

200619032A

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 大西 五三男

平成19（2007）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法による臨床測定に関する研究 ----- 1 3

中村 耕三

2. エコートラッキング計測システムに関する研究 ----- 2 1

土肥 健純

3. エコートラッキング法による粘弾性測定に関する研究 ----- 3 2

佐久間 一郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 3 8

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

主任研究者 大西 五三男 東京大学整形外科 講師

研究要旨

エコートラッキング（ET）システムを骨粗鬆症患者に臨床応用し、ET 法による評価の有用性を検証した。また、骨粗鬆症測定に特化したプローブ開発と固定治具開発、さらに骨粗鬆症の骨の粘性を評価するための生体計測用機械荷重システムの開発を行った。

脛骨部 ET 測定の結果、脛骨の剛性が実測可能であり、年齢における分布また骨密度測定との比較から骨粗鬆症患者における骨の骨強度を評価する方法として有用であると実証された。機器開発においては再現性・操作性・安全性の改善がなされ、さらに機器として測定対象部位の拡大、粘性測定が可能なものとなった。

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	ルし歪成分のみを抽出するため複数点の変位を計測する手法においても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。粘弾性測定では骨折モデル実験にてET法により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ており、骨質を粘性の側面から評価の可能を示した。これらから 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可能性が示された。
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 工学系研究科	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。

これまでの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動物骨の変位測定においても歪ゲージと遜色の無い精度で測定が可能であった。また、骨の併進成分をキャンセ

臨床測定においては、ET 法を臨床に適用して脛骨の 3 点曲げによる変形角度計測を達成した。さらにこの測定法にて骨強度の変化を検出可能であるか検討するために骨折患者の経時的計測を行った。骨折後の骨癒合過程において骨折部の骨強度は経時的に高くなる。測定の結果、変形角度が骨折の治癒に伴い有意に減少することを検出可能であり骨強度の変化を検出可能であった。また測定の再現性は %CV にて 4.6 であった。以上の結果から、臨床においても ET 法により骨の変位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。

しかし、この ET 測定を骨粗鬆症に応用する場合、患者測定では健常者群との有意な差異、さらには一骨粗鬆症患者における薬剤効果による剛性、もしくは強度変化の検出が要求される。そのため、骨折の治癒に伴う骨強度より高精度な測定が必要となる可能性がある。また、測定対象が高齢者になるため長時間の姿勢保持が困難であること、作業中に動くことも十分に考えられ測定作業時間の短縮と更なる安全性の確保が必要となる。

今年度は以上の課題を踏まえ骨粗鬆症患者の臨床測定を可能とする診断装置の開発に向け以下の研究を行った。

- ① 現状の ET システムを骨粗鬆症患者に臨床応用し、ET 法による評価の有用性を検証。
- ② 骨粗鬆症測定に特化したプローブと固定治具の新規開発。
- ③ 骨粗鬆症の骨の粘性評価を可能とする生体計測用機械荷重システムの開発。

B. 研究方法

ET 法による骨粗鬆症患者測定の有用性の検証

ET 測定の有用性評価のために骨粗鬆症患者・健常と考えられるボランティアの測定を行った。全集団の測定値の分布から ET 測定により骨粗鬆症の診断が可能であるか検討を行った。また、一部の患者において骨密度測定を行い ET 測定と比較検討を行った。

骨粗鬆症患者の臨床測定法は骨折患者の測定法同様に荷重方向に変形が生じるように 3 点曲げ測定を行い、変形を超音波ビーム方向に規定した。また、支点部周囲を治具にて保持することで荷重に伴う回旋や超音波ビーム方向以外の併進を抑え、さらに荷重方向への併進成分は多点計測を行うことでキャンセルする手法を用いた。患者は仰臥位となり測定肢の脛骨の前内側面を金属平板と平行に置き、脛骨軸ライン、脛骨の中心点となる位置を決定した。下肢は陰

圧をかけることで下腿に密着し固定を可能とする治具を用い近位は膝関節を後方から覆い腓骨頭レベルまで、遠位は足部と足関節を後方から覆い外果レベルまでを固定した。測定プローブは中心点からの脛骨軸上の距離を基準とし、近遠位に 2 つのプローブ設置し、荷重は中心点からフォースゲージを用い脛骨に 2.5 N の荷重を加えた。荷重から抜重は定速で 10 秒間かけて行い、その際荷重方向は脛骨前内側面に垂直にそして設置されているプローブに平行になるよう荷重した。この測定には治具・下肢の設置を含め約 15 分を要した。評価は 3 点曲げにより各プローブにより複数点計測を行い変形角度として検出した。4cm 上の 5 点により検出される撓みを直線で回帰して角度を計測し、その角度の和を ET 変形角と定義する。さらに、脛骨の長さを normalize するために支点となる腓骨頭-外果の長さを計測し、荷重量に脛骨の長さをかけ ET 角で除したものを ET・Stiffness と定義し評価を行った。対象は骨粗鬆症の診断を受け整形外科の外来にて薬剤投与と治療が行われている患者と、未治療で DXA 撮影による骨密度検査の結果にて骨粗鬆症の診断を受けた患者、また健常と考えられるボランティアの計 20 名（男 8 名女 12 名、平均は 54.9 歳）に対し測定を行った。ET 測定は 20 名全員に行い全例左脛骨にて測定した。測定は各 3 回行い、3 回の平均と標準偏差を算出した。計測時には腓骨頭-外果間の長さ・脛骨測定中心点における前内側面の骨幅を測定し、また脛骨骨折歴の有無、また骨系統疾患の有無を確認した。DXA による骨密度測定は 20 名のうち 14 名において Hologic 社の QDR4500 により ET 測定と同時期に実施した。第二～四腰椎と左大腿骨頸部の BMD を計測し、それぞれ Young Adult Mean により評価を行った。

ET 測定による ET・Stiffness の年齢分布、ET・Stiffness と第二～四腰椎、ET・Stiffness と左大腿骨頸部の YAM 値との相関をグラフにて評価した。

プローブと固定治具の新規開発

前年度までの臨床測定の結果からプローブと下肢固定治具が臨床測定の再現性・測定精度に大きく寄与していることが明らかにされた。このため今年度は骨粗鬆症測定に特化したプローブ開発と固定治具について新規開発を行った。新規プローブとしては、個体差のある脛骨で測定可能であり、また脛骨以外の骨の表面形状にも対応可能なプローブとして、現状の直線配置のプローブに対し各振動子を面において配置した平面配置プローブを検討した。しかし、その際1つのET測定点には振動子が必ず一つは必要であるため各振動子は小型化される必要があった。そこで、骨計測用のシングルプローブ作成した。仕様は厚さ3mmで縦横3mm四方のプローブで、初期試作としてこれを縦横3個ずつ計9個の振動子を15×12.2mmのケース内に収めた面配置プローブを作成した。各振動子のケーブルはケースの側面から出しエコーゼリーによりショートしないようケーブルの防水処理と補強を行った。この新たに開発した骨計測用面配置シングルプローブの音響特性に加え、水中にプローブを設置しプローブから20mmの距離でハイドロフォンを移動させプローブ特性を調べた。この新規面配置プローブは一個につき同時9点のET測定が可能となるが、このプローブを用いた測定のデータ収集機器・解析ソフトを新たに開発した。この装置では4つのプローブにて最大36点同時ET計測が可能である。さらに測定データは個々の振動子について処理可能であるため振動子を必要に応じ自在に配置し、測定間隔・位置データを入力することにより面変化を検出可能である。これにより狭小・変形症例のみならず脛骨以外でも測定が可能になる。基礎実験では、この試作した面配置プローブで面変化を検出可能であるか金属平板を用い実験を行った。2つのプローブA、Bを連結治具で固定しこれをクランプで保持し、プローブAの振動子に対し固定された金属平板を向けプローブBの振動子に対しては傾斜角度を変化可能な別の金属平板を向け

た。金属平板の傾斜角度を変えることによりもう一方の金属平板との面変化を生じさせプローブA、BにおけるET測定から面変化の検出を試みた。また傾斜している金属平板の中央部分には1ミクロンの精度を有する接触式変位センサーを設置し金属平板の角度変化を算出した。

下肢固定治具開発では荷重による下肢の併進が抑制されかつ、支点が明確である必要があった。脛骨は腓骨と近位では腓骨頭部、遠位では外果部と接しており脛骨前内側面から荷重を受けた際この部分が支点となると考えられ、この部分で下腿を支持することが望ましいと考えた。そこで、下腿を外旋位で保持し重力方向と荷重方向を一致させ下腿を底面から支持する方式を採用した。被検者はリクライニングチェアに座り、測定下腿部を近遠位の支持台の上に載せる。支持台はシリコンゴムスポンジを支持部材料として用いたU字状の治具で、近位部は4cm、遠位部は2cm程度の幅でそれぞれ腓骨頭、外果を保持する。さらに脛骨前内側面中央に小型の傾斜計を設置し平行となる位置に下腿を設置する。この際、長軸方向でも平行に設置できるように近遠位の支持台は水圧ポンプ式の高さ調整機能を備えたものとした。これらにより支点的明確化と設置再現性を図った。この方式では下腿はゴムスポンジ状に載せているだけだとえ長時間の測定でも疼痛は生じなかった。また、補足的な機能として下腿の支持がどのように行われているか検討可能なように、近遠位の支持台にロードセルを配置し下腿設置時の荷重分布、また荷重付加時の荷重分布を計測可能なものとした。この固定治具の固定機能を検討するために荷重付加に伴う下腿の回旋を計測し評価を行った。健常者の下腿近位にバンドにてデジタルアングルメーター(測定精度0.1度)を固定し脛骨前内側面にこのメーター部分が向くように設置した。臨床と同じように下腿を固定治具に設置し25Nの荷重を加え下腿回旋角度を計測した。続いてアングルメーターは設置せず、実際の脛骨剛性測定を実施した。5回計測をそれぞれ下腿の設

置から始め、設置位置の再現性計測を行った。

粘性生体計測用機械荷重システムの開発

生体計測用の機械荷重システムを開発するにあたり最も重要なことは高精度に周期的な荷重(sin波)を加えられること、そして安全に荷重が加えられることである。本測定で用いる荷重量は25Nと微小な荷重であり骨粗鬆症の骨に対しても非侵襲の荷重量といえるが機械で加える以上幾重かの安全機構が必要となる。

機構としては変位量制御方式の偏心円錐カム機構を用いたものを考案した。偏心円錐カムの斜面のスライド部分を用いることで通常の3点曲げにおける直線性の荷重が行え、偏心円錐カムを回転することによりモーター駆動によるSin波を加えることが可能となる。また変位量は偏心円錐カムをスライドさせることで任意の変位量を加えることを可能とした。カムの仕様はスライド距離を50mm、この傾斜による押し込み量を0-5mmとした。つまり50mmのところをカムを回転させると最大5mmのSin波による変位が加えられることになる。また、臨床測定では軟部組織の影響で荷重が骨に伝わらず荷重を安定して加えるためにプレロードを要することがある。このため、この機構ではプレロード調整機構も備えた。これは手動ノブの調整により荷重機構全体をスライドさせ上下に調整するもので5mmまでの移動を可能とした。加圧部シャフト部にはロードセルを設置しモーター駆動部とPC制御部に反映させた。

安全機構としては3段階の制御機構を備えたものと考案した。一つはモーター駆動部における電子制御でロードセルから一定以上の荷重量を感知したら自動停止するもので、二つ目はPC部分で設定以上の荷重量が記録されたらモーター駆動を自動停止させるソフト制御である。そして、これらに加えメカ制御のものとしてプランジャー機構によるメカニカルフューズを備え一定以上の荷重が加わるとロックがはずれずべて

抜重されるものを安全機構として考案した。

この偏心カム方式による荷重機構の検証実験として荷重機構の圧縮子部にプッシュプルゲージを当てこれに荷重を加えSin波の出力評価を行った。また、作成した3つの安全機構が作動するか規定値以上の荷重を加えた際の作動確認を行った。また、メカニカルフューズに関しては荷重量を規定する調整つまみが所望する荷重値を規定できるか確認するために調整つまみのリニアリティーを評価した。

(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公開されない。

C. 研究結果

ET法による骨粗鬆症患者測定の有用性の検証

ET測定は男8名、女12名の計20名全例にて達成され、測定に伴う痛み等の不快の訴えはなく手順通りの測定が実施された。ET変形角は0.05度から0.301度が検出され、これに脛骨長をnormalizeしたET stiffnessは24.1から142.5であった。これに対しDXAによるBMDのYAMは腰椎で49から110%で大腿骨頸部では26から103%であった

年齢とET・Stiffnessの関係では年齢の増加に伴いET Stiffnessは減少する傾向が見られ、相関係数 -0.757 ($y = -1.1266x + 126.79$, $P < 0.0001$)と有意に強い負の相関がみられた。この傾向は女性のみでのデータでも同様の減少が見られ、相関係数 -0.777 ($y = -1.1981x$

+ 128.65, $P = 0.0018$) と男女のデータと比較してより強い負の相関がみられた。一方、ET 計測と腰椎の BMD との関係は有意に中等度の相関 ($R = 0.626$, $P = 0.0149$) がみられていた。また、ET, DXA 共にどちらの測定値も男性では高い傾向があった。大腿骨頸部の BMD との間でも有意に中等度の相関 ($R = 0.589$, $P = 0.025$) がみられ、同様に ET, DXA の測定値ともに男性では高い傾向があった。

プローブと固定治具の新規開発

新たな骨計測用小型プローブの音響特性を評価した結果、中心周波数 7.47MHz、比帯域 74.7%、素子感度 -30.7dB、静電容量 700pF と骨表面波形を取得するために十分な特性、感度があることが実証された。またハイドロフォンを用いビーム幅を測定した結果、-10 dB 幅においてリニアプローブ (長軸方向) 1.9mm に対し小型プローブ 1.9mm と同等のビーム特性を有していた。また、金属平板の傾斜角度測定実験では三回の施行において接触式センサーは 1084、1083、1081 ミクロンを示し、この際金属平板上に設置された傾斜計の傾きはプローブ A, B の長軸と一致していた。これに対しプローブは 1 番と 3 番の振動子は各施行とも 250、245、250 ミクロンと同値で、8 番は 178、180、177 ミクロンであった。接触式変位センサーから算出した傾斜角度の平均と標準偏差は 0.73 ± 0 でプローブから算出した角度は 0.67 ± 0.04 であった。

新規下肢保持具では近位部と遠位部を既存のものと比較し局所的に保持することに成功し、2.5N 荷重による回旋角度は脛骨骨幹部上に設置したアングルメーターにて 0.1 度以下の回旋で、十分な保持力を有していることが実証された。また、これらの臨床健常骨測定において測定中・測定後の痛みや不快感を残すことはなく、安全性にも問題はなかった。この治具を用いた測定時間は下腿へのマーキング平均 3 分、治具・プローブ設置平均 4 分、ET 測定 (3 回) 平均 3 分で平均計 10 分であっ

た。健常脛骨における測定の結果、5 回計測において標準偏差 0.007 度であった。

粘性生体計測用機械荷重システムの開発

カム形状や作動にも問題がなく安定した荷重機構を開発することが出来た。出力は理論値の Sin 波とほぼ同等の理想的な周期波が加えられており粘弾性を十分定量評価できることが確かめられた。また、メカニカルフューズ安全機構の検証では必要十分と考えられる 2~4.3Kg の範囲においてリニアリティーが確かめられた。このことから調整つまみにより荷重値は正確に設定ができ、安全機構も機能することが確かめられた。

D. 考察

現状の ET 法による評価の有用性を検証した結果、年齢と ET・Stiffness の関係で年齢の増加に伴い ET Stiffness は減少する傾向が見られ、相関係数 -0.757 と有意に強い負の相関がみられた。これは ET 計測が年齢に伴う骨の剛性の変化を検出できたと考えられる。さらに、年齢を横軸とした ET・Stiffness の測定値の分布を見てみると、年齢と平均的な骨密度の分布にくらべ ET・Stiffness の分布の傾きが大きい。これは ET 計測が骨密度より鋭敏に骨強度変化を検出できる可能性を示していたといえる。今回の測定では DXA は一般的な腰椎、大腿骨頸部で行い ET 測定は測定法が確立された脛骨で行ったため、単純に数値だけ比較することは出来ないが ET 計測と腰椎の BMD・大腿骨頸部の BMD いずれの関係においても有意に中等度の相関がみられていた。これらのデータから ET 測定が臨床において脛骨の剛性を取得可能であったことは明らかである。骨密度による評価では骨の形状や荷重方向といった実際の骨折を予測するために必要な情報が考慮されていなかった。ET 法は、荷重負荷に対する動的な体内の骨の歪を非侵襲に計測するという画期的な方法であり、これは骨の力学特性を非侵襲に実測出来たということでありその意義は大きい。

また、新たに開発した平面プローブでは面変化が検出可能であり精度としてもリニアプローブと遜色のないET測定が可能であった。このシングルプローブは自在に平面状に設置することにより、現行で困難であった骨端部や曲面の計測も可能となり、これにより今後測定を予定している橈骨測定において大きく貢献すると考える。固定治具開発では支点を明確にするために支持部位の局所化を行ったが、これによっても荷重に対し安定した固定性を有していた。また、固定方法も下腿を載せるだけのものであり痛みもなく安全面でも問題がない治具となった。測定精度に関しては標準偏差0.007度と陰圧方式の既存測定の0.015度に対して2倍程度の測定再現性が実現されより高精度なものとなった。また、操作性も向上し今後の骨粗鬆症測定を実施していくうえで効率化が図れると考える。

荷重機器開発では徒手的に行ってきたET計測の荷重を精度の高いSin波が加えられるようになり生体における粘弾性測定の可能性を示した。安全機構としては3つの制御機構を有しており、安全性も十分確保されたものとなった。また、この機械式荷重装置はSin波荷重のみならず漸増荷重も可能であり剛性測定の荷重再現性、荷重操作の効率化にも貢献すると考える。

E. 結論

超音波エコートラッキング法を用い骨粗鬆症患者の脛骨部測定を実施した。測定の結果、脛骨の剛性が実測可能であった。また、年齢における分布また骨密度測定との比較から骨粗鬆症患者における骨の骨強度を評価する方法として有用な測定法であると実証された。

同時に開発を行った固定治具開発では骨粗鬆症計測に特化した、再現性・操作性・安全性が優れた治具を開発した。機械的荷重システムの開発では骨の粘性を定量評価するため高精度に周期的な荷重が可能な偏心カム方式の機構を開発した。これらは、骨粗鬆症患者における薬剤効果による剛性、もしくは強度変化の

検出といった高精度測定に貢献すると考える。

また、プローブ開発では骨端部や曲面の計測も可能な平面配置プローブの開発が達成され、これにより今後の橈骨遠位端・大腿骨測定と測定対象拡大へ向けた計画の基盤が形成された。

F. 健康危険情報

特記すべきことになし

G. 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. *Med Eng Phys* 2006;28(6):588-95.

Kazuhiro Imai, Isao Ohnishi, Masahiko Bessho, Kozo Nakamura.: Nonlinear Finite Element Model Predicts Vertebral Bone Strength and Fracture Site. *Spine* 31 (16) : 1789-94, 2006

2. 学会発表

超音波エコートラッキング法を用いた骨粗鬆症に対する骨強度定量評価

松山 順太郎・大西 五三男・大橋 暁
別所 雅彦・松本卓也・中村 耕三
第8回 日本骨粗鬆症学会 2006 新宿

A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking.

Matsuyama, J; Ohnishi, I; Sakai, R; Miyasaka, K; Harada, A; Bessho, M; Ohashi, S; Matsumoto, T; Nakamura, K. The 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Poster session 2007. San Diego

超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合判定法

松山 順太郎・大西 五三男・大橋 暁
別所 雅彦・松本卓也・中村 耕三

第79回日本整形外科学会学術集会 シンポジウム 2006 横浜

A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking.

Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K

第32回日本骨折治療学会 シンポジウム 2006 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国 : 米国

発明者 : 原田烈光 : 酒井亮一 : 中村耕三 : 大西五三男

出願人 : アロカ(株) : 国立大学法人東京大学

出願番号 : 11/390,788

出願日 : 2006年3月28日

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

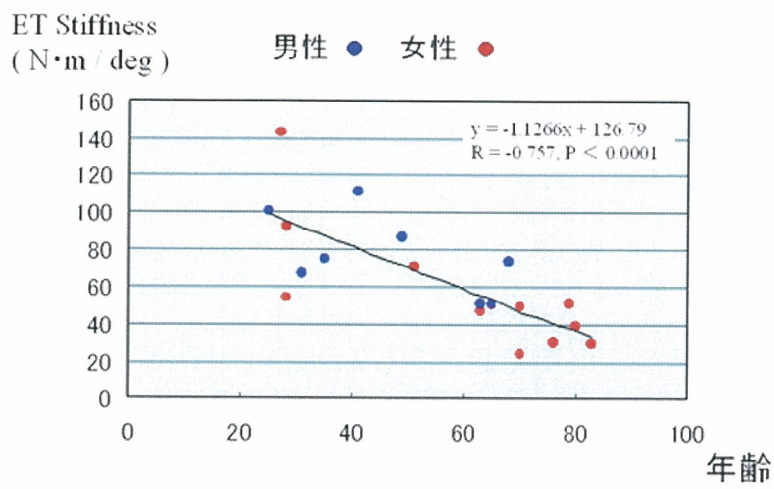
出願国 : EP (英、仏、独、伊、スイス)

発明者 : 原田烈光 : 酒井亮一 : 中村耕三 : 大西五三男

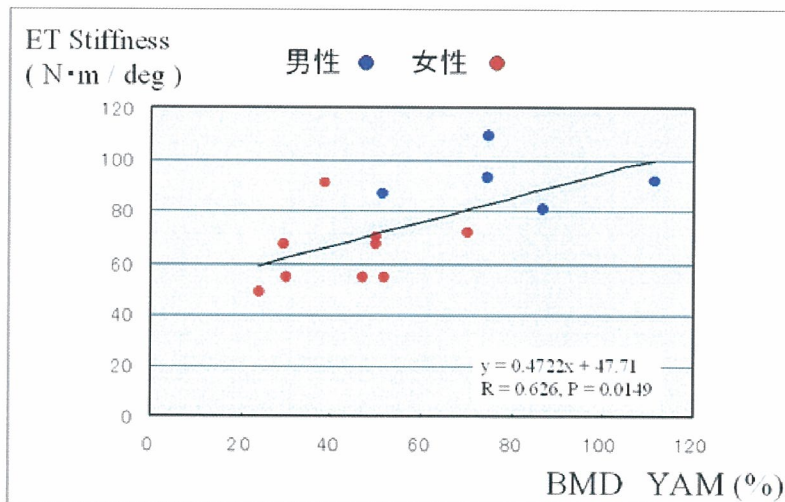
出願人 : アロカ(株) : 国立大学法人東京大学

出願番号 : '06006394.8

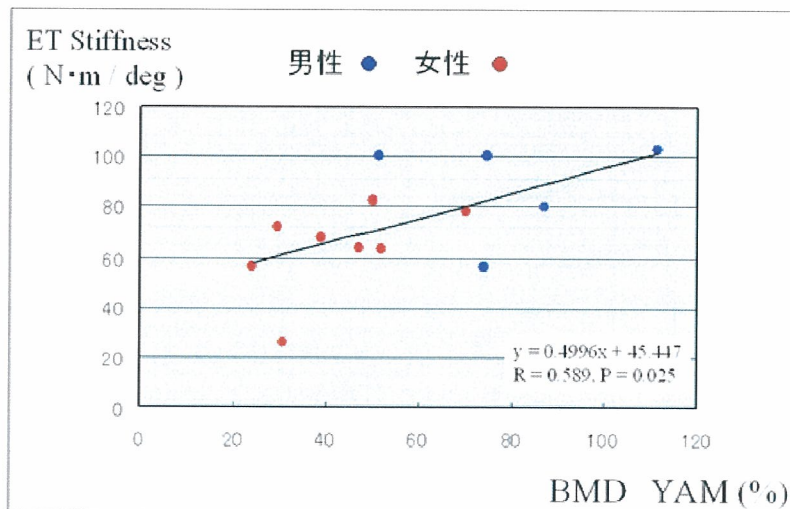
出願日 : 2006年3月28日



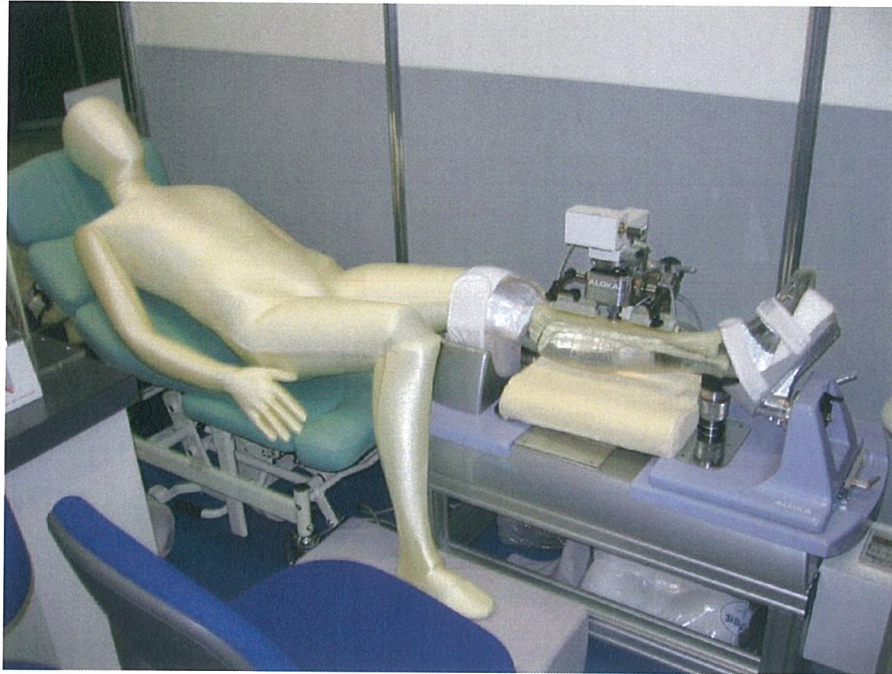
健常者骨粗鬆症患者測定における年齢と ET Stiffness の関係



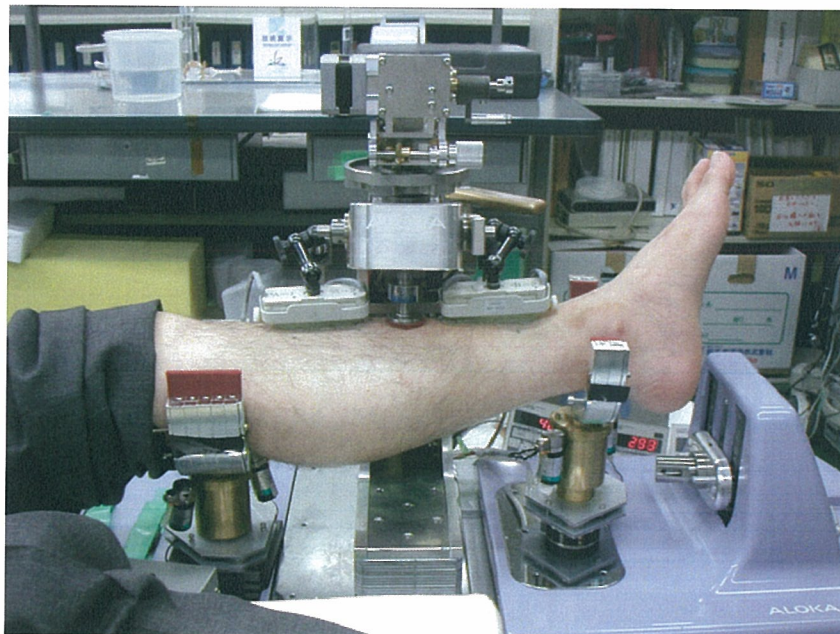
健常者・骨粗鬆症患者測定における BMD(腰椎)と ET Stiffness の関係



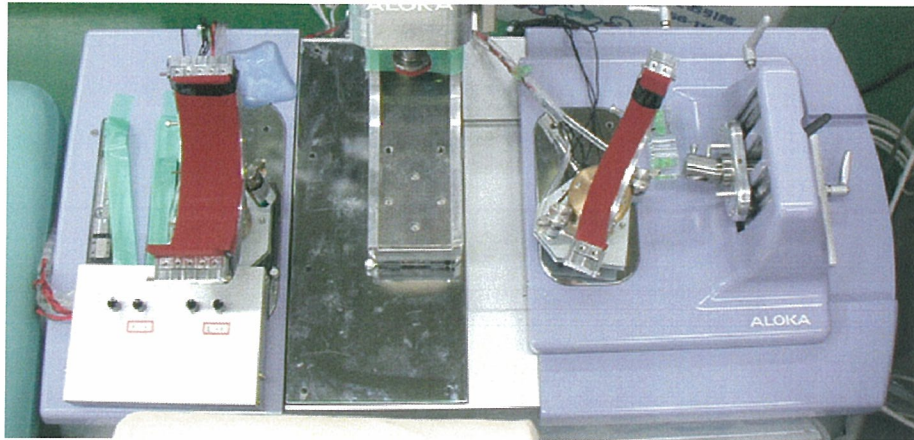
健常者・骨粗鬆症患者測定における BMD(大腿骨頸部)と ET Stiffness の関係



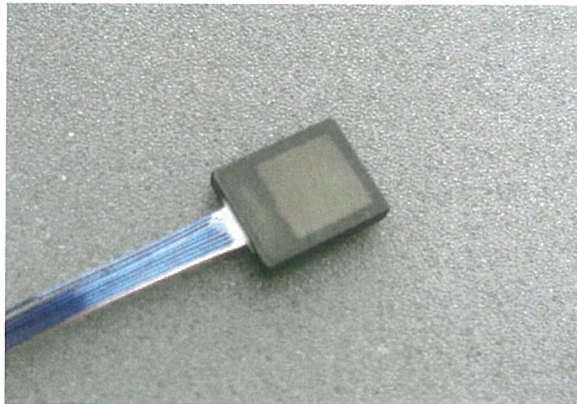
骨粗鬆症測定用に新規開発した計測・固定治具



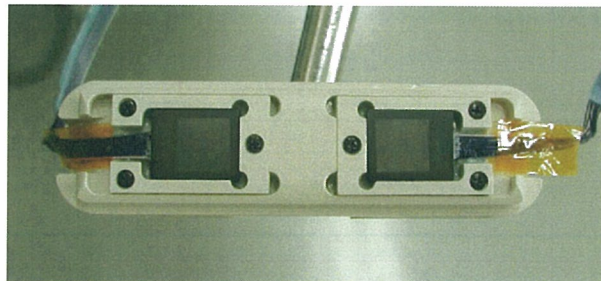
骨粗鬆症用脛骨固定治具 (側面図)



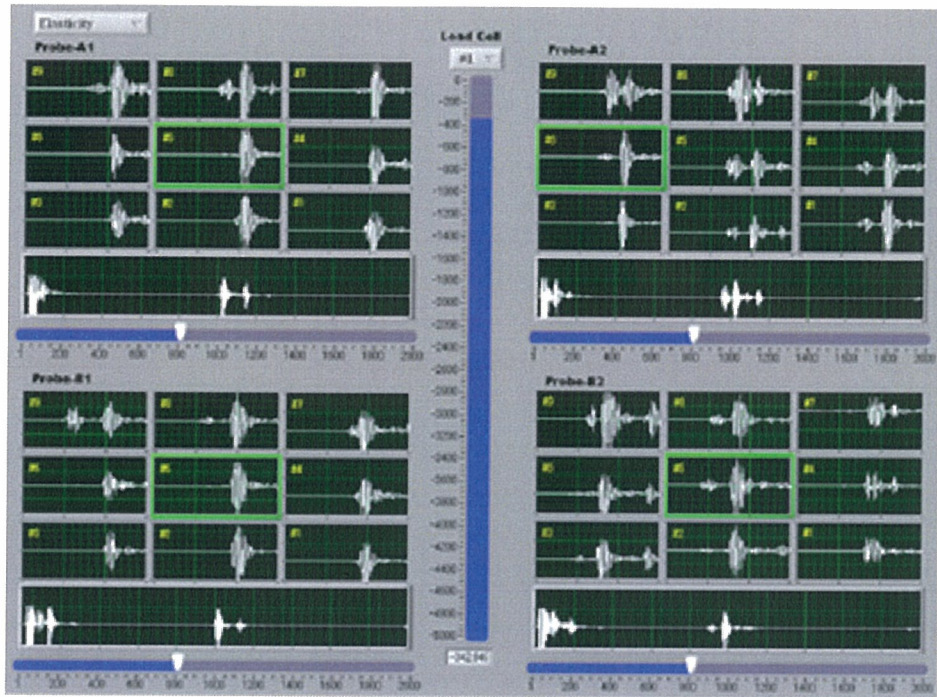
骨粗鬆症用脛骨固定治具（上面図）



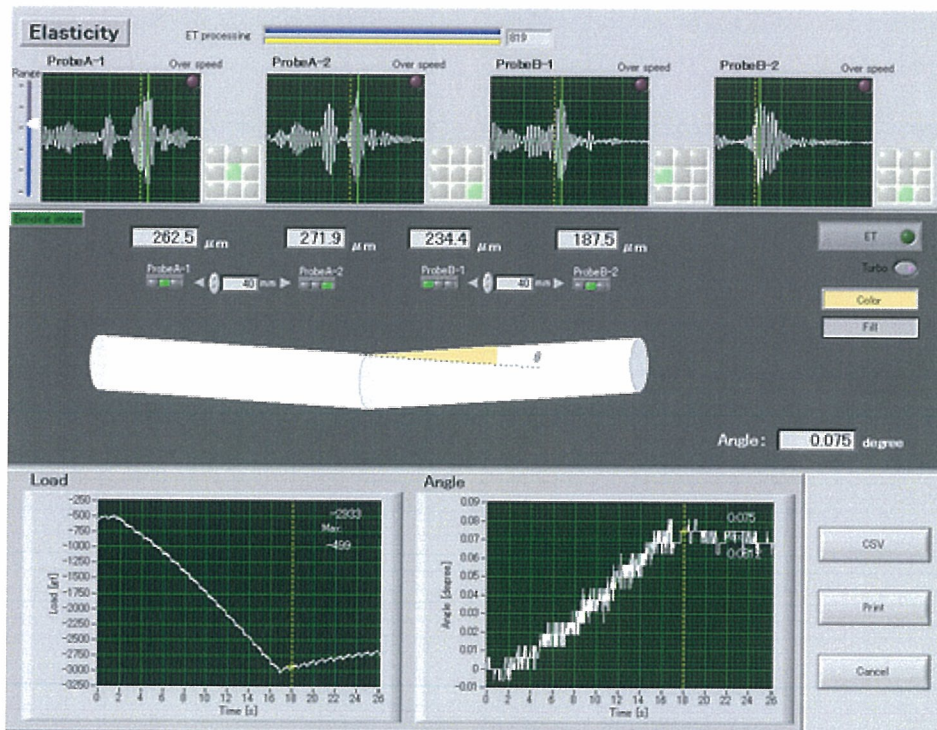
シングルプローブを平面上に9個配置した平面プローブ



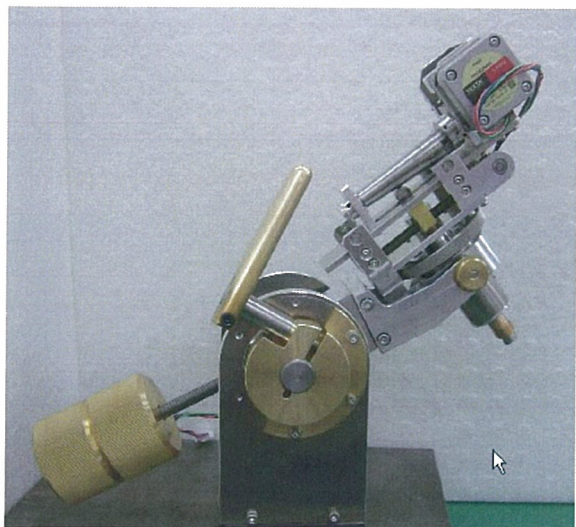
平面プローブを直列配置した脛骨計測用プローブ



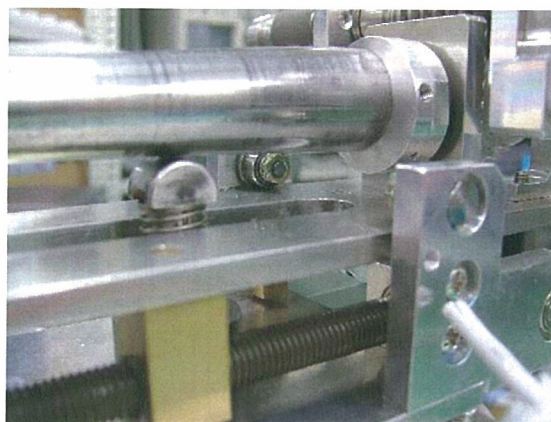
平面プローブに対応した解析ソフト（プローブ波形画面）



平面プローブに対応した解析ソフト（変形角度解析画面）



粘性生体計測用機械荷重システム



偏心円錐カム

II. 分担研究報告

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 教授

研究要旨

ET 測定システムを骨粗鬆症患者に臨床応用し、ET 法による評価の有用性を検証した。骨の剛性測定の結果、年齢における分布また骨密度測定との比較から骨粗鬆症患者における骨の骨強度を評価する方法として有用な測定法であることが明らかにされた。

A. 研究目的

本研究の目的は、脆弱性骨折リスクを有する骨において、骨の歪を非侵襲に検出することにより、骨強度に密接に関連した骨の剛性を評価する方法を開発することである。骨粗鬆症における骨折リスクの評価は骨密度測定により行われている。しかし、骨密度による評価は骨の形態・構造や荷重方向に関する情報がないため、骨折リスクの予測方法として十分ではない。すなわち、骨密度では骨折危険部位の特定が困難であり、荷重の作用部位や方向の違いによる強度の相異について評価不能といえる。しかし、骨の強度・剛性を非侵襲に実測する手法は今までになく、薬剤療法など治療法の進歩に比べその評価法は十分とはいえない。

我々は超音波エコートラッキング（ET）法を用い、微小荷重負荷によって生ずる骨の歪を高精度に検出することにより、骨強度（剛性）評価を試みた。前年度までの基礎実験により、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。また、ET 法を臨床に応用して脛骨の3点曲げによる変形角度計測を達成した。健常ボランティア25名の脛骨を対象とした測定では、25Nの微小な荷重に対し0.075から0.18度の変形角が取得可能であった。さらにこの測定法にて骨強度の変化を検出可能であるか検討するために骨折患者7名の経時的計測を

行った。測定の結果、変形角度が骨折の治癒に伴い有意に減少し、骨強度の変化を検出可能であった。また測定の実現性は%CVにて4.6であった。以上の結果から、臨床においてもET法により骨の変位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。

本年度はこのETシステムを骨粗鬆症患者測定に臨床応用し、ET法による評価の有用性を検証した。

B. 研究方法

ET 測定の有用性評価のために骨粗鬆症患者・健常と考えられるボランティアの測定を行った。全集団の測定値の分布からET測定により骨粗鬆症の診断が可能であるか検討を行った。また、一部の患者において骨密度測定を行いET測定と比較検討を行った。

骨粗鬆症患者の臨床測定法は骨折患者の測定法同様に荷重方向に変形が生じるように3点曲げ測定を行い、変形を超音波ビーム方向に規定した。また、支点部周囲を治具にて保持することで荷重に伴う回旋や超音波ビーム方向以外の併進を抑え、さらに荷重方向への併進成分は多点計測を行うことでキャンセルする手法を用いた。以下

の手順で臨床測定を行った。

測定法

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をリニアプローブにてB画像短軸像を取得し、骨幅の中心を決定する。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 midpoint を脛骨軸上に下ろすために治具を腓骨頭・外果にあて、これにより脛骨の中心点となる位置を決定する。この中心点からの脛骨軸上の距離にて、プローブ設置位置を決定する。
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外旋させる。脛骨前内側面に小型の水準器を置き水平であることを確かめる。
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プローブを中心点から 3cm の位置に近遠位それぞれ固定する。この際、プローブは脛骨軸に平行となり且つ脛骨前内側面（中心点）の表面に垂直に設置する。
7. 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 25N の荷重を加える。荷重から抜重は定速で 10 秒間かけて行う。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。
8. 荷重開始直前より抜重後までの ET 計測を行いデータ取得する。

9. データの確認を行い体動の有無、プローブ設置の不具合による ET 計測への影響が無いか確認する。

10. データ確認後すみやかにプローブ・固定治具を除去し測定終了する。

以上まで、約 15 分で計測を行う。

評価法

3 点曲げにより各プローブにて T 複数点計測を行い変形角度として検出する。4cm 上の 5 点により検出される撓みを直線で回帰して角度を計測し、その角度の和を ET 変形角 と定義した。この複数点計測により軟部組織での荷重方向への沈み込みは併進成分としてキャンセル可能となる。さらに、脛骨の長さを normalize するために支点となる腓骨頭-外果の長さを計測し、荷重量に脛骨の長さをかけ ET 角で除したものを ET・Stiffness と定義し評価を行った。

対象

骨粗鬆症の診断を受け整形外科の外来にて薬剤投与治療が行われている患者と、未治療であるが DXA 撮影による骨密度検査の結果にて骨粗鬆症の診断を受けた患者、また健常と考えられるボランティアの計 20 名（男 8 名 女 12 名）に対し測定を行った。平均年齢は 54.9 歳であった。

ET 測定は 20 名全員に行い、全例左脛骨にて測定した。ET 測定による評価は ET 変形角と ET・Stiffness にて行った。患者測定は整形外科の受診時に行い、ET 測定には 15 分程度を要した。測定は各 3 回行い、3 回の平均と標準偏差を算出した。計測時には腓骨頭-外果間の長さ・脛骨測定中心点における前内側面の骨幅を測定し、また脛骨骨折歴の有無、また骨系統疾患の有無を確認した。

DXA による骨密度測定は 20 名のうち 14 名において Hologic 社の QDR4500 により ET 測定と同時期に実施した。第二～四腰椎と左大

腿骨頸部の BMD を計測し、それぞれ Young Adult Mean により評価を行った。

ET 測定による ET・Stiffness の年齢分布、ET・Stiffness と第二～四腰椎、ET・Stiffness と左大腿骨頸部の YAM 値との相関をグラフにて評価した。

(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公開されない。

C. 研究結果

ET 測定は男 8 名、女 12 名の計 20 名全例にて達成され、測定に伴う痛み等の不快の訴えはなく手順通りの測定が実施された。ET 変形角は 0.05 度から 0.301 度が検出され、これに脛骨長を normalize した ET stiffness は 24.1 から 142.5 であった。これに対し DXA による BMD の YAM は腰椎で 49 から 110% で大腿骨頸部では 26 から 103% であった。

年齢と ET・Stiffness の関係では年齢の増加に伴い ET Stiffness は減少する傾向が見られ、相関係数 -0.757 ($y = -1.1266x + 126.79$, $P < 0.0001$) と有意に強い負の相関がみられた。この傾向は女性のみデータでも同様の減少が見られ、相関係数 -0.777 ($y = -1.1981x + 128.65$, $P = 0.0018$) と男女のデータと比較してより強い負の相関がみられた。一方、ET 計測と腰椎の BMD との関係は有意に中等度の相関 ($R = 0.626$, $P = 0.0149$) がみられていた。また、ET, DXA 共にどちらの測定値も男性では高い傾向があった。大腿骨頸部の BMD との間でも

有意に中等度の相関 ($R = 0.589$, $P = 0.025$) がみられ、同様に ET, DXA の測定値ともに男性では高い傾向があった。

D. 考察

ET 法による骨粗鬆症評価の有用性を検証するため、ET 測定と同時に腰椎と大腿骨頸部の DXA 測定を行ったところ、いずれも中等度の相関が認められていた。最も今回の測定では DXA は一般的な腰椎、大腿骨頸部で行い ET 測定は測定法が確立された脛骨で行ったため、単純に数値だけ比較することは出来ない。しかし、これまでの報告で骨密度測定による骨量と骨折発生率は必ずしも相関しないことや、骨量減少は部位により一様ではなく、骨折部位の局所的要因が関与することが明らかにされている。また、骨の脆弱性は、骨の構造や形態、骨質など、骨密度以外の要素も関与している (Klotzbuecher C M, J Bone Miner Res. 2000) とされており、骨密度測定が骨粗鬆症における骨強度判定として十分でないことがわかる。カーターらによると骨密度と骨の力学強度は 2 乗の関係にあるとしており、これは骨密度が 2 次元情報であるからと想定される。それに対し、ET 測定は骨構造体そのものに直接荷重を加え、それにより検出される mechanical property を実測しているため情報としてより正確であるといえる。例えば、年齢を横軸とした ET・Stiffness の測定値の分布を見てみると、年齢と平均的な骨密度の分布にくらべ ET・Stiffness の分布の傾きが大きい。これは ET 計測が骨密度より鋭敏に骨強度変化を検出できる可能性を示していたといえる。

骨粗鬆症患者に対する測定は現在も継続中であり更なる測定データの解析が必要である。また、薬剤投与の効果についても現在測定中の患者を経時測定することにより評価を行う。しかし、これまでのデータから ET 測定が臨床において脛骨の剛性を取得可能であったことは明らかである。このことは ET 測定が骨密度のように骨量から骨強度を予測する方

法ではなく骨の力学特性を非侵襲に実測出来たということでありその意義は大きい。

E. 結論

本研究によるET法を用いた骨の剛性測定の結果、年齢における分布また骨密度測定との比較からも骨粗鬆症患者における骨の骨強度を評価する方法として有用な測定法であると考えられた。現在、骨粗鬆症における骨強度測定はそのほとんどが骨密度測定により代用されている。しかし、骨密度測定が強度と必ずしも相関しないことはすでに明らかにされている。これに対しET法は骨の荷重に対する変形そのものを検出し測定する手法であるため力学特性を正確に検出可能な方法として優れていると考えられる。

今後は新たに開発したプローブを用い橈骨遠位端の測定・大腿骨など適応も広げ骨折との関連性も明らかにしていく必要がある。

F. 健康危険情報

G. 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. *Med Eng Phys* 2006;28 (6) :588-95.

2. 学会発表

超音波エコー-tracking法を用いた骨粗鬆症に対する骨強度定量評価

松山 順太郎・大西 五三男・大橋 暁
別所 雅彦・松本卓也・中村 耕三
第8回 日本骨粗鬆症学会 2006 新宿

A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking.

Matsuyama, J; Ohnishi, I; Sakai, R; Miyasaka, K; Harada, A; Bessho, M; Ohashi, S; Matsumoto, T; Nakamura, K. The 53rd Annual Meeting of

the Orthopaedic Research Society, Poster session 2007. San Diego

超音波エコー-trackingを用いた骨癒合判定法

松山 順太郎・大西 五三男・大橋 暁
別所 雅彦・松本卓也・中村 耕三
第79回日本整形外科学会学術集会 シンポジウム 2006 横浜

A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking.

Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K
第32回日本骨折治療学会 シンポジウム 2006 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国 : 米国

発明者 : 原田烈光 : 酒井亮一 : 中村耕三 : 大西五三男

出願人 : アロカ(株) : 国立大学法人東京大学

出願番号 : 11/390,788

出願日 : 2006年3月28日

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国 : EP (英, 仏, 独, 伊, スイス)

発明者 : 原田烈光 : 酒井亮一 : 中村耕三 : 大西五三男

出願人 : アロカ(株) : 国立大学法人東京大学

出願番号 : '06006394.8

出願日 : 2006年3月28日