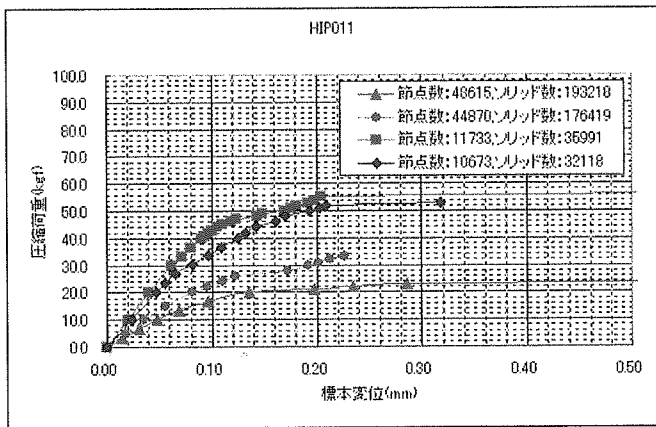


(2) 計算メッシュ数の違いによる考察

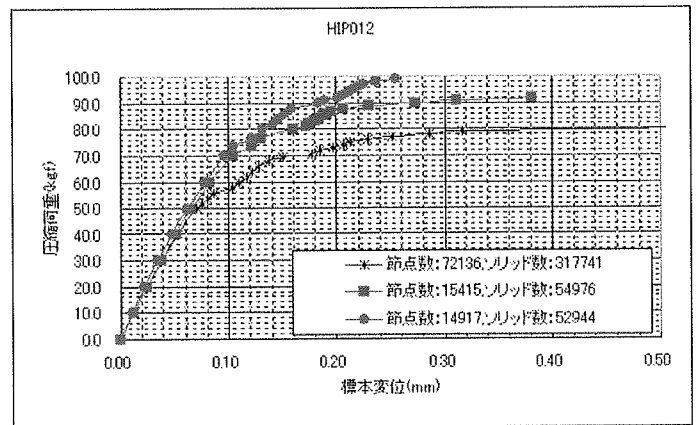
メッシュ数を変えたときの荷重-変位曲線の変化を図3.2.3-3に示す。標本モデルはHIP011とHIP012を使用した。解析実施時のパラメータは表3.2.3-3のとおりである。ここでのパラメータは、既出のパラメータサーベイの中で実施したものであるため、各パラメータの値が前項の最適値とは異なるが、メッシュ数の多少による傾向の比較に対する影響はない。

表 3.2.3-3 解析に用いたパラメータ

| 標本モデル | しきい値 | a | b | RR | FACCR |
|--------|------|------|-----|-------|-------|
| HIP011 | 383 | 2.2 | 220 | 15000 | 2.4 |
| HIP012 | 206 | 0.76 | 220 | 15000 | 5 |



(a) HIP011



(b) HIP012

図 3.2.3-3 メッシュ数と荷重-変位曲線

HIP011では、メッシュ数を増やすとピーク荷重と剛性が小さくなる傾向があり、HIP012では剛性は変わらないがピーク荷重が小さくなる傾向があることが分かる。また、HIP011に対してHIP012では、メッシュ数に対するピーク荷重や剛性の変化が小さい。

表3.2.3-4に、各標本モデルについて節点数と計算から求まる体積・重量・平均密度との対応表を示す。節点数が変わることによる平均密度の変化が、HIP011では100分の1の位、HIP012では1000分の1の位で変化していることがわかる。恐らくこのことが、メッシュ数の多少による剛性への影響の差（HIP011は剛性が変化するが、HIP012は剛性は変化しない）となって現れていると考えられる。

表 3.2.3-4 節点数と体積・重量・平均密度との対応

| 標本モデル | 節点数 | 体積 | 重量 | 平均密度 |
|--------|-------|---------|---------|---------|
| HIP011 | 48615 | 0.30103 | 0.75504 | 2.5082 |
| | 44870 | 0.30055 | 0.75497 | 2.5120 |
| | 11733 | 0.29276 | 0.74777 | 2.5542 |
| | 10673 | 0.29044 | 0.74654 | 2.5704 |
| HIP012 | 72136 | 0.43829 | 0.30995 | 0.70718 |
| | 15415 | 0.43462 | 0.30584 | 0.70370 |
| | 14917 | 0.43424 | 0.30545 | 0.70341 |

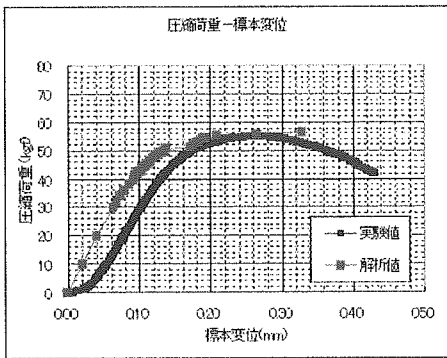
次に HIP011 について、メッシュ数が少ないケースと多いケースで破壊要素に関する観察を行った。これはメッシュ数の多少によって、破壊の過程、傾向に異なる点が無いかを確認するためである。解析時のパラメータを表 3. 2. 3-5 に、荷重と変位、および圧縮／引張破壊要素数との相関グラフを図 3. 2. 3-4 (メッシュ数少) と図 3. 2. 3-5 (メッシュ数多) に示す。パラメータは、メッシュサイズ以外は固定している。メッシュサイズは基本値および最小値のみ 0.1mm 小さくしただけだが、節点数、ソリッド数ともに 5 倍前後に増加している。

双方の図のグラフ (a) を比較すると、メッシュ数が多いケースでも試験値に対して良い一致を見せていることが分かる。また、メッシュ数が少ないケースで降伏点付近に見られた大きな変位が、メッシュ数が多いケースでは小さくなり、比較的きれいなカーブを描くようになっている。

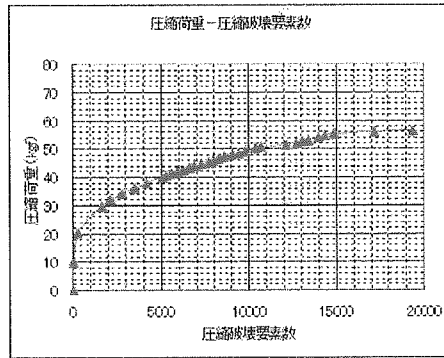
また、(b)および(c)の各グラフを比較しても、破壊要素数の増加の割合は同様の傾向を示しており、やはりメッシュ数の多いケースではそのカーブが比較的滑らかとなっている。その破壊要素数もメッシュの増加に応じて 4～6 倍に増加しており、妥当な結果と考えられる。

表 3.2.3-5 パラメーター一覧

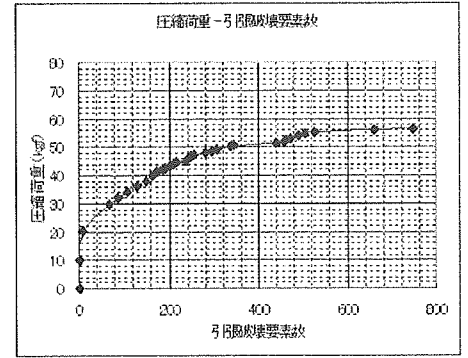
| メッシュ数 | しきい値 | メッシュサイズ 基本値 | メッシュサイズ 最大値 | メッシュサイズ 最小値 | 節点数 (※) | ソリッド数 (※) | a | b | RR | FACCR |
|-------|------|----------------|----------------|----------------|------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| 少 | 157 | 0.8 | 2.0 | 0.5 | 16745 | 64693 | 0.847 | 7.534 | 15000 | 2.4 |
| 多 | 157 | 0.7 | 2.0 | 0.4 | 76739 | 350095 | 0.847 | 7.534 | 15000 | 2.4 |



(a) 荷重-変位曲線

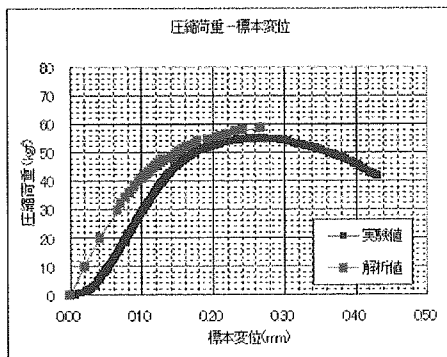


(b) 荷重-圧縮破壊要素数

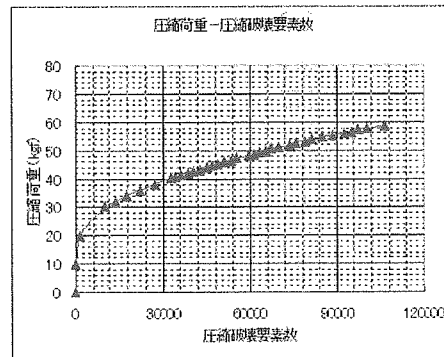


(c) 荷重-引張破壊要素数

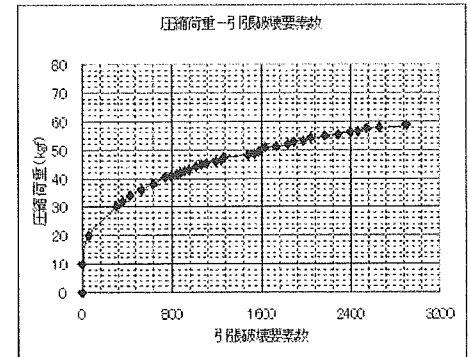
図 3.2.3-4 荷重と変位・破壊要素の関係 (メッシュ数少)



(a) 荷重-変位曲線



(b) 荷重-圧縮破壊要素数



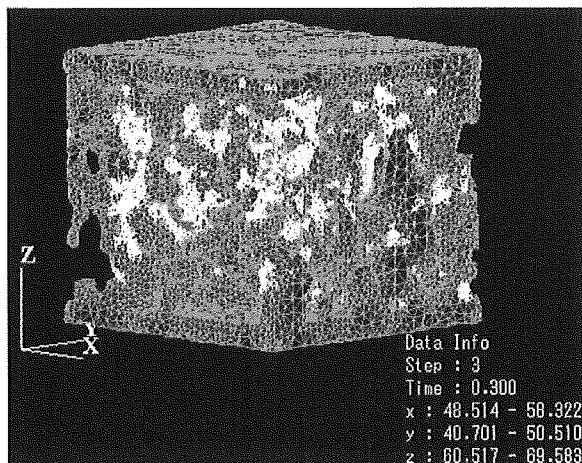
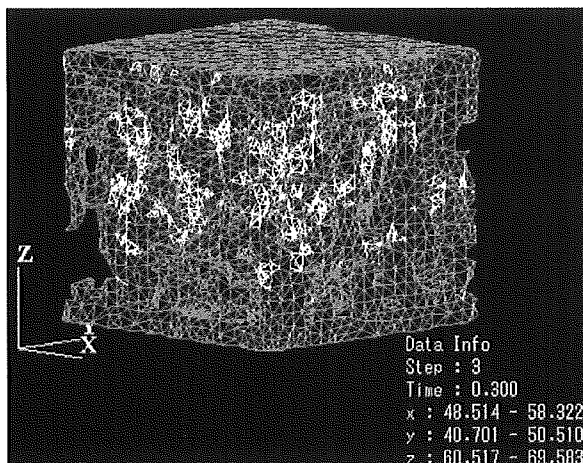
(c) 荷重-引張破壊要素数

図 3.2.3-5 荷重と変位・破壊要素の関係 (メッシュ数多)

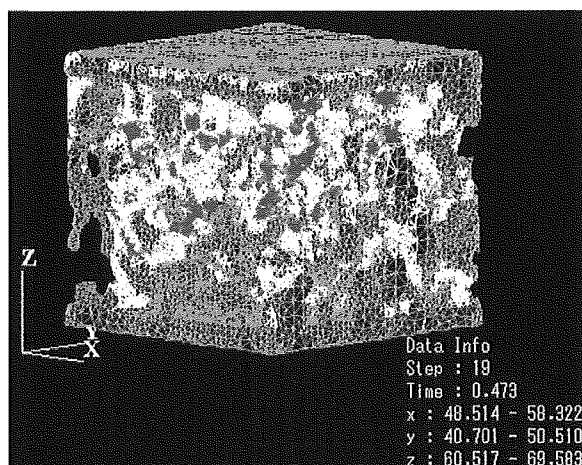
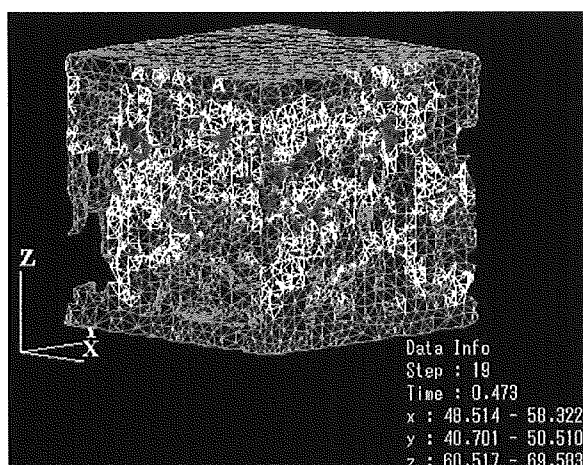
要素の破壊の様子を可視化した骨折図の比較を、ほぼ同じ荷重となっているステップから幾つかを抽出して図 3. 2. 3-6 に示す。破壊要素の分布はよく一致していることが分かる。

本項での検討から、以下の事が示唆される。すなわち、メッシュ数を多くする(メッシュサイズを小さくする)と解析モデルの剛性が下がる傾向があり、また同時に解析精度が向上する可能性があるということである。

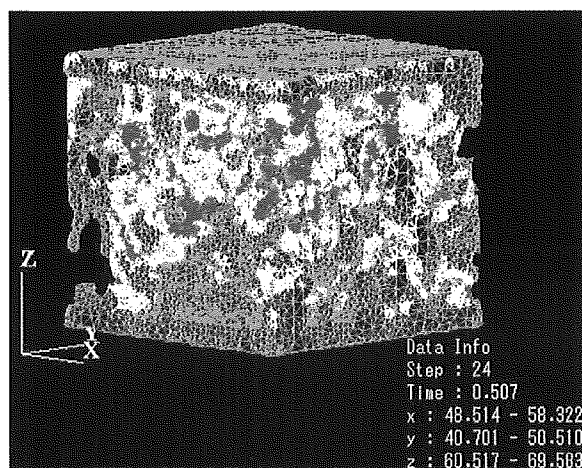
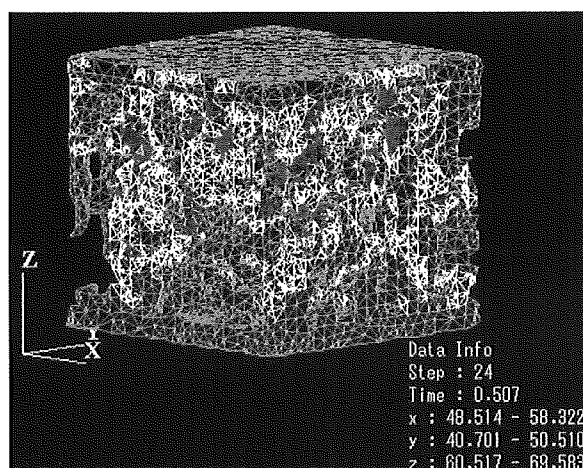
前述したとおり CT 画像の 1 ピクセルは約 0.2mm であり、ここでのメッシュサイズの最小値は 0.5mm (ここでいう大きなメッシュ) および 0.4mm (小さなメッシュ) である。メッシュサイズが大きければ大きいほど、実際の骨梁より太い領域を解析モデルとして作成し、結果として剛性は高くなるが精度は低いモデルとなってしまうと考えられる。逆にメッシュサイズを小さくすることで、比較的骨梁としてふさわしい部分をモデル化する事となり、剛性は下がるが、解析精度は向上するものと考えられる。



(a) ステップ3における、メッシュ数少 (左) とメッシュ数多 (右) の比較



(b) ステップ19における、メッシュ数少 (左) とメッシュ数多 (右) の比較



(c) ステップ24における、メッシュ数少 (左) とメッシュ数多 (右) の比較

図 3.2.3-6 メッシュ数の違いによる骨折図の比較

(3) 最適しきい値の予測に関する検討

本研究の最終的な目的は、非侵襲的に骨強度を評価する方法のひとつとして、臨床的に十分な精度と再現性を備えた、構造解析ソフトウェアによる骨強度評価システムを構築することである。すなわち、MD-CT 画像の CT 値ヒストグラムから骨梁の強度解析に最適しきい値を予測し、妥当な骨強度を算出することが求められる。RR および FACCR の予測ももちろん重要であるが、これらは塑性領域での骨梁の挙動に関与するものであるため、ある程度安全側の値を与えておくことで降伏点以降の挙動は追うことが可能である。

したがってここでは、骨梁の剛性に大きく関与する MD-CT のしきい値の予測に関する検討について記述する。

●CT データの抽出範囲の違いによる比較

解析モデルを作成するための MD-CT 画像には、骨標本の他に周囲の水やアクリルのデータが含まれている。これらから解析時に骨標本を抽出し、しきい値を決めてメッシュを生成している。今回の解析では、極力骨標本以外の CT データを含まないように、CT 画像から目視で各標本モデルのデータ抽出範囲（関心領域：ROI）を決めている。

この解析結果と、データ抽出範囲を骨標本と考えられる範囲よりも広くとってモデルを作成し解析を行った結果との比較を行った。

●メッシュサイズの違いによる最適しきい値の比較

これまでの解析結果から、メッシュサイズを変えると（メッシュ数を変えると）荷重－変位曲線が変化することがわかっている。これより、メッシュサイズが大きいケースと小さいケースの解析を行い、荷重－変位曲線が試験値とよく一致する時のしきい値を比較した。

●CT データの最適しきい値と平均しきい値との相関

解析から得られた最適しきい値と、抽出した CT データの平均値（相加平均）や中央値（CT データを大きさの順に並べた時に中央にくる値）との間の相関を調べた。この相関から、最適しきい値の予測に関する可能性について検討した。

以下でこれら 3 つの項目について記述する。

①CT データの抽出範囲の違いによる比較

CT データの抽出範囲が骨標本とほぼ一致するように目視で決定して解析し、試験値と良い一致が得られたときの各パラメータを表 3. 2. 3-6 に示す。

| 標本モデル | 抽出範囲 X×Y×Z ピクセル | 最適 しきい値 | メッシュ サイズ 基本値 | メッシュ サイズ 最大値 | メッシュ サイズ 最小値 | 節点数 | ソリッド数 | a | b | RR | FACCR |
|--------|-----------------------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| HIP011 | 52×52×32 | 220 | 0.7 | 2 | 0.5 | 15924 | 55332 | 0.847 | 7.534 | 22397 | 5 |
| HIP013 | 52×52×33 | 415 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17604 | 59987 | 0.847 | 7.534 | 24793 | 5 |
| HIP002 | 55×54×35 | 300 | 0.7 | 2 | 0.5 | 19621 | 75416 | 0.847 | 7.534 | 15727 | 5 |
| HIP012 | 54×55×37 | 230 | 0.7 | 2 | 0.5 | 19930 | 72994 | 0.847 | 7.534 | 32034 | 5 |
| HIP014 | 54×54×35 | 170 | 0.7 | 2 | 0.5 | 12781 | 41430 | 0.847 | 7.534 | 10582 | 4.5 |
| HIP028 | 55×54×35 | 345 | 0.7 | 2 | 0.5 | 18436 | 65339 | 0.847 | 7.534 | 11033 | 5 |
| HIP005 | 54×54×35 | 480 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17143 | 63790 | 0.847 | 7.534 | 17759 | 5 |
| HIP023 | 54×54×35 | 580 | 0.7 | 2 | 0.5 | 16254 | 56624 | 0.847 | 7.534 | 20998 | 3 |
| HIP024 | 54×55×35 | 400 | 0.7 | 2 | 0.5 | 12522 | 44283 | 0.847 | 7.534 | 13500 | 3 |
| HIP031 | 54×54×34 | 330 | 0.7 | 2 | 0.5 | 16989 | 62913 | 0.847 | 7.534 | 18020 | 5 |
| HIP020 | 54×54×34 | 380 | 0.7 | 2 | 0.5 | 16269 | 56185 | 0.847 | 7.534 | 15544 | 3.5 |
| HIP026 | 54×54×35 | 420 | 0.7 | 2 | 0.5 | 14909 | 56000 | 0.847 | 7.534 | 31900 | 5 |
| HIP034 | 54×54×34 | 150 | 0.7 | 2 | 0.5 | 16901 | 64856 | 0.847 | 7.534 | 23505 | 5 |
| HIP039 | 55×55×35 | 150 | 0.7 | 2 | 0.5 | 18588 | 68896 | 0.847 | 7.534 | 12369 | 2.5 |
| HIP040 | 54×54×34 | 0 | 0.7 | 2 | 0.5 | 16388 | 67791 | 0.847 | 7.534 | 20103 | 2 |
| HIP041 | 53×53×35 | 130 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17911 | 68841 | 0.847 | 7.534 | 12545 | 2.2 |
| HIP044 | 54×54×34 | 210 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17932 | 66532 | 0.847 | 7.534 | 24096 | 5 |
| HIP065 | 54×54×35 | 285 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17060 | 59836 | 0.847 | 7.534 | 38407 | 4.5 |
| HIP068 | 55×54×35 | 90 | 0.7 | 2 | 0.5 | 18878 | 81104 | 0.847 | 7.534 | 14996 | 2 |
| HIP069 | 57×46×35 | 350 | 0.7 | 2 | 0.5 | 15427 | 58553 | 0.847 | 7.534 | 14500 | 4.8 |
| HIP070 | 54×54×35 | 210 | 0.7 | 2 | 0.5 | 16474 | 61598 | 0.847 | 7.534 | 14306 | 3 |
| HIP043 | 53×54×35 | 133 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17200 | 66458 | 0.847 | 7.534 | 12694 | 3 |
| HIP045 | 53×53×34 | 0 | 0.7 | 2 | 0.5 | 17049 | 70227 | 0.847 | 7.534 | 14376 | 5 |
| HIP048 | 53×53×34 | 180 | 0.7 | 2 | 0.5 | 18387 | 71313 | 0.847 | 7.534 | 10847 | 3 |

表 3.2.3-6 最適パラメータ

これらの結果は、抽出範囲の項目以外、既出の表 3. 2. 3-1 および 3. 2. 3-2 に記載のものと同一である。

次に CT データ抽出範囲を骨標本よりも広くとって (X×Y=60×60) 解析を実施した時に得られた最適しきい値と、上述の (目視決定での) 最適しきい値の比較を表 3. 2. 3-7 に示す。ここで未解析と記載されているモデルは、現時点で計算未実施、あるいは計算途中で結果の無いものである (以下同様)。

この表から、CT データの抽出範囲を標本モデルよりも広くとった時の最適しきい値は、標本モデルに合わせた時の最適しきい値と同じか、それ以上になることが読み取れる。

表 3.2.3-7 CT データ抽出範囲の違いによるしきい値の比較

| 標本モデル | 最適しきい値 | | |
|--------|-----------------------|------------------------|----|
| | CTデータ抽出範囲 モデルより広い時 | CTデータ抽出範囲 モデルに合わせた時 | 差 |
| HIP011 | 220 | 220 | 0 |
| HIP013 | 415 | 415 | 0 |
| HIP002 | 330 | 300 | 30 |
| HIP012 | 260 | 230 | 30 |
| HIP014 | 200 | 170 | 30 |
| HIP028 | 345 | 345 | 0 |
| HIP005 | 480 | 480 | 0 |
| HIP023 | 580 | 580 | 0 |
| HIP024 | 420 | 400 | 20 |
| HIP031 | 350 | 330 | 20 |
| HIP020 | 380 | 380 | 0 |
| HIP026 | 450 | 420 | 30 |
| HIP034 | 202 | 150 | 52 |
| HIP039 | 150 | 150 | 0 |
| HIP040 | 60 | 0 | - |
| HIP041 | 170 | 130 | 40 |
| HIP044 | 230 | 210 | 20 |
| HIP065 | 310 | 285 | 25 |
| HIP068 | 108 | 90 | 18 |
| HIP069 | 350 | 350 | 0 |
| HIP070 | 225 | 210 | 15 |
| HIP043 | 未解析 | 133 | - |
| HIP045 | 未解析 | 0 | - |
| HIP048 | 未解析 | 180 | - |

これまでの解析から、しきい値が大きくなると解析結果の剛性は小さくなることが分かっている。このことは、CTデータの抽出範囲を広くとると解析モデルの強度が増す場合があるということを示している。このことは、抽出範囲を広くとったことで、骨梁と生理食塩水、あるいはアクリルとの境界で、剛性に寄与するなんらかの要因が発生しているのではないかと考えられる。

また、MD-CT画像の解像度の関係で、これらの境界ではCT値が平均化されている。さらにCTの解像度よりもメッシュサイズが大きい場合、解析モデル作成時にも実際の骨梁構造との誤差が生じることになる。

これらの要因から、解析によって得られた最適しきい値は、あくまで平均的な骨梁構造を表現するに留まると考えなければならない。ゆえに、解析モデルの作成時から可能な限り不要なデータ（生理食塩水やアクリル部のメッシュ）を除くため、CTデータ抽出範囲は可能な限り骨標本に合うように指定するべきである。

②メッシュサイズの違いによる最適しきい値の比較

メッシュサイズを変更（小さく）し、標本モデルのメッシュ数を増やして解析した結果を表3. 2. 3-8に示す。

| 標本モデル | CTデータ 抽出範囲 (X×Y×Z) | 最適 しきい値 | メッシュ サイズ 基本値 | メッシュ サイズ 最大値 | メッシュ サイズ 最小値 | 節点数 | ソリッド数 | RR | FACCR |
|--------|--------------------------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|--------|-------|-------|
| HIP011 | 52×52×32 | 190 | 0.7 | 2 | 0.4 | 74549 | 326187 | 22397 | 5 |
| HIP013 | 52×52×33 | 未解析 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 24793 | 5 |
| HIP002 | 55×54×35 | 未解析 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 15727 | 5 |
| HIP012 | 54×55×37 | 未解析 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 32034 | 5 |
| HIP014 | 54×54×35 | 未解析 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 10582 | 4.5 |
| HIP028 | 55×54×35 | 未解析 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 11033 | 5 |
| HIP005 | 54×54×35 | 440 | 0.7 | 2 | 0.4 | 79033 | 353970 | 17759 | 5 |
| HIP023 | 54×54×35 | 550 | 0.7 | 2 | 0.4 | 77799 | 338255 | 20998 | 3 |
| HIP024 | 54×55×35 | 320 | 0.7 | 2 | 0.4 | 64248 | 276944 | 13500 | 3 |
| HIP031 | 54×54×34 | 280 | 0.7 | 2 | 0.4 | 83404 | 382023 | 18020 | 5 |
| HIP020 | 54×54×34 | 350 | 0.7 | 2 | 0.4 | 76421 | 331575 | 15544 | 3.5 |
| HIP026 | 54×54×35 | 290 | 0.7 | 2 | 0.4 | 71030 | 325004 | 31900 | 5 |
| HIP034 | 54×54×34 | 120 | 0.7 | 2 | 0.4 | 80986 | 370476 | 23505 | 5 |
| HIP039 | 55×55×35 | 130 | 0.7 | 2 | 0.4 | 92420 | 423941 | 12369 | 2.5 |
| HIP040 | 54×54×34 | 0 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | - | - |
| HIP041 | 53×53×35 | 80 | 0.7 | 2 | 0.4 | 82615 | 381364 | 12545 | 2.2 |
| HIP044 | 54×54×34 | 160 | 0.7 | 2 | 0.4 | 87856 | 402753 | 24096 | 5 |
| HIP065 | 54×54×35 | 240 | 0.7 | 2 | 0.4 | 84283 | 375861 | 38407 | 4.5 |
| HIP068 | 55×54×35 | 0 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | - | - |
| HIP069 | 57×46×35 | 未解析 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 14500 | 4.8 |
| HIP070 | 54×54×35 | 150 | 0.7 | 2 | 0.4 | 87002 | 404093 | 14306 | 3 |
| HIP043 | 53×54×35 | 0 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 12694 | 3 |
| HIP045 | 53×53×34 | 0 | 0.7 | 2 | 0.4 | - | - | 14376 | 5 |
| HIP048 | 53×53×34 | 150 | 0.7 | 2 | 0.4 | 85034 | 387292 | 10847 | 3 |

表 3.2.3-8 最適パラメータ（メッシュサイズが小さいケース）

メッシュサイズが大きいケースと小さいケースの最適しきい値の比較を表3. 2. 3-9に示す。

この表から、解析した標本モデル全てにおいて、メッシュサイズを小さくすると最適しきい値が小さくなることが読み取れる。

CT 画像の解像度は、X、Y 方向で約 0.2mm/1 ピクセルである。今回の解析では、[メッシュサイズが大きいケース] で最小メッシュサイズが 0.5mm、[メッシュサイズが小さいケース] で 0.4mm であるため、作成した有限要素モデルのメッシュはモデルを表現するにはまだ大きいと言える。したがって、メッシュサイズによって結果が異なる原因の一つとして、メッシュサイズの大きさと解像度の違いによる CT データの平均化の度合いが考えられる。

表 3.2.3-9 最適しきい値の比較

| 標本モデル | 最適しきい値 | | |
|--------|--------------------|--------------------|-----|
| | メッシュサイズが 大きいケース | メッシュサイズが 小さいケース | 差 |
| HIP011 | 220 | 190 | 30 |
| HIP013 | 415 | 未解析 | - |
| HIP002 | 300 | 未解析 | - |
| HIP012 | 230 | 未解析 | - |
| HIP014 | 170 | 未解析 | - |
| HIP028 | 345 | 未解析 | - |
| HIP005 | 480 | 440 | 40 |
| HIP023 | 580 | 550 | 30 |
| HIP024 | 400 | 320 | 80 |
| HIP031 | 330 | 280 | 50 |
| HIP020 | 380 | 350 | 30 |
| HIP026 | 420 | 290 | 130 |
| HIP034 | 150 | 120 | 30 |
| HIP039 | 150 | 130 | 20 |
| HIP040 | 0 | 0 | - |
| HIP041 | 130 | 80 | 50 |
| HIP044 | 210 | 160 | 50 |
| HIP065 | 285 | 240 | 45 |
| HIP068 | 90 | 0 | - |
| HIP069 | 350 | 未解析 | - |
| HIP070 | 210 | 150 | 60 |
| HIP043 | 133 | 0 | - |
| HIP045 | 0 | 0 | - |
| HIP048 | 180 | 150 | 30 |

より小さいメッシュサイズで有限要素モデルを作成した方が元の CT データを精度良く表現するため、小さいメッシュサイズによる結果がより精度が高いと言える。両者の結果を比較すると、解析を行ったいずれの標本モデルでも、小さいメッシュサイズによる結果の方が最適しきい値が小さくなっている。従って、メッシュサイズを解像度により近づけた時の解析では、最適しきい値が更に小さくなることが予想される。

また、幾つかの標本モデルでは、弾性変形時の剛性は試験値と一致するものの、塑性変形に遷移する前に剛性マトリックスが不安定となり破断に至るものが見られた。引張降伏時の応力解放の処理に、圧縮時と同様の改良を加えることで、より長く変形を迫える可能性がある。

③CT データの最適しきい値と CT 値の平均値と中央値との相関

各標本モデルについて、解析から得られた最適しきい値、CT データの相加平均値、中央値、標準偏差をまとめた表を表 3. 2. 3-10 に示す。

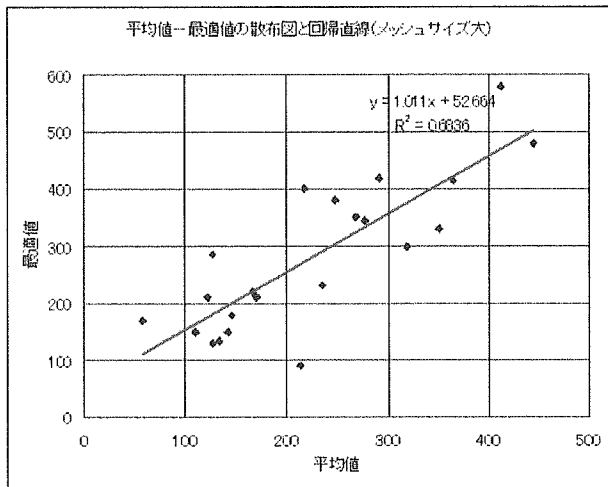
また、最適しきい値と平均値／中央値との相関を表す散布図と回帰直線を図 3. 2. 3-7 に、このときの回帰直線の傾き、切片と相関係数を表 3. 2. 3-11 に示す。

| 標本モデル | 最適しきい値 | | 平均値 | 中央値 | 標準偏差 |
|--------|--------------------|--------------------|--------|--------|--------|
| | メッシュサイズが 大きいケース | メッシュサイズが 小さいケース | | | |
| HIP011 | 220 | 190 | 166.54 | 202.12 | 351.53 |
| HIP013 | 415 | 未解析 | 365.54 | 393.05 | 310 |
| HIP002 | 300 | 未解析 | 320.14 | 310.72 | 340.32 |
| HIP012 | 230 | 未解析 | 235.92 | 231.51 | 291.25 |
| HIP014 | 170 | 未解析 | 57.22 | 55.23 | 233.98 |
| HIP028 | 345 | 未解析 | 277.69 | 266.13 | 329.44 |
| HIP005 | 480 | 440 | 444.73 | 448.57 | 339.18 |
| HIP023 | 580 | 550 | 412.88 | 430.03 | 417.32 |
| HIP024 | 400 | 320 | 217.23 | 236.01 | 358.37 |
| HIP031 | 330 | 280 | 351.83 | 339.33 | 400.5 |
| HIP020 | 380 | 350 | 247.61 | 274.13 | 404.08 |
| HIP026 | 420 | 290 | 291.48 | 320.88 | 469.12 |
| HIP034 | 150 | 120 | 109.35 | 183.45 | 404.12 |
| HIP039 | 150 | 130 | 142.03 | 155.12 | 315.48 |
| HIP040 | 0 | 0 | 120.8 | 189.16 | 423.53 |
| HIP041 | 130 | 80 | 126.45 | 181.51 | 351.81 |
| HIP044 | 210 | 160 | 169.46 | 221.28 | 382.44 |
| HIP065 | 285 | 240 | 126.55 | 196.09 | 439.31 |
| HIP068 | 90 | 0 | 213.93 | 251.67 | 344.59 |
| HIP069 | 350 | 未解析 | 268.62 | 286.64 | 479.05 |
| HIP070 | 210 | 150 | 121.14 | 169.13 | 449.57 |
| HIP043 | 133 | 0 | 133.22 | 123.4 | 320.82 |
| HIP045 | 0 | 0 | 225.3 | 260.7 | 500.27 |
| HIP048 | 180 | 150 | 145.24 | 165.2 | 310.64 |

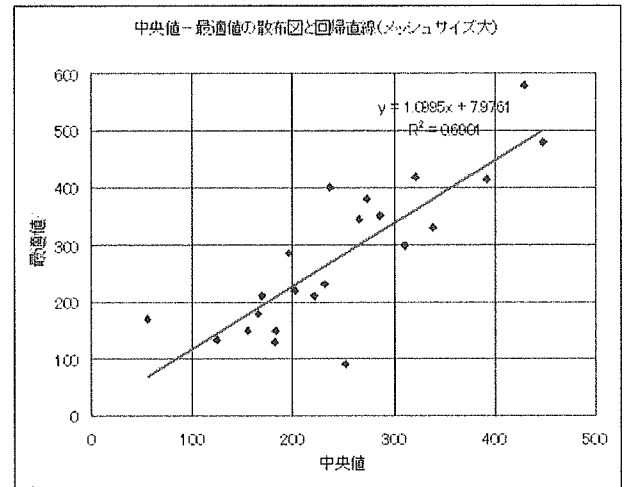
表 3.2.3-10 各モデルのしきい値に関する平均値、中央値、標準偏差

表 3.2.3-11 回帰直線の傾き、切片と相関係数

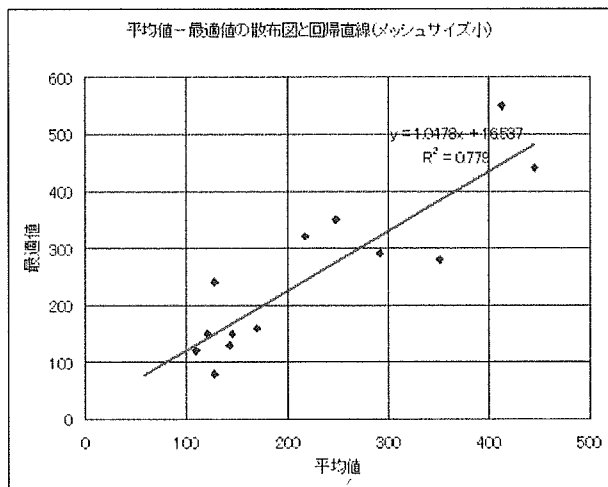
| メッシュサイズ | 比較対象 | 傾き | 切片 | 相関係数 | 標準誤差 |
|---------|------|-------|---------|--------|-------|
| 大 | 平均値 | 1.011 | 52.664 | 0.8268 | 75.08 |
| | 中央値 | 1.099 | 7.976 | 0.8307 | 74.3 |
| 小 | 平均値 | 1.045 | 16.35 | 0.8844 | 65.35 |
| | 中央値 | 1.251 | -69.988 | 0.8932 | 61.7 |



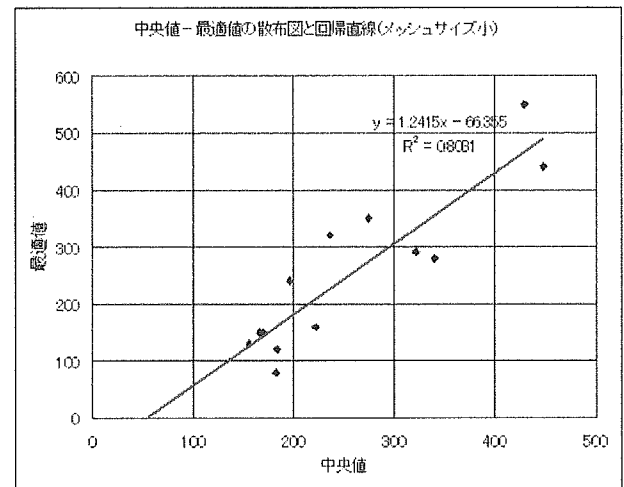
(a) 平均値と最適しきい値 (メッシュサイズ大)



(b) 中央値と最適しきい値 (メッシュサイズ大)



(c) 平均値と最適しきい値 (メッシュサイズ小)



(d) 中央値と最適しきい値 (メッシュサイズ小)

図 3.2.3-7 しきい値と CT データ平均/中央値の散布図と回帰直線

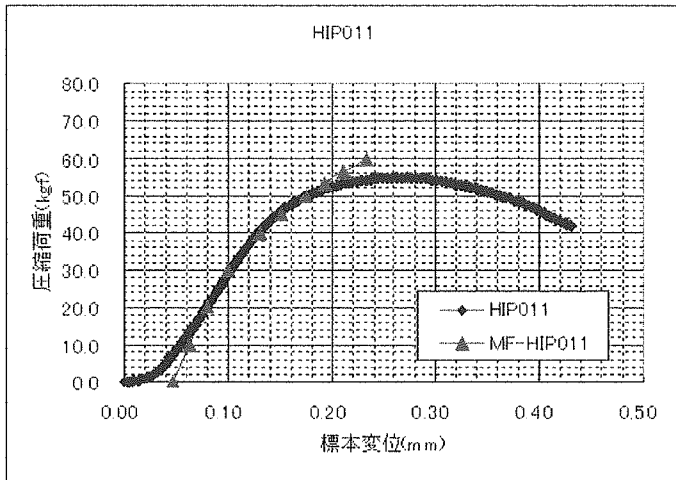
上図と表より、解析で得た最適しきい値と、MD-CT データの相加平均値、中央値との間には、強い正の相関があることがわかる。傾きはほぼ 1.0 に近く、骨標本に沿って抽出した CT データから最適なしきい値を予測可能であることが示唆される。

ただし、回帰直線に対する最適しきい値の標準誤差は、[メッシュサイズが大きいケース] では約 75、[メッシュサイズが小さいケース] のケースでは約 65 であり、平均値や中央値から最適しきい値を推測するにはやや誤差が大きい感も否めない。

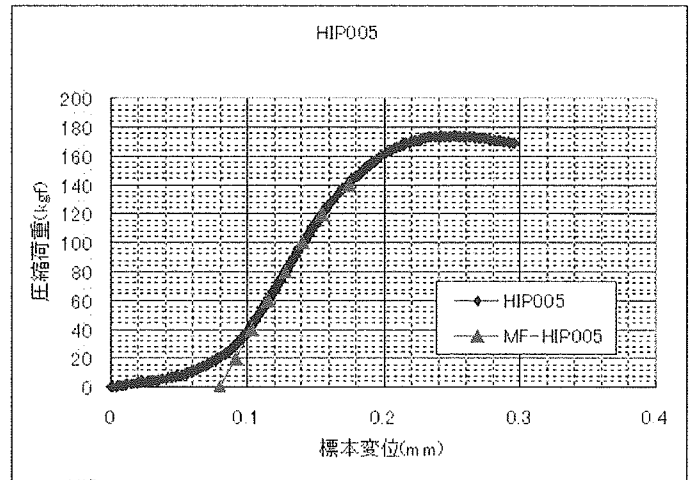
これら平均値や中央値を用いた最適しきい値の予測に関しては、さらなる解析例による検討が必要であろう。

(4) メッシュサイズが小さいケースでの最適解

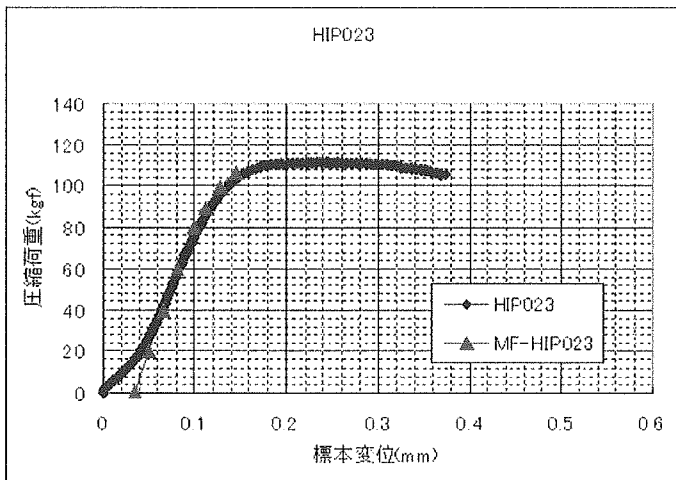
上述の各表で示してきた、メッシュサイズが小さいケースで解析を実施しているそれぞれの荷重-変位曲線を図3.2.3-8(a)~(n)に示す。メッシュサイズが大きいケースについては、図3.2.3-1および3.2.3-2に既出である。



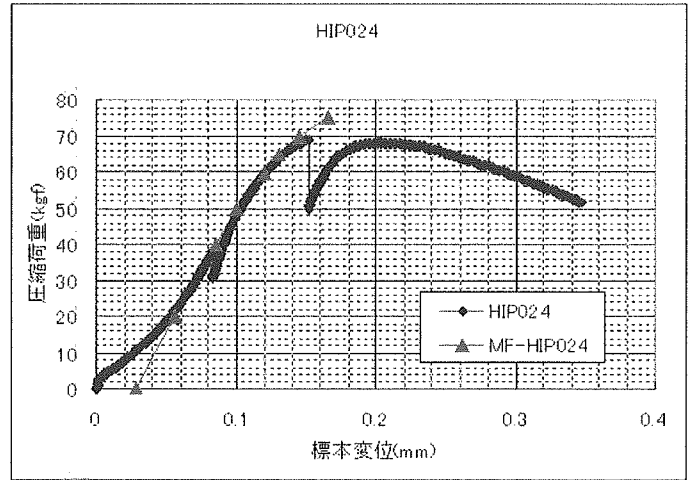
(a) HIP011



(b) HIP005

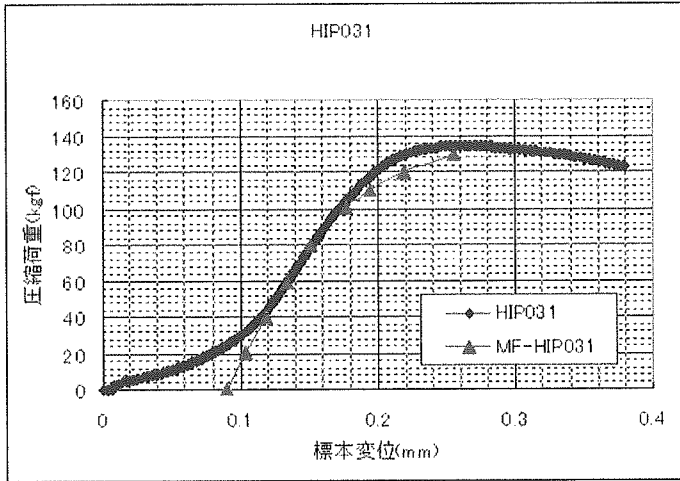


(c) HIP023

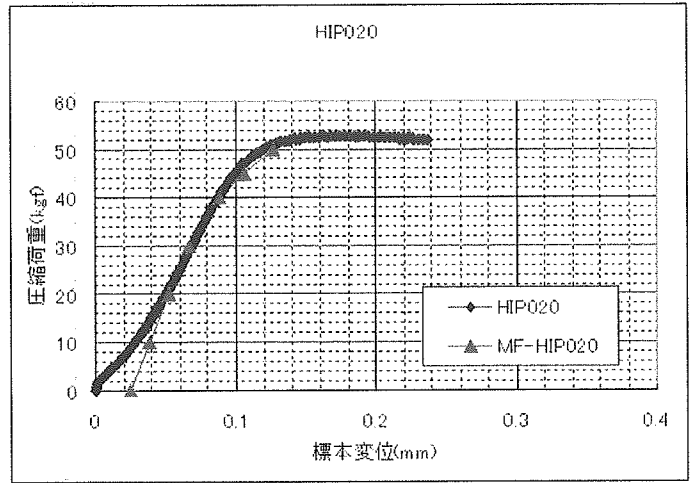


(d) HIP024

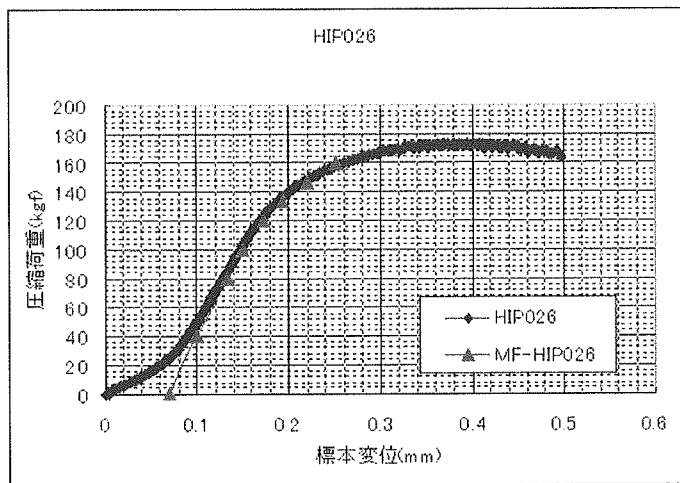
図 3.2.3-8 メッシュサイズが小さい場合の解析値と試験値の荷重-変位曲線



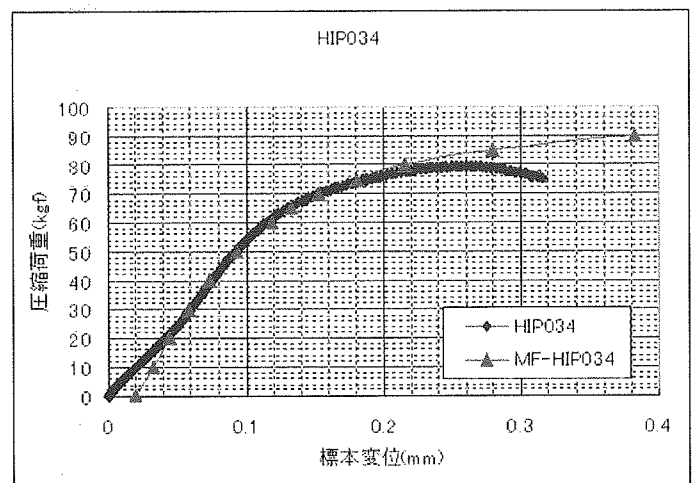
(e) HIP031



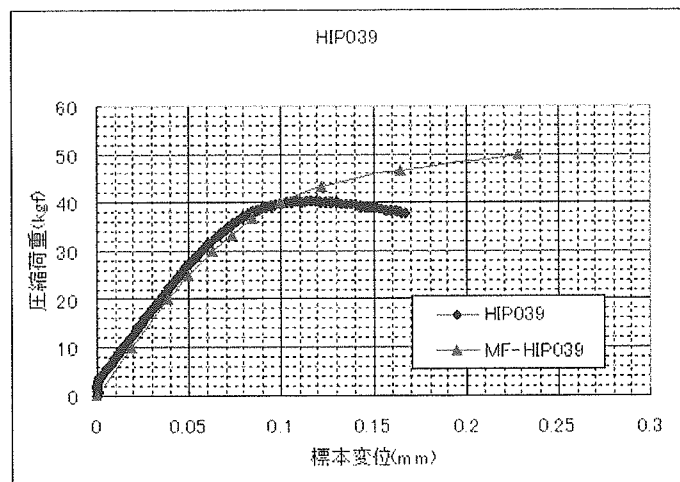
(f) HIP020



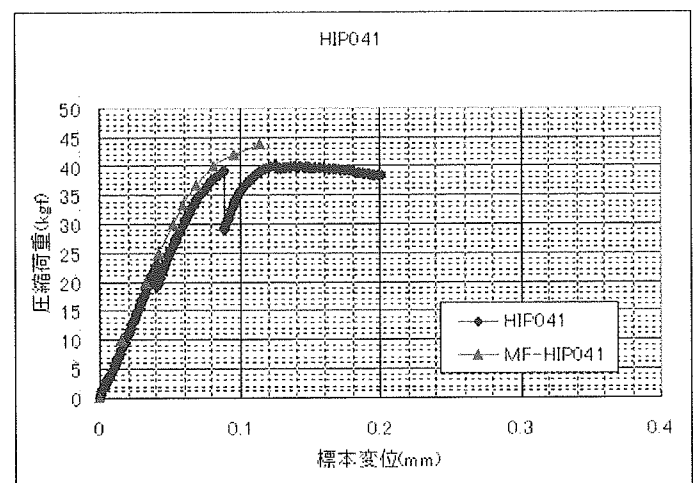
(g) HIP026



(h) HIP034

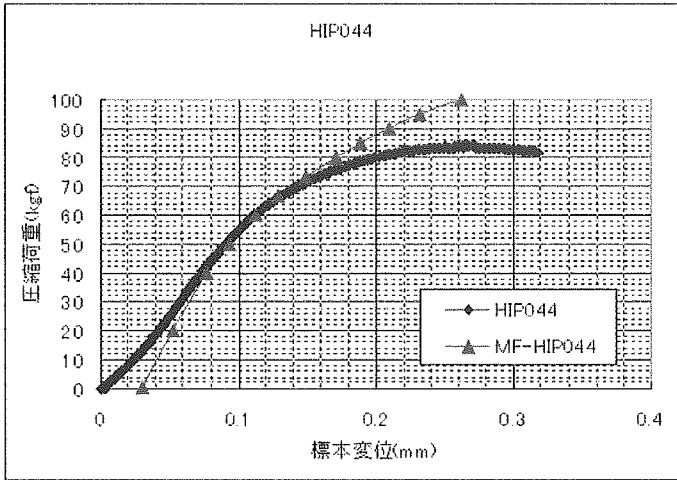


(i) HIP039

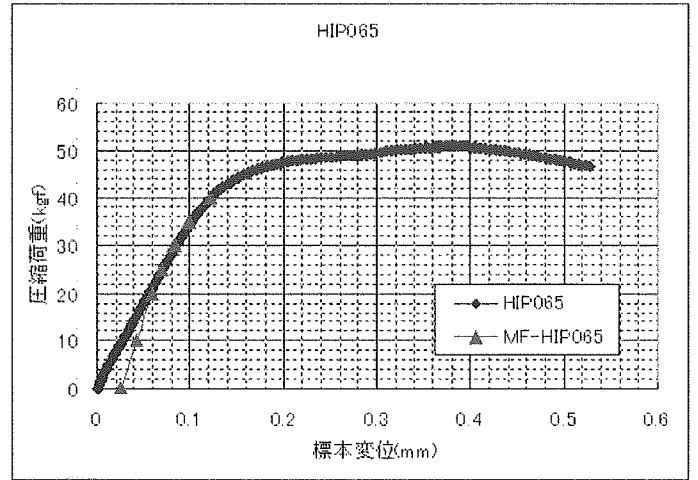


(j) HIP041

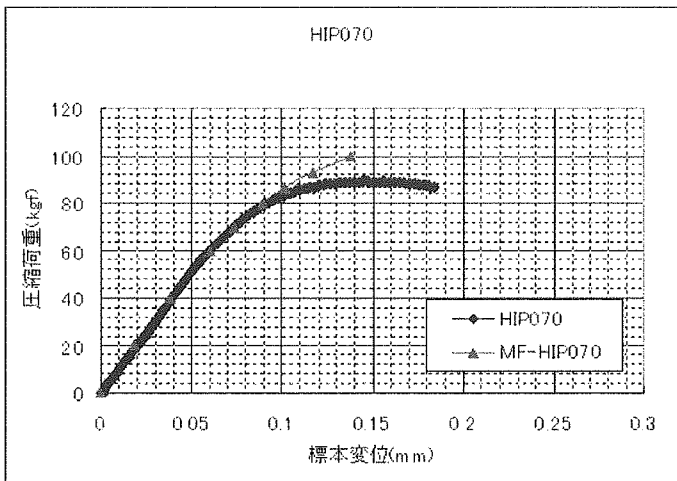
図 3.2.3-8 メッシュサイズが小さい場合の解析値と試験値の荷重-変位曲線



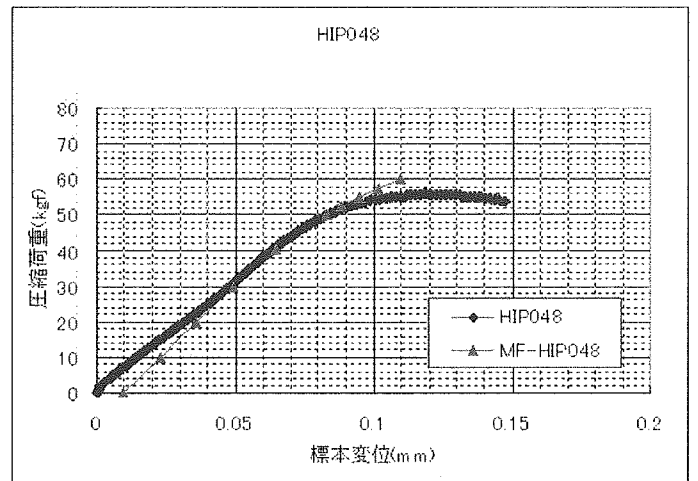
(k) HIP044



(l) HIP065



(m) HIP070



(n) HIP048

図 3.2.3-8 メッシュサイズが小さい場合の解析値と試験値の荷重-変位曲線

3. 2. 4 骨梁構造シミュレーションまとめ

MF を用いた骨梁構造シミュレーションの実施確認項目について、以下にまとめる。

【実施確認項目】

- ① 骨梁構造の特性に関与するパラメータ（骨密度換算パラメータ、圧壊時ひずみなど）についてサーベイを実施し、各パラメータの変更に対する結果の感度を調査した。その結果、各パラメータを適切に変更することによって、実証試験で得られたデータ（荷重—変位曲線）へのフィッティングが可能であることを確認した。
- ② パラメータのサーベイ範囲をより実際的な範囲に絞り、解析結果と試験結果の比較を行った。ほとんどのモデルで、最適なパラメータを与えることによって、比較的良好な試験データとの一致を見ることができた。しかしながら、ここでは2つのモデルについて、剛性を合わせることができなかった。これは CT 画像の解像度、および取り得る解析メッシュサイズの限界等の理由により、骨梁周囲の生理食塩水やアクリルの CT 値と骨梁自身の CT 値が平均化され、必要な剛性が得られていないのではないかと考えられる。
- 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した。

しきい値の傾向：

骨密度換算式パラメータは、ファントムによりほぼ固定されるため、実質的に骨梁の剛性を左右するのはこのしきい値である。これまでの解析で、CT 画像から骨梁を抽出する範囲を可能な限り狭く（周囲の水、アクリルが入らないよう）、また解析メッシュサイズを小さくすることで、解析精度が向上することが分かった。この時、同時に最適なしきい値は小さくなる傾向があることを確認した。

最適しきい値の予測：

最終的に求める骨強度評価システムでは、最適なしきい値は、MD-CT 画像のヒストグラムから予測できる必要がある。ここではその予測の可能性について検討した。これまでに得られた試験値との一致をみた解析結果の最適しきい値と、上述のヒストグラムの相加平均値、中心値との相関を調査した。その結果、標準誤差がやや大きい感が否めないが、平均値および中心値どちらも解析結果の最適しきい値との相関関数 0.8 以上の良好な結果が得られた。しかしながら、現状での観測数はメッシュサイズ大の場合 2 2 標本、メッシュサイズ小の場合 1 2 標本と決して多くはないため、CT 値のヒストグラムから最適なしきい値を予測できる可能性はあるが、さらなる解析例による検討が必要であると言える。

4. 考察

4. 1 骨梁構造実証試験に関する考察

試験手順の効率化により、試験標本数は目標を上回り良好なデータを取得できたものとする。ここで取得された荷重－変位曲線を観察し、弾性領域の初期に比較的柔らかい領域が存在し、またこの柔らかさが降伏荷重の大きさと柔らかさの関係があることが示唆された。また、塑性領域に関しては、マイクロ CT 画像およびこれを元に再構成した 3 次元画像を観察することで、骨梁の亀裂を具体的に確認することができた。

これらの荷重－変位曲線データは骨梁構造の性質を観察、検討に用いるのみでなく、MD-CT 画像データと共に MF でのシミュレーション、解析のためのデータ、指標となるものである。

マイクロ CT 画像に関しては、現状十分な活用に至っているとは言い難いが、上記のとおり 3 次元画像を得ることによって、骨梁の破壊や亀裂を確認することが可能であることを示した。これらのマイクロ CT 画像データは現状、標本数としては多くはないが、データ量としては総計 30 GB を超えるほどになっており、その画像データのハンドリングには相応のマシンパワーが要求されるが、荷重を受けた骨梁の挙動を調べる上で、今後の研究活動で有効に活用していく必要がある。

4. 2 骨梁構造シミュレーションに関する考察

MF の内部のパラメータを変更し、最適なきい値を与えることにより、実証試験結果に比較的良く一致する解析結果を示すことができた。ただし、モデルによっては一致させることが困難なものも存在した。これは CT 値のしきい値をサーベイしても剛性が上がらないことが主な原因であり、これは CT 画像からの関心領域抽出時に周囲の低 CT 値が含まれた事による骨標本の CT 値の低い側への平均化、また CT 画像の解像度と最小メッシュサイズの差からくる解析モデルの誤差、等に起因しているものと考えられる。

関心領域の抽出範囲については、可能な限り骨梁標本の周囲の水、アクリル等を含まない範囲を抽出することによって、不要な平均化を防ぐ事ができると考えられるため、より慎重な抽出範囲の決定が必要である。

メッシュサイズについては、可能な限りサイズを小さくすることで誤差を減少させる事は可能と思われるが、計算機の能力にも限界があるため、現状ではある程度妥当な範囲でサイズを決めざるを得ない。また幾つかのモデルについてはメッシュサイズを小さくしたことで、弾性変形時の剛性は一致するものの、塑性変形に遷移する前に剛性マトリクスが不安定となり早期に破断してしまうものが見られた。これは、現状の MF に反映していない、引張方向の応力解放の問題に起因するものと考えられ、圧縮方向の応力解放について施したものに相当する改良を加えることで、より長く変形を追える可能性がある。

最適なきい値の予測については、MD-CT による CT 値のヒストグラムから統計的に予測が可能である事が示唆された。これについては現段階では観測数が十分でないことから、今後より多くの解析例による検討が必要であろう。

5. 結論

今年度実施した研究項目を以下にまとめる。

【実施項目1】効率化を考慮した実証試験の実施

- 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試験1回当たりの工程を短縮することができた。
- ② 上記効率化により、今年度の加工標本を当初目標の15標本（昨年度6標本）から18標本とすることができ、より多くのデータの蓄積ができた。
- ③ 弾性領域、塑性領域、それぞれの領域において、骨梁構造の以下の性質を観察できた。
弾性領域：主弾性領域に入る前段階に柔らかい領域（初期弾性領域）が存在する事が示唆された。また、主弾性領域でのグラフの傾きの大きさと降伏荷重の大きさの間には正の相関関係があることを確認した。
塑性領域：マイクロCT画像から再構成された3次元画像によって、骨梁の圧壊状態（亀裂）を確認することができた。現状1標本のみの観察であるが、他の標本についても同様の亀裂や破壊が観察できるものと考えている。

【実施項目2】試験データへのフィッティングを考慮した解析

- ① 構造の特性に関与するパラメータについてサーベイを実施し、各パラメータを適切に変更することによって、実証試験で得られたデータ（荷重-変位曲線）へのフィッティングが可能であることを確認した。
- ② パラメータのサーベイ範囲をより実地的な範囲に絞り、解析結果と試験結果の比較を行った。ほとんどのモデルで、最適なパラメータを与えることによって、比較的良好な試験データとの一致を見ることができた。ただし、必要な剛性が得られなかったモデルも存在した。現状考えられる原因は前述したが、更なる検討が必要であろう。
- 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した。
しきい値の傾向：CT画像から骨梁を抽出する範囲を可能な限り狭く（周囲の水、アクリルが入らないよう）、また解析メッシュサイズを小さくすることで、解析精度が向上することが分かった。この時、同時に最適なしきい値は小さくなる傾向があることを確認した。
最適しきい値の予測：標準誤差がやや大きい感が否めないが、平均値および中心値どちらも解析結果の最適しきい値との相関関数0.8以上の良好な結果が得られた。しかしながら、現状での観測数は決して多いとは言えないため、CT値のヒストグラムから最適しきい値を予測できる可能性はあるが、更なる解析例による検討が必要であると言える。

以上で、予定していた研究範囲について一通りの有効性を示す事ができた。MF内部の改良の余地、および今後より多くの試験データ、解析例による検討等が必要ではあるものの、骨強度評価システムの原型構築という目的に対し、良好な結果を得ることができたものと考えている。

| 著者名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|---|--------------------------|----------------------|-----------|------|
| Ito M, Nakayama K, Konaka A, Sakata K, Ikeda K, Maruyama T | Effects of a prostaglandin EP4 asonist, ONO-4819, and risedronate on trabecular microstructure and bone strength in mature ovariectomized rats. | Bone | on- line frist | | 2006 |
| Kanzaki S, Ito M, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K | Resorption of auditory ossicles and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin. | Bone | on- line frist | | 2006 |
| Shiraishi A, Ito M, Hayakawa N, Kubota N, Ogata E | Calcium supplementation does not reproduce the pharmacological efficacy of alfacalcidol for the treatment of osteoporosis in rats. | Calcif Tissue Int | on- line frist | | 2006 |
| Ito M | Assessment of bone quality using micro-computed tomography (micro-CT) and synchrotron micro-CT. | J Bone Miner Metab | 23 (Supple) | 115-121 | 2005 |
| Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H | Multi-detector-row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. | J Bone Miner Res | 20 | 1828-1836 | 2005 |
| Hishiya A, Ito M, Aburatani H, Motoyama N, Ikeda K, Watanabe K | Ataxia telangiectasia mutated (Atm) knockout mice as a model of osteopenia due to impaired bone formation. | Bone | 37 | 497-503 | 2005 |

IV. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録情報
なし

V. 健康危険情報

健康危険に関する情報はありません。

Elsevier Editorial System(tm) for Bone

Manuscript Draft

Manuscript Number: BONE-D-05-00225R1

Title: Effects of a prostaglandin EP4 agonist, ONO-4819, and risedronate on trabecular microstructure and bone strength in mature ovariectomized rats

Article Type: Full Length Article

Section/Category:

Keywords: prostaglandin; bone quality; microcomputed tomography

Corresponding Author: Mrs. Masako Ito, M.D.

Corresponding Author's Institution: Nagasaki University

First Author: Masako Ito, M.D.

Order of Authors: Masako Ito, M.D.; Keiji Nakayama; Akira Konaka; Kiyoto Sakata; Kyoji Ikeda, M.D.; Takayuki Maruyama

Manuscript Region of Origin:

Abstract: The effects of a prostaglandin EP4 agonist, ONO-4819, and risedronate, a representative anti-resorptive drug, on trabecular microarchitecture and biomechanical properties were investigated in mature estrogen-deficient rats; and which affected microstructural components that contributed to the improvement of bone strength were also determined. Thirty-three-week-old OVX rats were treated with various doses of ONO-4819, risedronate or their combination for 11 weeks. Bone mineral density (BMD), trabecular microstructure, and biomechanical strength were determined at the proximal tibia by peripheral quantitative CT, micro CT, and finite element analysis, respectively. Bone histomorphometry was performed at the same site. The results of trabecular structure analysis indicated that whereas risedronate functioned mainly in maintaining trabecular connectivity, ONO-4819 converted the fragile rod-like trabeculae caused by estrogen

deficiency to a plate-like structure. In addition, ONO-4819 is one of the few drugs that are capable of increasing trabecular thickness. When the 2 drugs were combined, the beneficial effects of each drug on the trabecular microarchitecture by each drug were maintained, resulting in their additive effects on bone strength. The results of bone histomorphometry suggest that ONO-4819 caused an increase in the rate of bone formation by stimulating the differentiation/recruitment of osteoblasts as well as their mineralizing function. ONO-4819 did not stimulate bone resorption, but rather exerted an anti-resorptive function within a certain dose range. ONO-4819 and risedronate increased BMD and improved trabecular structure and biomechanical strength in an additive and independent manner. Thus, EP4 agonist ONO-4819 in combination with risedronate may be an effective treatment for osteoporosis.