

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16-17年度 総合研究報告書

主任研究者 伊東昌子

平成18（2006）年 3月

目次

I. 総合研究報告

研究要旨	1
1. <i>in vivo</i> 骨梁構造解析法の確立	4
2. <i>in vivo</i> 骨梁構造評価システムの有用性の検討	9
3. 有限要素法 (FEM) による構造解析ソフトウェアの開発	15
1. 研究目的	15
2. 研究方法	16
3. 研究結果	17
3.1 骨梁構造実証試験	17
3.2 骨梁構造シミュレーション	47
4. 考察	79
5. 結論	80

II. 研究成果刊行に関する一覧

77

III. 研究成果の刊行物・別刷

78

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

平成16-17年度 総合研究報告書

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

研究主任者 伊東昌子

長崎大学医学部・歯学部附属病院放射線部

研究要旨

わが国においても、骨密度測定による骨粗鬆症の診断基準が整備され、主として骨量の減少に基づいて骨粗鬆症の診断、骨折リスクの評価、薬物の治療効果の評価が行われている。しかし、三次元構造を持つ骨組織を二次元に投射して骨量を評価しており、薬物治療による骨量増加率と骨折の発生頻度の抑制効果の間にもかなりの乖離が見られるのが実状である。よって非侵襲的に骨折リスクを正確に予知する評価系の開発が急務であり、従来の骨密度に依存した骨強度の診断に加えて、骨質とりわけ骨梁微細構造に基づいた新しい診断法を確立することが求められている。また、マイクロCTを用いた骨梁構造評価についての研究を長年にわたって行ってきたが、その中でも特に骨力学特性との関係、骨粗鬆症治療効果の評価を重点的に行ってきた。しかしその方法は *in vitro* で行われ、実際の臨床においては骨質評価法あるいは非侵襲性の骨強度評価法はまだ確立されていない。

本研究では、骨密度に依存せず骨質をデータの基盤として、脊椎三次元データに基づく有限要素解析によって骨強度を直接に計測するシステムを構築することが目的である。そのために、骨梁構造を高解像度CTで描出し、その三次元データを用いて骨梁構造パラメータを算出する方法を確立し、その有用性を確認する研究を行う。これに加えて、この三次元データに基づいて有限要素解析を用いて骨力学特性を求めるシステムを構築する。そして骨力学試験の実験データと対比することによって、有限要素解析のプログラムを改良していく。この骨強度評価システムは、骨強度を知るのみでなく、骨圧壊のメカニズムを検討できるように改良して、骨折予防に役立つシステムに構築する。

研究目的

1. MDCT を用いた in vivo 骨梁構造評価

臨床用多列検出器 CT (MDC) T を用いてヒト脊椎海綿骨骨梁構造を評価するシステムを確立し、骨折リスクの評価における有用性を検討する。撮像条件・解析条件は摘出骨を用いて、マイクロ CT データや画像との比較を行うことと、強度試験の結果を参照して決定する。さらにシステムの標準化を行い、縦断的研究をおこなう。

2. 実証試験

大腿骨頭部の骨梁構造を実証試験の主旨に適合した状態で切出す手順、手法を確立し、MD-CT 撮影および静圧縮試験でのデータ取得に最適な試験治具を製作し試験を実施する。

圧縮強度試験の結果と骨梁構造とを対比し、骨力学特性と骨梁構造の関係を検討する。

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。

3. 解析に関する検討

MD-CT による CT 画像に対し、構造の特性に関与するパラメータについてサーベイを行い、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する。パラメータのサーベイ範囲をより実際の範囲に絞り、解析結果と試験結果の比較を行う。

研究結果

1. MDCT を用いた in vivo 骨梁構造評価

MDCT を用いてヒト脊椎海綿骨骨梁構造を評価するシステムを確立し、骨折リスクの評価には骨密度測定（DXA）以上の感度を有することを発表した（昨年度）。被曝線量に関しても、詳細な検討を行った。システムの標準化を行い、縦断的研究を行っている。

2. 実証試験に関する研究成果

① 大腿骨頭部の骨梁構造を実証試験の主旨に適合した状態で切出す手順、手法を確立し、MD-CT 撮影および静圧縮試験でのデータ取得に最適な試験治具を製作し、6 標本について試験を実施した（昨年度）。

② 試験標本の切出しを、当初計画の余裕を持ったサイズ(20mm角)から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。この効率化により、今年度の加工標本を当初目標の 15 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。

3. 解析に関する研究成果： 昨年度の実施項目には（昨年度）と付記する。

① MD-CTによるCT画像に対し、MFによる関心領域（ROI）抽出機能を適用し、様々なしきい値において、安定的に構造解析用メッシュを生成可能であることを確認した。またオリジナル状態のソフトウェアでの解析を実施し、その結果が妥当であることを確認した（昨年度）。

② 構造の特性に関与するパラメータについてサーベイを行い、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。

③ 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。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臨床用CT画像の解像度および解析モデルの最小メッシュサイズの限界等に起因する、骨密度の低い側への解析モデルの平均化であると考えられるが、更なる検討が必要であろう。

④ 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（標本周圍の低CT値の物体（治具等）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。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0.85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。

結論

臨床用CTによる骨梁構造解析システムを構築した。本法で求めた構造パラメータは、骨折リスク評価に有用であることを確認した。骨強度評価システムの基礎データ収集のための、シミュレーションならびに実証実験の手法を確立した。

本研究において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。プログラム内部の改良の余地、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える。

in vivo 骨梁構造解析法の確立

A. 目的

骨粗鬆症の病態の中核をなすのは、骨量の減少と骨微細構造の悪化による脆弱性であり、高齢者では転倒などをきっかけに骨折が発生し、寝たきりの要因となる。わが国では、骨密度測定による骨粗鬆症の診断基準が整備され、主として骨量の減少に基づいて骨粗鬆症の診断、骨折リスクの評価、薬物治療の必要性の判断、治療効果の評価などが行われており、骨粗鬆症の診療に大きく貢献してきた。このように骨折リスクの評価は骨密度測定を中心に行われているが、その感度には限界がある。

一方、近年マイクロ CT 装置が開発され、その装置を用いて高い解像度で生検材料や小動物の摘出骨の三次元データを得て、骨の解剖学的構造および海綿骨梁構造の解明が進んできた。骨梁構造定量化パラメータは、骨力学特性と強く関連しており、その評価は骨折リスク予知に貢献できると考えられる。しかし、マイクロ CT は *in vitro* の検査であり臨床に適用できない。また骨梁構造を *in vivo* に評価する方法としては、従来からの X 線写真による骨梁構造の視覚的（主観的）評価法があり、骨折リスクや骨粗鬆症治療効果の評価には十分ではない。magnetic resonance imaging (MRI) は、骨梁構造を評価するには被曝もなく適切な評価法と期待されているが、現在の一般臨床で用いられる装置では解像度の限界と、躯幹骨における計測の困難さが問題である。そこで、我々は放射線学的な技術を用いて、骨密度以上の感度で骨折リスクを評価できる *in vivo* 骨梁構造評価システムを構築し、その有用性を確認することを研究の目的とした。

B. 対象と方法

1. マルチスライス CT 装置、マイクロ CT 装置

本研究用いた臨床用マルチスライス CT (Multi-detector-row CT=MDCT) 装置は、シーメンス社製 SOMATOM Volume Zoom Plus4 である。*in vitro* 研究用マイクロ CT 装置は SCANCO Medical 社 μ CT40 である。

マイクロ CT (解像度 40 ミクロン) の画像・解析パラメータをゴールドスタンダードとして、MDCT の撮像条件 120KV とし、mAs 値 (200, 250, 300mAs) を変化させて撮像し、得られた両者の画像および解析パラメータを比較し、マイクロ CT と最も近似する MDCT の撮像条件を検討した。

2. 骨梁構造解析プログラム

三次元骨梁構造解析プログラムには、市販のプログラムである RATOC TRI/3D-BON を使用した。MDCT から得られた DICOM データを非圧縮にてワークステーション上で直接読み込み、median filter でノイズ除去し、関心領域を設定、二値化し、ラベリングを行った。

得られるパラメータは、bone surface density (BS/BV), bone volume fraction (BV/TV), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular number (Tb.N), trabecular separation (Tb.Sp), fractal dimension (Fractal D), Euler' s number (Euler' s N), structure model index (SMI), degree of anisotropy (DA) である。Fractal D は構造の複雑性、Euler' s number は構造の連結性を定量化したパラメータであり、SMI は骨梁が凹状であるか凸状であるかを定量化するパラメータ、DA (異方性度) は骨梁の方向性を定量化するパラメータである。

3. 方法

マイクロ CT 用のホルダー (径 39mm) に、摘出したヒト脊椎をゼラチンにて包埋固定し、マイクロ CT (解像度 40 ミクロン) でスキャンした。ホルダーに固定した状態で、水等価ファントム内に固定し、撮像条件を変化させてスキャンした。撮像条件は管電圧 120kV (一定) とし、mAs 値に 250, 300, 350mAs の 3 段階を設定した。0.5mm スライス厚でスキャンするが、500 ミクロンの gapless と (200 ミクロンオーバーラップ) 300 ミクロンスライス厚の 2 種の解像度で再構成を行った。

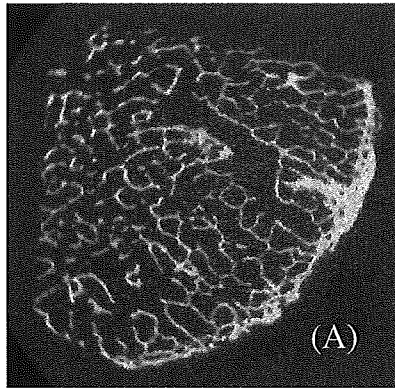
人体ファントムを用いた被曝線量測定は、専門業者 (株式会社エス・アール) に依頼した。

手術時に得られた大腿骨頭標本を用いて、マイクロ CT, MDCT で骨梁構造を算出し、その後骨強度試験を施行して、それぞれの装置で得られたパラメータと最大破断強度との相関を検討した。

C. 結果

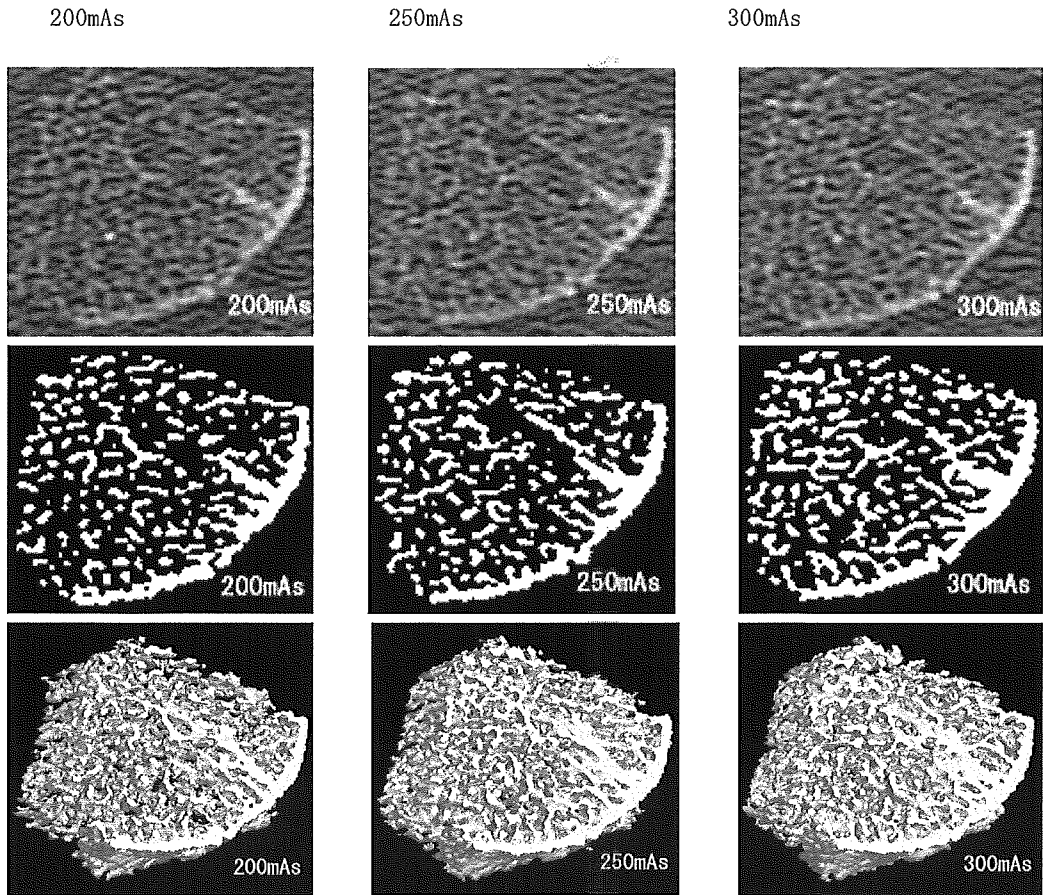
1. 撮像条件の検討

スライス厚 0.5mm、feed/retation=0.8、120kV において、mAs 値 250mAs, 300mAs, 350mAs でスキャンし、そのデータより画像処理を行い骨梁構造パラメータを求めた。マイクロ CT でスキャンして求めた BV/TV と MDCT でスキャンして求めた BV/TV を、5 本の摘出椎体で算出し、相関性を求めた。このとき二値化の閾値を 1040, 1120, 1200, 1280, 1360 の 5 段階に設定して骨梁構造パラメータを求めて、二値化の閾値に関しても同時に検討した。



摘出椎体のマイクロCT画像

MDCT 画像



上段：二次元 MDCT 画像 (mAs 値は変化)

中断：二次元 MDCT 画像の二値化画像

下段：三次元 MDCT 画像

mAs 値、閾値を変化させた時のマイクロCT BV/TV と MDCT BV/TV の相関

閾値	mAs	相関係数	危険率
1120	200	0.656	ns
	250	0.487	ns
	300	0.959	< 0.01
1200	200	0.665	ns
	250	0.899	< 0.05
	300	0.979	< 0.005
1280	200	0.629	ns
	250	0.886	< 0.05
	300	0.959	< 0.05

300 mAs (閾値 1200) で最も相関性は高値であった。

2. 被曝線量

被曝線量に関する報告によると、CTDI_w 37.35mGy であり、この値は実効線量に換算すると 2.1mSv となった。その計算式は下記の通りである。

$$E = E_{DLP} \times DLP$$

E: 実効線量 (in mSv), E_{DLP} : 部位に特化した実効線量 (in mSv mGy⁻¹ cm⁻¹), DLP : dose length product (mGy · cm)を意味する。

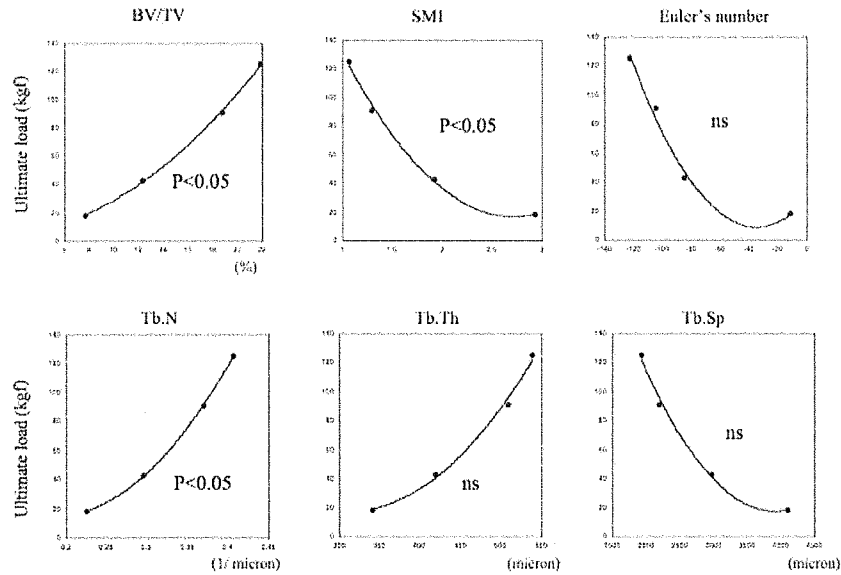
$$DLP = CTDI_{vol} \times L \quad (L : \text{スキヤンの長さ (cm)})$$

$CTDI_{vol} = CTDI_w / bp$ (bp : beam pitch つまり $bp = T/\Delta d$ (T: 検出器の数とスライス幅の積、 Δd : X線管球の1回転あたりのベッドの移動距離)

E_{DLP} は下記(<http://www.drs.dk/guidelines/ct/quality/mainindex.htm>)より引用して 0.015 を採用した。

3. 骨強度を反映するパラメーターが得られるかの検討

MDCT で求めた大腿骨標本の骨梁構造パラメーターと最大破断強度との関係を示す。4例のみの検討であるが、良好な関係を認めた。



D. 結論

臨床用のマルチスライス CT 装置を用いて、高解像度 CT 画像の骨梁構造を定量化する診断システムを構築することを目的に、ヒト摘出椎体を用いたファントム実験に基づき、解析可能な撮像条件を決定した。撮像条件として、120kV, 300mAs ではマイクロCTで算出した BV/TV と相関係数 0.97 であり良好な相関を認めた。なお、そのときの被曝線量は CTDI_w で求めると 37.3 mGy であり、実効線量は 2.1 mSv と算出され、1 年間の自然放射線 2.4 mSv より若干少なく、安全に施行できる検査であることが確認された

in vivo 骨梁構造評価システムの有用性の検討

A. 目的

2000年 NIH コンセンサスステートメントでは、骨強度は骨密度と骨質（骨梁構造、骨代謝回転、微小骨折、石灰化など）の両者で規定されていると提唱された。しかし現状として、骨粗鬆症に伴う骨折リスクの評価は骨密度測定のみで行われ、骨質を *in vivo* で評価する手法は確立されていない。骨質の1つで骨強度に大きく関与すると考えられている骨梁構造は、数年来マイクロCTを用いて *in vitro* において評価されてきたが、それで得られるデータは骨強度と有意に相関することが知られている。マイクロCTと同等の空間分解能を臨床において *in vivo* に得ることは不可能であるが、近年の多列検出器を有する臨床用CT装置 (multi-detector row CT=MDCT) では、かなり高い解像度の画像を提供できるようになった。そこで、我々は、MDCTを用いてヒト脊椎骨梁構造を描出し、そのデータの解析によって骨梁構造パラメータを算出するシステムを構築した。これには被曝線量の算出も行い、臨床検査として問題がないことも確認した。次いでこの方法により求めた骨梁構造パラメータがどのように臨床に役立つかを、骨折リスクの評価において検討した。

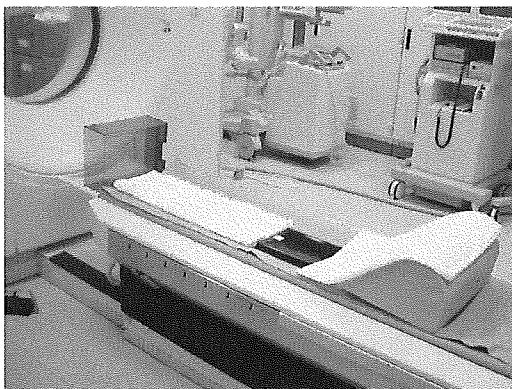
B. 対象と方法

1. データ収集

データの収集には、臨床用の多列検出器を有するCT装置 multi-detector row CT (MDCT) (Siemens SOMATOM Plus4 VolumeZoom) を用いた。最適撮像条件の決定には前出の、ヒト摘出椎体を対象に臨床用CTで得られたデータに基づき、スライス厚 0.5mm、feed/rotation=0.8、120kV、350mAsとした。空間分解能 250 x 250 x 500 ミクロンの骨梁構造CT三次元画像の取得を可能にした。

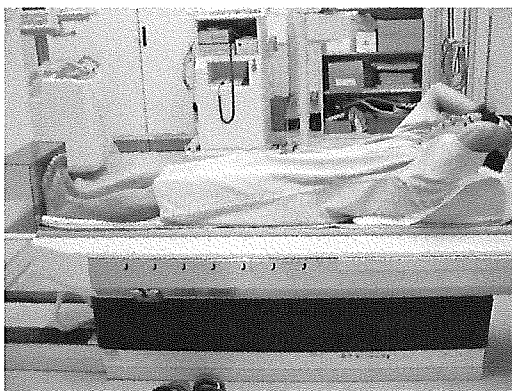
脊椎CT時には、校正用ファントムを用いて、quantitative computed tomography (QCT) による骨密度測定も施行した。

以下に、患者の脊椎・踵骨CTスキャンの実際を示す。



CT撮影装置

テーブルの上に QCT 用校正用ファントムがおかれている。ファントムの段差をなくするため、ファントムの頭側、尾側にタオル等を敷く。



患者ポジショニング

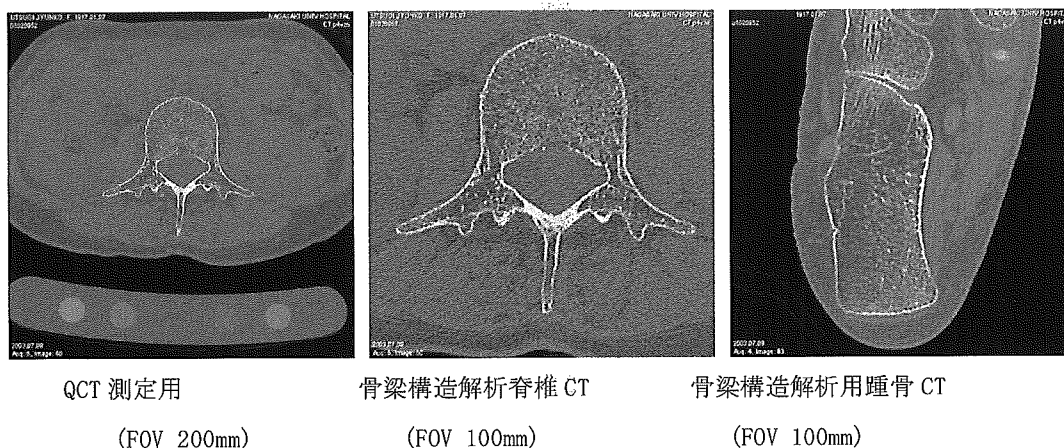
椎体が Scan 面と平行になるように、患者の上体を起こし気味に寝かせる



踵骨CTスキャンポジショニング

踵骨は寝台と垂直になるように固定具をおく。やや内旋にしてまっすぐにする

上記スキャン方法で得られたCT画像を下記に示す。



2. データ解析

CTデータはDICOMデータとしてPCに取り込み、RATOC社製 TRI/3D-BONを用いて、種々の画像処理 (Median filter、ROI 設定、binarization、labeling) を行ったのち、骨梁構造解析を行った。

骨梁構造パラメータには、次のようなものがある。

- bone volume fraction (BV/TV) 組織量に対する骨量比
- trabecular thickness (Tb.Th) 骨梁幅
- trabecular number (Tb.N) 骨梁数
- trabecular separation (Tb.Sp) 骨梁間距離
- fractal dimension 構造の複雑性を定量化するパラメータ
- structure model index (SMI) : 骨梁形態 (棒状・板状) を定量化するパラメータ
- degree of anisotropy (DA) : 骨梁の方向性を定量化するパラメータ
- connectivity density : 骨梁の連結性を定量化するパラメータ

3. 骨折リスク評価の検討の対象と方法

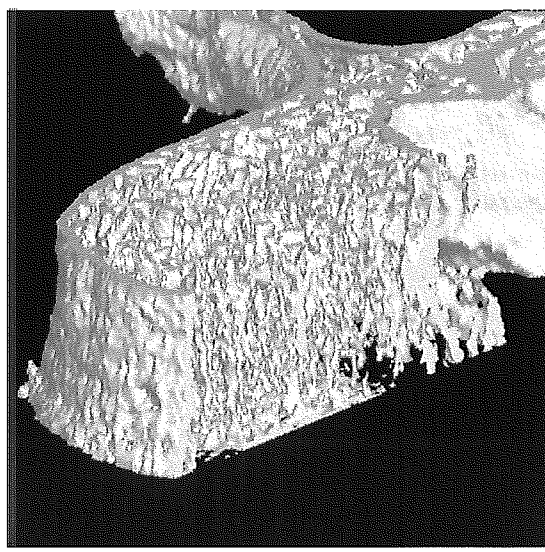
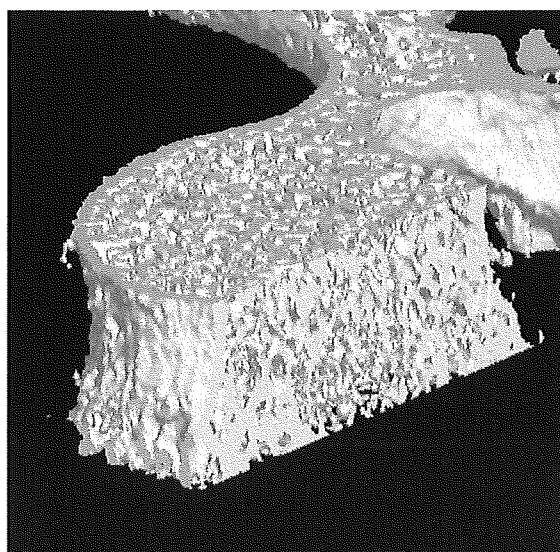
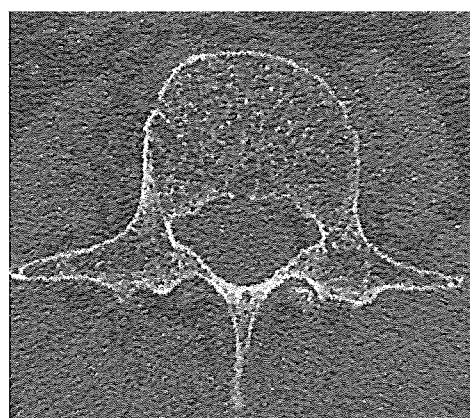
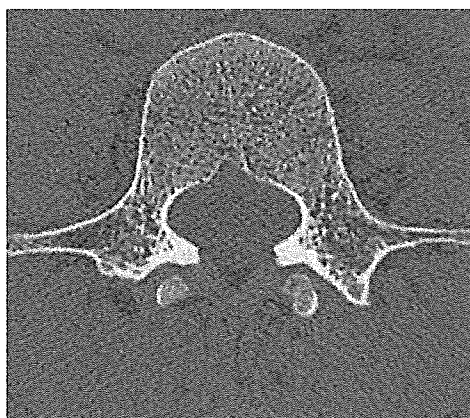
臨床における骨梁構造パラメータの有用性の検討として、骨折リスクの評価能に関して、従来の骨密度測定法 DXA と比較した。対象は、閉経後女性 82 例で骨折既往のない 43 例と骨折既往のある 39 例であり、第3腰椎を MDCT で撮像し、上記方法で骨梁構造パラメータを求めた。

骨折群と非骨折群の間には、年齢・閉経時年齢・身長・体重に有意差を認めなかった。

この研究は、長崎大学医学部倫理委員会で承諾を得て行った。

C. 結果

下記に、骨折のない62歳女性（左）と骨折既往のある62歳女性（右）の腰椎の二次元・三次元骨梁構造CT画像を示す。



下記表は、骨折を有する症例と有さない症例における骨密度、骨梁構造パラメターの値と有意差を示す。骨折群では、骨密度は有意に低い、骨量は有意に少なく、骨梁幅・骨梁数も有意に少なく、骨梁間距離は有意に大きく、板状の構造よりも棒状の構造が有意に増加し、連結性は有意に低いことが示されている。

	without fracture (n=43)	with fracture (n=39)	p value (by t-test)
<i>background data</i>			
<i>anthropometric data</i>			
age (years)	64.4±5.5	66.2±3.8	ns
age at menopause (years)	50.3±2.8	48.9±4.2	ns
body height (cm)	152.3±4.7	150.1±7.2	ns
body weight (kg)	52.8±7.3	50.1±7.8	ns
areal BMD by DXA (g/cm ²)	0.925±0.161	0.836±0.193	0.05
<i>MDCT data</i>			
<i>microstructure parameters</i>			
app BV/TV (%)	36.1±7.0	26.1±8.5	<0.0001
app Tb.N (1/mm ³)	0.97±0.09	0.78±0.20	<0.0001
app Tb.Th (micrometer)	368.3±46.1	335.8±46.2	0.005
app Tb.Sp (micrometer)	667±129	1064±439	<0.0001
structure model index	1.87±0.48	2.79±0.38	<0.0001
Euler's number	-1637±375	-457±494	<0.0001
fractal dimension	2.52±0.06	2.41±0.18	0.0005
degree of anisotropy	1.44±0.15	1.58±0.35	0.05
<i>volumetric BMD (mg/cm³)</i>	<i>103.9±21.5</i>	<i>72.6±18.5</i>	<i><0.0001</i>

Data are shown as mean ± SD.

BMD: bone mineral density, DXA: dual X-ray absorptiometry

MDCT: multi-detector row CT

app BV/TV: apparent bone volume fraction, app Tb.N: apparent trabecular number, app Tb.Th: apparent trabecular thickness,

app Tb.Sp: apparent trabecular separation

次表は、骨折リスクの評価能を1標準偏差の変化量におけるオッズ比として算出した結果を示している。骨密度測定法 DXA のオッズ比は 4.8 (95%IC: 1.5-14.8) であるのに対して、SMI 16.0 (5.3-48.4), Euler 数 13.1 (4.5-38.1), Tb.N 6.6 (2.5-17.4), Tb.Sp 7.4 (2.8-19.8), Tb.Th 5.5 (1.2-10.2) であり、DXA より高値を示すパラメターも多く認められ、骨折リスクの評価には DXA 以上の感度であることが示された。

measurements	AUC (ROC)	p	odds ratio (95 %CI)	p	
MDCT	<i>microstructural parameters</i>				
SMI	0.928±0.027	0.0001	16.0 (5.3-48.4)	0.0001	
app BV/TV (%)	0.811±0.048	0.0001	13.6 (4.3-42.4)	0.0001	
Euler's number	0.857±0.043	0.0001	13.1 (4.5-38.1)	0.0001	
app Tb.Sp (micrometer)	0.818±0.048	0.0001	7.4 (2.8-19.8)	0.0001	
fractal dimension	0.735±0.059	0.0001	7.4 (2.6-20.7)	0.0005	
app Tb.N(1/mm ³)	0.810±0.049	0.0001	6.6 (2.5-17.4)	0.0005	
app Tb.Th (micrometer)	0.674±0.059	0.01	5.5 (1.6-18.5)	0.01	
DA	0.627±0.063	0.05	3.5 (1.2-10.2)	0.05	
<i>volumetric BMD (mg/cm³)</i>	0.870±0.040	0.0001	12.7 (4.4-36.4)	0.0001	
DXA	<i>areal BMD (g/cm²)</i>	0.647±0.062	0.05	4.8 (1.5-14.8)	0.05

Data are shown as mean \pm SD.

MDCT: multi-detector row CT

app BV/TV: apparent bone volume fraction, SMI: structure model index, app Tb.Sp: apparent trabecular separation

app Tb.N: apparent trabecular number, app Tb.Th: apparent trabecular thickness, DA: degree of anisotropy.

BMD: bone mineral density, DXA:dual X-ray absorptiometry. AUC: area under the curve.

ROC: receiver operating curve analysis. Odds ratios are presented with 95% confidence interval (CI) and p value.

異方性度(DA)を除くほとんどの骨梁構造パラメータは、骨密度(DXA)以上に高い感度で骨折患者を検出できることが示され、骨密度よりも骨梁構造解析は骨折リスク評価に役立つと考えられた。その中でも、SMIとEuler数が高いオッズ比を示した。

D. 結論

臨床用CT装置を用いてヒト脊椎骨梁構造を250x250x500ミクロンで描出可能であった。本法による脊椎骨梁構造解析は、脊椎DXA以上のオッズ比を示した。その中でも、SMIとEuler数が高いオッズ比を示した。被曝線量(実効線量で2.1mSv)は閉経後女性においての年1-2回の検査では問題ないと考える。

骨折リスクの評価における本解析システムの有用性も確認できた。介入試験での長期観察において、治療効果判定における有用性の評価が、今後行うべき検討項目である。

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が具現化するとともに、本邦が世界に先駆けて優位に製品化を進めることができる。

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。

2年間の研究の範囲として、以下の項目を実施する。

【実施項目1】骨梁構造実証試験

手術標本を用いた静圧縮試験 (実証試験) を実施し、荷重を受けた骨梁の特性、挙動を把握する。

- ① MF でのシミュレーションとの対比を考慮した、標本の切出し部位、手法および MD-CT 撮影、静圧縮試験に適した試験治具について検討し、試験を実施する。
- ② より多くの標本によるデータを蓄積するために、試験の効率化について検討する。
- 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 MD-CT による骨梁構造 CT 画像に対し、MF による関心領域 (ROI) 抽出機能を適用し、安定的に構造解析用メッシュを生成可能であることを確認する。
- ② 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。
- ③ フィッティングの可能性が確認されたら、より実地的なパラメータサーベイへ移行。
- ④ 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。

本研究にて用いている MF は全体骨用のオリジナル版とは異なり、骨梁構造のような細かい構造であっても解析モデルを生成可能なメッシュジェネレータを搭載したものであり、また骨梁構造の降伏後の挙動を追えるよう、プログラム内部のパラメータを変更した解析が可能なものとなっている。

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ものとする。

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、

- ・ 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、シミュレーションに用いる数学モデル (計算格子) およびシミュレーション条件に可能な限り近い状態での試験 (静圧縮試験) が必要である。これらを念頭に置き、以下で標本の切出し、試験治具、試験手順の検討および試験結果について示す。

3. 1. 1 標本切出し検討

手術標本 (ヒト大腿骨頭部) を静圧縮試験に適した形で切出す必要があるため、以下の検討を行った。

- ・ 切出し部位、方向
- ・ 切出し手順、方法

(1) 切出し部位、方向の検討

切出す部位については、骨粗鬆症の代表的骨折部位である大腿骨頭部および頸部が考えられるが、大腿骨頸部については、用いる手術標本のほとんどが頸部での骨折による摘出標本であり、頸部付近では骨梁が健全な状態で維持されていない場合が多い。したがって、

ここでは大腿骨頭部の CT 画像を元に、できる限り健全と考えられる標本を切出す方針とした。

切出し方向については、まずは下図 3. 1. 1-1 に示すように骨頭から頸部を貫く軸での圧縮も試行する事が妥当と考え、予備試験としてその方向での切出し、圧縮を実施した。

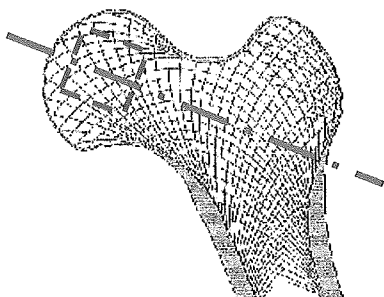


図 3.1.1-1 予備試験での骨頭標本
切出し方向

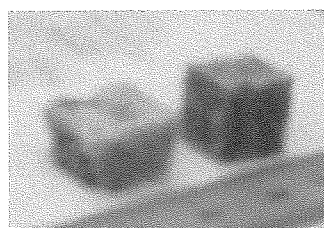


図 3.1.1-2 予備試験での圧縮後標本
(左側)

この方向では、図に示す骨梁の走行が圧縮軸に対して斜めに走ることとなり、結果として圧縮した標本は斜めに振れた状態となった（図 3. 1. 1-2）。この骨梁の走行方向は、直接的な証明はされていないものの、大腿骨内部の主応力線の方向に一致している可能性があることが指摘されている。これらの事を考慮し、標本の切出し方向は、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方向（図 3. 1. 1-3）とすることとした。

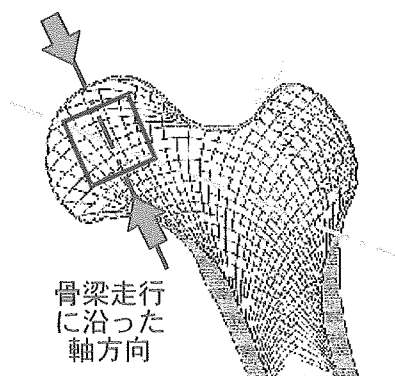


図 3.1.1-3 骨頭標本切出し方向

(2) 切出し手順、方法の検討

標本の切出しにあたっての主な懸念事項は、

- ・ 骨梁走行軸に垂直な面（圧縮面）の確保
- ・ 切出す際の刃物と標本との摩擦による、切出し面の熱損傷（変性）、欠損の有無

であるが、これらは以下の手順をとることによって解決され、今回の目的に沿った標本の

切出し方法としてはほぼ確立できたと考える。

【具体的切出し部位、方向の決定】

骨頭全体の手術標本の MD-CT 画像をもとに、骨梁構造の損傷等の無い可能な限り健全と考えられる部位を決定し、その部位を確実に狙えるよう皮質骨表面に切出し線を描き実施した (図 3. 1. 1-4)。

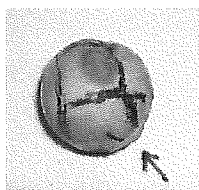


図 3.1.1-4 皮質骨への切出し線描画

【標本固定、研削方法】

冷凍チャックと呼ばれる、マイナス数十度に冷却した金属板に標本を氷着する装置を用いて固定 (図 3. 1. 1-5)、且つ立方体状氷塊で標本周囲を固定し (図 3. 1. 1-6)、氷塊とともに研削。またその際、0 度近傍に冷却した生理食塩水を、研削面の洗浄を兼ねて流しかけながら研削し、標本表面の温度上昇を極力防止した。

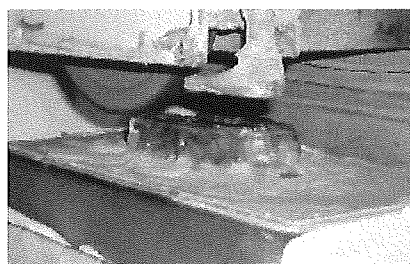


図 3.1.1-5 “冷凍チャック”での固定

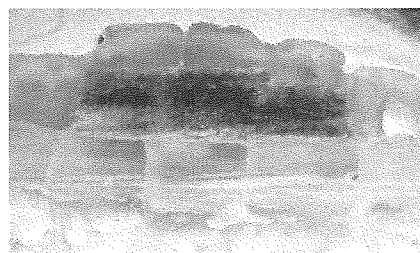


図 3.1.1-6 氷塊で囲んでの研削

これらの切出し手順を用いることにより、熱損傷を最小限に抑えたと考えられる、欠損のほぼ無い、CT 撮影および圧縮試験実施に十分な立方体形状の標本を得ることが可能となった (図 3. 1. 1-7)。ここでは標本研削の安全をみて、20 mm 角の立方体を目標に作業を実施している。しかしこの後、作業の熟練度が増し、後述の圧縮試験治具に入れるためのサイズである 10 mm 角の立方体へ、骨頭状態の標本から直接加工することが可能となり、試験の効率化が図られている。



図 3.1.1-7 切出し後標本 (20 mm 角)