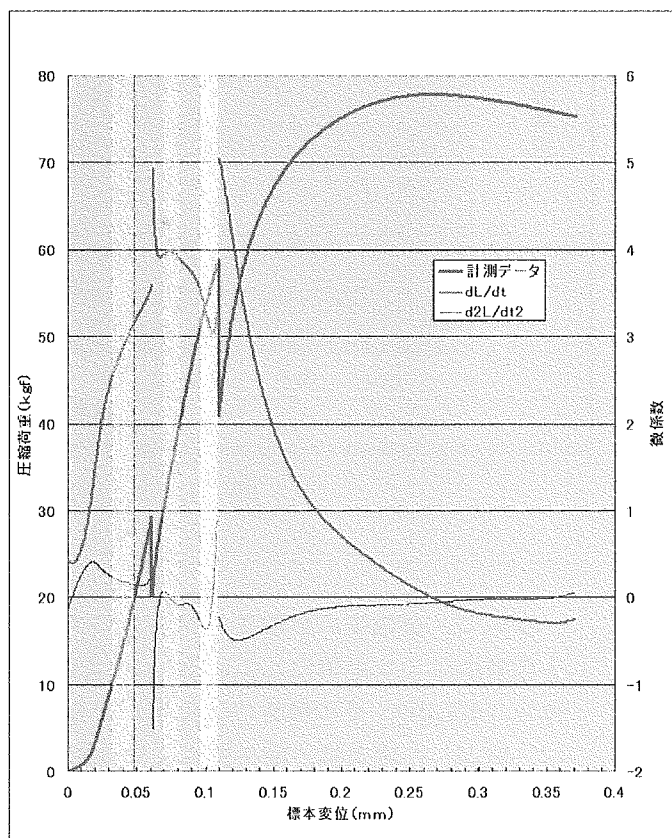


図 3.1.3-5 荷重-変位曲線 HIP013

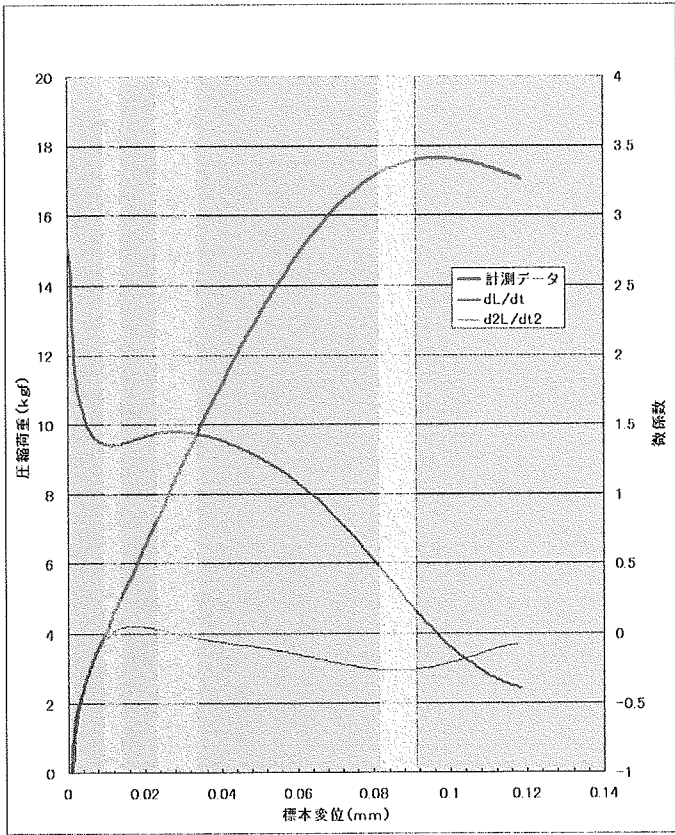


図 3.1.3-6 荷重-変位曲線 HIP014

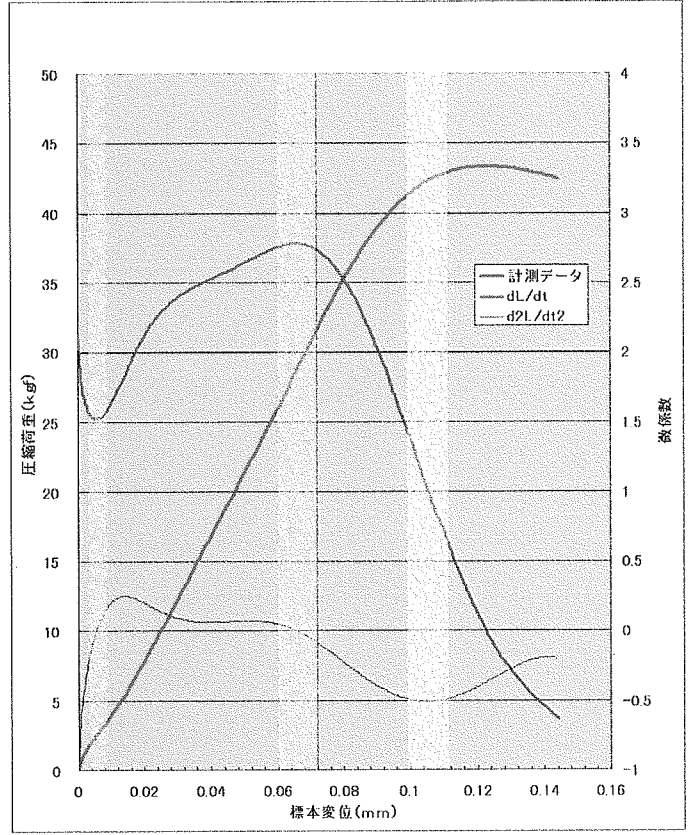


図 3.1.3-7 荷重-変位曲線 HIP028

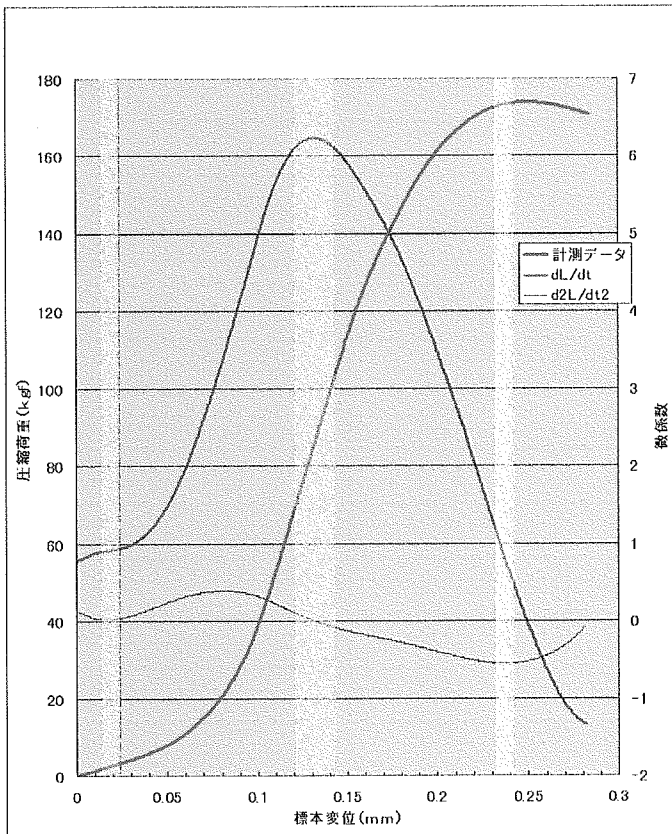


図 3.1.3-8 荷重-変位曲線 HIP005

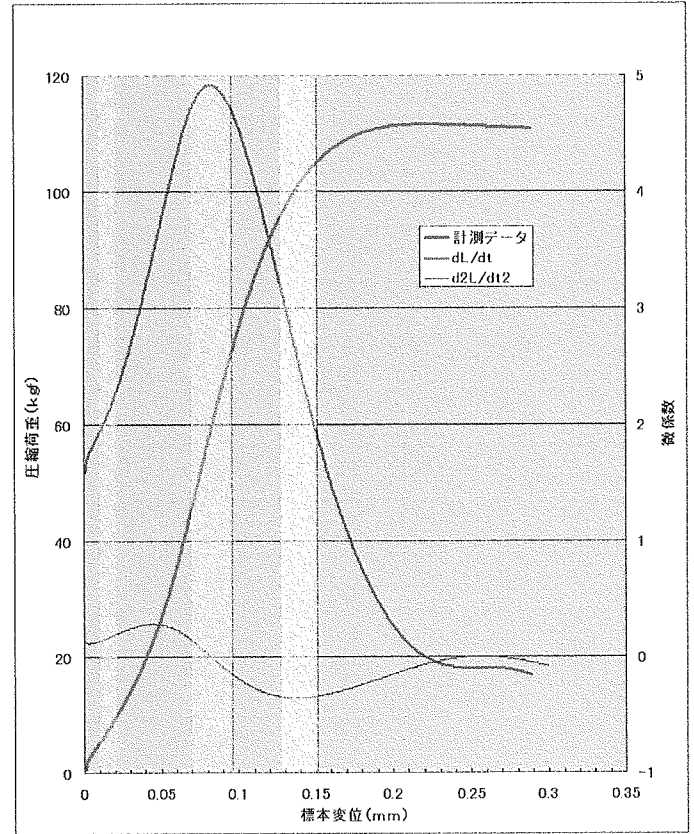


図 3.1.3-9 荷重-変位曲線 HIP023

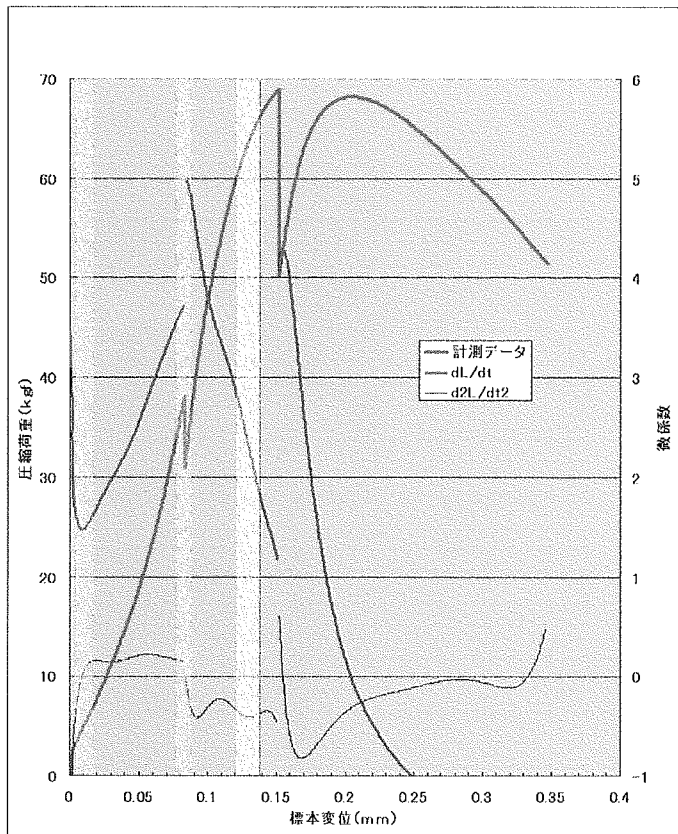


図 3.1.3-10 荷重-変位曲線 HIP024

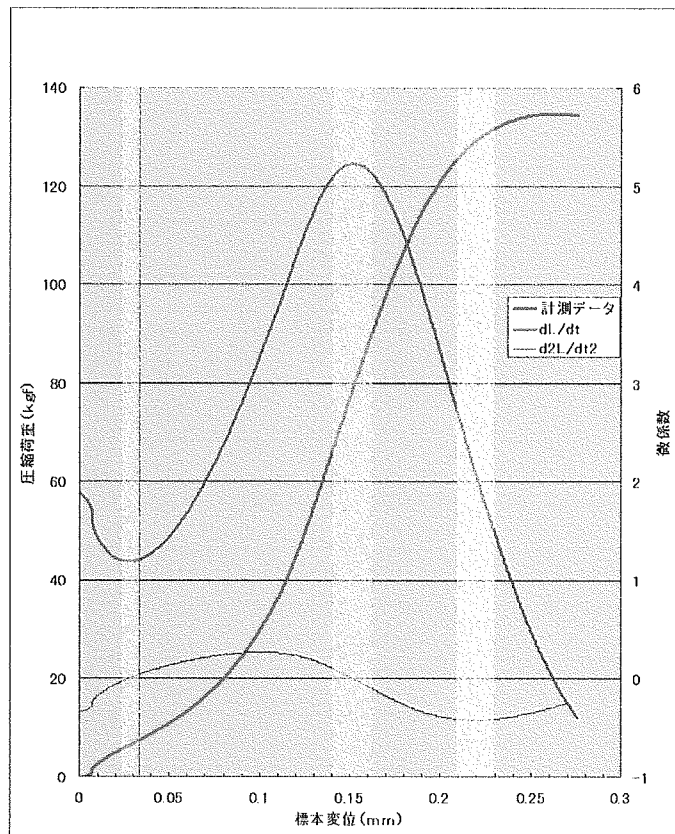


図 3.1.3-11 荷重-変位曲線 HIP031

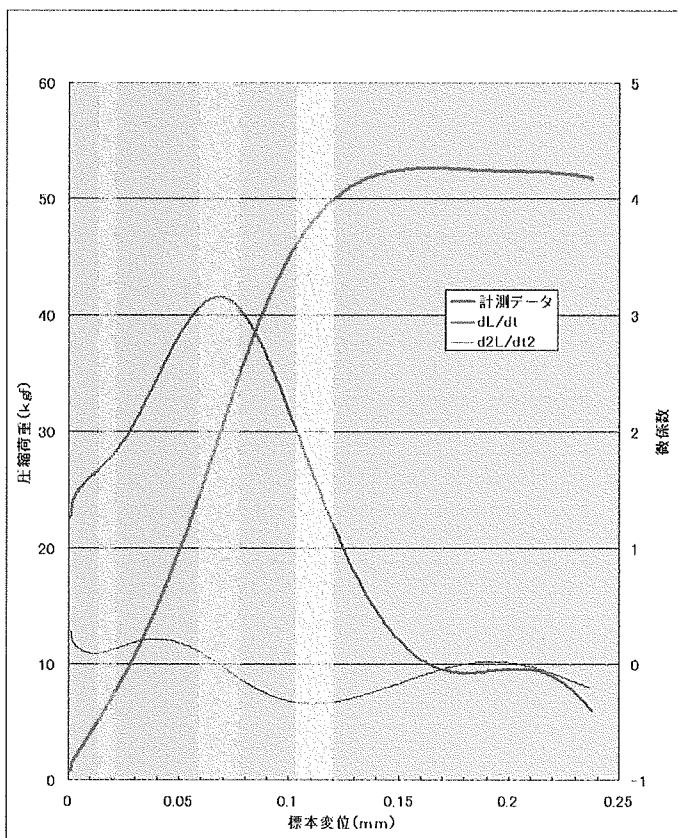


図 3.1.3-12 荷重-変位曲線 HIP020

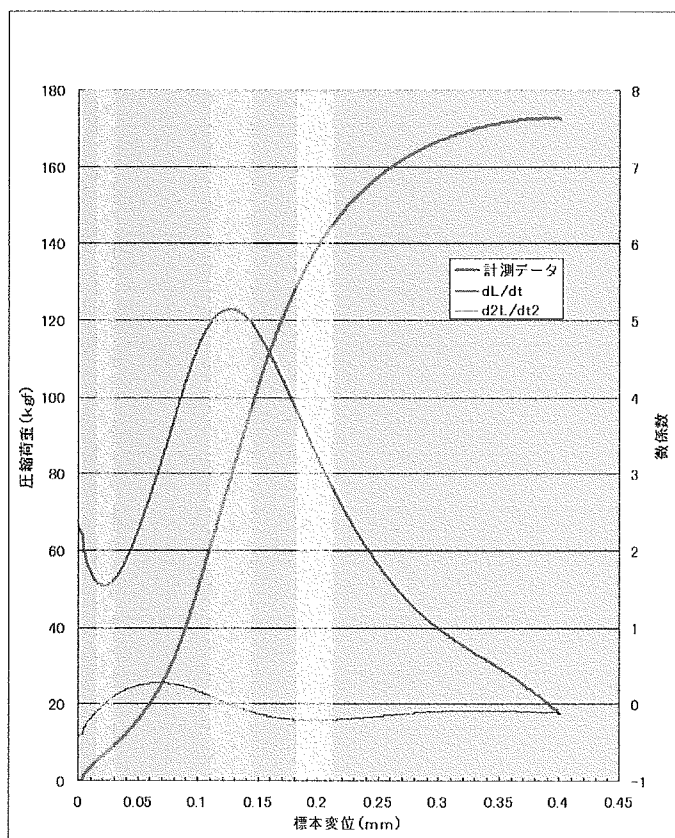


図 3.1.3-13 荷重-変位曲線 HIP026

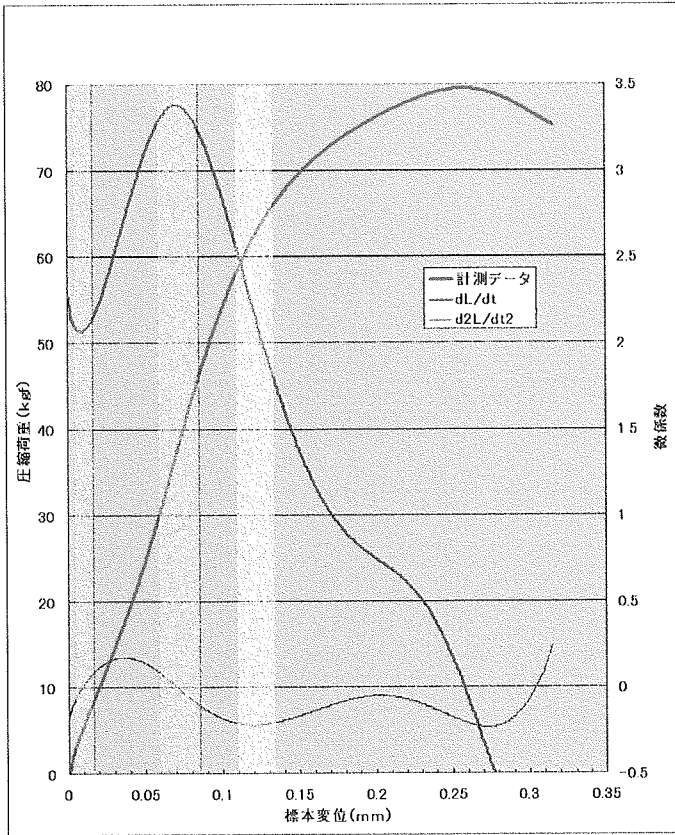


図 3.1.3-14 荷重-変位曲線 HIP034

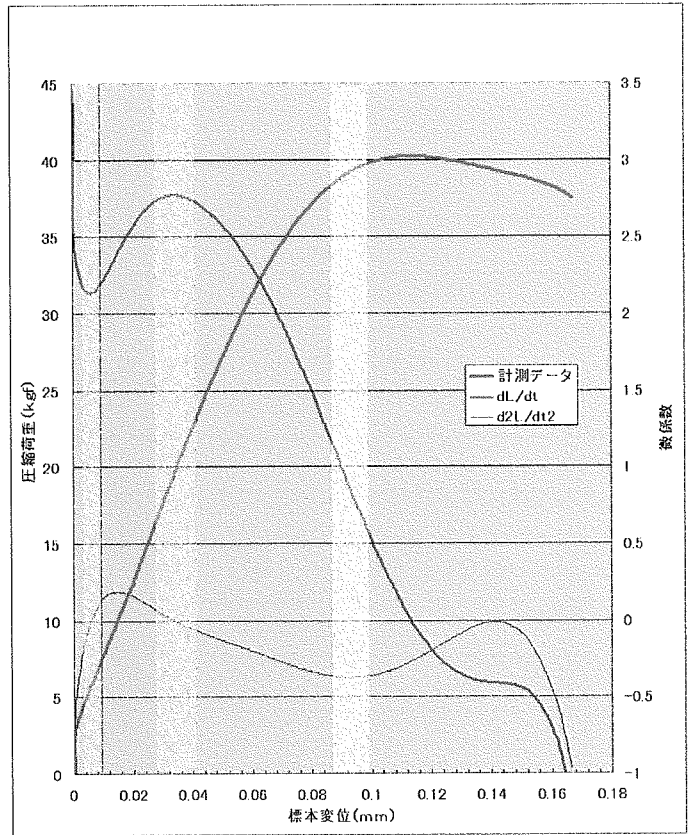


図 3.1.3-15 荷重-変位曲線 HIP039

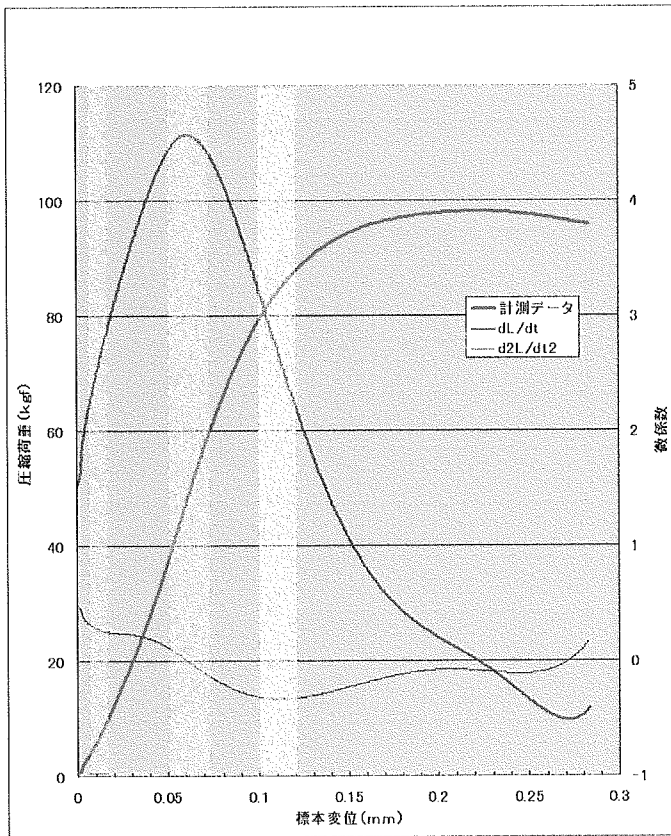


図 3.1.3-16 荷重-変位曲線 HIP040

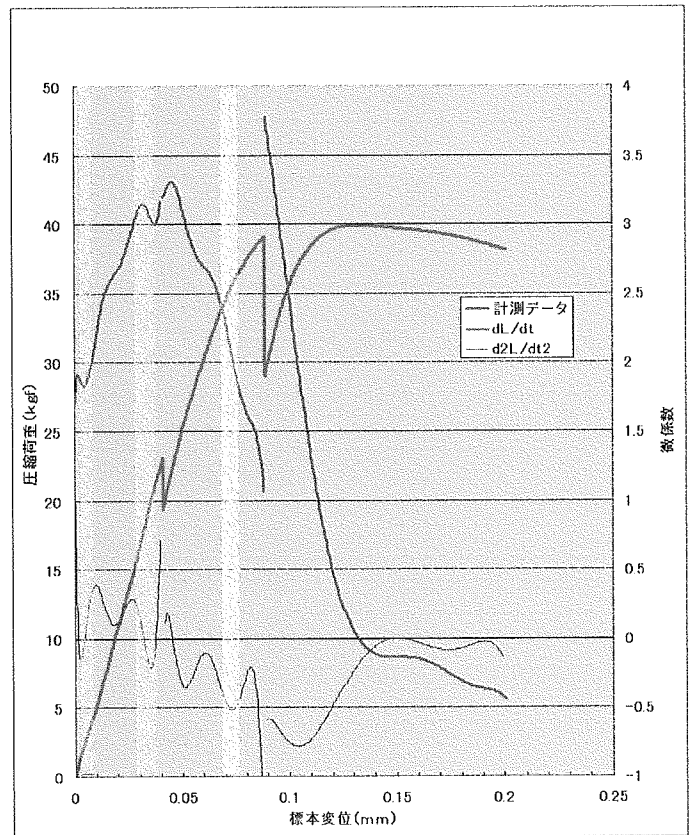


図 3.1.3-17 荷重-変位曲線 HIP041

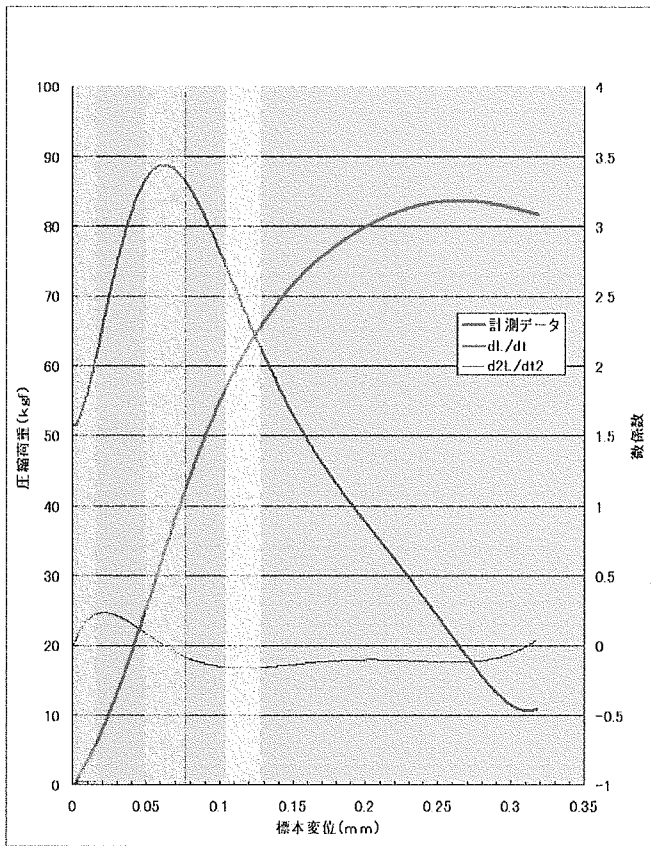


図 3.1.3-18 荷重-変位曲線 HIP044

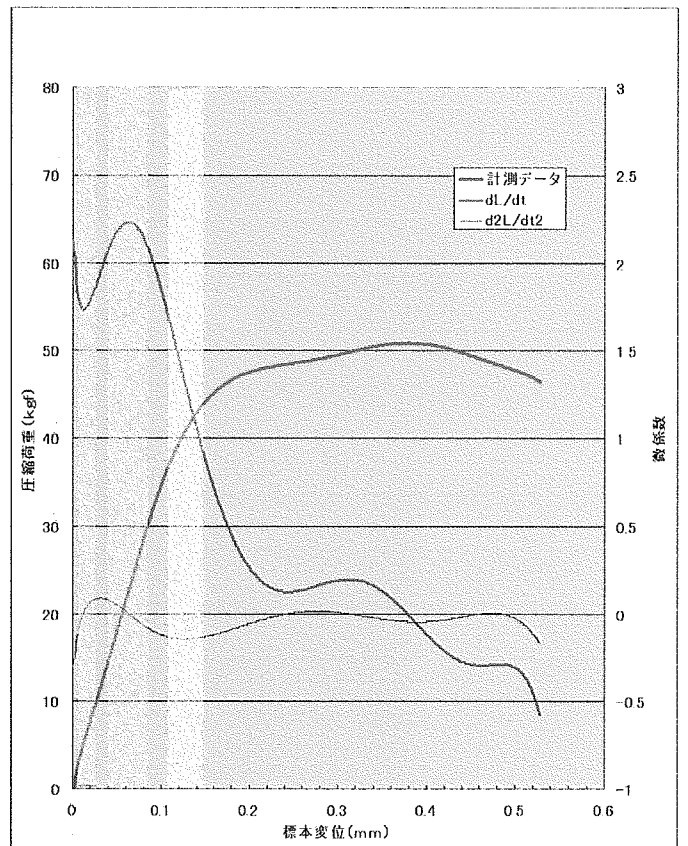


図 3.1.3-19 荷重-変位曲線 HIP065

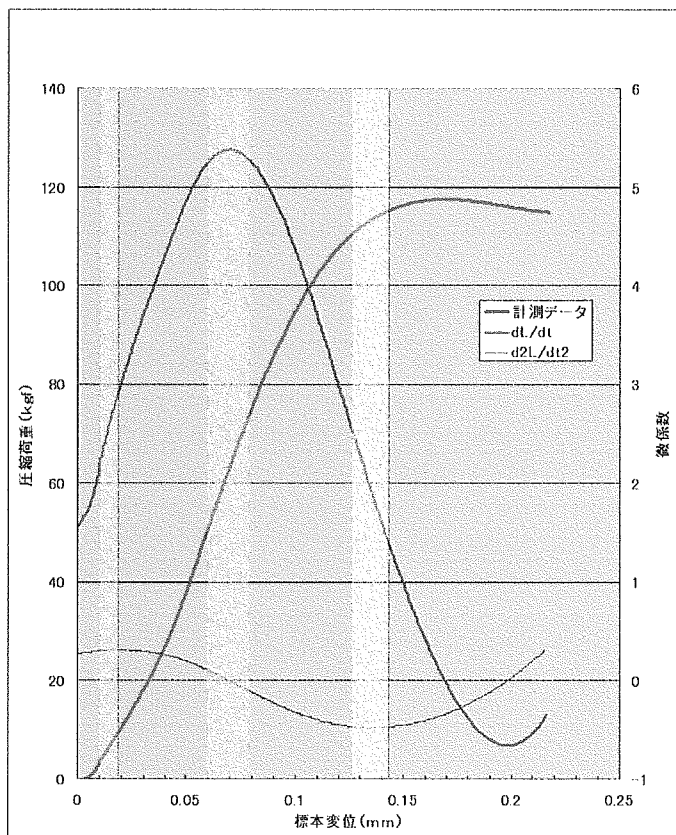


図 3.1.3-20 荷重-変位曲線 HIP068

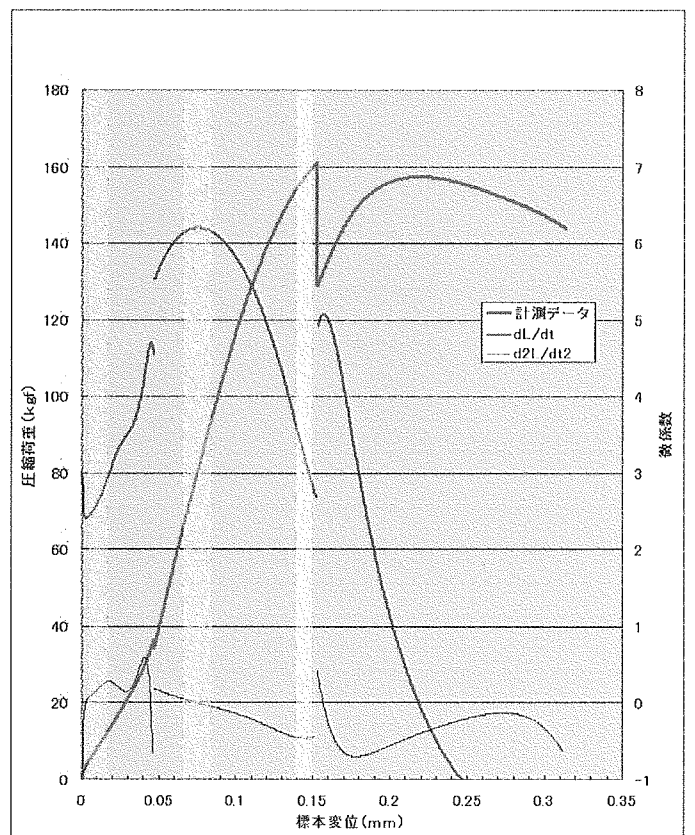


図 3.1.3-21 荷重-変位曲線 HIP069

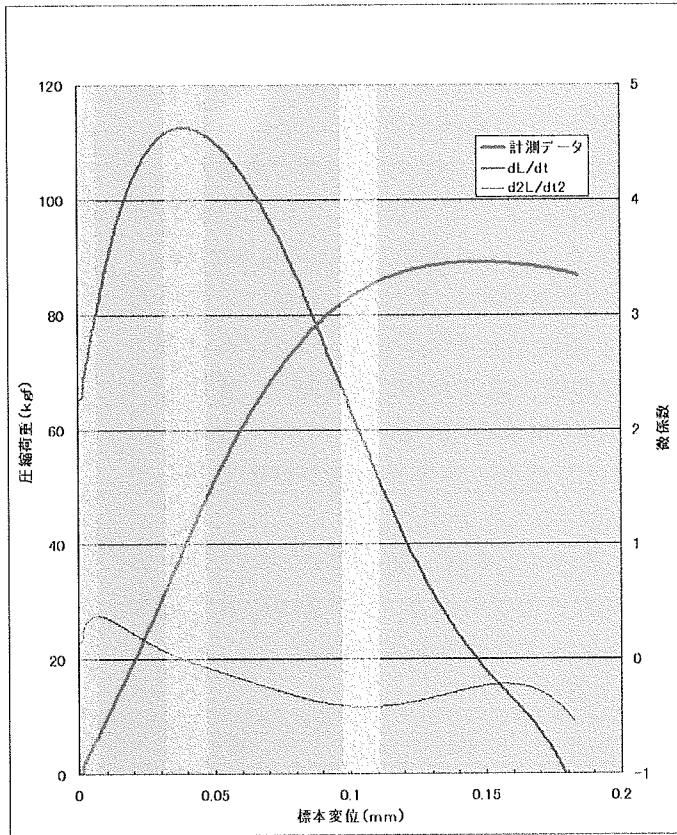


図 3.1.3-22 荷重-変位曲線 HIP070

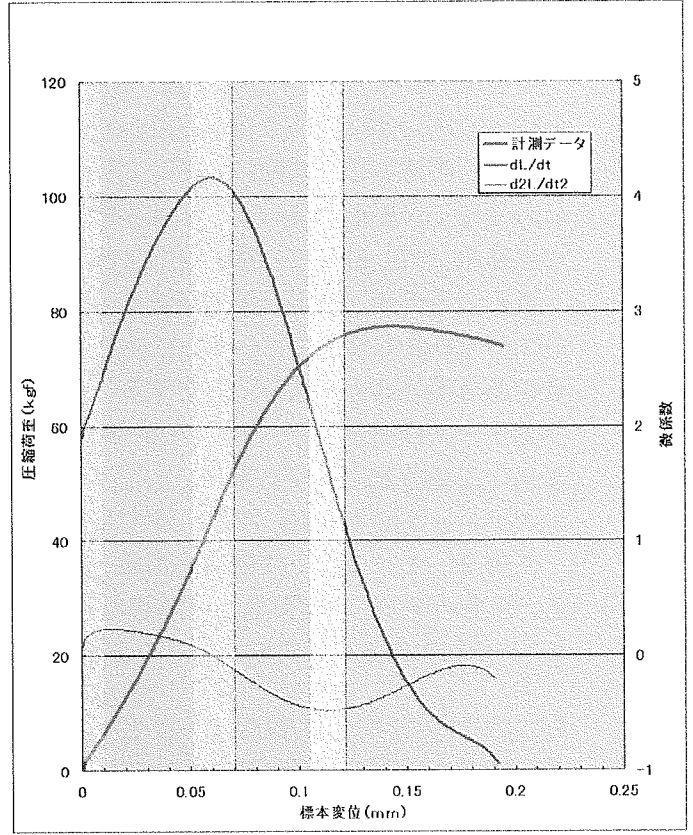


図 3.1.3-23 荷重-変位曲線 HIP043

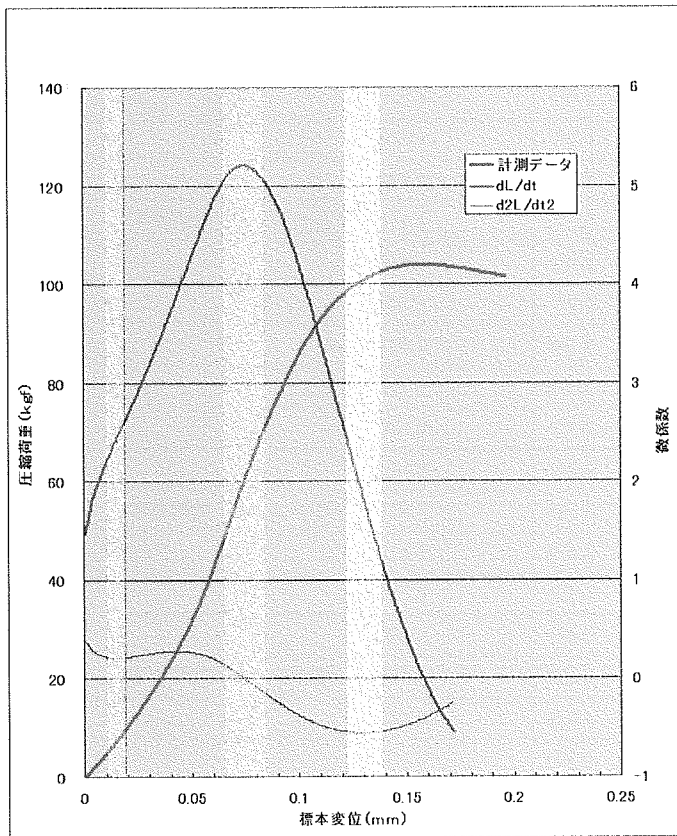


図 3.1.3-24 荷重-変位曲線 HIP045

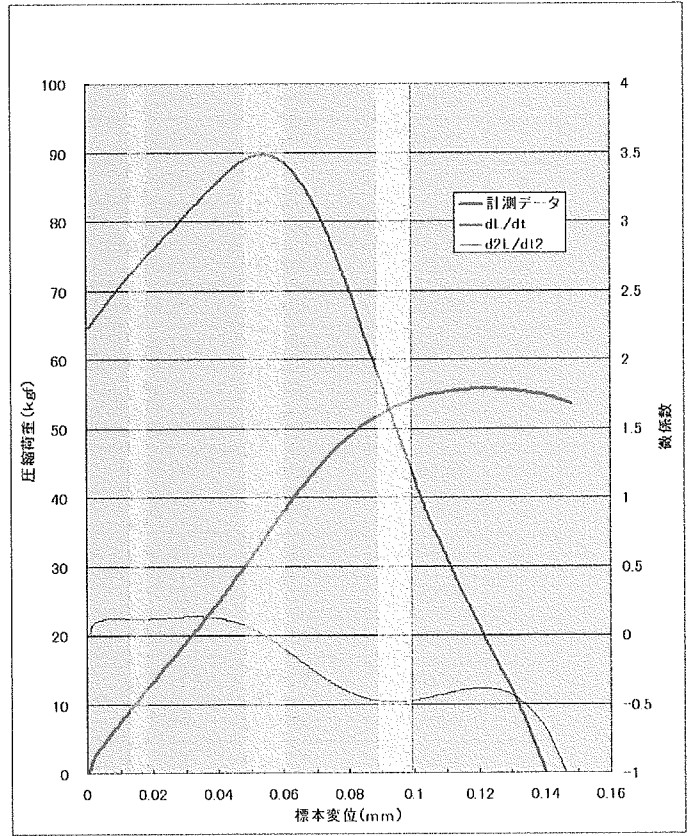


図 3.1.3-25 荷重-変位曲線 HIP048

前述のとおり、 dL/dt の極大値（橙の帯）で計測データの主要な弾性領域の傾きを、また d^2L/dt^2 の極小値で（灰の帯、 dL/dt の変曲点）で計測データの降伏点を得ることができる。

また、圧縮のごく初期にわずかな計測データの不連続的挙動を見ることができるが、これは恐らく、圧縮治具および圧縮試験機と標本との僅かなアソビや馴染んでいない部分等の移動や、ごく初期での摩擦抵抗などにより、このようなデータが生じたと考えられる。

さらにその後、主要な弾性領域に入り圧縮荷重がほぼ直線的に立ち上がる前に、低い荷重かつその後の傾きに比べ小さい傾きで変位している領域があるのが分かる。 dL/dt の極小値のあるものはその部分、そうでないものは d^2L/dt^2 の極大値（ dL/dt の変曲点、すなわち荷重データの傾きが変わる点）の直前の部分である（図で左側の橙の帯部）。このことから、骨梁の圧縮荷重に対する挙動として、複数（ここでは2箇所）の弾性領域が存在するのではないかと推測できる。本件に関する考察は次項で述べることとする。

下表3. 1. 3-1に前掲の荷重-変位曲線から得られた荷重、変位等についてまとめる。本表の中で、主微係数とは前述の主要な弾性領域のグラフの傾き（微係数 dL/dt の極大値）、初期微係数とは同様に前述の初期の部分に見られるグラフの傾きである。

表 3.1.3-1 各標本主要値

No.	標本	最大荷重 (kgf)	降伏荷重 (kgf)	降伏変位	主微係数	初期微係数	備考
1	HIP002	124.99	118.35	0.134	5.475	1.110	
2	HIP011	54.71	46.60	0.156	2.475	0.368	
3	HIP012	91.69	68.81	0.127	3.718	1.753	
4	HIP013	77.81	53.58	0.100	3.982	2.867	圧縮中 μ -CT撮影標本
5	HIP014	17.66	17.43	0.086	1.451	1.353	
6	HIP028	43.33	42.18	0.105	2.777	1.525	
7	HIP005	173.89	173.26	0.237	6.232	0.920	
8	HIP023	111.61	100.54	0.138	4.920	2.100	
9	HIP024	68.97	63.92	0.131	3.730	1.475	圧縮中 μ -CT撮影標本
10	HIP031	134.68	129.08	0.219	5.226	1.188	
11	HIP020	52.63	48.18	0.111	3.157	1.753	
12	HIP026	172.74	137.50	0.196	5.148	1.543	
13	HIP034	79.46	61.86	0.120	3.379	2.068	
14	HIP039	40.25	39.20	0.093	2.773	2.136	
15	HIP040	98.15	84.59	0.112	4.575	2.553	
16	HIP041	39.91	35.36	0.073	3.148	1.833	圧縮中 μ -CT撮影標本
17	HIP044	83.67	61.64	0.116	3.438	1.817	
18	HIP065	50.86	40.78	0.127	2.231	1.735	
19	HIP068	117.45	113.51	0.136	5.379	2.640	
20	HIP069	161.02	157.06	0.145	6.196	2.590	圧縮中 μ -CT撮影標本
21	HIP070	89.06	84.52	0.106	4.630	2.688	
22	HIP043	77.25	74.35	0.114	4.163	2.170	
23	HIP045	103.93	100.61	0.130	5.207	2.379	
24	HIP048	55.71	52.99	0.094	3.487	2.688	

(2) 弾性領域での骨梁構造の挙動

前項で述べたように、各標本の荷重－変位曲線を観察すると、複数（ここでは2箇所）の弾性領域が存在するように見える。弾性領域とは、標本への荷重以降、降伏荷重に達するまでの、荷重と変位が直線的に変化している領域である。これを模式的に図に示すと、下図3.1.3-26のようになる。

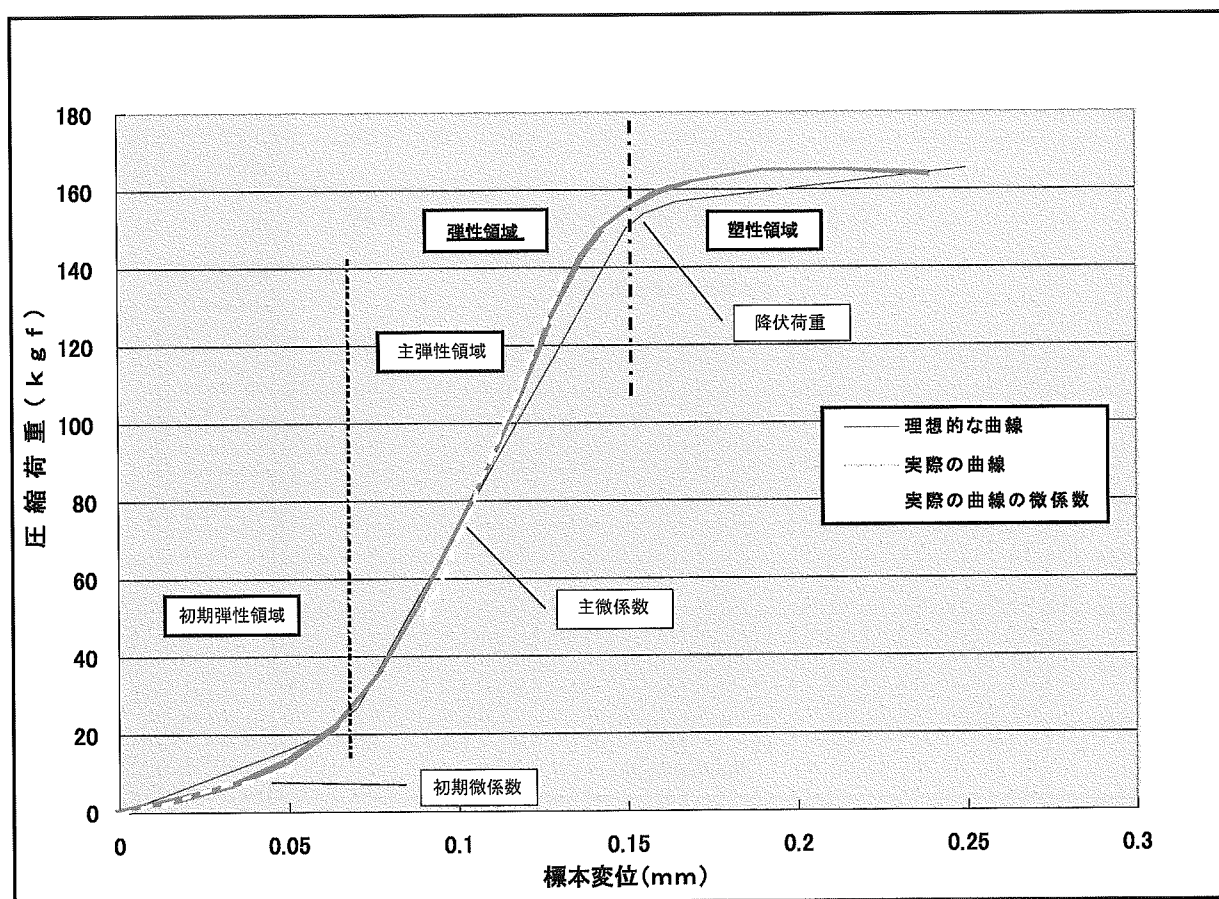


図 3.1.3-26 荷重－変位曲線 模式図

特に既出の図3.1.3-1を観察すると、降伏荷重の大きい標本ほど、上図のような傾向が顕著である（初期に柔らかいほど、降伏荷重が大きい）ように見える。このことから、各標本について、表3.1.3-1に記した降伏荷重に対する、初期微係数、主微係数および初期微係数と主微係数の比（＝初期微係数／主微係数）の相関図を、各図3.1.3-27, 28, 29にそれぞれ示し、その関係について以下で検討する。なお、以下の図中に示した破線はそれぞれの散布図に関する回帰直線である。

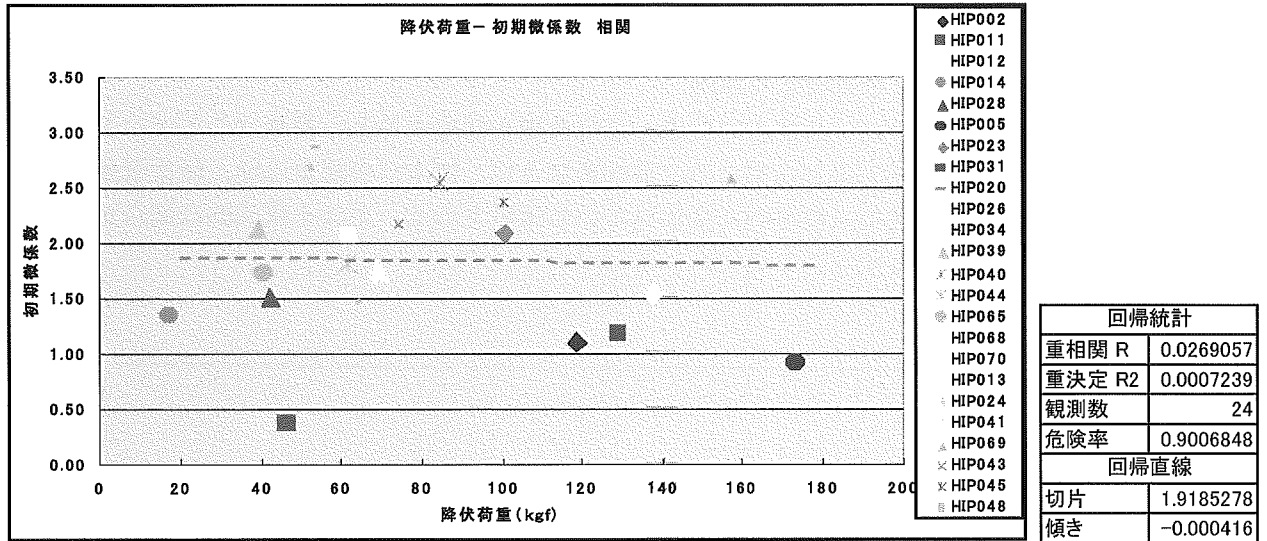


図 3.1.3-27 降伏荷重－初期微係数 相関

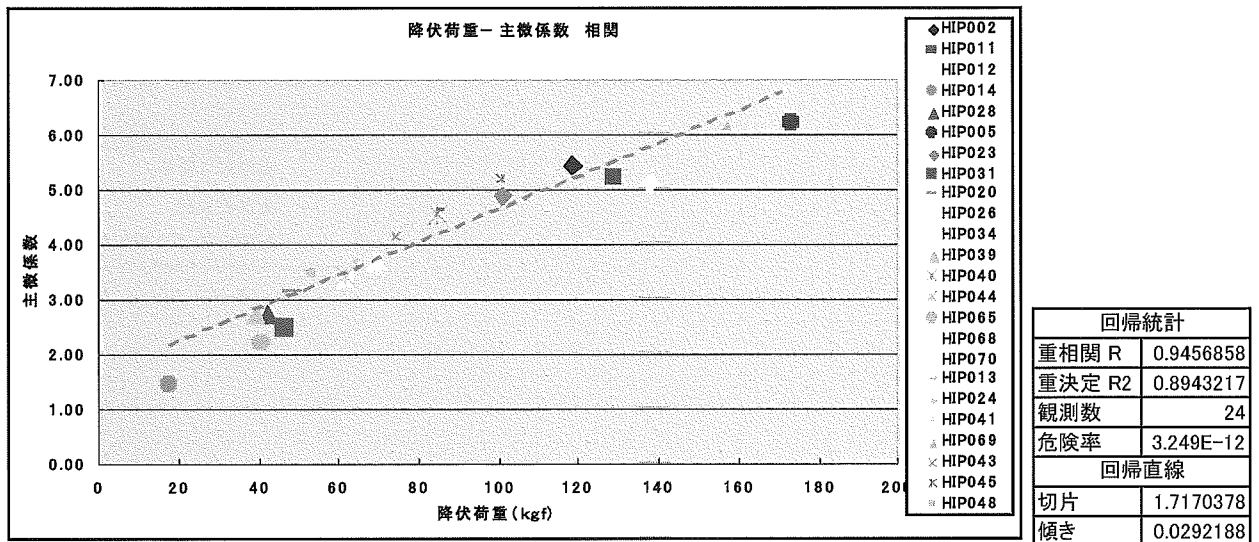


図 3.1.3-28 降伏荷重－主微係数 相関

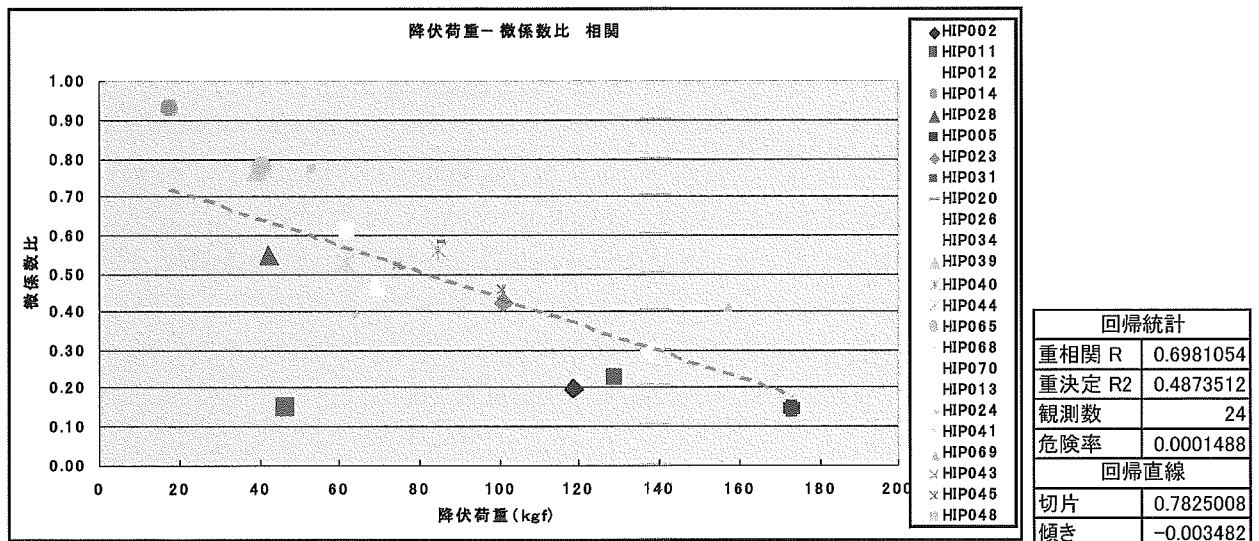


図 3.1.3-29 降伏荷重－微係数比（初期微係数／主微係数）相関

これらの図から、主微係数と降伏荷重の間には明らかな相関が認められる（荷重－変位曲線の主たる傾きが大きいほど（＝弾性係数が大きいほど）降伏荷重が大きい）が、初期微係数と降伏荷重の間には明確な相関は認められないと言える。また、微係数比と降伏荷重の関係に注目してみると、非常に弱いながらも負の相関がある可能性が考えられる。それぞれの標本の個体差がある可能性を考慮し、図3.1.3-27および29で極端に値の外れているHIP011および、既出の表3.1.2-1に示した、圧縮断面が他の標本に比して20%少ないHIP069をここで考慮の対象から外すと、それぞれの相関図は以下の図3.1.3-30、31、32のようになる。

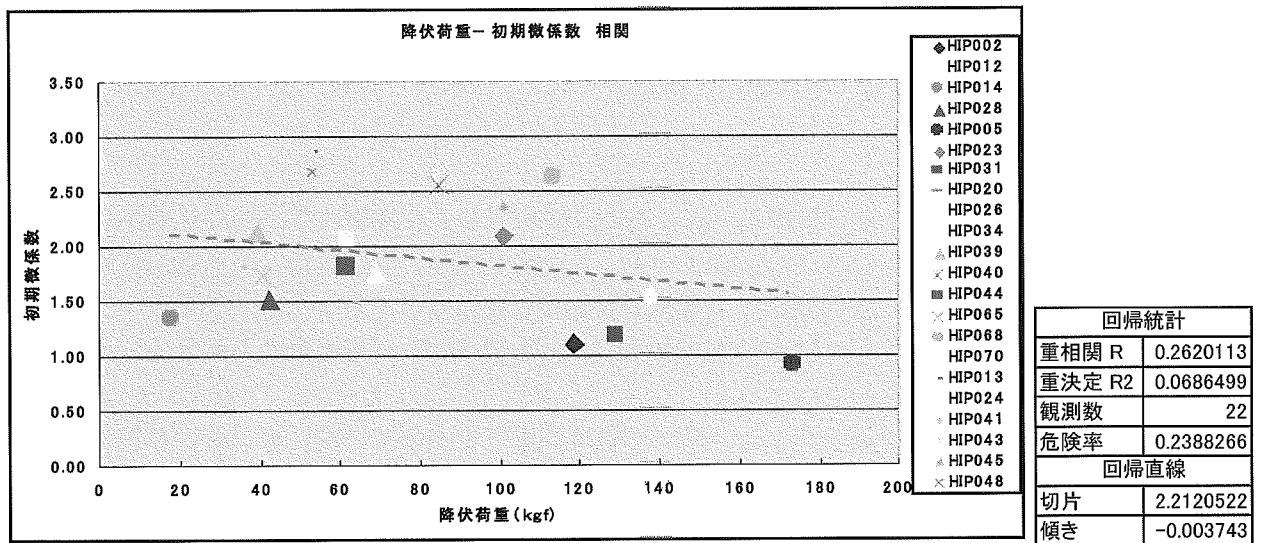


図 3.1.3-30 降伏荷重－初期微係数 相関 (HIP011,HIP069 除く)

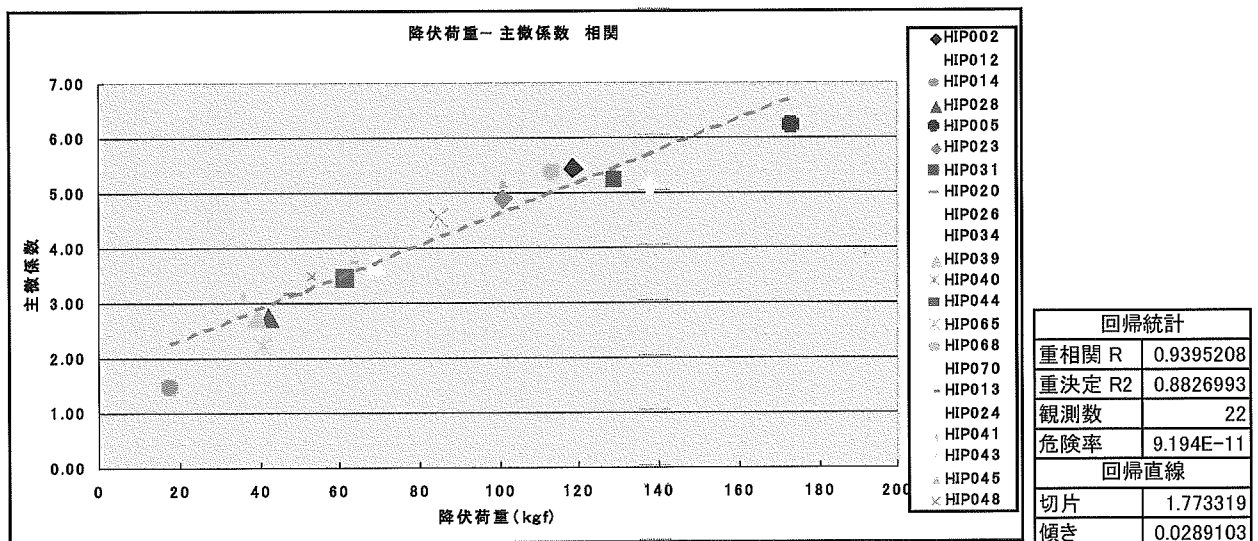


図 3.1.3-31 降伏荷重－主微係数 相関 (HIP011,HIP069 除く)

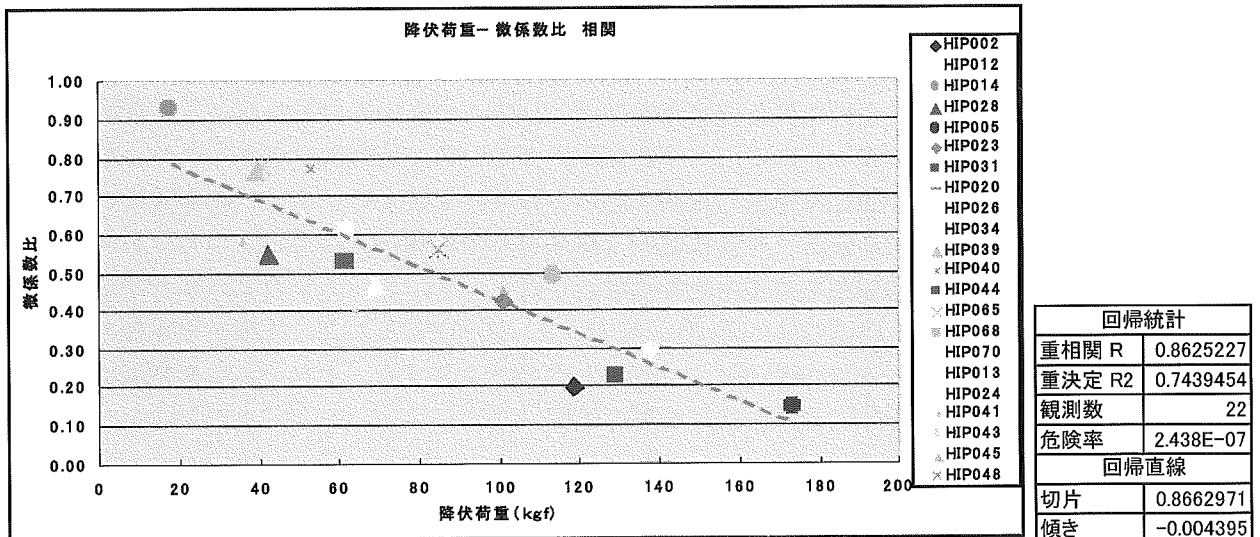


図 3.1.3-32 降伏荷重-微係数比（初期微係数／主微係数）相関（HIP011,HIP069 除く）

図 3. 1. 3-30 を観察した限りでは、降伏荷重と初期微係数の間には相関関係は無さそうである。しかしながら、図 3. 1. 3-32 では、降伏荷重と微係数比の間に負の相関が認められる。これは即ち、初期微係数の絶対値は降伏荷重の大きさに関与しないが、主微係数と比較してその値が小さいほど、降伏荷重が大きい可能性があるという事を示していると考えられる。

ここで注意しなければならない事は、降伏荷重と主微係数の間に強い正の相関が有るために、降伏荷重と微係数比の負の相関が強調されている可能性があるという事である。現時点では観測数も 22 標本とそれほど多くはなく、また骨梁の走行も標本によっては圧縮軸に対して少なからず傾きを持っている場合も有り、その傾斜の程度も考慮する必要があるであろう事などから、ここでは、初期の柔らかさは強度に関して何らかの影響を与える可能性はあるが、明確な相関は認められない、と言うに留めることとする。

(3) 塑性領域での骨梁構造の挙動

塑性領域とは、図 3. 1. 3-26 に示す降伏荷重以降、荷重はそれ程上昇せずに変位が増大している領域である。この領域では既に骨梁構造には元に戻り得ない変形が生じており、部位によっては骨梁の圧縮による破壊（圧壊）が起きていると考えられる。

その部分の観察も考慮し、圧縮の前後および標本によっては圧縮の途中でマイクロ CT 撮影を実施しているが、塑性領域に入ってもその時点での全体の変位は 0. 1 ~ 0. 2 mm 程度と、標本 1 辺の長さの 2 % 以下に過ぎない。マイクロ CT 画像の各断面を観察すればその変形は確認できるものの（とは言ってもそれが弾性変形、塑性変形いずれかであるかの判別は難しい）、圧壊となると無数に存在する骨梁の中でそれを特定するのはさらに難しい。

以下の図に今年度実施した静圧縮試験で、圧縮の前後および圧縮中にマイクロ CT 撮影を実施した 3 標本の縦断面画像を示す。それぞれ、図 3. 1. 3-33 が HIP024、図 3. 1. 3-34 が HIP041、図 3. 1. 3-35 が HIP069 である。いずれも最も左の画像が圧縮前、次いで右に弾性領域、塑性領域、圧縮後の順で並んでいる。

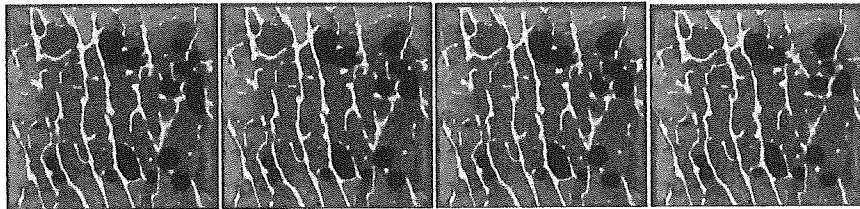


図 3.1.3-33 HIP024 マイクロ CT 画像

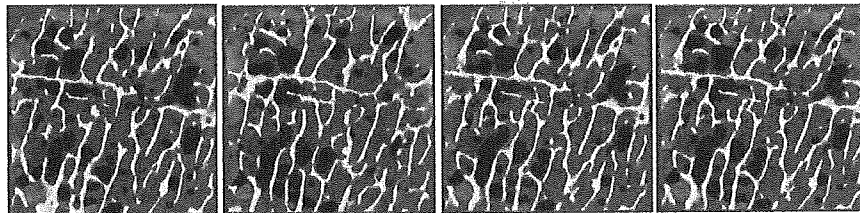


図 3.1.3-34 HIP041 マイクロ CT 画像

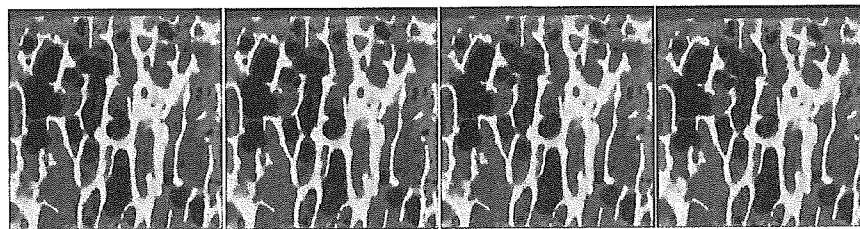


図 3.1.3-35 HIP069 マイクロ CT 画像

いずれも圧縮軸に沿ったほぼ同一箇所の中核部縦断面であり、圧縮に伴って高さが減じられているのが分かるが、圧縮や応力の解放等に伴い微妙に紙面奥行き方向に骨梁が移動しているなどの影響と思われる、見かけ上変化している部分もあり、明確に変形あるいは圧壊と指し示すことが可能な箇所を探すのは難しい。画像データの差分を抽出するツール等を用いた判別も検討したが、上述の微妙に移動している骨梁が大部分を占めるため、やはり断面画像の中で特定の部位のみを抽出することは難しい。

次に、骨梁の圧壊と思われる部分の観察ができた標本について示す。本標本については、圧縮の前後でのみマイクロ CT 撮影を実施した例であるため、弾性領域～塑性領域での状態が確認できないが、画像を 3次元（立体）モデルに再構成して観察した結果、圧壊であることが確認できたものである（図 3. 1. 3-36）。

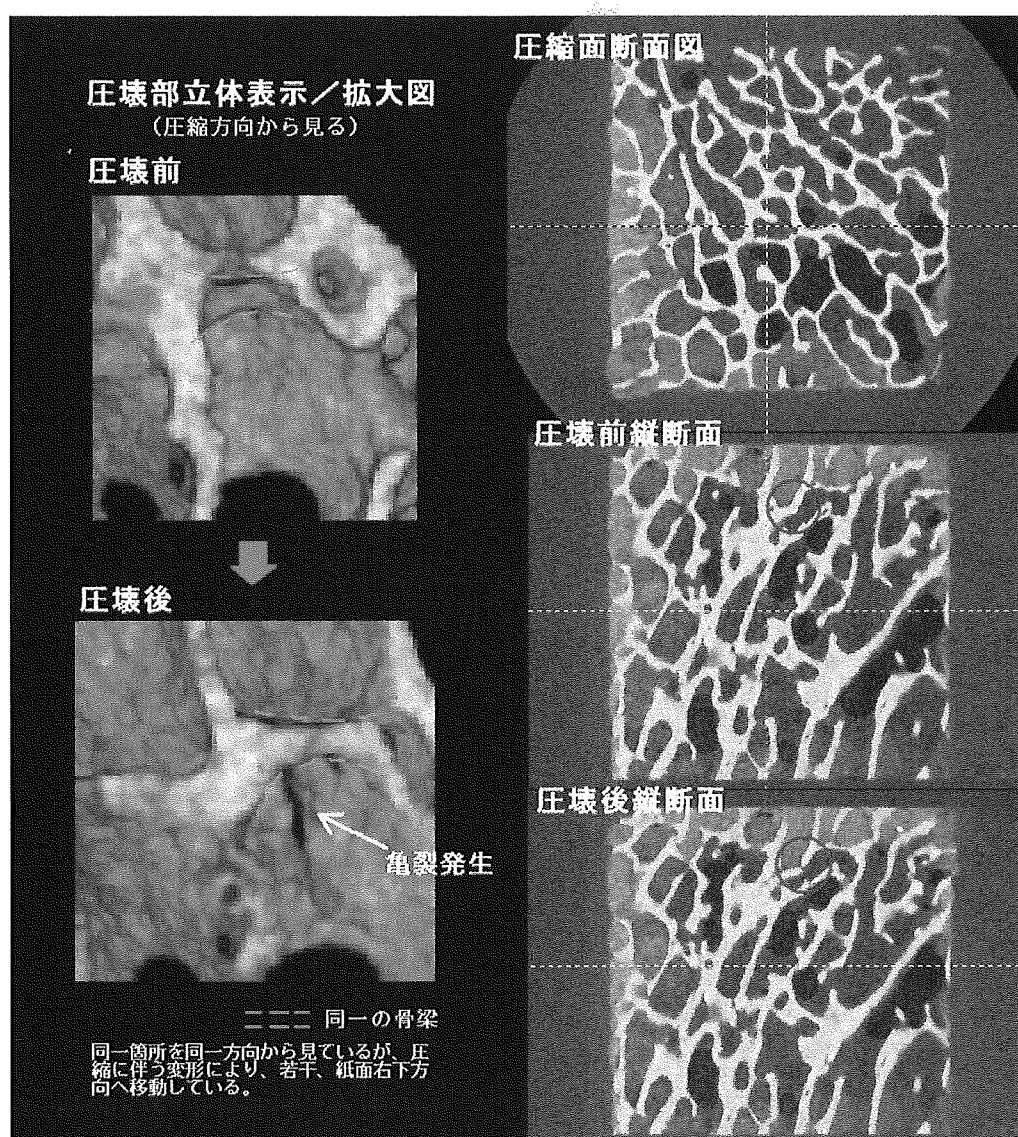


図 3.1.3-36 HIP023 圧壊部分マイクロ CT 画像

図の右下赤丸部分が、標本の縦断面画像で圧壊と思われる部位を示している。この部分についてマイクロ CT データを 3 次元的に再構成し、圧縮方向から観察したものが図の左側に示したものである。青い破線で示した骨梁の裏側に壁状の骨梁があり、圧壊後と示した画像でその壁状部分に亀裂が発生しているのが分かる。他の部位や他の標本についても、このような方法で詳細に調査する事により、同様の亀裂や破壊等を観察することは可能と思われる。