

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10430

研究課題名(和文) 臨床に即した生体内骨強度測定法の開発：受傷から治癒までの全過程解析への挑戦

研究課題名(英文) Development of the bone strength assay in the body.

研究代表者

鈴木 崇根 (Suzuki, Takane)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30513072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Computed Tomography/有限要素法を用いて、インプラントを含む生体内骨強度測定法を確立、骨癒合過程の未成熟骨(仮骨)の材料特性の特定、インプラントが骨に与える力学的影響の評価を行った。結果、インプラント存在下でFEMを用いた骨強度予測値は実測値と比較して32.3%高かった。HU値(x)とYoung値(E)、降伏応力()は高い相関を認めた。Locking Plate群は、non-Locking Plate群と比較したところ、健側の皮質骨の厚さは有意差を認めなかった。しかし、前者では皮質骨の断面積、骨塩量、骨強度は極めて低い値を有することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to reveal bone strength prediction in the bone union process. The first study was achieved to establish predicting the in situ strength of the bone with implantation of bone plates by cadavers with using nonlinear finite element analysis(FEM). The second one was achieved to identify of material properties of the immature bone of the bone union process by rabbits. The last one was achieved to evaluate the dynamic influence that an implant gave to a bone in the long-term period after surgery by patients. As results, by the first study, the predicted bone strength in the simulated by FEM with implants was significantly higher than mechanical test measurements. By the second study, we could reveal some material properties of the immature bone of the bone union process. By the last study, we could reveal that in long term period after surgery, the locking plate decreased bone density than the conventional plates.

研究分野：医歯薬学

キーワード：運動器外傷学 有限要素法 骨強度

1. 研究開始当初の背景

整形外科領域では生体親和性の高いチタンを用いたインプラントの出現と、「Locking system」(以下 LS)の開発により骨粗鬆症の患者や粉碎骨折に対しても強力な初期固定力を得ることができ、治療の主流となった。しかし LS は固定が強固なために、新生骨の形成や成熟に不可欠な力学的負荷が骨折部を通過せず、骨折治癒に必要な仮骨ができない。脆弱骨骨折への強力な武器となった LS が、短期には骨の成熟を抑制し、長期にわたると骨萎縮を引き起こす可能性が指摘されているのである。脆弱な骨であっても、骨萎縮を起こさず最短で骨折治癒へ導く方法を客観的データで提供できれば、臨床状有用なツールとなる。生体内における骨強度測定を可能とする手法は CT/FEM である。これは CT の Hounsfield Unit(以下 HU)値により構造解析を行い、骨強度を定量的に求める方法である。大腿骨(Keyak et al.2001),椎体(Imai et al.2006)の妥当性は過去に検証されており、申請者も橈骨遠位端(Matsuura, Suzuki et al. JOS 2014)において明らかにした。しかし現時点で測定できる骨強度は仮骨を含まない成熟骨のみである。仮骨を含む治癒過程全体を含む骨強度測定法を開発することで臨床での骨癒合・骨強度の判断基準の提供、かつインプラントが与える骨への影響を客観的に評価し、次世代のインプラント開発における最適な条件を提案する足がかりをつかみたい。

2. 研究の目的

本研究の目的は Computed Tomography(以下 CT)/有限要素法(以下 FEM)を用いて、骨折治癒過程を含む骨の非侵襲的な骨強度測定法の確立と、インプラントが骨に与える影響を客観的に評価することである。これにより臨床における客観的で正確な判断基準を提供でき、さらに次世代のインプラント開発における最適な条件を提案することにつな

がる。

3. 研究の方法

この研究は動物・遺体を用いた基礎実験と臨床データから行う臨床研究からなる。

(1)インプラントを含む生体内骨強度測定法を確立

遺体から採取した骨を使用した基礎実験による研究である。新鮮凍結屍体の橈骨(6本)を使用して実験を行った。インプラントを設置し CT 撮影を実施後コンピュータ上でインプラントを除去した群(Computed removal group)と実際にインプラントを抜去してから再撮影した群(Actually removal group)を比較・解析した。

(2)骨癒合過程の未成熟骨(仮骨)の材料特性の特定

ウサギを使用した基礎実験による研究である。20 週齢の雄の New Zealand White Rabbit 10 羽を用い、大腿骨中央に 10mm の欠損を作成し、創外固定で固定した。3 週～6 週で欠損部に出来た仮骨を摘出し、多角柱に形成した。重量・体積・断面積を測定後、qCT で仮骨の HU 値を計測した。多角柱を力学試験機で圧縮変位させ、HU 値毎の Young 値、降伏応力を測定し相関関係を調査した。

(3)インプラントが骨に与える力学的影響を評価

患者の臨床データを使用した臨床研究である。5 年以上 plate を抜去しなかった前腕骨骨幹部骨折の対象 38 人のうち、同意を得られた患者(Locking Plate 群 8 名、non-Locking Plate 群 7 名)を有限要素法解析で評価した。

4. 研究成果

(1)インプラントを含む生体内骨強度測定法の確立について

結果として、前者では骨強度予測値は実測値と比較して 32.3%高いことが明らかとなった。この差はハレーションによる CT 値の変化であると考えている。患者の CT から骨強度を予測する場合、インプラントが含まれるデータと、含まれないデータでは、同じ CT/FEM による解析でも補正が必要である可能性が示唆された。

(2)骨癒合過程の未成熟骨(仮骨)の材料特性の特定について

結果として、検体は 91 検体採取でき平均の HU 値は $333.4 \pm 212.2(13.2-895.9)$ であった。HU 値(x)と Young 値(E)、降伏応力()はそれぞれ $E=0.2288e0.0074x$ ($R^2=0.60239$)、 $=2E-0.6 \times 2.4069$ ($R^2=0.64359$)であり、高い相関を認めた。検体にヘマトキシリン・エオジン染色とトルイジンブルー染色を行い、HU 値ごとの軟

骨比率、骨比率を計算した。低 HU 値の検体は修復期初期、中 HU 値の検体は修復期中期から後期、高 HU 値の検体では修復期晩期～リモデリング期に相当していた。HU 値と骨成熟の関係を調査すると軟骨面積のピークは修復期中期～後期にあり、修復期晩期からリモデリング期になるとそれを反映して骨面積率は急激に上昇していた。これにより、今回力学試験を行った検体は、修復期～リモデリング期まで幅広く含まれていることが明らかとなったため、臨床の骨癒合仮定を正確に捉えている可能性が高いことが示された。

(3) インプラントが骨に与える力学的影響を評価について

患者背景は、Locking Plate 群の術後平均フォローアップ期間は 79.5 ヶ月、non-Locking Plate 群は 105.0 ヶ月である。これらの患者の CT/FEM 解析の結果として、Locking Plate 群は、non-Locking Plate 群と比較したところ、健側の皮質骨の厚さは有意差を認めなかった。しかし、Locking Plate 群では、皮質骨の断面積、骨塩量、骨強度は極めて低い値を有することが明らかとなった。

本研究の意義は、仮骨を含む生体内骨強度予測において一定の方向性を示した点にある。今後さらなる研究により、骨折が治癒していく過程でどのように骨強度が回復しているかを、客観的に判断できるようになる可能性が高まると言えるだろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Evaluation of Bone Atrophy After Treatment of Forearm Fracture Using Nonlinear Finite Element Analysis: A Comparative Study of Locking Plates and Conventional Plates

Yusuke Matsuura, Tomoyuki Rokkaku, Takane Suzuki, Andrew Ryan Thoreson, Kai-Nan An, Kazuki Kuniyoshi

Journal of Hand Surgery American Volume 659.e1~659.e9, 2017(査読あり)

Accuracy of specimen-specific nonlinear finite element analysis for evaluation of radial diaphysis strength in cadaver material

Yusuke Matsuura, Kazuki Kuniyoshi, Takane Suzuki, Yasufumi Ogawa, Koji Sukegawa, Tomoyuki Rokkaku, Andrew Ryan Thoreson, Kai-Nan An, Kazuhisa Takahashi

Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Vol.18 No.16, 1811-1817, 2015 (査読あり)

松浦佑介 國吉一樹 高橋和久 鈴木崇根 六角智之 田中正

前腕骨骨折に対して locking plate を使用すると骨萎縮が生じる CT有限要素法を用いた研究

骨折 37;1105-1110. (2015)(査読あり)

松浦佑介 國吉一樹 高橋和久 鈴木崇根 六角智之 田中正

橈骨骨幹部の骨強度測定法

骨折 37;1099-1104. (2015)(査読あり)

[学会発表](計3件)

松浦佑介, 鈴木崇根

骨折治癒過程における骨強度測定法の確立を目指して～仮骨の HU 値と材料特性の関係～

第44回日本臨床バイオメカニクス学会
2017年

鈴木崇根, 松浦佑介

骨折治癒仮定における骨強度測定法の確立を目指して～仮骨の HU 値と材料特性の関係～

第43回日本骨折治療学会
2017年

松浦佑介 國吉一樹 鈴木崇根 高橋和久

前腕骨骨幹部骨折に対する Locking Plate 固定は骨萎縮を助長する

第42回日本臨床バイオメカニクス学会
2015年

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 崇根 (Takane, Suzuki)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：30513072

(2) 研究分担者

大鳥 精司 (Seiji, Ohtori)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：40361430

國吉 一樹 (Kazuki, Kuniyoshi)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：40375788

松浦 佑介 (Yusuke, Matsuura)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：60638336

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()