

平成 22 年 6 月 4 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19360189

研究課題名 (和文) 超音波スペクトロスコピーによる定量的骨質評価法の開発

研究課題名 (英文) Development of quantitative evaluation of bone quality by ultrasonic spectroscopy

研究代表者

松川 真美 (MATSUKAWA MAMI)

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：60288602

研究成果の概要 (和文)：

安全・正確な次世代 in vivo 超音波骨計測を実現するために下記の研究を行った。各種の部位の骨を伝搬した超音波の波形情報からマイクロ・ミクロレベルの弾性異方性を把握した。また高密度な皮質骨では超音波伝搬速度と骨中のハイドロキシアパタイト微結晶配列の高相関を見出し、超音波によるナノレベル骨質測定を可能とした。またシミュレーションによる骨中の超音波伝搬挙動の可視化も実現し、骨計測の基本となる物性データ提供および計測技術開発支援の両側面から超音波骨計測法の改善の方向性を明示した。

研究成果の概要 (英文)：

Basic researches have performed to realize a new, precise and safe ultrasonic evaluation system of bone. Making use of the detailed information of ultrasonic waves which passed through different parts of bone, the effects of anisotropic structure, elasticity and mineral crystallites orientation on the ultrasonic wave properties were evaluated quantitatively. These data will become very important for the in vivo evaluation of bone using the new ultrasonic system. The other important achievement, the simulation of wave propagation in bone, is a strong assistance technology to help actual construction of the new system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	8,200,000	2,460,000	10,660,000

研究分野：電気電子工学

科研費の分科・細目：計測工学

キーワード：計測機器・骨質・超音波・非破壊評価

## 1. 研究開始当初の背景

現在主流の X 線法による骨密度計測は、被曝や専門技術者の必要性から、健康診断やスクリーニングへの応用が難しい。一方、超音波法

は安全性に優れ X 線測定では不可能な骨の弾性的性質を評価できる。しかし、現在市販の超音波骨計測装置は、装置ごとに結果や指標が異なり、測定再現性に劣る。

このような状況下で、早期診断を目的とした安全な骨粗鬆症診断をめざし、さまざまな臨床用超音波測定法(QUS法)の提案が行われている。しかしこれらの研究多くは、超音波伝搬と骨の形状の関連性や部位による変化の検討を始めた程度で、骨の内部の複雑な構造(不均一性や異方性)や詳細な物性まで考慮できていない。今後、超音波骨計測装置の測定精度・確度をより向上させるためには、これらの骨の複雑性を超音波物性研究(超音波スペクトロスコピー)の立場から正確に評価した上で、in vivo測定法を検討する必要がある。もちろん、超音波物性の検討の際には、モルフォロジー、力学的測定、結晶性など、様々なファクターが超音波物性に及ぼす影響も検討しなければならない。そして、最終的にはこれらの物性や構造がどのように骨の良さ(骨質)を反映するかを明らかにし、その結果を利用して正確・精密に評価する超音波骨計測手法を確立すべきである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、骨粗鬆症診断をより簡便・安全・正確に行うための、超音波法による定量的な骨質評価技術の開発である。特に本研究計画では、骨のような複雑かつ異方性の高い媒質中の音波の伝搬特性を十分検討してX線法では不可能な骨の弾性定数と骨密度を定量的に測定できる超音波法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

上述の研究を達成するため、本研究計画ではウシやヒト大腿骨の皮質骨あるいは海綿骨部位を対象に、マルチスケールな超音波伝搬特性の把握と、マクロな構造及びモルフォロジー評価、ナノレベルの微結晶評価を行った。用いた計測手法は下記のとおりである。

- (1) パルス超音波法 (MHz 域, 測定装置自作)
- (2) X線回折法, X線骨密度計, X線CT
- (3) 光学顕微鏡
- (4) ブリュアン光散乱法 (GHz 域)

また、超音波測定を正確に行うには、複雑な構造中の音波伝搬経路の同定が重要な問題となる。このため支援技術として、測定対象骨のCT測定から骨構造の3次元イメージを作成し、FDTD(時間領域有限差分)法を利用して、骨中の音波伝搬挙動の可視化を行った。

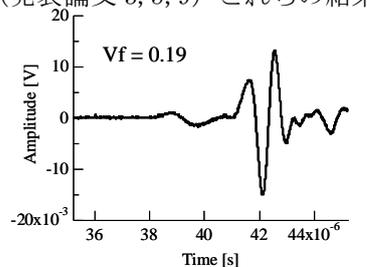
## 4. 研究成果

### (1) 海綿骨構造と超音波伝搬挙動の解明

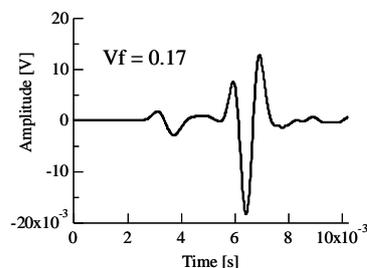
ウシ及びヒト大腿骨の海綿骨部の試料を用いて、固液共存状態の海綿骨部を伝搬するMHz域(市販の超音波骨計測装置と同程度の周波数)の超音波の伝搬挙動を検討した。海綿骨は骨粗鬆症の進行を鋭敏に反映するため、その構造変化を臨床的に計測できれば骨粗鬆症の早期診断が可能となる。

本研究ではヒト海綿骨中を伝搬するMHz域

の縦波超音波がその構造に応じて、高速波・低速波に分離することを初めて見出した。特に骨梁部の体積割合(骨体積比: Vf)が大きく、よく整列している場合は、これらの波の分離の程度も変化した。また、ウシとヒトでは骨梁構造のサイズが異なるにも関わらず、同様な分離現象を示した。(図1-3)円柱に加工した海綿骨試料の測定から、骨梁配向と音波の伝搬方向の角度差に応じて、波の分離現象と伝搬速度が異なることを明らかにした。(発表論文3, 5, 9) これらの結果は臨床での

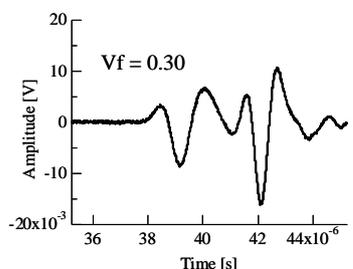


(a) human bone

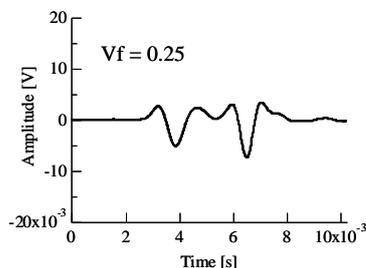


(b) bovine bone

図1 低 Vf 試料中の2波分離



(a) human bone



(b) bovine bone

図2 高 Vf 試料中の2波分離

海綿骨計測にも有用である。2波の波形情報(分離の程度, 伝搬音速, 振幅, 周波数依存

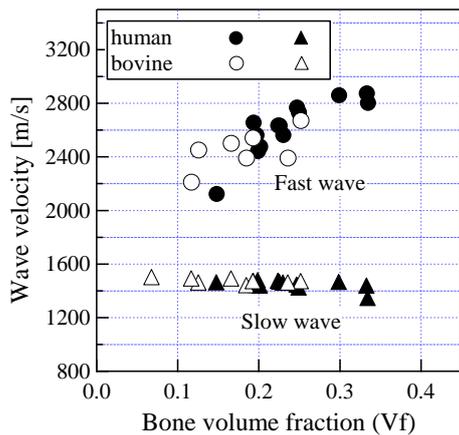


図3 骨体積比と高速波低速波の音速(性)などの解析により、生体内の海綿骨構造の推定が可能となることを示唆している。

### (2) 海綿骨中の音波伝搬挙動の可視化

複雑な構造の骨中の音波伝搬は屈折・散乱など様々な現象を伴う。実験で観測された超音波波形の解析では、音波の伝搬経路の把握が不可欠となる。そこで、実際に実験で用いた試料のX線CT測定から得られた3次元再構成画像を利用して、FDTDシミュレーションプログラムを構築した。実際に2次元、3次元で波動の伝搬挙動の可視化が可能となり、高速波・低速波の挙動の理解にきわめて効果的であった。(発表論文2, 6, 12, 13, 14, 18)

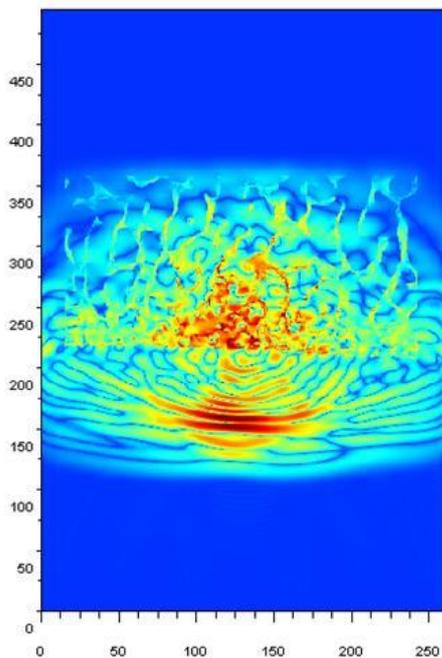


図4 海綿骨中を伝搬する超音波(単位 0.1mm)

### (3) 皮質骨中の超音波伝搬挙動の解明

ウシ及びヒト大腿骨外周の固い皮質骨部の試料を用いて、MHz域の超音波の伝搬挙動を検討した。体荷重を支える皮質骨の骨折は高齢者の場合、寝たきりの原因ともなり、そ

の物性や強度評価は重要な課題である。

本研究では、さまざまな部位及び方向の超音波音速の高精度測定に成功した。その結果大腿骨中央部の皮質骨は従来の指摘と異なり、骨軸>円周>半径方向の順に音速が低下した。またその値は数100マイクロレベルの骨の構造(plexiform: レンガ状層状構造, haversian: 円柱配列状構造)や部位に依存して変化し、複雑な異方性を示すことがわかった。皮質骨の音速異方性は弾性異方性を反映する。この異方性は従来のX線による骨密度測定では得られない結果であり、骨の骨質に由来している。これまで骨質の詳細な研究は少なく、超音波法が骨質評価、特に骨強度に関わる弾性評価に有用なことを見出した。

また、X線回折を用いて皮質骨中のハイドロキシアパタイト(HAp)微結晶の配向測定を行い、超音波音速への寄与を確認した。特に密な構造の部位では、HAp配向と音速値の相関が0.8を超え、音速がナノレベルの物性を反映することを初めて指摘した。骨のリモデリングメカニズムとHAp配向の関連は従来から指摘されており、この結果は皮質骨の音速測定によって臨床的に骨質やリモデリングが評価できる可能性を示唆している。(発表論文 1, 4, 7, 8, 10, 15, 16, 17)

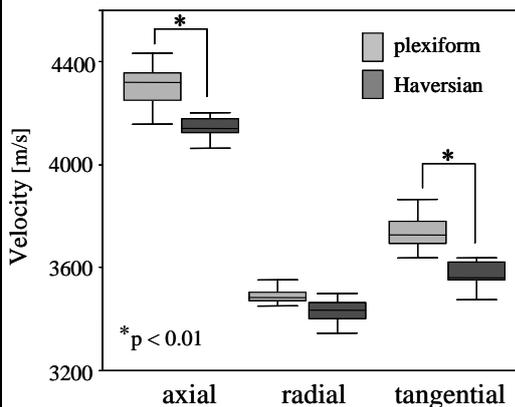


図5 Plexiform (レンガ状), haversian (円柱状) 構造の皮質骨中の超音波音速

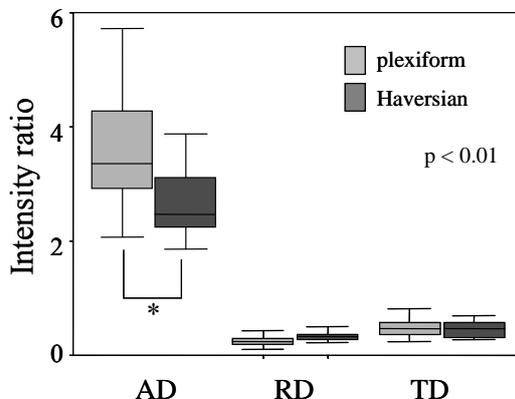


図6 皮質骨の各構造中のHAp微結晶配向量AD(骨軸方向), RD(半径方向), TD(円周方向)はHApの配向方向を示す。

### (3) プリユアン光散乱による骨梁の評価

骨粗鬆症の進行に伴い、骨梁数の低下や皮質骨の形状変化はすでに指摘されている。しかし、骨粗鬆症による骨の固体部分の物性変化は明確ではない。そこで本研究では顕微プリユアン光散乱を用いて骨梁1本中の弾性評価を行った。

光散乱測定では試料の光透過性が必要である。このため研磨により  $100\ \mu\text{m}$  程度の厚さの試料作製を行い、試料中の骨梁(直径  $100\ \mu\text{m}$  程度)中の音速を測定を試みた。骨梁の配向に伝搬する音波を測定するため、新たに測定光学系も検討し、直径  $10\ \mu\text{m}$  程度の領域の GHz 域の縦波音速測定に成功した。これまで、細い骨梁中の音速測定は例がなく、わずかに超音波顕微鏡による音響インピーダンス測定の結果が報告されている程度である。本測定の結果から、骨梁中の音速分布や異方性が見いだされ、細い骨梁中でも弾性が複雑に変化することが明らかになった。今後は様々な骨の計測により、骨粗鬆症に伴う骨質の測定に有用な結果が得られることが期待できる。(発表論文 11)

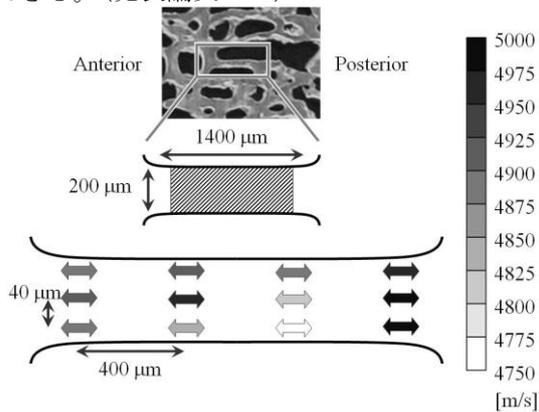


図 7 骨梁中の音速分布。矢印は音波の伝搬方向を示す。

### (5) まとめ

本研究では超音波による骨粗鬆症診断を正確また高い再現性で実現するため、基礎資料となる骨中の音波伝搬特性の測定を行った。現在臨床で使用されている市販の超音波骨計測装置は骨の様々な部位を伝搬する超音波特性の平均値を用いており、骨の複雑な構造を考慮していない。本研究成果では、臨床で使用する超音波の周波数帯域では、超音波はマクロからミクロなモルフォロジーによる影響を受け、大きく変化することを指摘した。特に海綿骨構造では超音波の2波伝搬現象を確認し、海綿骨の異方性構造や骨体積比と伝搬音速の関係を世界で初めて実験的に確認した。この成果は臨床で骨構造を推定できることを示唆しており、次世代超音波骨計測装置に応用可能である。また、計測した超音波の伝搬経路を確定する支援技術とし

て FDTD シミュレーション手法を確立した。この技術は上述の骨構造推定や新規装置開発にきわめて有益である。

体荷重を支える皮質骨についても、これまで明らかにされていなかった部位による弾性の不均一性や異方性が明らかになり、臨床測定ではこれらの影響も重要であることを見出した。また、超音波音速はマクロな構造の影響だけでなく、ナノレベルの結晶物性も反映していることを見出した。これらの成果は世界的にもオリジナルな内容である。一方、微小な骨梁の骨質も光散乱を用いて初めて明らかにされた。このように本研究により、超音波測定結果は骨のマルチスケールな物性を反映するきわめて重要な情報であることが確認された。

### 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 18 件)

- 1) Y. Yaoi, K. Yamamoto, Y. Yamato, T. Yanagitani, M. Matsukawa, “Distribution of longitudinal wave velocity and hydroxyapatite crystallite orientation in bovine cortical bone”, *Acoust. Sci. Tech.*, Vol.30, pp.306-309 (2009), Reviewed.
- 2) Y. Nagatani, K. Mizuno, T. Saeki, M. Matsukawa, T. Sakaguchi and H. Hosoi, “Propagation of fast and slow waves in cancellous bone: Comparative study of simulation and experiment.”, *Acoust. Sci. Tech.*, Vol.30, pp.257-264 (2009), Reviewed.
- 3) A. Hosokawa, “Effect of Minor Trabecular Elements on Fast and Slow Wave Propagations through a Stratified Cancellous Bone Phantom at Oblique Incidence”, *Jpn.J.Appl.Phys.*, Vol.48, 07GK07 (2009), Reviewed.
- 4) Y. Yaoi, K. Yamamoto, T. Nakatsuji, T. Yanagitani, M. Matsukawa, K. Yamazaki, A. Nagano, “Anisotropy of longitudinal wave velocity and hydroxyapatite orientation in bovine cortical bone”, *Jpn.J.Appl.Phys.*, Vol.48, 07GK06, (2009), Reviewed.
- 5) K. Mizuno, M. Matsukawa, T. Otani, P. Laugier, and F. Padilla, “Propagation of two longitudinal waves in human cancellous bone: An in vitro study”, *J.Acoust.Soc.Am.*, Vol.125, pp. 3460-3466 (2009), Reviewed.
- 6) A. Hosokawa, “Numerical analysis of variability in ultrasound propagation properties induced by trabecular microstructure in cancellous bone”, *IEEE, TUFFC*, Vol.54, pp.738-747(2009), Reviewed.
- 7) G. Haiat, M. Sasso, S. Naili, M. Matsukawa, “Ultrasonic velocity dispersion in bovine cortical

bone: An experimental study”, J. Acoust. Soc. Am., Vol.124, pp.1811-1821 (2008), Reviewed.

8) K. Yamamoto, Y. Yaoi, Y. Yamato, T. Yanagitani, M. Matsukawa, K. Yamazaki, “Ultrasonic wave properties in the bone axis direction of bovine cortical bone”, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.47, pp. 4096-4100 (2008), Reviewed.

9) K. Mizuno, M. Matsukawa, T. Otani, M. Takada, I. Mano, T. Tsujimoto, “Effects of structural anisotropy of cancellous bone on speed of ultrasonic fast waves in the bovine femur”, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, Vol.35, pp.1480-1487 (2008), Reviewed.

10) Y. Yamato, M. Matsukawa, H. Mizukawa, T. Yanagitani, K. Yamazaki, A. Nagano, “Distribution of hydroxyapatite crystallite orientation and ultrasonic wave velocity in ring-shaped cortical bone of bovine femur”, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, Vol.35, pp.1298-1303 (2008), Reviewed.

11) M. Sakamoto, M. Kawabe, M. Matsukawa, N. Koizumi, N. Ohtori, “Measurement of wave velocity in bovine bone tissue by micro-Brillouin scattering”, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.47, pp.4205-74208 (2008), Reviewed.

12) Y. Nagatani, K. Mizuno, T. Saeki, M. Matsukawa, T. Sakaguchi, H. Hosoi, “Numerical and Experimental Study on the Wave Attenuation in Bone - FDTD Simulation of Ultrasound Propagation in Cancellous Bone -”, Ultrasonics, Vol.48, pp.607- 612 (2008), Reviewed.

13) A. Hosokawa, “Influence of minor trabecular elements on fast and slow wave propagations through cancellous bone”, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.47, pp.4170- 4175 (2008), Reviewed.

14) A. Hosokawa, “Development of a numerical cancellous bone model for finite-difference time-domain simulations of ultrasound propagation”, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Vol.55, pp.1219-1233 (2008), Reviewed.

15) M. Sasso, G. Haiat, Y. Yamato, S. Naili, and M. Matsukawa, “Frequency dependence of ultrasonic attenuation in bovine cortical bone: an in vitro study”, Ultrasound in medicine and Biology, Vol.41, pp.347-355 (2008), Reviewed.

16) Y. Yamato, M. Matsukawa, T. Yanagitani, K. Yamazaki, H. Mizukawa, and A. Nagano, “Correlation between hydroxyapatite crystallite orientation and ultrasonic wave velocities in bovine cortical bone”, Calcified Tissue International, Vol.82, pp.162-169 (2008), Reviewed.

17) M. Sasso, G. Haiat, Y. Yamato, S. Naili, and M. Matsukawa, “Dependence of ultrasonic attenuation on bone mass and microstructure in bovine cortical bone”, Journal of Biomechanics, Vol.33, pp.1933-1942 (2007), Reviewed.

18) A. Hosokawa, “Effect of trabecular irregularity on fast and slow wave propagations through cancellous bone”, Jpn. J. Appl. Phys., Vol.46, pp.4862-4867 (2007), Reviewed.

[学会発表] (計 84 件)

1) 山下圭祐, 小泉喬亮, 河上剛, 松川真美, 三幡輝久, “白色家兎上腕骨近位部における超音波伝搬特性ならびに左右差の検討”, 日本音響学会 2010 年研究発表会, 東京 (2010, 3.7).

2) T. Kubo, N. Cazier, T. Saeki, M. Matsukawa, “Ultrasonic characterization of bovine bone marrow”, The third international conference on the development of Biomedical Engineering in Vietnam, Hồ Chí Minh, Vietnam (2010, 1.11).

3) 小泉喬亮, 山本和史, 中辻知宏, 山下圭祐, 松川真美, “ブタ皮質骨中の超音波伝搬特性について”, 第 30 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 京都 (2009, 11.20).

4) 宗宮弘樹, 水野勝紀, 久保智弘, 松川真美, 大谷隆彦, 長谷芳樹, “ウシ海綿骨中の 3 次元骨梁構造と高速波音速の異方性について”, 第 30 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 京都 (2009, 11.20).

5) 長谷川翔, 長谷芳樹, 水野勝紀, 松川真美, “ウェーブレット変換を用いた海綿骨透過超音波の解析”, 第 30 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 京都 (2009, 11.20).

6) Q. Grimal, K. Yamamoto, T. Nakatsuji, M. Matsukawa, P. Laugier, “直交する 2 面の超音波縦波音速分布を用いたウシ皮質骨の弾性異方性の検討”, 第 30 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, 京都 (2009, 11.20).

7) 松川真美, “超音波による骨質評価の可能性について”, 電子情報通信学会 超音波研究会, 東京 (2009, 10.22) 招待講演.

8) T. Koizumi, K. Yamamoto, T. Nakatsuji, M. Matsukawa, “Dispersion of longitudinal wave velocity in swine cortical bone”, 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium, Rome, Italy (2009, 9.23).

9) Y. Nagatani, M. Matsukawa, K. Mizuno, “Effects of Structural Anisotropy on the Two-wave Phenomena in Cancellous Bone - Numerical and Experimental Study -”, 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium, Rome, Italy (2009, 9.22).

10) M. Kawabe, M. Matsukawa, N. Ohtori, “Measurement of longitudinal wave velocity in trabeculae by micro-Brillouin scattering”, 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium,

Rome, Italy (2009, 9.22).

11) 松川真美, “超音波による骨形態評価の特徴と可能性”, 第 29 回日本骨形態計測学会, 大阪 (2009, 5.30) カレントコンセプト招待講演.

12) G. Haiat, M. Sasso, S. Naili, M. Matsukawa, Ultrasonic characterization of cortical bone: comparison between attenuation and velocity dispersion measurements”, 2009 International Congress on Ultrasonics (ICU), Santiago, Chile. (2009.1.13)

13) Y. Yaoi, K. Yamamoto, T. Yanagitani, T. Koizumi, M. Matsukawa, K. Yamazaki, A. Nagano, “Anisotropy of longitudinal wave velocity and HAp orientation in bovine cortical bone,” 2009 International Congress on Ultrasonics (ICU), Santiago, Chile (2009.1.13).

14) A. Hosokawa, "Influence of trabecular elements on fast and slow wave propagations in oblique directions to layers of a stratified trabecular phantom," Symposium on Ultrasonic Electronics, Sendai (2008.11.13).

15) Y. Yaoi, K. Yamamoto, T. Koizumi, M. Matsukawa, K. Yamazaki, A. Nagano, “Anisotropy of ultrasonic longitudinal wave in the cortical bone of bovine femur,” 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium, Beijing, China. (2008.11.3).

16) G. Haiat G., M. Sasso, S. Naili, M. Matsukawa, “Anomalous behavior of ultrasonic velocity dispersion in bovine cortical bone” 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium, Beijing, China (2008.11.3).

17) 川部昌彦 松川真美, “顕微 Brillouin 散乱法による海綿骨骨梁中の音速測定” 電子情報通信学会超音波研究会, 東京 (2008.10.30).

18) K. Mizuno, M. Matsukawa, F. Padilla, P. Laugier “Ultrasonic wave propagation in human cancellous bones” International Bone Densitometry Workshop, Foggia, Italy (2008. 6.16).

19) M. Sasso, G. Haiat G., Y. Yamato, S. Naili, M. Matsukawa, “Relationship between Broadband Ultrasonic Attenuation and bone properties in femoral bovine cortical bone”, International Bone Densitometry Workshop, Foggia, Italy (2008. 6.16)

20) 山本和史, 矢追佑一郎, 大和雄, 水川裕文, 松川真美, 柳谷隆彦, 山崎薫, 長野昭, “ウシ皮質骨における骨軸方向の超音波伝搬特性”. 応用物理学会 第 28 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム, つくば (2007, 11.15).

21) K. Mizuno, M. Matsukawa, T. Otani, M. Takada, I. Mano, T. Tsujimoto, "An Experimental Study on the Ultrasonic Wave Propagation and Structural Anisotropy in Bovine Cancellous Bone". IEEE International Ultrasonics Symposium, New York

USA (2007, 10.31).

22) M. Sasso, G. Haiat, Y. Yamato, S. Naili, M. Matsukawa, "Broadband Ultrasonic Attenuation in Femoral Bovine Cortical Bone is an Indicator of Bone Properties". IEEE International Ultrasonic Symposium, New York, USA (2007, 10.31).

23) M. Matsukawa, Y. Yaoi, H. Mizukawa, Y. Yamato, K. Yamamoto, K. Yamazaki, A. Nagano, "Effects of crystallites orientation on the longitudinal wave velocities in bovine cortical bone". 2nd European Symposium on the ultrasonic characterization of bone, Halle, Germany (2007, 7.20).

24) M. Sakamoto, M. Matsukawa, Y. Yamato, K. Yamamoto, K. Yamazaki, A. Nagano, "Measurement of wave velocity in bovine cortical bone by micro-Brillouin scattering method". 2nd European Symposium on the ultrasonic characterization of bone, Halle, Germany (2007, 7.20).

25) K. Mizuno, M. Matsukawa, T. Otani, M. Takada, I. Mano, T. Tsujimoto, "Experimental study on the fast wave velocity and structural anisotropy in the cancellous bone". 2nd European Symposium on the ultrasonic characterization of bone, Halle, Germany (2007, 7.20).

26) M. Sasso, G. Haiat, Y. Yamato, S. Naili, M. Matsukawa, "Broadband ultrasonic attenuation in bovine cortical bone: dependence on bone mass and microstructure". International congress on Ultrasonics, Vienna, Austria (2007, 4.10).

ほか 58 件

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松川 真美 (MATSUKAWA MAMI)  
同志社大学・生命医科学部・教授  
研究者番号：60288602

### (2) 研究分担者

細川 篤 (HOSOKAWA ATSUSHI)  
明石工業高等専門学校・電気情報工学科・  
准教授  
研究者番号：00321456  
山崎 薫 (YAMAZAKI KAORU)  
浜松医科大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：00200650