

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17年度～平成18年度

総合研究報告書

主任研究者 大西 五三男

平成19（2007）年 4月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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

(資料) ----- 13

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

III. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 総合研究報告

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 専任講師

研究要旨

骨粗鬆症患者における骨折の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行った。超音波エコー-tracking (ET) 法を用い、日常生活動作にて生ずる微小な骨の変形・歪を非侵襲に高精度に検出することにより、骨強度を判定し骨折リスクを評価することを試みた。

基礎実験の結果から、骨表面計測用の ET 計測装置が骨の微小変形を十分な精度で検出可能であることが示され、骨の剛性と粘性評価が可能であった。臨床測定では健常骨・骨粗鬆症の剛性測定の結果、年齢における剛性値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。

今後、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リスクとの関連性も明らかにしていく。

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	活動動作にて生ずる微小な骨の変形・歪を非侵襲に高精度に検出することにより、骨強度を判定し骨折リスクを評価することを試みた。これまで骨粗鬆症患者の骨折リスクは骨密度測定で行われた。しかし骨密度は骨強度のおよそ60%を予測できるのみで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。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、骨粗鬆症に対する薬剤療法など治療法の進歩に比べそのリスク診断と予防効果についての方法はいまだ遅れている。重度の骨粗鬆の放置もしくは日常生活を制限する過剰な保護は適切な診断のもとに減らすことが可能である。最終的には診断装置の開発により、実際の日常生活での荷重負荷に対する骨折リスクを定量
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

本研究の目的は、骨粗鬆症患者における骨折の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行うことである。開発には心・血管壁運動の定量評価法として確立されている超音波エコー-tracking (ET) 法を用いた。この ET 法を骨に応用し、日常生

的に評価し個々の患者に最適な予防法（食事療法・薬剤療法・運動療法・装具療法等）を選択可能な、また同一患者を経時的に測定することにより予防治療の効果判定を行うことが可能なシステムを目指す。

## B. 研究方法

### ET法の基礎的研究

#### 骨計測用 ET 測定装置の開発

本研究はET法を用いた骨表面計測用の測定装置を開発することから始めた。超音波測定において、Bモード画像における測定対象物の距離の測定精度は超音波の波長に依存する。例えば7.5MHzのプロープを用い測定した場合は波長の距離分可能な限界である約210 $\mu$ mが精度となる。これに対し、ET法は、組織からのRF(Radio Frequency)エコー信号の位相を検出して、超音波の波長以下の精度で組織の微小変位を計測する技術である。ET法はRF信号の初期設定した位相をトラッキングすることにより組織の微小変位計測を可能にしている。我々は、このET法を骨の微小変位を計測可能とするためにRFエコー信号を骨に特化する形で処理を可能とし、より高精度な測定が可能となるET計測システムを開発した。

このシステムの精度検証実験を金属平板にて行った。平面度、平行度を2ミクロン以内に研磨したステンレス平板(SUS420J2, 270 $\times$ 60 $\times$ t5mm)を3点曲げ治具に設置し中央部を力学試験機にて荷重し平板の底面に垂直に設置した7.5MHzのプロープにてET計測を行った。ET計測は荷重中心部と中心から10mm、20mmの距離の位置で計3箇所にて行った。また、ET計測と同時に1 $\mu$ mの精度を持つ接触式変位センサーをET計測と同位置の前方と後方の2箇所に設置した。測定精度はET計測と2つの接触式変位センサーの平均による計測値を比較しその差の標準偏差にて評価を行った。

金属平板の実験に続き骨表面におけるET測定の変位精度評価を行うために豚脛骨の両固

定端による3点曲げ試験を行った。長さ260mmの成豚脛骨を用いた。周囲軟部組織を剥離したのち脛骨後面が下方になるよう力学試験機上に載せ、214mmのスパンにてレジンにて両端固定とした。7.5MHzの超音波プロープを脛骨後面に対し垂直に20mmの距離にて固定し、脛骨後面の荷重中心部の一点にてET計測が行えるように設定を行った。また、脛骨後面の荷重中心部から近遠位の骨軸に沿った50mmの部位に各々3軸の歪ゲージを貼付した。これにより荷重による骨の変位と歪変化を2つの計測機器にて同時に計測を可能とした。荷重はレジン圧縮子にて準静荷重を0.1mm/secの速さにて行った。ET計測による荷重中心部の変位量と2つの歪ゲージによる最大主歪量を比較した。統計学解析は、平板計測ではET計測値と接触式変位センサーの測定値、動物骨計測ではET計測値と歪ゲージの最大主歪との関係を統計ソフト(StatView: SAS institute cary, USA)を用い相関係数を求め、 $P < 0.05$ を有意とした。

#### ET 多点計測

ET法を臨床に応用する場合ET一点計測では生体における骨の変形を精確に測定することは出来ない。なぜなら測定対象の骨は変形と同時に骨全体の併進運動を伴うからである。この問題の解決のため、ET計測を複数点で行うことで併進成分をキャンセルして変形を検出することを考え、同時に多数点でET測定が可能なるシステムを開発した。既存の血管用のET装置では測定はB画像上の1ラインにおいてのみ可能であったが、このシステムではプロープ長軸上の40mmのスパンに10mm間隔に5点のET計測点を設けB画像上にて複数の測定部位を設定可能なものとした。この新たに開発した同時多点計測システムにより骨の変形が検出可能であるか基礎実験を行い、臨床測定法としての応用の可能性を検討した。

ET 多点計測法により骨表面の変形を測定するため、豚脛骨の両端支持による3点曲げ試験を行った。摘出後新鮮凍結された長さ230mm

の成豚脛骨を用いた。周囲軟部組織を剥離したのち脛骨後面が下方になるよう力学試験機上に載せ、両端支持となるよう両骨幹端を115mmのスペンを持つローラー支持とした。7.5MHzの超音波プローブを脛骨後面に対し垂直に固定した。この際、プローブは支持スペンの中心とET測定5点の中心点が一致し且つET測定5点が脛骨後面の骨軸線に一致するように設定した。また、脛骨後面の支持スペンの中心部から近遠位の骨軸線に沿った5mmの部位に各々3軸の歪ゲージを貼付した。また、3軸のうち1軸が骨軸線に一致するようにした。これにより荷重による骨の変形と歪量変化を2つの計測機器にて同時計測を可能にした。荷重は25mm幅のレジン圧縮子にて100Nの予荷から1500Nまで100N単位で段階的に各々25N/secの速さにて加えた。各荷重値におけるET計測によるETSの値と2つの歪ゲージによる骨軸線上の歪量を比較した。

#### ET法による粘弾性計測

骨粗鬆症では骨量の減少だけでなく骨を形成している組成が変化することにより骨強度が低下することが明らかにされており、骨粗鬆の骨が健常骨に比べ脆性であることは骨質の変化とも関係していると考えられるXiaoduらの研究によると骨を形成するコラーゲンの変化は骨の脆性に影響を与えると報告されており、このコラーゲンの変性による粘性変化と骨粗鬆の関係は注目すべきところである。しかし、現在まで臨床における粘性評価の報告は健常骨においても実現されていない。臨床測定において骨粗鬆症の骨の粘性を評価し得ることは、骨の強度を類推する上で剛性以外の骨のmechanical propertyを得ることが出来ることであり、その臨床的意義は大きいと言える。

ET法により粘性測定が可能であるか基礎実験を行い検討した。実験ではTan  $\delta$ にて0.009(PC)から0.114(PE)の範囲の5つの異なる粘性を有する材料(POM:ポリアセテート, PC:ポリカーボネート, PP:ポリプロピレン, PE:ポリエチレン, PS:ポリスチレン)をET計測と粘弾性測定装置で測定

を行い比較した。ET計測は力学試験機による両端支持3点曲げ試験を行った。0.1Hzの周波数で12周期の正弦波を加え圧縮子直下の円柱材の下面に垂直に設置されたプローブによりET測定を行った。ET測定はサンプリング速度500HzにてET変位データ・荷重データよりET測定による粘性値を求めた。ET測定による粘性値は以下のように定義し算出した。

Tan  $\delta$  (ET法):  $\delta = \text{ET変位周期遅延時間} / 1 \text{周期時間} \times 360^\circ$  測定は24.9 ~ 25.1度の環境下で行った。各材料6測定を行いTan  $\delta$  (ET法)の平均と標準偏差を算出し粘弾性測定装置の粘性値(Tan  $\delta$ )と比較した。

臨床測定では測定対象の骨だけに荷重を加え変位測定することは困難であり、必ず介在する軟部組織や隣接する骨とそれを結合させている靭帯の粘性の影響を受けることになる。そこで、基礎実験ではさらに複合モデルを作成した。脛骨のモデル骨5本を中央部で切断粘性材料を骨折断面の中空となっている部分にそれぞれ挿入・固定し複合モデルとした。ET計測は力学試験機による両端支持3点曲げ試験を行った。統計学解析は、粘弾性測定装置により測定した粘性値(Tan  $\delta$ )を基準とし、円柱材の3点曲げ試験においてET計測された粘性値(Tan  $\delta$ )と複合モデルの3点曲げ試験においてET計測された粘性値(Tan  $\delta$ )との関係を統計ソフト(StatView: SAS institute cary, USA)を用い相関係数を求め、 $P < 0.05$ を有意とした。

#### 骨粗鬆症計測用プローブと固定治具・荷重機構の新規開発

骨粗鬆症測定に特化したプローブ開発と固定治具、荷重機構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でデータ収集機器・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。さらに脛骨前内面部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。これらにより支点の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でた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それぞれの支持台にはロードセルを設置し下腿荷重分布、また荷重付加時の荷重分布が計測可能なものとした。この治具の下腿の保持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。

骨の粘性計測のために機械荷重システムの開発を行った。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であった。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 - 5 mm とした。つまり

50mm のところで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す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 波を加えることが可能であるか出力評価を行った。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。

### ET法の臨床測定

臨床測定では軟部組織内に存在する骨は測定に際し完全固定することは出来ず、荷重を加えると変形と同時に併進運動を伴う。このため変形成分のみを抽出することが重要となる。そこで、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考案した。固定には陰圧にて下腿に密着固定する機構を持つ Vacufix を用いた。これは手術の際に体位を保持するためにも用いられているものである。

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 Vacufix 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。荷重はフォースゲージを用い脛骨に25N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。

### 健常者測定

臨床測定はまず健常者の脛骨にて行い変形角の検出が可能であるか検討を行った。対象は健常ボランティア男女25名で骨折歴が無いことを確認し脛骨中央の荷重部より近遠位80mmの距離にプローブ中心を設置し測定を行った。

### 骨折患者測定

骨粗鬆症の患者において骨折リスクがどの程度減少したかを検討するためには同一個体における力学特性の変化を検出できなければならない。そこで、まず骨癒合に伴い比較的短期間に力学特性の変化が見られる骨折症例において経時測定を行った。測定対象は8名9肢で(男5女3)で治療法の内訳は保存療法が2例2肢、手術症例は6例7肢(髄内釘:3例4肢、プレート:1例1肢、腸骨移植とスクリュー:1例1肢、創外固定:1例1肢)であった。測定期間は平均26.2週(8~60週)で測定回数は平均6.7回(3~10回)であった。いずれの測定も健常者での測定手順に従い固定・荷重・測定を実施した。初回の測定時に



は B 画像により骨折部位を特定し、近位若しくは遠位の骨折断端より 30mm 程度の健常皮質骨部を荷重中心とし、骨折近位と遠位の皮質骨部にそれぞれプローブを設置した。また、金属プレートによる内固定治療を行っている症例では、荷重点・近遠位の測定点いずれも金属プレート上に設置し荷重によるプレートの変形角の検出を試みた。骨軸上に設置された荷重点・近遠位の測定点は、初回の測定時に基準点からの距離計測を行い記録した。測定は 2~4 週程度の間隔で実施される整形外科の受診時に行い、経時的な ET 変形角度の測定を行い評価した。測定は各 5 回行い、5 回の平均と標準偏差を算出した。受診時には同時にレントゲン撮影も行い、レントゲンとの比較検討を行った。また、健常肢の測定を患肢と同じ固定・荷重・測定にて実施し患肢との ET 変形角の比較を行った。また、この 3 点曲げ測定法による保持・荷重・計測の再現性を評価するため、一症例において固定から測定までを 5 回行い標準偏差を算出した。また、荷重値の標準化が可能であるか検討するために 10、15、20、25、30N にて荷重を行い、ET 変形角と荷重量の相関を算出した。

### 骨粗鬆症患者測定

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 点曲げ測定を行った。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 2.5N の荷重を加えた。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 変形角と定義した。さらに、

脛骨の長さを normalize するために支点となる腓骨頭一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。計測時には腓骨頭一外果間の長さ・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 法の基礎的研究

## 骨計測用 ET 測定装置の開発

ステンレス平板の変位計測実験では ET 測定値と接触式変位センサーの測定値の標準偏差は中心部、10mm、20mm の距離においていずれも  $\pm 1.5 \mu\text{m}$  以内であった。

豚脛骨を用いた両端固定の 3 点曲げ実験では脛骨後面に貼付された歪ゲージの最大主歪は最大荷重 (5780N) に対し近位で 1077 micro strain、遠位で 1350 micro strain であった。この最大荷重時における脛骨後面の ET 計測による変位量は  $678.5 \mu\text{m}$  であった。荷重中における同時計測された ET 計測による変位量と歪ゲージの最大主歪の相関は近位歪ゲージとの間では  $r=0.999$  ( $P<0.0001$ )、遠位歪ゲージとの間では  $r=0.996$  ( $P<0.0001$ ) と有意に高い相関があった。

### ET 多点計測法

豚脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験の結果、各荷重値における ET 計測による ETS の値と歪ゲージによる骨軸線上の歪量はいずれの歪ゲージとも  $r=0.998$  ( $P<0.0001$ ) と有意に高い相関がみられた。最大荷重値 (1500N) における歪ゲージの骨軸線上の歪量は近位で 1154.6 micro strain、遠位で 1160.4 micro strain であった。

### ET 法による粘弾性計測

5種類の材料の粘弾性測定装置での結果は、 $\text{Tan } \delta$  にて 0.009(PC) から 0.114(PE) を示した。これに対し、同種の円柱材の 3 点曲げ試験において ET 計測された粘性値 ( $\text{Tan } \delta$ ) は  $0.026 \pm 0.002$  (POM) から  $0.141 \pm 0.001$  (PS) を示し標準偏差はいずれも 0.004 以下であった。相関係数は 0.9183 で有意差が見られた。

複合モデルの 3 点曲げ試験において ET 計測された粘性値 ( $\text{Tan } \delta$ ) は 0.081 から 0.186 を示し、標準偏差はいずれも 0.007 以下であった。相関係数は 0.9407 で有意差が見られた。

## 骨粗鬆症計測用プローブと固定冶具、荷重機構の新規開発

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、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  $0.73 \pm 0$  でプローブから算出した角度は  $0.67 \pm 0.04$  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。この冶具を用いた測定時間は下腿へのマーキング平均 3 分、冶具・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。

粘性生体計測用機械荷重システムの開発では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。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。

## ET法の臨床測定

### 健常者測定

健常者の臨床測定はいずれの症例においても荷重測定時・測定後の痛みの訴えはなかった。61歳の男性の健常骨測定では遠位で検出された直線の変位量は  $80\mu\text{m}$  で、これを角度変化に換算すると  $0.1146$  度の変形角度であった。これに対し近位では  $24\mu\text{m}$  の変位が検出され  $0.0343$  度の変形角度であった。これにより ET 変形角は  $0.1489$  度であった。測定の結果、25名すべてにおいて角度変化が計測可能であった。変形角としては  $0.075$  から  $0.18$  度が取得された。

### 骨折患者測定

健常者の臨床測定はいずれの症例においても荷重測定時・測定後の痛みの訴えはなく、その他の合併症も生じなかった。

再現性の検証測定では、マーキング・固定の再施行における ET 変形角 (5回施行) は  $0.3162 \pm 0.0146$  度で %CV は  $4.6$  であった。荷重値の相違による測定結果は、 $10, 15, 20, 25, 30\text{N}$  の荷重にてそれぞれ ET 変形角は  $0.095, 0.131, 0.193, 0.229, 0.279$  であった。荷重値と ET 変形角の相関は  $R = 0.9969$  と高い相関を示した。

8名9肢すべての症例で ET の経時計測が可能であった。レントゲン画像・臨床診断上に良好な骨癒合の進行が類推された症例ではいずれも ET 計測により得られた変形角度は指数関数的に減少が見られ、健常側の変形角度に近づき骨癒合の進行が定量的に示された。一方、レントゲン上長期間骨癒合の変化が見られない症例では ET 計測による変形角度は有意な減少はみられず骨癒合不全であることが定量的に示された。

### 骨粗鬆症患者測定

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無かった。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法の基礎的研究

超音波 B モード画像により骨表面は鮮明に識別することが可能である。これは周囲軟部組織との音響インピーダンスの差が大きいためである。しかし、距離測定となると B 画像での距離分解能は  $100\mu\text{m}$  程度しかなく、骨の変位を計測するには十分でない。なぜなら、歪計測の最も標準的な計測機器として使用される歪ゲージでは  $1\text{ micro strain}$  の精度で測定可能であるため、たとえば  $10\text{mm}$  のゲージ長のものではゲージ方向に  $0.01\mu\text{m}$  の精度で骨表面の伸縮を評価出来るからである。それ故、骨の変形を測定する上でより精度の高い計測法が必要であった。既存の血管径計測用の ET 計測装置では、 $7.5\text{MHz}$  のプローブを用い約  $13\mu\text{m}$  の精度で測定可能であったが、骨の表面計測におけるインピーダンスの特徴を利用することにより、骨用に開発された測定装置では金属平板にて  $1.5\mu\text{m}$  以内の精度で変位計測が可能であることが確かめられた。

豚脛骨の両端固定による3点曲げ試験によ

る計測を行った目的は、ET 計測により実際に荷重による骨の変位を計測可能であることを確認することであった。つまり、平板と異なり骨表面は完全な平面ではなく、また変形に伴いその形態が変化することも考えられるからである。それ故、十分と考えられる精度をもつ歪ゲージにて同時計測を行い、比較した。この実験では ET 測定が一点のみであり、またビーム方向の変位しか測定が出来ないため、骨を両端固定とすることで骨の変形を超音波のビーム方向に規定した。その結果、ET 計測により測定された骨の荷重による変位データは、歪ゲージによる歪量と高い相関を示した。Goodship らによると豚の前腕骨表面に歪ゲージを貼付し歩行時の歪量を測定した実験では最小主歪は-800 micro strain 程度であったと報告している。また、Burr らによる人における脛骨表面における歪ゲージによる生体計測では歩行時における最大主歪は 400～500micro strain 程度であったと報告している。最大主歪量 0～1000 micro strain が検出されたこの 3 点曲げ計測実験では、ET 計測により日常生活範囲で発生し得る範囲の変形を歪ゲージに遜色なく評価可能であったといえる。

多点計測法では豚脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験により測定対象骨がある程度の併進を伴っても骨の変形を計測可能であるか確かめた。直線状に配列された 5 点による多点計測はビーム方向の併進と計測 5 点を含む面内での回転方向の併進をキャンセル可能であると考えられる。この計測ではゲージ長 1 mm である歪ゲージによる歪測定は 1 mm のスパンにおける平均の歪量であり、一方 ET 測定の ETS は 40mm のスパンにおける変計測定である。しかし、この両者が直線性を持って高い相関を示したことは併進が許容される環境においても ETS が変形のみを検出可能であったこと示した。

粘弾性の基礎実験では  $\tan \delta$  にて 0.009(PC) から 0.114(PE) の範囲で ET 法により粘性が定量評価可能であることが示された。また、複合材料においても粘性の差異が定量評価可能であった。

人体における健常骨の粘性値は、一般に金属より大きくポリマーより小さい値である。周波数による変化では日常生活で加わると想定される 0.1 Hz から 100Hz の範囲では  $\tan \delta$  で 0.02 から 0.03 の範囲で挙動すると報告されており、この基礎実験により粘性測定の可能性が確かめられた。

以上の実験から ET 計測が骨表面の変形・歪を正確に検出することが示され臨床応用への可能性が確かめられた。

基礎実験をもとに骨粗鬆症の臨床測定に特化した計測プローブ・治具の開発を行ったが、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との 0.015 度に対して約 2 倍の精度で測定再現性が実現され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。また、荷重機器開発では徒手的に行ってきた ET 計測の荷重を機械的に行なうことで精度の高い 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。

### ET 法の臨床測定

健常骨測定にて加えた 25N の荷重量は弱い指圧程度に相当するが、測定した健常骨全例で

変形を検出できたことは ET 法が臨床的にも精度高い測定が可能であることを示した。また、このことはより剛性の低い骨粗鬆症での測定の可能性を示した。

骨折患者測定ではレントゲン画像・臨床診断上に良好な骨癒合の進行が類推された症例ではいずれも ET 計測により得られた変形角度は指数関数的に減少が見られ健常側の変形角度に近づいた。角度変化が指数関数様の減少を示していた結果は既存の骨折における剛性変化の評価を試みた測定法と一致しており、ET 法により剛性変化が検出出来ていたことが裏付けられる。このことから ET 法により骨の Mechanical Property の変化を非侵襲に高精度に検出可能であることが確かめられた。荷重値の相違による ET 変形角を測定した計測では、荷重値と ET 変形角に非常に高い相関 ( $R=0.9969$ ) が見られ、10~30N の荷重範囲では変形角は弾性的に起きていることを示していた。このことは今後、症例間で荷重量の異なる条件で測定を行った際、測定距離・荷重量を算出し Stiffness として一般化出来る可能性を示した。

骨粗鬆症患者測定では年齢と 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  $-0.757$  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。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。

## E. 結論

骨粗鬆症患者における骨折の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行った。超音波エコートラッキング (ET) 法を用い、日常生活動作にて生ずる微小な骨の変形・歪を非侵襲に高精度に検出することにより、骨強度を判定し骨折リスクを評価することを試みた。

基礎実験の結果から、骨表面計測用の ET 計測装置が骨の微小変形を十分な精度で検出可能であることが示され骨の剛性と粘性評価が可能であった。

臨床測定では健常骨で脛骨の変形が検出可能であり、ET 法が臨床的にも精度高い測定が可能であることを示した。また、骨折患者測定では経時測定により骨の Mechanical Property の変化を非侵襲に高精度に検出可能であることが示された。骨粗鬆症の剛性測定の結果では年齢における分布また骨密度測定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ことが実証された。

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リスク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

特記すべきこと 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.

Ohnishi I, Kurokawa T, Sato W, Okazaki H, Nakamura K: Measurement of the tensile forces during bone lengthening. *Clinical Biomechanics* 20 (4): 421-427, 2005

### 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 accurate measurement of bone deformation with echo tracking.

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura, K. The 52<sup>nd</sup> annual meeting of the Orthopaedic Research Society, 2006 Chicago

.Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT based finite element method.  
Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto, T, Nakamura, K. The 52<sup>nd</sup> annual meeting of the Orthopaedic Research Society, 2006 Chicago

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

松山 順太郎・大西 五三男・酒井 亮一・鈴木 浩之・原田 烈光・大橋 暁・別所 雅彦・中村 耕三. 超音波エコー-tracking法を用いた骨の非侵襲変形計測法の基礎研究 第20回日本整形外科基礎学術集会 2005.

## 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

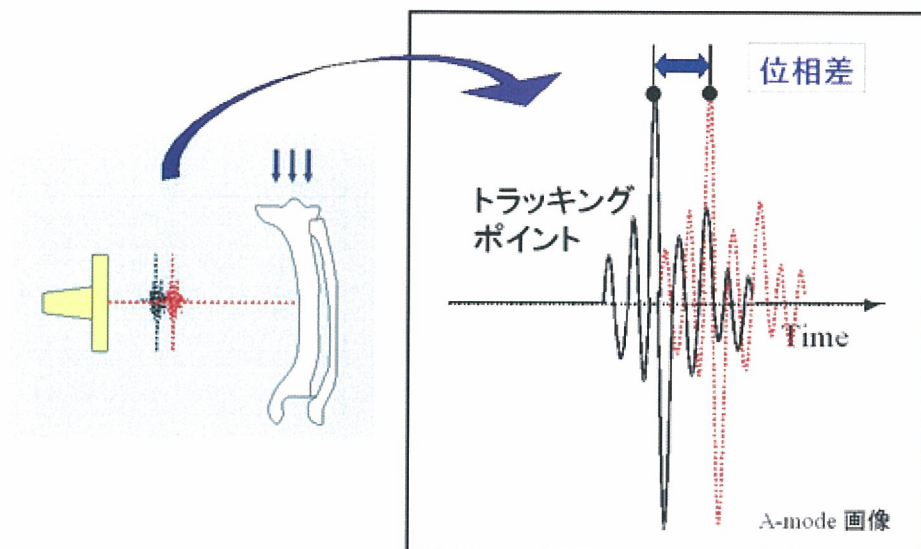
出願人 : アロカ(株) : 国立大学法人東京大

学

出願番号 : '06006394.8

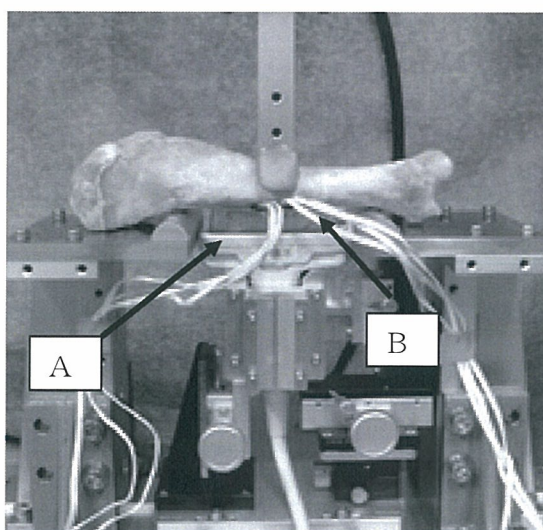
出願日 : 2006年3月28

資料



### エコー-tracking法の原理

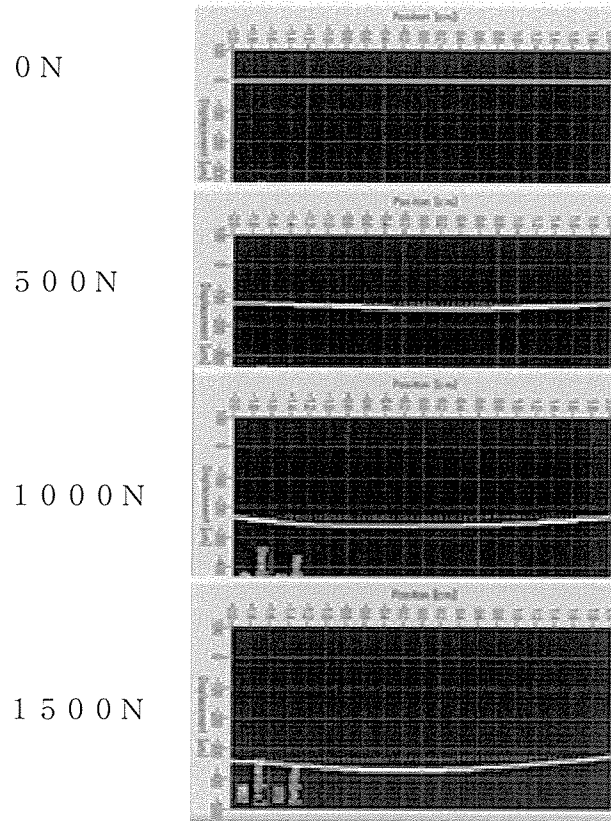
対象物の移動に伴う反射波の位相差から移動距離を測定



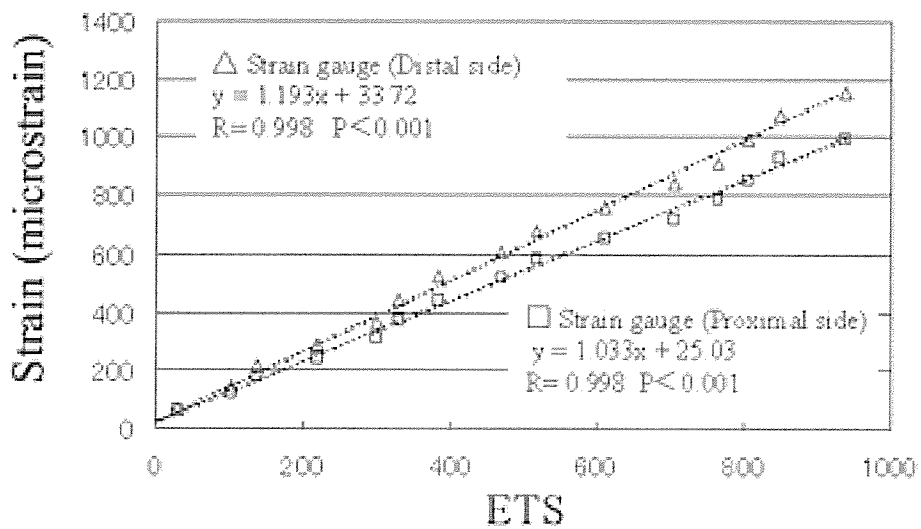
豚脛骨両自由端 3 点曲げ実験写真

A. 7.5MHz 超音波プローブ    B. 3 軸歪ゲージ





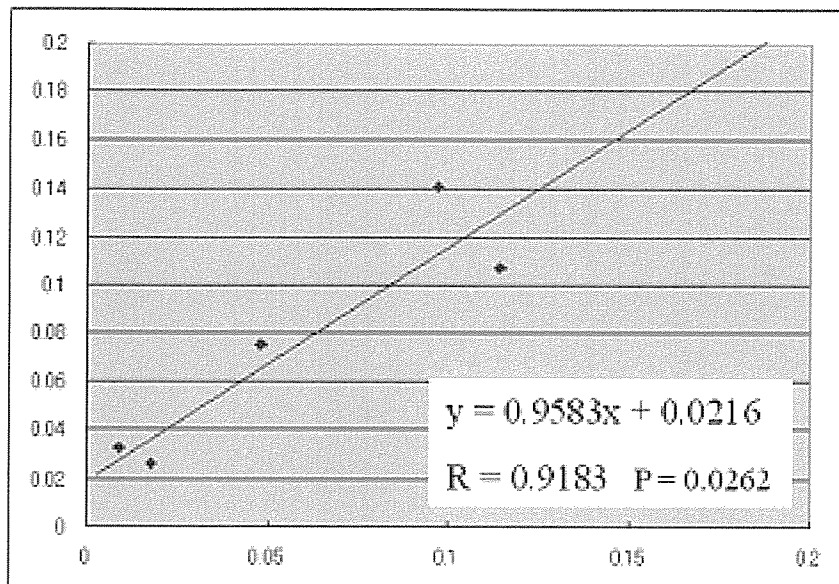
豚脛骨両自由端 3 点曲げ実験結果  
荷重量に伴うスプライン曲線



豚脛骨両自由端 3 点曲げ実験結果

ET 計測による ETS 計測値と歪ゲージの歪量との相関

ET計測  
の粘性値

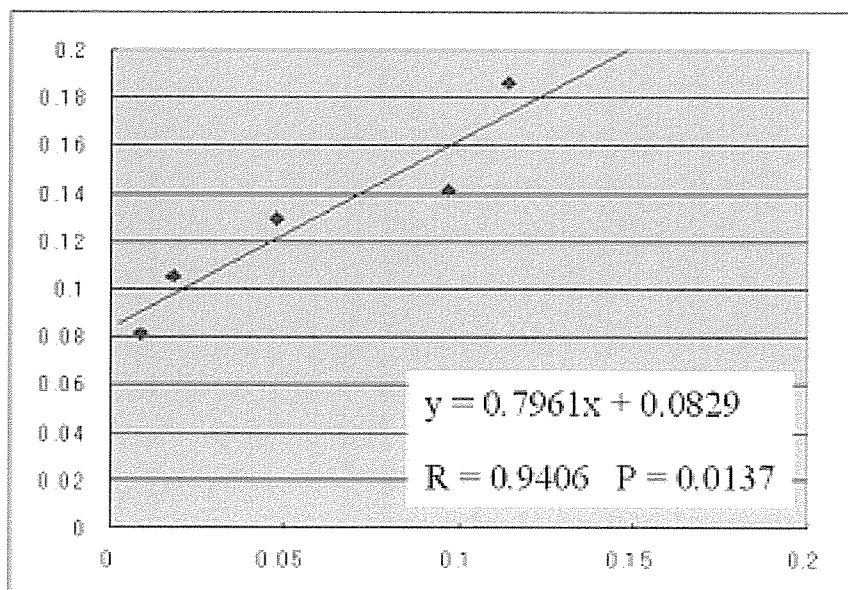


粘弾性測定装置 (Reogel-E4000) の粘性値

### ET 粘性計測実験

材料 3 点曲げ ET 計測の粘性値と粘弾性測定装置の粘性値の相関

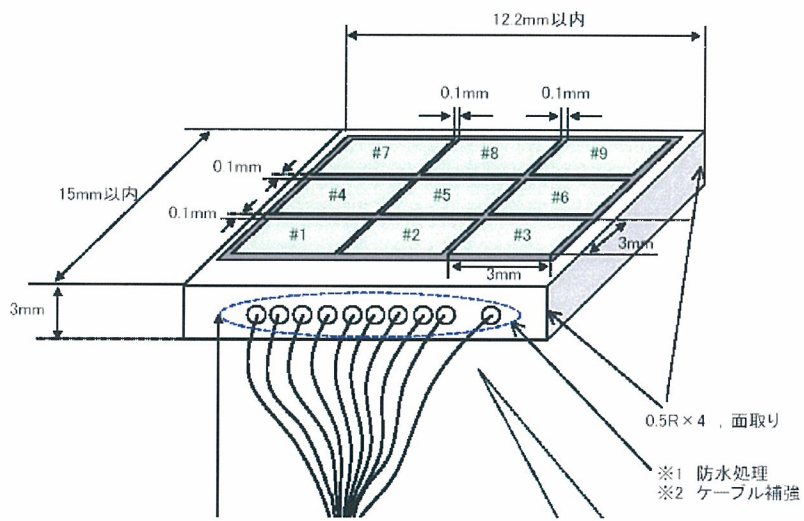
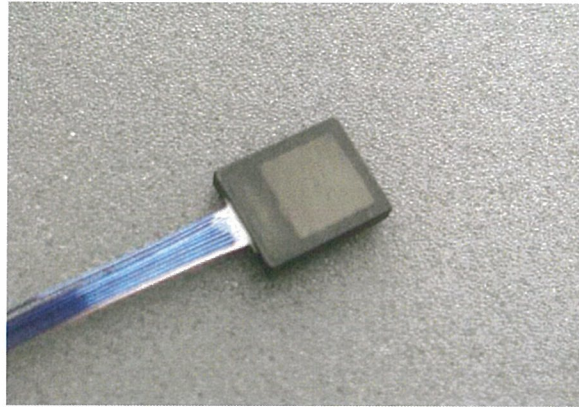
ET計測  
の粘性値



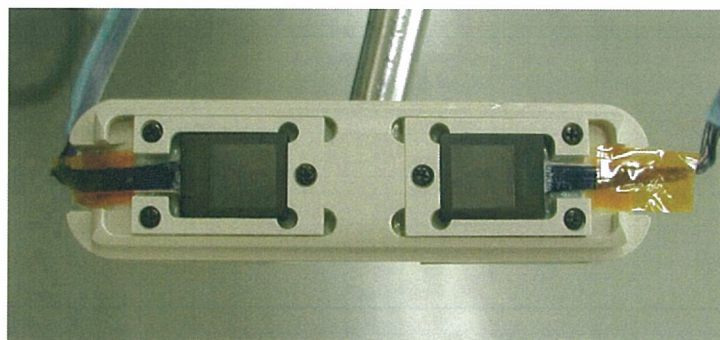
粘弾性測定装置 (Reogel-E4000) の粘性値

### ET 粘性計測実験

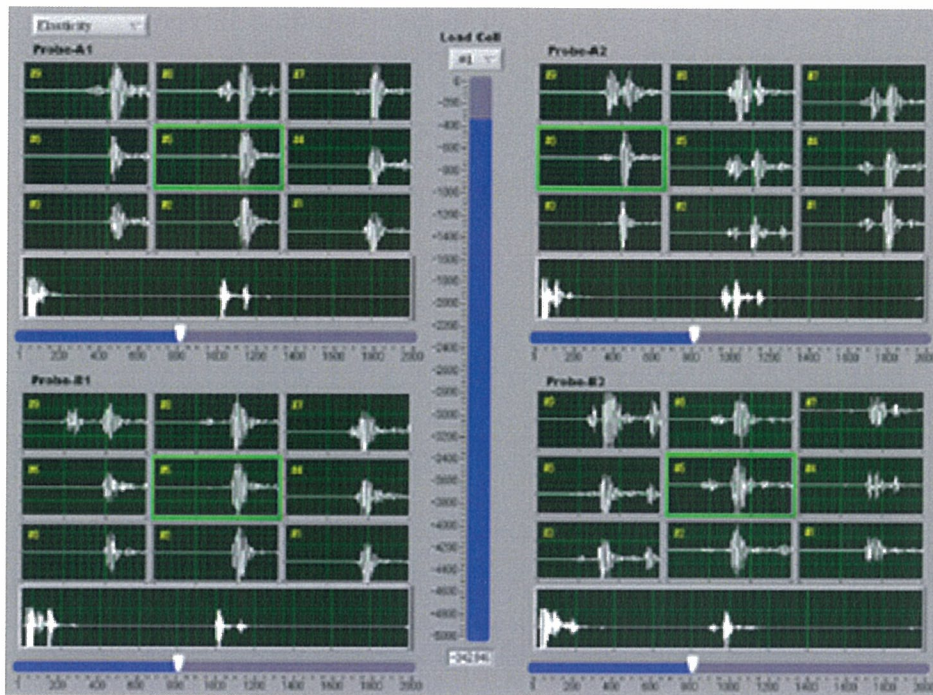
複合材料における ET 計測の粘性値と粘弾性測定装置の粘性値の相関



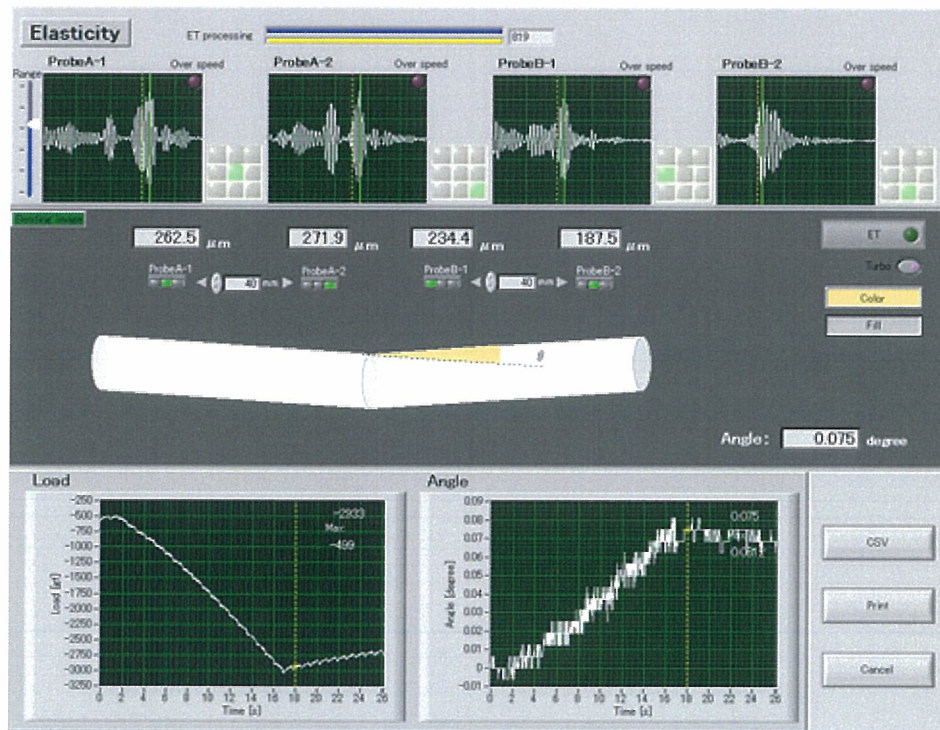
シングルプローブを平面上に9個配置した平面プローブ



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）