

creased exponentially over time. However, in patients with nonunion, the angle remained the same over time. It was demonstrated that the ET method could be clinically applicable to evaluate fracture healing as a versatile, quantitative and noninvasive technique.

## はじめに

臨床において、骨癒合は主にレントゲンの画像情報を基に診断されている。しかし、レントゲン画像による情報は、仮骨の形態変化をみているに過ぎず、骨折部の強度を評価していないため、骨癒合の評価は結局のところ主観的判断によるところが大きい。事実 Bhandari らは、444 名の整形外科医を対象に、脛骨骨幹部骨折の骨癒合をどのように評価しているかを調査した<sup>1)</sup>。骨癒合の評価には X 線写真上で、仮骨のサイズ、皮質の連続性、骨折線の経時的な消退、患者の歩行能力や荷重支持の程度などが用いられていることが明らかになった。しかし、骨癒合の評価には医師間でかなりの相違があり、さらには、遷延治癒や骨癒合不全、また変形治癒の認識においては大きな相違があることが事実となった。つまり、現状において行われている骨癒合の診断法は決して十分であるとは言えない。

我々はこれらの問題点を克服し、非侵襲かつ定量的な骨癒合判定の可能な骨折の力学的評価法を新たに開発した。骨は荷重が負荷すると変形するが、その際、粘弾性体である骨は、荷重に対する変形(歪)の可逆性・非可逆性・時間依存性によって弾性・塑性・粘性といったさまざまな力学特性を示す。この変形(歪)を定量的に検出することにより、骨の力学的特性が評価できる。我々は、この骨の変形を非侵襲・非接触に検出するため超音波を用いた。超音波は骨表面で反射し、Bモード画像では骨表面を鮮明な高信号で描出することが可能である。しかし、Bモード画像による骨変形

の定量的評価は精度が不十分である。そこで骨(骨表面)の荷重にともなう変形を精確に計測するため、エコー-tracking法(以下、ET法)を用いた。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。我々は、生体において、骨の荷重負荷後の変形を精確かつ定量的に計測し、骨癒合判定を可能にする診断装置を開発し、臨床応用した。

## ET法について

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、波長の距離分解能の限界である約210 $\mu\text{m}$ が精度となる。これに対し、ET法は、組織からのRF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。例えば、ある時刻 $t=t_0$ にある深さの組織が、超音波パルスの繰り返し周期 $T$ の間に $\Delta Z$ だけプロープから遠ざかるように変位すると、RF信号の位相は組織の変位 $\Delta Z$ に応じて微小時間 $\Delta t$ だけずれる。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(図1)。この技術は1970年代にHokansonらにより提案されて血管壁の変位計測に実用化された<sup>2)</sup>。このET法を骨の微小変位を計測するためにRFエコー信号を骨に特化する形で処理し、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。超音波診断装置に

ET: エコー-tracking, RF: radio frequency

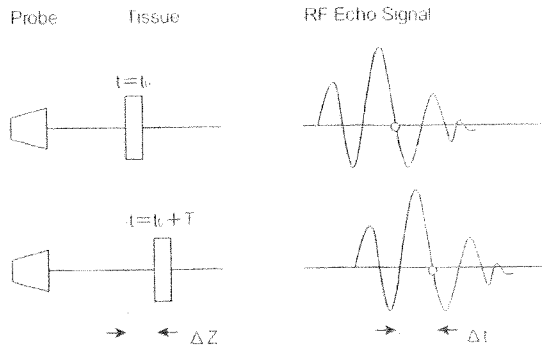


図1 エコトラッキング法の原理

時刻  $t=t_0$  にある深さの組織が、超音波パルスの繰り返し周期  $T$  の間に  $\Delta Z$  たけプローブから遠ざかるように変位すると、RF 信号の位相は組織の変位  $\Delta Z$  に応じて微小時間  $\Delta t$  だけ変位する。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、組織の微小変位を計測する。

(文献3より引用改変)

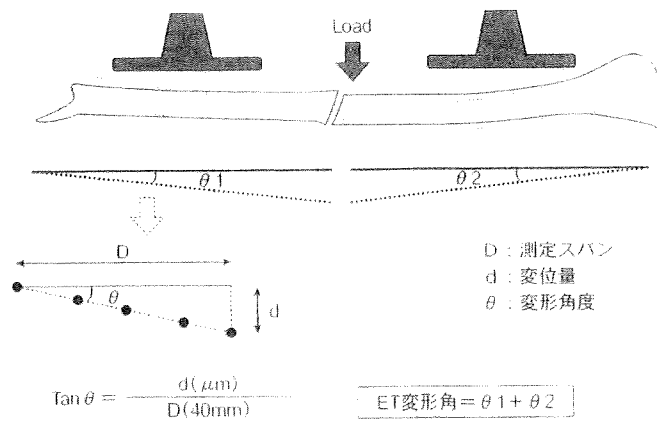


図2 臨床測定における評価法

骨折近傍に加えられた微小荷重により変形した骨表面の角度変化を、骨折近位遠位の2カ所で ET 多点計測する。各々5点の測定点を直線復帰し、その直線の変位量と測定スパンから変形角度を算出し、ET 変形角を求める。この評価法により、超音波ビーム方向と測定面内での回転による併進がキャンセルされる。

(文献6より引用改変)

接続された 7.5 MHz リニアプローブから骨に超音波を照射する。骨表面からの受信 RF エコー信号は、診断装置内の専用 インターフェイスを介してコンピュータに出力される。アナログ RF エコー信号をデジタル信号に変換し記録する。RF 信号から位相変化を検出する。この方法で骨表面の特定点の変位を  $2.6 \mu\text{m}$  の精度で計測する

骨折の癒合について特に定量的評価が必要な部

位は、下肢の長管骨である。後療法における部分荷重歩行時の荷重量の設定には、骨癒合の定量的な判断ができれば非常に有用である。そこで、まず脛骨の骨幹部骨折を評価できるシステムを開発した。脛骨の3点曲げを行い、曲げ変形角度を ET によって計測する方法を開発した(図2)。すなわち、脛骨の近位骨片と遠位骨片に5点ずつトラッキングポイントを設け、各点の荷重後に生ず

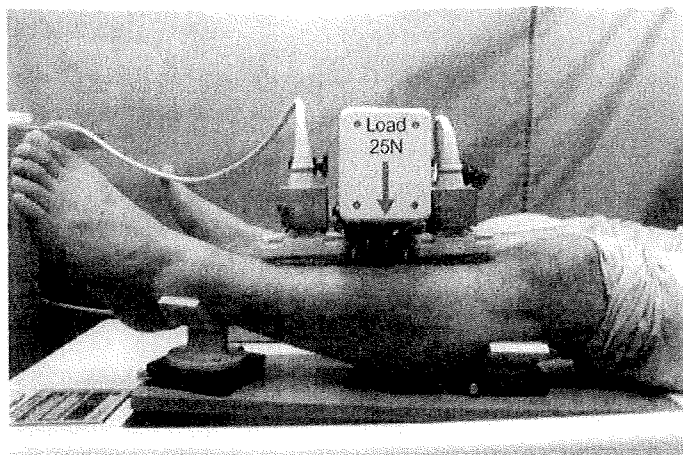


図3 自動荷重装置による臨床測定

荷重方向は脛骨前内側面に垂直に行う。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。荷重開始直前より抜重後までET計測を行う。健常者の脛骨においても変形角の検出が可能である。

(筆者ら提供)

る変位を計測することで、曲げ角度を測定した。詳細は省くが、ETによる変位角の計測精度は0.004度であった。

本法を用いて脛骨幹部骨折の症例の骨癒合を定量的に評価した。3点曲げ荷重を行うことにより荷重による変形と併進方向をビーム方向に一致させ、測定誤差を減少させることができる。また、プローブを下肢に固着させる測定では荷重に対しプローブ自体が併進することが考えられるため、プローブを外部より保持する計測法を用いた。評価法は、荷重点の近遠位部で曲げにより生じる骨の変位角を測定する方法を用いた。

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脛骨表面に垂直に設置する。これは、得られた骨表面のAモード波形のAmplitudeが最大になる点とする。フォースケーンを用い脛骨に荷重を加える。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。荷重開始直前より抜重後までのET計測を行う。健常者の脛骨においても変形角の検出が可能である(図3)。

脛骨幹部骨折症例において、ET変形角を用いて経時的に評価した。測定時には、B画像により骨折部位を特定し、近位も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点とし、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を検出した。

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。各回の測定は各5回行い、5回の平均と標準偏差を算出した。また、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。

## 測定結果

### 症例1

左脛骨近位部の骨折に対し、ギプスによる保存治療を行った症例である。受傷後4週から47週の間、11回の計測を行った。4週目より11週目まで急激なET変形角の減少を示し、その後も減少傾向が続き、21週以降の測定では健常側より少ないET変形角を示した(図4-1, 2)。

### 症例2

右脛骨骨幹部の骨折に対し、髓内釘により固定を行った手術症例で、術後5年2カ月から5年8カ月の間に3回の計測を行った。6カ月の経過にて明らかな減少傾向はみられず、健常側に対しても常に5倍以上の変形角を示していた(図5-1, 2)。

### 症例3

右脛遠位部の骨折に対し、ステンレス製プレートにより固定を行った手術症例で、術後9週から17週の間、4回の計測を行った。8週の経過ではET変形角の減少傾向はわずかにみられる程度であったが、骨癒合の進行は確認できた(図6-1, 2)。

## 考察

いずれの骨折治療法においても骨癒合程度の判断は、治療上非常に重要な要件である。しかし現在、この判断の多くは前述のとおりレントゲンにより行われており、評価者によって判断が異なる。また、診察ごとに行われるレントゲン撮影による放射線被曝も問題である。非侵襲に、かつ正確な定量評価が不可能であった骨癒合程度の判断が、可能となればその臨床的意義は大きい。曲げ変形角の検出精度は、0.004度と骨癒合の経過を検出するに十分であった。

症例1はギプス治療が行われた症例であるが、

受傷後4週と早時期からの測定で、ET変形角も約1度と大きな値が検出された。受傷後4週では、血腫や繊維性組織による弱い結合がほとんどであり、レントゲンにても仮骨はほとんど確認できない。その後、レントゲンでは19週まで仮骨の領域が増した。その後、仮骨領域の骨硬化は進行し、周囲の皮質に近づいた。ET変形角は19週以降も減少を続けるが、21週以降では健常側より少なくなる。レントゲンにおいて26週以降では、仮骨部の変化はほぼ判別困難となるが、ET変形角はその後も減少した。ET変形角は指数関数的に有意に減少した。これらの結果より、ET計測による骨癒合部の剛性が定量的に評価可能であった。

症例2は髓内釘による手術症例である。手術後5年を経過した症例で、独歩は可能であるが、長時間の歩行や走行にて骨折部に痛みがあったためET測定を行った。レントゲンではHypertrophic Nonunionの様態を示していたが、レントゲンの経時変化からは骨癒合の進行が全くないと判断は難しかった。ET測定の結果、ET変形角は指数関数的に優位な減少はなかった。ET計測により、定量的に骨癒合不全であることが評価できた。

症例3は金属プレートによる骨接合術の症例である。レントゲンでは骨折線が骨長軸方向に80mmに及ぶ斜骨折で、192mmの長いプレートにより固定された。骨折線が広範に及ぶことと、高齢であることから骨癒合の遷延が予想された症例である。レントゲンでも仮骨形成は測定期間において明らかな変化がなかった。ET測定では、0.265度と金属プレートの変形角が検出可能で、その後、わずかなET変形角の減少が検出されたが指数関数的な減少はなく、ET測定による評価により遷延治癒との判断が可能であった。内固定材料そのものの変形を生体内で検出可能であった。

BMD: bone mineral density (骨密度)

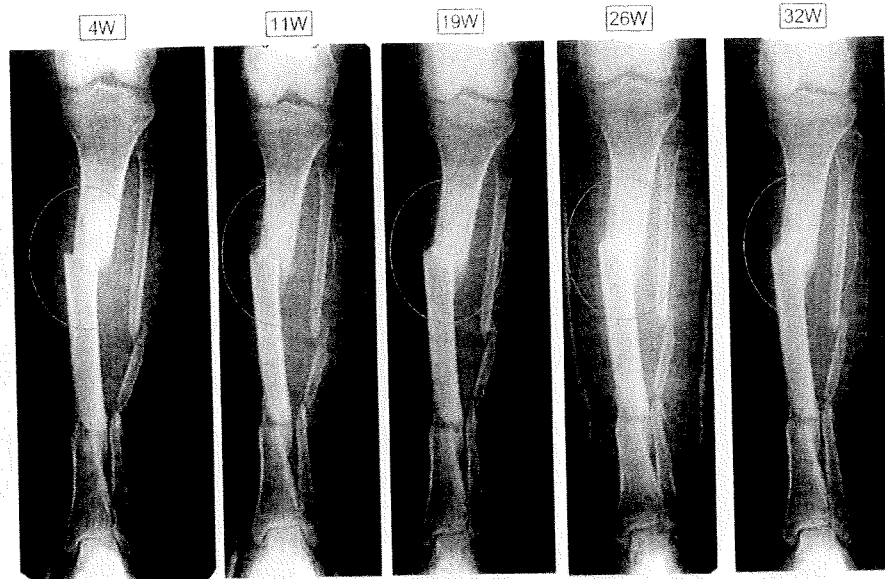


図 4-1 症例 1 の骨折部 X 線像の経時変化

24 歳女性。左脛骨近位部の骨折に対しギプスによる保存治療を行った症例の測定結果  
(文献 6 より引用改変)

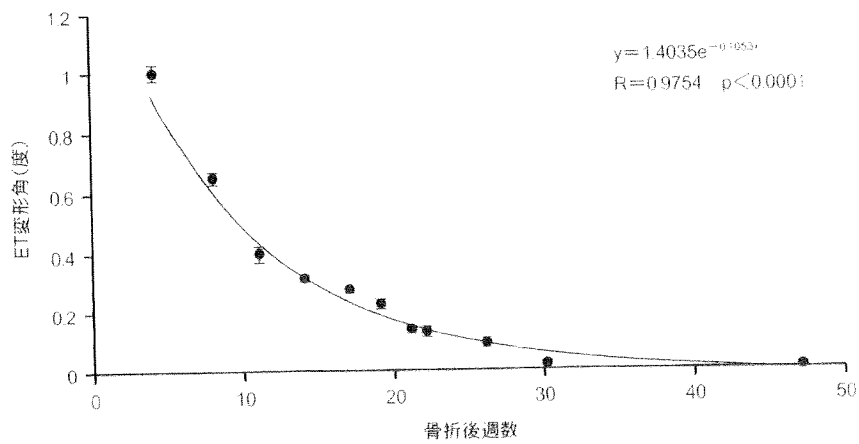


図 4-2 ET 変形角の経時変化

4 週目より 11 週目まで急激な ET 変形角の減少を示し、その後も減少傾向が続き、21 週以降の測定では健常側より少ない ET 変形角を示した。  
(文献 6 より引用改変)

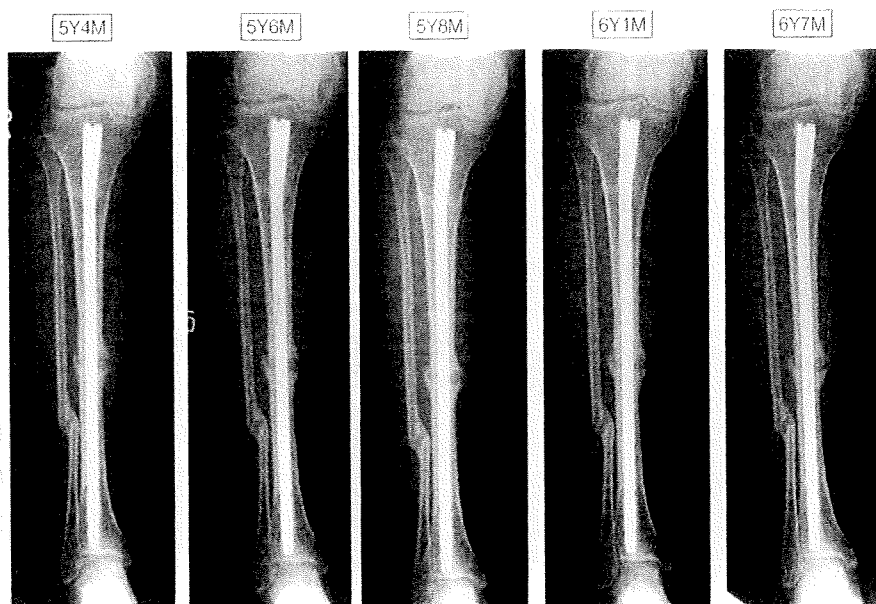


図 5-1 症例2のX線像の経時変化

26歳女性。右脛骨骨幹部骨折に対して、髓内釘による内固定術が行われた。  
 (文献6より引用改変)

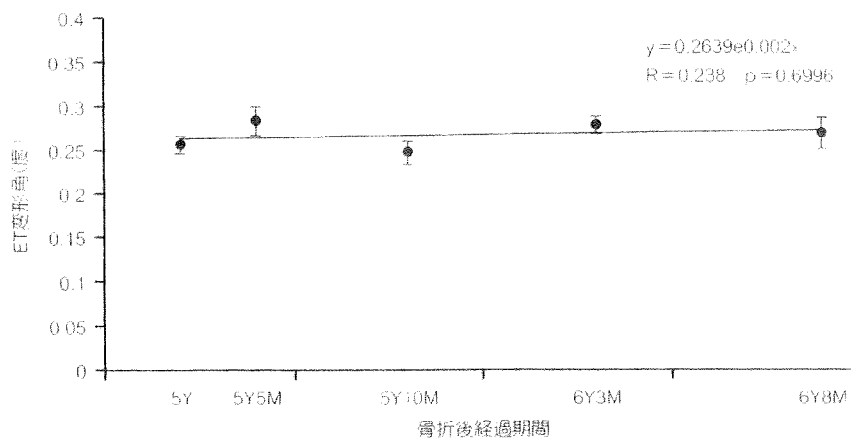


図 5-2 ET変形角の経時変化

6カ月の経過にて明らかな減少傾向はなく、健常側に対しても常に5倍以上の変形角を示していた。

(文献6より引用改変)

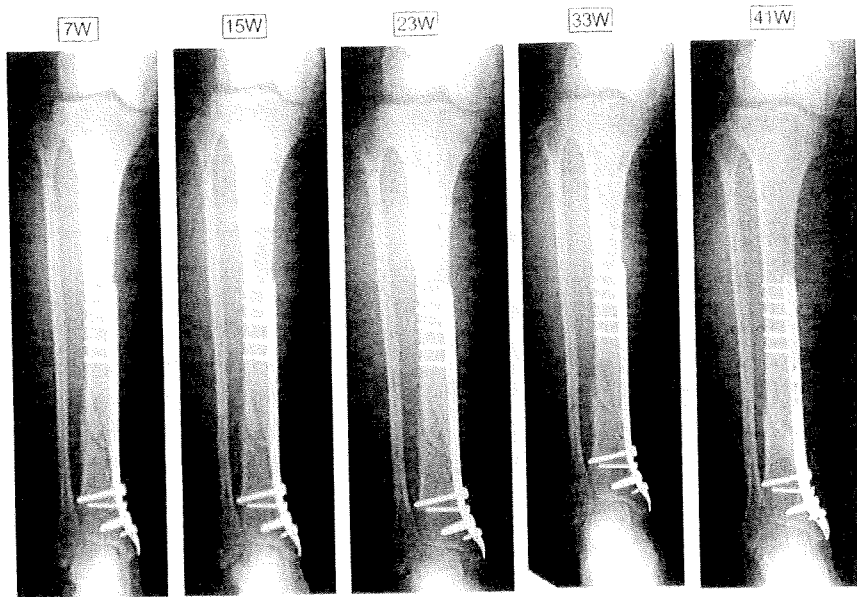


図 6-1 症例3の骨折部X線像の経時変化

右脛遠位部の骨折に対し、ステンレス製プレートにより固定を行った手術症例。  
(文献6より引用改変)

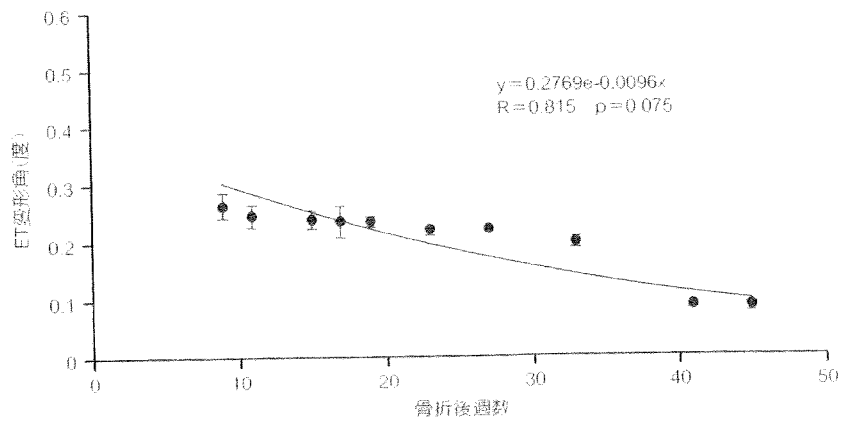


図 6-2 ET変形角の経時変化

術後9週から17週の間、4回の計測を行った。8週の経過ではET変形角の減少傾向はわずかであった。

(文献6より引用改変)

この3点曲げによるET計測により、骨癒合の進行と遷延を非侵襲に定量的に判別可能であった。既存の骨癒合判定法において非侵襲に骨の力学的特性を高精度に定量評価できたものはなく、このET測定により初めて測定が可能となった。

骨癒合判定を目的とし骨折患者を対象に測定を行っているが、ET計測の対象としては健常骨の測定も可能である。年齢により骨強度が低下することは周知の事実であり高齢化が進む現在、骨粗鬆症患者の数は急速に増加し、社会問題になっている。現在、骨強度を非侵襲に評価可能な測定法は存在せず、現状においてそのほとんどが骨密度(bone mineral density:BMD)測定により代用されている。しかし、BMD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<sup>5)</sup>。ET計測による骨強度判定が可能となれば、その応用範囲は飛躍的なものになると考える。

#### おわりに

本法は、非侵襲に骨癒合の強度(剛性)を定量的に評価でき、骨癒合の経過を力学的指標で診断ができる。骨癒合の遷延や不全を診断できるとともに、今後の治療法の効果判定にも適応できると思われる。特定の骨折に対して、実施している治療が効果的かあるいは治療法を追加・変更する必要があるかどうかを、感受性高く評価できれば、常に

最適な骨折の治療法を選択できる。そのための定量的診断法として有用性を発揮する可能性がある。

#### 文 献

- 1) Bhandari M, et al: A Lack of Consensus in the Assessment of Fracture Healing Among Orthopaedic Surgeons. *J OrthopTrauma* **16**(8): 562-566, 2002.
- 2) Hokanson DE, Mozersky DJ, Sumner DS, et al: A phase-locked echo tracking system for recording arterial diameter changes *in vivo*. *J Appl Physiol* **32** (5): 728-733, 1972.
- 3) J Matsuyama, et al: A new method for measurement of bone deformation by echo tracking. *Med Eng & Phys* **28**: 588-595, 2006.
- 4) R Sakai, et al: A Minute Bone Bending Angle Measurement Method Using Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength *In Vivo*. *Proc IEEE Ultrasonics Symposium*: 241-244, 2008.
- 5) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* **23** (4): 570-578, 2002.
- 6) Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, et al: A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking. *Ultrasound in Med & Biol* **34** (5): 775-783, 2008.





0511

33-70

日本臨牀 第67巻・第5号（平成21年5月号）別刷

特集：骨粗鬆症の薬物療法

定量的CTを用いた有限要素法による  
骨強度評価と薬剤効果判定

大西五三男

## 定量的CTを用いた有限要素法による 骨強度評価と薬剤効果判定

大西五三男

Prediction of vertebral strength using a CT based finite element method -clinical application in evaluation of the efficacy of alendronate

Isao Ohnishi

Department of Orthopaedic Surgery, The University of Tokyo

### Abstract

QCT-based nonlinear finite element method (CT/FEM) can accurately predict vertebral compressive strength *ex vivo*. Alendronate effects were also prospectively assessed using CT/FEM in 33 patients with postmenopausal osteoporosis who were treated with alendronate at a dose of 5 mg/day for 1 year. At 3 months, vertebral strength significantly increased by 10.2 % from baseline ( $p < 0.0001$ ). The minimum principal strain distribution showed that the area of high fracture risk decreased. At 1 year, the density of the inner cancellous bone increased by 8.8 % ( $p = 0.0013$ ), while the density of the juxta-cortical area increased by 13.6 % ( $p = 0.0004$ ). CT/FEM detected alendronate effects at 3 months. Alendronate altered density distributions, thereby decreasing the area with a high fracture risk, resulting in increased vertebral strength.

**Key words:** CT based finite element method, osteoporosis, vertebral strength, alendronate, fracture risk

### はじめに

骨粗鬆症に対する薬剤の効果を評価する場合、骨折発生率の抑制にどの程度有効であったかを評価できることが最も重要な評価指標であることは言うまでもない。しかし、これは多数の症例を対象にした2-3年という長期にわたるメタアナリシスの結果を待って初めて明らかになる<sup>1)</sup>。しかし、臨床の現場では、個々の患者に対して、特定の薬剤が有効であるか、更には骨折をどの程度予防しているかを、早期に感度・特異度高く診断できる方法が望まれる。

骨の強度は、現在、骨密度と骨質の両者で決

定すると考えられている<sup>2)</sup>。ここで、骨質とは骨密度に関係のない骨強度に影響する諸因子と定義されている。しかし、骨はナノ単位からミリ単位に至る階層構造をもつ臓器であり、それぞれのスケールにおいて種々の骨強度関連因子すなわち骨質関連因子が存在する<sup>3,4)</sup>。例えば、ナノレベル以下の階層では、コラーゲン構造、コラーゲンのクロスリンキング、ミネラルのタイプや結晶構造、コラーゲンとミネラルの界面の性状などが骨質に関連し、ナノからミクロンのレベルでは、コラーゲンやミネラルの分布や配向、マイクロダメージのタイプ、量、分布などが関連し、ミクロンからミリのレベルでは、

微細構造、多孔性、皮質骨の厚さ、骨小腔の数、サイズ、分布などが関連し、ミリ以上のレベルでは、骨のサイズ、形状、また骨密度の量や空間分布が関連する。これらの種々の因子の関与によって、骨の材料としてのヤング率や降伏応力、また臨界応力などの材料特性の分布が異なってくることになり、骨全体としての強度に影響を与える<sup>9)</sup>。当然のことながら臨床診断において考慮できる骨質関連因子は限られている。骨強度の臨床診断においては、このような種々の骨強度関連因子をより多く包含して考慮できる方法が理想的である。

dual energy X-ray absorptiometry (DXA)、quantitative computed tomography (QCT) などの骨密度測定は、bone mineral content (BMC) や areal bone mineral density (aBMD) また volumetric bone mineral density (vBMD) を測定することができ、これらはある程度、骨の力学特性や骨折リスクを反映している<sup>1)</sup>。しかし、骨粗鬆症治療薬の効果を判定する randomized clinical trial (RCT) では、DXA を用いた骨密度測定では十分に薬剤の骨折予防効果を評価できないと指摘されている。すなわち、aBMD の増加は薬剤の骨折予防の効果をわずかしこ評価できていないという<sup>8, 10)</sup>。例えば、alendronate の脊椎椎体骨折予防効果に関する Cummings らのメタアナリシスに関する総説では、閉経後骨粗鬆症の女性に対して alendronate の投与後 1 年に、脊椎椎体の骨密度は placebo との比較において 3.9% 増加した<sup>6, 11)</sup>。更に 3 年後の試験終了時には alendronate は椎体骨折の危険度を 47% 減少した。結果として椎体骨密度の増加は、alendronate 投与による椎体骨折の危険度の減少のうち 16% を説明できたにすぎなかった。risedronate では 3 年間の試験後の aBMD の増加は 4.3-5.8% であり、このことから予測された相対リスクは 0.8 程度であったが、実際に観察された骨折発生の相対リスクは 0.5 であり、現実には薬剤効果は骨密度によって予測したもののより効果的であった。

骨粗鬆症の薬剤効果の判定を行う診断法として骨密度測定による診断法では十分でない可

能性があり、更に感度・特異度の高い診断法が望まれる。近年、定量的 CT データを用いた有限要素法 (CT/FEM) による骨強度評価が開発され<sup>12)</sup>、一部の方法では臨床応用が始まっている<sup>13)</sup>。予備的な結果からは、本法の感度・特異度は DXA よりも高いことが示されている<sup>14)</sup>。

本稿では、CT/FEM について解説し、本法を骨粗鬆症患者に対する薬剤効果判定に用いた予備的な臨床研究の結果について概説する。

## 1. 定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度予測診断

有限要素法は複雑な形状や構造をもった物体の強度を定量的に予測評価する方法として開発されている<sup>15)</sup>。近年において、患者から取得した定量的 CT データをもとにして有限要素解析モデルを作成し強度解析を行う方法が提唱された<sup>16)</sup>。これは患者固有の骨強度解析モデルといえるものである。

CT/FEM の方法を概説する。CT 画像から解析対象の骨の形状と構造を抽出する。3次元の患者固有の骨のモデルを作成する。この 3次元モデルは、ボクセルから構成されているが、すべてのボクセル内には対応する CT 値が存在する。各ボクセル内の CT 値は、同時に撮像された骨量ファントムの CT 値から検量線を用いて、3次元骨密度値に置き換えられる。ここで、3次元の骨モデルは患者固有の形状・構造・骨密度分布を有する骨モデルになる。このデータを有限要素解析のソフトウェアに入力すると、有限要素モデルが作成される。骨の解析モデルの各要素内には、骨密度値が配置されているが、先行研究の骨密度対材料特性 (ヤング率、降伏応力、および臨界応力) を関係づけるデータを用いて、骨密度は各材料特性に置き換えられる。ここで骨モデルは患者固有の材料特性分布をもつ解析モデルとなる。この骨モデルに対して仮想的な荷重や拘束条件を設定して、条件ごとに破壊 (骨折) 荷重を予測する。また予測骨折部位を表示することができる。

臨床用の CT を用いるために臨床応用が可能であり、有限要素解析を追加すること以外は全

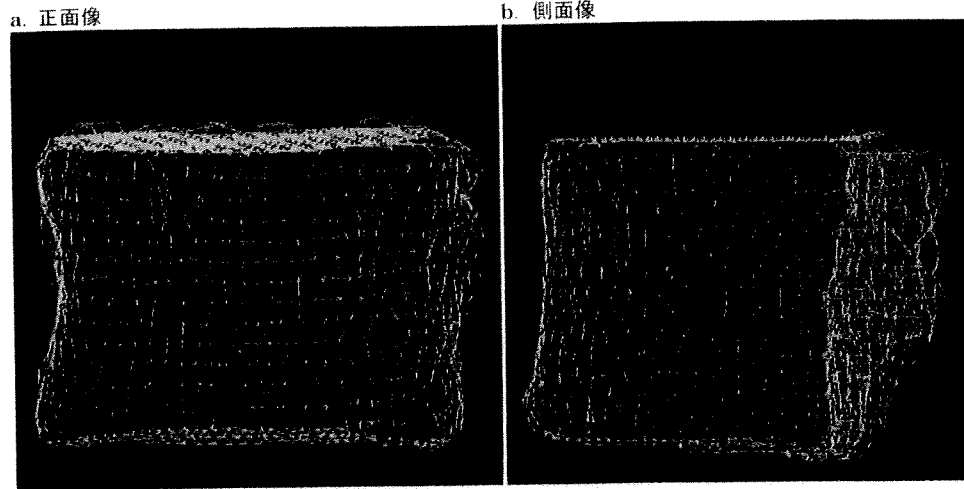


図1 単軸圧縮による荷重拘束条件

第2腰椎椎体の荷重・拘束条件を示す。椎体の頭側の終板から垂直に均一な分布の荷重を作用し、尾側の終板部分を完全に拘束する単軸圧縮条件を用いた。  
(文献<sup>18)</sup>より改変)

く定量的CTと同等の検査・診断法である。しかし理論的には臨床応用が可能であるが、現実には臨床で実用的な方法の開発までには至らず、方法の正確性の検証も十分ではなかった<sup>17)</sup>。著者らは、臨床の現場で実用的でありかつ正確な結果を得ることができるCT/FEMを産学連携研究で開発し実用化した<sup>18,19)</sup>。開発した方法の正確性について新鮮死体標本を用いて検証した<sup>18,19)</sup>。結果として十分実用的な正確性を有することを実証した。この方法を予備的に臨床応用した。

## 2. 骨粗鬆症患者に対する薬剤効果判定への臨床応用—予備的な臨床試験—

原発性骨粗鬆症の患者に対して、ビスホスホネート製剤であるalendronateの効果をもCT/FEMを用いて評価した。骨強度に影響する既往歴、薬剤歴がなく第2腰椎に骨折がない原発性骨粗鬆症の女性37人を対象とした<sup>14)</sup>。alendronateを5mg/dayにて投与した。第2腰椎の椎体の予測骨折強度を評価対象とした。荷重条件は頭側の椎体終板に均一な垂直荷重が加わる単軸圧縮とした(図1)。CT/FEMによる予測強度の評価および同じデータを使うQCTによる第2腰椎椎体中央部のvBMDの評価を投

与前・投与後3・6・12カ月時に、第2腰椎-第4腰椎正面のDXAによるaBMDの評価を投与前・投与後6・12カ月時に行った。更に、骨吸収に関して、骨代謝マーカーである尿中のN-telopeptide of type collagen(NTx)の測定を投与前と投与後3カ月において行った。12カ月を追跡期間として、その期間中に副作用などで投与継続できなかった2人および、第2腰椎に骨折が生じた2人を除外した33人(平均年齢76.5歳)について、alendronateの効果判定をCT/FEMとQCTおよびDXAの間で比較検討した。

骨粗鬆症患者33人に対するalendronate投与の結果、DXAによるaBMDの増加は投与後6カ月で平均3.7%(有意差なし)であり、12カ月では7.5%であり有意に増加した(paired t-test,  $p < 0.0001$ )。またQCTによるvBMDの増加は、投与後6カ月で、5.1%(有意差なし)で、投与後12カ月で8.8%であり有意に増加した( $p = 0.0013$ )。これに対して、CT/FEMによる椎体の予測強度は投与後3カ月で10.2%、6カ月で16.7%、12カ月で26.9%であり、それぞれ有意に増加した(Freedman test,  $p < 0.0001$ )。CT/FEMによる予測強度は3、6、および12カ月のすべての時期で投与前よりも有意に増加した。

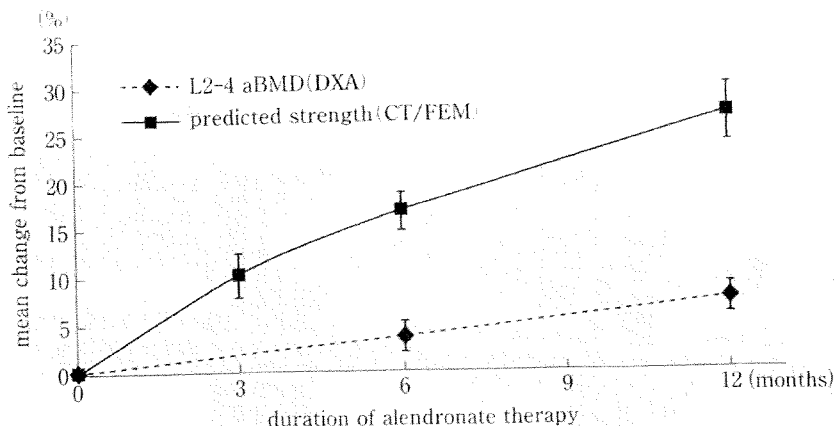


図2 CT/FEMによる予測強度とDXAによる骨密度の薬剤投与後の推移  
alendronate投与後のCT/FEMによる予測強度と、DXAによる骨密度の推移を示す。  
予測強度は、投与3カ月時に投与前よりも有意に増加した。骨密度は12カ月時に有意  
に増加した。予測強度の増加率は、骨密度の増加率を大きく上回った。  
(文献<sup>14)</sup>より改変)

尿中のNTxは全例において投与3カ月で有意な減少があった( $p < 0.0001$ )。このことから、CT/FEMはDXAやQCTよりも早期に感度高く薬剤効果の判定が可能であった(図2)。

Keavenyは、teriparatideとalendronateの治療効果をCT/FEMを用いて評価している。この臨床試験では原発性骨粗鬆症の女性25人に対して投与前、投与後の6カ月および18カ月でCT/FEMによる第3腰椎椎体の圧縮における予測強度を評価している。FEMの方法においては著者らの方法と異なるが、結果としてはalendronateによる骨粗鬆症の治療を最も感度高く評価したのはCT/FEMであり、次いでQCTによるvBMDによる評価であり、DXAによるaBMDの評価は最も感度が低かった<sup>20</sup>。このことは著者らの方法における結果と同様で矛盾はなかった。

これらの結果から、alendronateは骨密度を増加させるが、それ以上に脊椎椎体強度を増加させることが示唆された。このことは、alendronateなどの骨吸収抑制薬が骨密度の増加以上に骨折の発生を抑制したという複数の臨床試験の結果を支持する事実である。予測強度の方が骨密度よりも薬剤による増加が大きかった要因につき検討する。要因の一つは、

DXAがaBMDの測定すなわち面積密度を計測し、CT/FEMはQCTのvBMDの体積密度のデータを用いることにある。先行研究においても、vBMDはaBMDよりも、より骨強度に相関が高いことが示されている<sup>21</sup>。Blackらのalendronateの効果もvBMDとaBMDの両者で評価した研究においてもvBMDの方が感度高く効果を評価している<sup>22</sup>。CT/FEMでは更にvBMDの分布に関する情報を加味して構造解析を行う。すなわち構造強度として評価する。そこで薬剤が密度分布や骨の構造を強度が増加する方向で効果を発揮すれば、当然、骨強度は単なる骨密度の増加を凌駕し、更に大きく増加することになる。著者らが行った予備的臨床試験において、患者の椎体骨の骨密度分布を検討すると、椎体の皮質シェルの近傍または同部の隣接部分に骨密度の増加領域が著明に存在した。また圧縮による骨折の危険が高い領域である最小主歪みの絶対値の大きい部分を見てみると、治療経過とともに、危険領域が減少していることが明らかであった。すなわち構造強度として圧縮破壊のリスクの高い各部位が治療とともに減少したことが明らかである。薬剤効果として、皮質シェル近傍部分で骨密度が特異的に増加して、圧縮応力の集中が軽減した結果、最小主歪み分布が改善

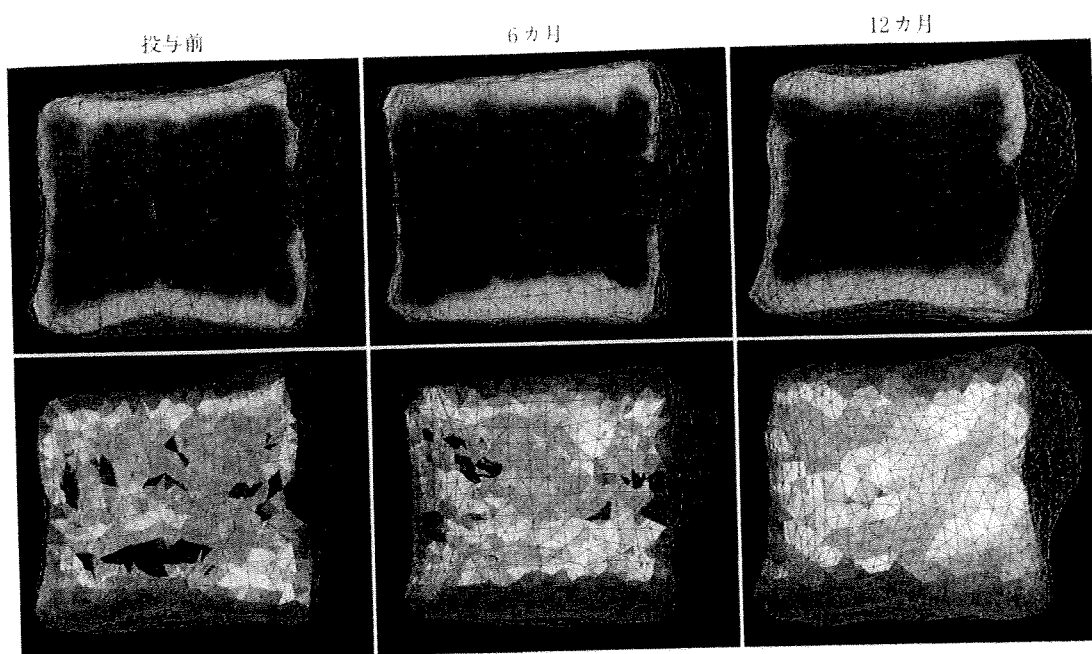


図3 Alendronate 投与後の骨密度と最小主歪み分布

alendronate 5 mg/day 投与後の骨密度と最小主歪み分布を示す。症例は74歳女性で、第2腰椎側面を示す。骨密度分布の推移を上段に示す。1kNを圧縮負荷した状態の最小主歪みを下段に示す。カラースケールにおいて、青色の部分は最小主歪みの絶対値が大きく、骨折の危険が高い領域である。投与後、骨密度は椎体の周辺に増加し、骨折リスクの高い領域(青の部分)は経時的に減少した。  
(文献<sup>14)</sup>より改変)

し、椎体強度が大きく増加したことが示唆される(図3)。DXAによるaBMDの評価ではとらえられない薬剤効果をCT/FEMでは評価できる可能性がある。

本稿で紹介したCT/FEMによる骨強度の評価法は、実質的な診断技術の内容としては、患者から検査対象の骨を仮想的に摘出して、それを仮想的な静的な荷重による力学試験にかけて強度を評価するというものである。これはある特定の患者が転倒したときに果たして骨折するかどうかを判定するものではない。この判定を実現するためには、患者の転倒しやすい方向を確定すること、あるいは患者の皮下脂肪などの軟部組織の衝撃吸収能がどの程度であるか、また転倒に際してどの程度の衝撃力が作用するか、などについて正確な評価がなされなければならない。これを正確に行うにはまだまだ骨強度解析法において未解決の問題がある。今後はこのような評価ができる方法の進歩が必要であ

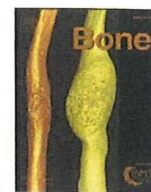
る。しかし、現状でも十分に骨強度を指標とした評価ができるので、本法の臨床応用は確実に進めていく意義があると考ええる。

#### おわりに

本稿で紹介したCT/FEMによる骨強度の評価は、当然自然経過で骨強度が加齢とともに減少していく経過を追跡することも可能である。ただし、本法は定量的CTを行う必要があり、CTの撮影を必要とすることから、多数の検診者を対象にすることは現状では困難である。また骨強度の有限要素法解析には解析法を熟知した専門家の介入を要する。多くの検診者・患者に適用するには、まだまだ問題がある。しかし、CT装置の更なる普及や有限要素法解析が自動化されることで、より多くの検診者・患者に適用できるようになると考えられる。そうすれば近い将来において本法が大いに普及すると考えられる。

## ■ 文 献

- 1) McClung MR, et al: Hip Intervention Program Study Group: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344(5): 333-340, 2001.
- 2) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 17(1): 1-45, 2000.
- 3) Chesnut CH 3rd, Rosen CJ: Bone Quality Discussion Group: Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 16: 2163-2172, 2001.
- 4) Bouxsein ML: Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 14(Suppl 5): S118-127, 2003.
- 5) Felsenberg D, Boonen S: The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 27: 1-11, 2005.
- 6) Cummings SR, et al: Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 288: 1889-1897, 2002.
- 7) Marshall D, et al: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259, 1996.
- 8) Cummings SR, et al: Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 112: 281-289, 2002.
- 9) Sarkar S, et al: Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 17: 1-10, 2002.
- 10) Delmas PD, et al: Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res* 19: 330-337, 2004.
- 11) Schuit SC, et al: Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34: 195-202, 2004.
- 12) Faulkner KG, et al: Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* 179: 669-674, 1991.
- 13) Bessho M, et al: Prediction of the strength and fracture location of the femoral neck by CT based finite element method: a preliminary study on patients with hip fracture. *J Orthop Sci* 9(6): 545-550, 2004.
- 14) Imai K, et al: Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporosis Int*. 2008. (available online)
- 15) Turner MJ, et al: Stiffness and deflection analysis of complex structures. *J Aero Sci* 23: 805-823, 1956.
- 16) Faulkner KG, et al: Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* 179: 669-674, 1991.
- 17) Keyak JH, et al: Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 31: 125-133, 1998.
- 18) Imai K, et al: Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site. *Spine* 31(16): 1789-1794, 2006.
- 19) Bessho M, et al: Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT based finite element method. *J Biomech* 40(8): 1745-1753, 2007.
- 20) Keaveny TM, et al: Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 22: 149-157, 2007.
- 21) Cody DD, et al: Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 32: 1013-1020, 1999.
- 22) Black DM, et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349(13): 1207-1215, 2003.



## Prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: Differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions

Masahiko Bessho, Isao Ohnishi\*, Takuya Matsumoto, Satoru Ohashi, Juntaro Matsuyama, Kenji Tobita, Masako Kaneko, Koza Nakamura

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 12 June 2008

Revised 6 December 2008

Accepted 16 April 2009

Available online 3 May 2009

Edited by: J. Kanis

#### Keywords:

Osteoporosis

Hip fracture

Finite element method

CT

Bone strength

### ABSTRACT

The annual occurrence of hip fracture due to osteoporosis as of 2002 had reached 120,000 in Japan. The increase has been very rapid. From a biomechanical perspective, hip fractures are thought to be caused in real settings by different directions of loading. Thus, clarification of the loading directions under which the proximal femur is most vulnerable to fracture would be helpful for elucidating fracture mechanics and establishing preventive interventions. The purpose of the current study was to clarify the influence of loading direction on strength and fracture site of the proximal femur using the CT-based nonlinear FE method to determine loading directions under which the proximal femur is most vulnerable to fracture. Contralateral femora were analyzed in 42 women with hip fracture (mean age, 82.4 years), comprising 20 neck fractures and 22 trochanteric fractures. Within 1 week after fracture, quantitative CT of the contralateral femur was performed in each patient and 3-dimensional FE models were created. One stance loading configuration (SC) and four different fall loading configurations (FC) were assigned. Nonlinear FE analysis was performed. Differences in fracture loads depending on differences in loading direction were analyzed and correlations among fracture loads in different loading directions were assessed. Next, fracture sites were also analyzed. Mean predicted fracture load in the SC was 3150 N. Mean fracture loads were 2270 N in FC1, 1060 N in FC2, 980 N in FC3, and 710 N in FC4. The correlation between predicted fracture loads in SC and those in each FC was significant with a correlation coefficient of 0.467–0.631. Predicted fracture sites in the SC appeared at the subcapital region in all patients and were categorized as neck fracture. However, trochanteric fractures occurred in all fall configurations except FC1. In FC1, a significant correlation was seen between real fracture type and predicted type. The current investigation could contribute to the acquisition of useful knowledge allowing the establishment of more efficacious means of preventing hip fractures.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

The annual occurrence of hip fracture due to osteoporosis as of 2002 had reached 120,000 in Japan. In Japan, the increase has been very rapid, with a 1.7-fold increase from 1987 to 1992 and a 2.2-fold increase from 1987 to 2002 [1]. More than 90% of fractures were reportedly caused by falls from standing height [2,3]. However, some cases display no clear evidence of falls or trauma [3,4]. From a biomechanical perspective, hip fractures are thought to be caused in real settings by different directions of loading. Thus, clarification of the loading directions under which the proximal femur is most vulnerable to fracture would be helpful for elucidating fracture mechanics and establishing preventive interventions.

Pinilla et al. [5] and Fujii [6] investigated the influence of loading direction on fracture load of the proximal femur. The results of these

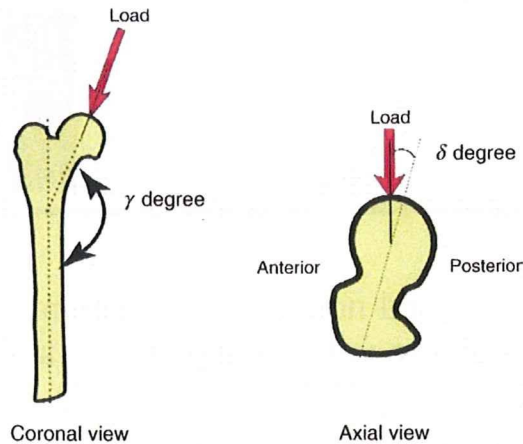
studies were derived by conducting compression testing of proximal femoral specimens obtained from excised cadaveric femora. One limitation of these studies was that only one load direction could be tested on one specimen and no other direction could be tested using the same specimen. To address this limitation, Ford et al. [7] and Keyak et al. [8] reported simulation studies on the influence of load direction using a computed tomography (CT)-based finite element (FE) method. However, those studies investigated strength of the excised femora and the analytical method was limited to a linear FE method. In addition, none of these studies examined fracture sites in detail. We have established our own CT-based nonlinear FE method to accurately predict fracture load and site on the proximal femur [9].

The purpose of the current study was to clarify the influence of loading direction on strength and fracture site of the proximal femur using the CT-based nonlinear FE method to determine loading directions under which the proximal femur is most vulnerable to fracture. In this study, validity of the FE method was also evaluated by analyzing strength and fracture site of the contralateral femur in

\* Corresponding author. Fax: +81 3 3818 4082.

E-mail address: [OHNISHII-DIS@h.u-tokyo.ac.jp](mailto:OHNISHII-DIS@h.u-tokyo.ac.jp) (I. Ohnishi).





**Fig. 1.** Definition of the loading direction. Loading direction was defined as the angle  $\gamma$  with reference to the long axis of the femur in the frontal plane and  $\delta$  with reference to the femoral neck axis in the horizontal plane. Left: coronal plane, right: axial plane.

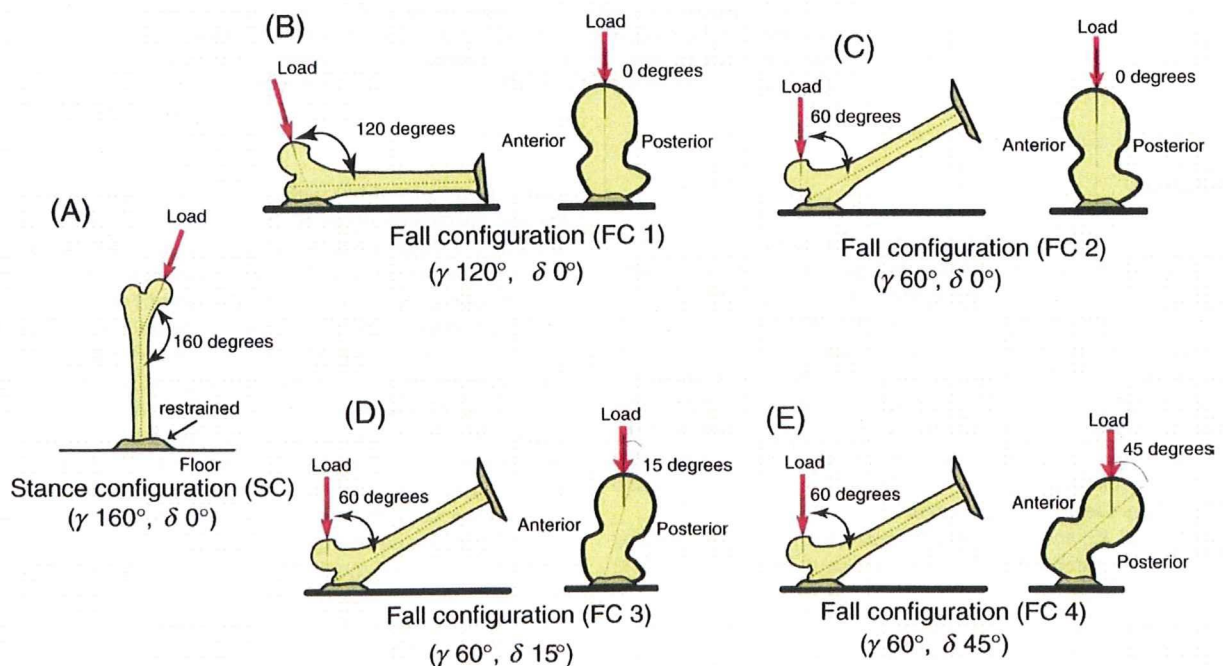
patients with hip fracture, through which we examined whether our FE method could create fracture in the contralateral femur identical to the real fracture in the patient.

### Patients and methods

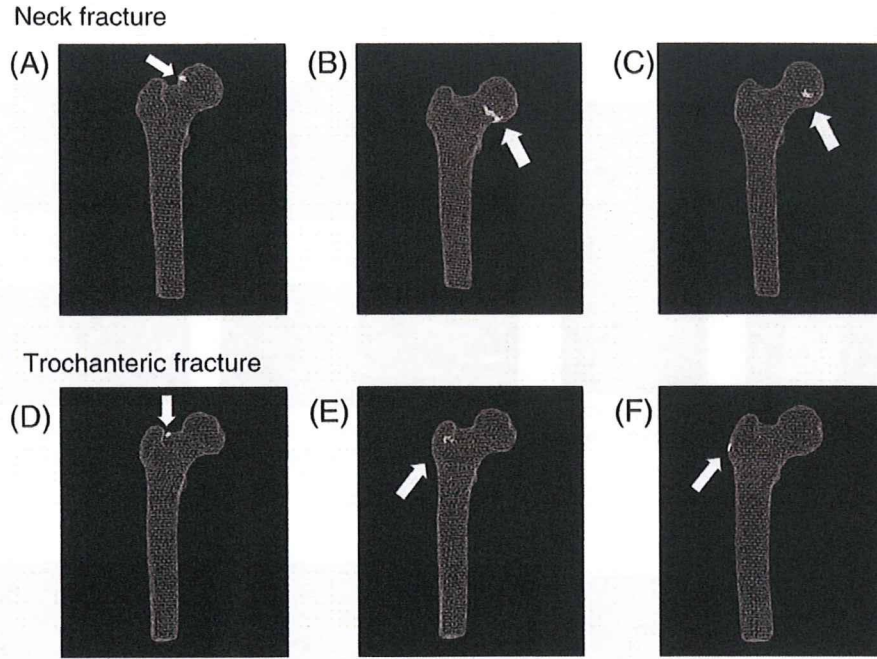
Contralateral femora were analyzed in 42 women with hip fracture (mean age, 82.4 years; range, 70–92 years; mean height: 146 cm; mean weight: 44 kg), comprising 20 neck fractures (mean age, 81.9 years; mean height: 147 cm; mean weight: 45 kg) and 22 trochanteric fractures (mean age, 82.9 years; mean height: 146 cm; mean weight: 44 kg). No significant differences were seen in mean age ( $p=0.60$ ), height ( $p=0.68$ ) or weight ( $p=0.72$ ). Fifty-three female patients with hip fracture were admitted to the University of Tokyo Hospital between January 2006 and December 2006. These included 4 patients with high-energy injury, 1 with a previous history of cancer, 3

who had received treatment with glucocorticoids, and 3 with metallic implants within the CT scan area. Therefore, after excluding these 11 patients, 42 patients were included in the present study. All patients had sustained fracture by a fall from standing height. All of them approved this study protocol after providing informed consent (initially verbal, later confirmed in writing). With the approval of the ethics committee in our hospital, all the following procedures were performed. Within 1 week after fracture, quantitative CT of the contralateral femur was performed in each patient and 3-dimensional FE models were created. Femora underwent CT using a calibration phantom and a slice thickness of 3 mm from the femoral head to the 17 cm below the minor trochanter (Aquilion Super 4; Toshiba Medical Systems, Japan; 120 kV, 75 mAs, pixel space, 0.625 mm;  $512 \times 512$  matrix). From the CT data, FE models were created using triangular shell elements with a thickness of 0.4 mm and a size of 3 mm for the outer surface of the cortical bone and tetrahedral solid elements with a size of 3 mm for the rest of the bone [9]. The mean number of solid elements was 80,850, while the mean number of shell elements was 4794. To allow for bone heterogeneity, mechanical properties of each element were computed from the Hounsfield unit value. Ash density was approximated as equivalent to hydroxyapatite density, which neglects the effect of fat content on the Hounsfield unit value for trabecular bone [10–12]. Ash density for each voxel was determined from the linear regression equation derived by relating the Hounsfield unit of a calibration phantom to the equivalent ash density. Bone density of an element was determined from the mean number of Hounsfield units obtained for a total of 17 points in the element [9]. Young's modulus and yield stress of each tetrahedral element were calculated using the equations proposed by Keyak et al. [13] and Keller [14]. Poisson's ratio for each element was set as 0.4 [13]. In previous studies, Young's modulus of the cortex has been found to range from 11 to 24 GPa [15] or from 9 to 21 GPa [16]. Young's modulus of each triangular shell element was set as equivalent to that of the adjacent tetrahedral element located underneath the shell element, while the minimum Young's modulus of the shell element was set as 10 GPa.

Nonlinear FE analysis was performed using the Newton–Raphson method. To allow for the nonlinear phase, mechanical properties of



**Fig. 2.** Loading and boundary conditions. (A) Stance configuration. (B) Fall configuration 1 (FC1). (C) Fall configuration 2 (FC2). (D) Fall configuration 3 (FC3). (E) Fall configuration 4 (FC4).



**Fig. 3.** Fracture types corresponding to each of the predicted fracture sites. Arrow: Predicted fracture site. (A) (B) (C) With predicted fracture sites located at the subcapital region, the type was classified as neck fracture. (D) With predicted fracture sites at the base of the femoral neck, the type was classified as trochanteric. (E) (F) With predicted fracture sites on the trochanteric region, the type was classified as trochanteric.

the elements were assumed to be bi-linear elastoplastic, and the post-yield modulus was set as 5% of E (where E is the pre-yield Young’s modulus). The ratio of element ultimate stress to yield stress was assigned as 0.8. The element crack in tension was defined as occurring when maximum principal stress exceeded element ultimate stress. However, we introduced both yield and failure in compression. Yield in compression was defined as occurring when Drucker–Prager equivalent stress exceeded element yield stress. Element failure in compression was then defined as occurring when the negative value of maximum principal strain exceeded 10,000 microstrain. Fracture load was defined as the load when  $\geq 1$  shell element failed [9].

Loading direction was defined as the angle  $\gamma$  with reference to the long axis of the femur in the frontal plane and  $\delta$  with reference to the femoral neck axis in the horizontal plane (Fig. 1) [8]. Angles  $\gamma = 160^\circ$  and  $\delta = 0^\circ$  were assigned as stance configuration (SC). For fall loading configuration, four different loading configurations were assigned. Fall configuration (FC) 1 used  $\gamma = 120^\circ$  and  $\delta = 0^\circ$ . FC2

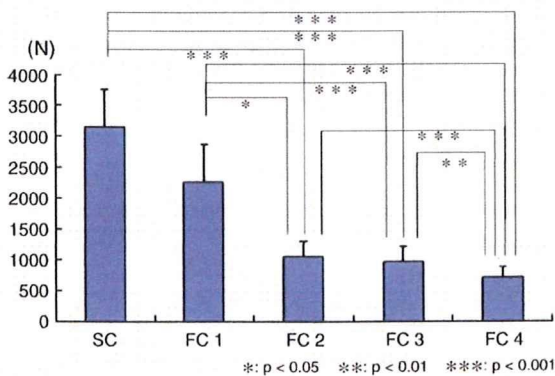
used  $\gamma = 60^\circ$  and  $\delta = 0^\circ$ . FC3 used  $\gamma = 60^\circ$  and  $\delta = 15^\circ$ . Likewise, FC4 used  $\gamma = 60^\circ$  and  $\delta = 45^\circ$  (Fig. 2) [6–8].

Differences in fracture loads depending on differences in loading direction were analyzed and correlations among fracture loads in different loading directions were assessed. Next, fracture sites were also analyzed. The predicted fracture type in the FE method was defined as follows. When initial failure of the triangular shell element occurred at a subcapital region, neck fracture was defined. Likewise, if initial failure of the shell element appeared at the basal neck or trochanteric region, trochanteric fracture was defined. The fracture types corresponding to the predicted fracture sites are shown in Fig. 3. Predicted fracture types were compared to the real fracture of the contralateral side in each patient.

Statistical analyses were performed using Pearson’s test, Fisher’s exact test and Friedman test. Scheffe’s test was also utilized for post hoc testing. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results**

Mean ( $\pm$  standard deviation (SD)) predicted fracture load in the SC was  $3150 \pm 611$  N. Mean fracture loads were  $2270 \pm 600$  N in FC1,  $1060 \pm 248$  N in FC2,  $980 \pm 229$  N in FC3, and  $710 \pm 174$  N in FC4 (Fig. 4). Mean predicted fracture load was significantly larger than in the SC than in all FCs except FC1 ( $p < 0.001$ ). To compare mean fracture loads among FCs, the load in FC1 was significantly larger than those of FC2, FC3 and FC4 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,



**Fig. 4.** The mean predicted fracture loads for each configuration. The X axis indicates load and boundary conditions and the Y axis indicates predicted strength. SC: Stance configuration, FC: fall configuration.

**Table 1**  
Correlations (r) of the predicted fracture loads for each loading configuration.

	SC	FC1	FC2	FC3	FC4
SC	–	0.467**	0.615***	0.614***	0.631***
FC1	0.467**	–	0.586***	0.584***	0.463**
FC2	0.615***	0.586***	–	0.894***	0.728***
FC3	0.614***	0.584***	0.894***	–	0.861***
FC4	0.631***	0.463**	0.728***	0.861***	–

\*\*  $p < 0.01$ .  
\*\*\*  $p < 0.001$ .

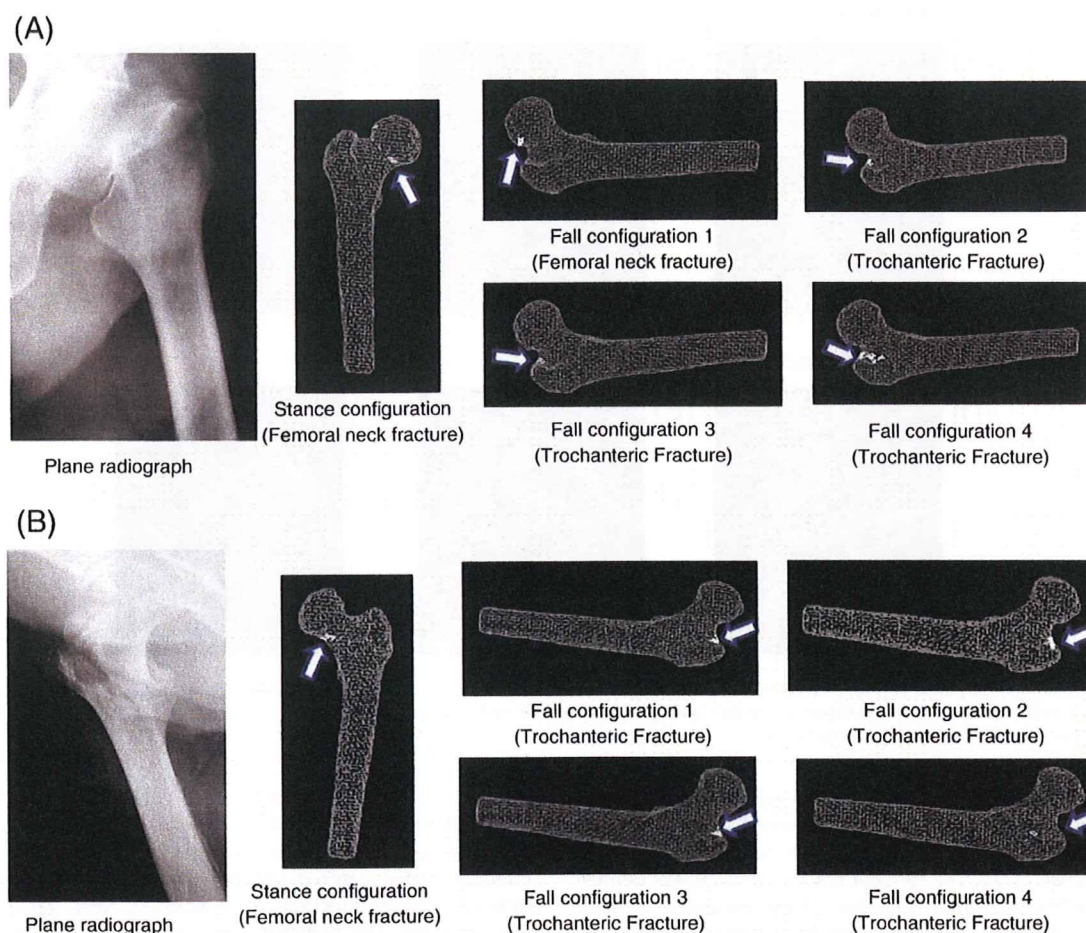


Fig. 5. The predicted fracture sites for each configuration. The shell elements in failure are shown on the 3 dimensional finite element model. Arrow: The predicted fracture site. Words in parentheses: the predicted fracture type. (A) 89 years old (femoral neck fracture, Garden classification, Stage IV) (B) 83 years old (trochanteric fracture, Evans classification Type I, group 2).

respectively). Load was significantly larger in FC2 than in FC4 ( $p < 0.001$ ). Likewise, load was significantly larger in FC3 than in FC4 ( $p < 0.01$ ).

Correlation coefficients of predicted fracture load among all configurations are listed in Table 1. The correlation coefficient relating the predicted strength under SC to that under FC1 was 0.467 (95% confidence interval: 0.190–0.675,  $p = 0.0016$ ). The coefficient relating SC to FC2 was 0.615 (95% confidence interval: 0.383–0.775,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating SC to FC3 was  $r = 0.615$  (95% confidence interval: 0.383–0.775,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating SC to FC4 was  $r = 0.631$  (95% confidence interval: 0.405–0.785,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating FC1 to FC2 was  $r = 0.586$  (95% confidence interval: 0.344–0.756,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating FC1 to FC3 was  $r = 0.584$  (95% confidence interval: 0.340–0.754,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating FC1 to FC4 was  $r = 0.463$  (95% confidence interval: 0.185–0.672,  $p = 0.0017$ ). The coefficient relating FC2 to FC3 was  $r = 0.894$  (95% confidence interval: 0.810–0.942,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating FC2 to FC4 was  $r = 0.728$  (95% confidence interval: 0.545–0.845,  $p < 0.0001$ ). The coefficient relating FC3 to FC4 was  $r = 0.861$  (95% confidence interval: 0.755–0.923,  $p < 0.0001$ ).

All predicted fracture sites could be categorized by the failure of shell elements into two types, namely neck fractures and trochanteric fractures (Fig. 5). Predicted fracture sites in the SC appeared in the subcapital region in all patients and were categorized as neck fractures. However, trochanteric fractures occurred in all fall configurations except FC1. In FC1, both the neck and trochanteric fractures occurred, with 16 neck fractures in 20 patients with

contralateral neck fracture and 18 trochanteric fractures in 22 patients with contralateral trochanteric fractures. A significant correlation was seen between real fracture type and predicted type ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

## Discussion

From the results of our study, the predicted strength under the loading condition simulating a fall in the posterolateral direction was smaller than that by a fall in the lateral direction. These results were consistent with those of a previous study that conducted mechanical testing using cadaveric specimens [6] and predicted strength using a CT/FEM [7,8].

Table 2  
The predicted fracture types for each loading configuration and each fracture type.

Conditions	SC		FC1		FC2		FC3		FC4	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
Patients with femoral neck fracture ( $n = 20$ )	20	0	16	4	0	20	0	20	0	20
Patients with trochanteric fracture ( $n = 22$ )	22	0	4	18	0	22	0	22	0	22

Predicted fracture sites in the SC appeared in the subcapital region in all patients and were categorized as neck fractures. However, trochanteric fractures occurred in all fall configurations except FC1. In FC1, both the neck and trochanteric fractures occurred, with 16 neck fractures in 20 patients with contralateral neck fracture and 18 trochanteric fractures in 22 patients with contralateral trochanteric fractures. N: femoral neck fracture, T: trochanteric fracture.

The magnitude of strength of the proximal femur under a certain loading condition differs depending on the bone density distribution and morphology of each individual patient. To evaluate fracture risk in each patient, it is ideal to analyze strengths under all loading conditions occurring in the activities of daily living. However, it takes a large amount of time to carry out predictions as a screening using CT/FEM under many circumstances. One of the solutions to this problem is to find the typical loading direction that correlates with other conditions. For this reason, we investigated the correlation among multiple loading conditions. The correlation between predicted fracture loads in SC and those in each FC was significant but weak, with a correlation coefficient of 0.467–0.631. To evaluate strength of the proximal femur in each individual patient, both strength under SC and strength under FC should be assessed. The correlations of the predicted strength among FC2, FC3, and FC4 were relatively high with correlation coefficients of 0.728 to 0.894. Upon further analysis of these conditions, the correlation coefficients were even higher with 0.894 between FC3 and FC2 and 0.861 between FC3 and FC4. Thus, FC3 was thought to be representative of FC2 and FC4. Conversely, the predicted strength under FC1 had poor correlations between FC2, FC3, and FC4 with coefficients of 0.586, 0.584, and 0.463 respectively. Thus, it was concluded that the strength under FC1 should be evaluated independently.

In all FCs except FC1, only trochanteric fractures were predicted. However, in FC1, both neck and trochanteric fractures were predicted. Hirsch and Frankel [17] reported that compressive force along the long axis of the neck is necessary to cause femoral neck fracture. Femoral neck angle is reportedly 120–130° [18]. FC1 may thus be able to cause femoral neck fractures. Fujii also reported that FC1 generated neck fractures and that this does not contradict the results of previous studies [6]. Hall et al. reported that the difference in bone density between the right and left femora as measured by dual X-ray absorptiometry was within 5% and that it was sufficient for measuring either side of the femur to evaluate osteoporosis [19]. Boston [20] reported that in 83% of the patients with previous hip fracture who sustained another hip fracture on the contralateral side, the fracture type agreed well with the previous one. If morphological differences between both sides of the femur are assumed to be absent, loading direction alone appears to represent the decisive factor for fracture type under all FCs except FC1. However, the different fracture type in FC1 could be generated by differences in morphology of the proximal femur in each individual patient.

Ford et al. [7] and Keyak et al. [8] investigated the influence of load direction on strength of the proximal femur. Ford et al. and Keyak et al. reported that the predicted strength by CT/FEM tended to decrease as the loading direction shifted from lateral to posterolateral. This was not contradictory to our findings. However, the analytical method adopted in those studies was a linear finite element method and the number of analyzed materials was only one sample in the study by Ford et al. and four samples in the study by Keyak et al. For this reason, they did not conduct the statistical analysis that we did. In addition, neither of these studies evaluated fracture site or type.

The load and boundary conditions adopted in the present study did not include muscle forces or reaction forces generated from ligamentous attachments. In addition, analyses utilized static mechanics rather than impact mechanics. Shock absorption by the soft tissues of patients was not taken into account [21]. Conditions in the simulation thus differed from those in actual settings. However, the load and boundary conditions adopted in the study were thought to reflect actual conditions, as simulated fractures resembled those sustained by the subjects. Further investigation adopting more realistic conditions is necessary, to take into account muscle forces and reaction forces from ligaments. Another limitation in this particular simulation technique was the inability to deal with large deformation of the model, from which refracture of bone

fragments by collision could be simulated. The current method could only detect the initial failure site of the element under small deformation of the model, as although the results showed that fracture type could be judged even using this technique.

Previous studies have investigated the strengths of specimens *ex vivo*, whereas our study investigated strengths of the proximal femur in patients. In CT of the proximal femur in patients, images may have been deteriorated due to the influence of the pelvis or soft tissues nearby. Accuracy of strength prediction *in vivo* using a CT-based FE method could thus be impaired. Keyak and Falkinstein compared predicted strengths using a CT-based FE method from CT data obtained from two cadaveric specimens *in situ* to those from the same specimens *in vitro* [22]. Prediction from *in situ* specimens was found to overestimate strength by 8–13%. Although our study adopted a different simulation method from that of Keyak et al., our results might still have overestimated strength. However, our simulation method minimized partial volume effects by using triangular elements on the outer surface of the model. In addition, bone mineral density in tetrahedral elements was determined from mean value in Hounsfield units at 17 points within the element, to accurately simulate the distribution of bone mineral density even when the quality of CT data might have been deteriorated.

Our aim was to provide a quantitative diagnostic tool to accurately evaluate bone fracture risk by taking as many determinant factors for bone strength as possible into consideration. The CT-based FEM is the most advanced method to satisfy these demands. Our intention was not to provide a method to decide whether a bone in a certain patient would break under a certain mechanical environment. Instead, our approach involved the virtual extraction of a bone of interest from a patient and examining it under virtual static mechanical testing. The predicted strength from this simulation may be far from accurate in comparison to that derived from more realistic simulations incorporating dynamic analyses or more realistic mechanics incorporating geometrical rigidity/nonlinearity. Despite these limitations, the CT-based FEM offers a far more advanced method to diagnose bone fragility than the prevailing clinically available bone densitometry. Our model predicts elements where failure initiates, but does not take large deformation/geometrical nonlinearity into consideration. Our previous study verifying the accuracy of predicted fracture site by FEM simulation disclosed that the predicted fracture sites agreed well with the experimental fracture sites [9]. In the future, we intend to adopt more advanced simulation methods, including dynamic analyses or buckling simulations incorporating large deformation analyses or analyses with geometrical rigidity/nonlinearity.

To investigate the discrimination power of the CT/FEM, it is necessary to conduct a case-controlled study investigating the sensitivity and specificity of the CT/FEM by comparing the predicted strengths between patients with fractures and patients without fractures. However, the present study was not aimed at investigating the above issues. We clarified the loading directions that are vulnerable to fracture in the patients with hip fracture and the results were not contradictory to those of previous studies. Because a case-controlled study involving patients without fractures is also proceeding in our department, the results from this comparative study will soon be reported. If we could identify the loading directions under which the proximal femur is most vulnerable to fracture, more effective means of preventing fracture might be identified. With such knowledge, shape or attachment site of hip protectors could be optimized to maximize fracture prevention [23]. Likewise, motion exercises could be provided for elderly individuals to avoid falls in the most risky directions. The current investigation could contribute to the acquisition of useful knowledge allowing the establishment of more efficacious means of preventing hip fractures.