

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：34316

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24760091

研究課題名(和文)リモデリングによる海綿骨の骨質変化を考慮した骨折リスク評価へのアプローチ

研究課題名(英文) Approaches to evaluation of bone fracture risks considering bone quality from bone remodeling simulation

研究代表者

田原 大輔 (TAWARA, DAISUKE)

龍谷大学・理工学部・講師

研究者番号：20447907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：骨粗鬆症の骨折リスク予測等を目指した骨質評価手法として、海綿骨のリモデリングに伴う形態変化と材料異方性を考慮した力学的特性評価手法を提案した。まず、簡易骨梁骨・ブタ海綿骨を対象に、リモデリングシミュレーションにより得た健全例・骨粗鬆症例の高応力の存在割合、マクロ剛性の異方性の定量的差異から、骨質評価方法としての提案手法の有用性が示された。また、リモデリング則の力学刺激量として、応力の不均一性を指標とすることの妥当性が確認された。さらに、応用探索として、骨嚢胞の成長と脊椎固定術の緩みを対象として解析を行った結果、リモデリングに伴う骨質の変化が疾患と密接に関連していることが示された。

研究成果の概要(英文)：Changes in the mechanical properties of bone are closely related to trabecular bone remodeling. One of a typical example is an increase in fracture risk in osteoporosis, in which structural changes and decreased bone mass result in changes in the stress distribution of trabecular bone. The stress distribution is also affected by bone quality such as nanoscale biological apatite (BAP) crystallite orientation. We proposed a mathematical model of bone remodeling and multiscale stress analysis of trabecular bone using homogenization techniques, in which mechanical properties of the BAP crystallite was considered anisotropic and suggested mechanical adaptation in morphological change of trabeculae. In the present study, we performed bone remodeling simulation and multiscale stress analysis considering BAP crystallite orientation for trabecular bone model and evaluated changes in their fracture risks. The potential of our simulation methods leading to bone quality evaluation was discussed.

研究分野：生体力学

キーワード：計算バイオメカニクス 骨質 海綿骨 リモデリング 均質化法 骨粗鬆症 応力解析 力学刺激

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症に起因する骨折リスクは、海綿骨内のマイクロな応力分布と密接に関連する。そのため、骨折リスクの予測には、骨密度のような量的指標に加え、骨の構造と材料の特性により定義される「骨質」の評価が必要である。本研究グループではこれまでに、骨のイメージベース応力解析手法、海綿骨内の材料異方性を考慮したマイクロ応力解析手法を確立し、開発手法が骨粗鬆症の骨折リスク評価に有用であることを示してきたが、骨粗鬆症における骨の荷重支持機能の低下は、骨形成・骨吸収のリモデリング現象による海綿骨の形態変化とそれに伴う力学的特性の変化、すなわち、「骨質の変化」に密接に関連することが予想される。このため、骨粗鬆症の骨折リスク予測には、既存の純粋な骨の応力解析だけでなく、これに時間軸を付け加え、海綿骨の形態変化を加味した海綿骨の力学的特性評価手法を確立することが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、リモデリングによる海綿骨の形態変化とそれに伴う力学的特性の変化、すなわち、長期的な骨質の変化を考慮した骨折リスク評価手法の確立の基盤形成を目的とし、以下を具体的な研究目標として設定した。

① 海綿骨に対し、リモデリングシミュレーションによる経時的形態変化および、生体アパタイト (BAp) 結晶配向性に起因する機械的特性の異方性を反映した力学的特性評価手法を確立し、海綿骨の形態変化・材料異方性が力学的特性に与える影響を明らかにする。また、骨折リスクと密接に関連する海綿骨内高応力の存在割合に注目した骨折リスク評価手法を新規に提案し、その有用性を考察する。

② リモデリングの駆動力となる海綿骨への力学刺激量と海綿骨の形態・骨質の変化の関連を明らかにする。リモデリングシミュレーションにおけるリモデリング則の力学刺激量の数理的記述の変化に対する海綿骨の形態変化の関係を定量化する。

③ 形態変化に伴う海綿骨内の骨質変化と密接に関連する骨疾患・臨床的問題である骨嚢胞の成長、脊椎固定術のスクリューの緩みを対象とし、本研究で確立する海綿骨の形態変化の評価手法の応用探索を行う。

3. 研究の方法

(1) リモデリングシミュレーション手法と均質化法による海綿骨の形態変化と BAp 結晶配向を考慮した力学的特性評価手法の確立および、確立手法に基づく健常例・骨粗鬆症例を対象とした骨折リスク評価

簡易骨梁骨モデルとブタ海綿骨を対象とし、リモデリング則における骨形成・骨吸収のバランスを変化させ、それらの形態変化を評価するとともに、骨粗鬆症のモデルが得られるリモデリング条件を同定する。また、得

られた形態に対し、「BAp 結晶配向と骨梁骨内の主応力方向が一致し、BAp 結晶配向方向の剛性が他方向の2倍となる」との仮定の下で均質化解析を行い、海綿骨の材料異方性を反映した力学的特性評価から、健常例・骨粗鬆症例の骨折リスクの差異を定量化する。

(2) 応力とひずみエネルギー密度 (SED) をリモデリングの力学刺激量とした海綿骨の形態変化の評価

骨梁骨の簡易モデルとブタ海綿骨を対象に、応力および SED の不均一性を力学刺激量としたリモデリングシミュレーションを行い、リモデリングの過程・形態変化のパターンを明らかにし、リモデリング現象のモデル化における力学刺激量の妥当性を評価する。

(3) 骨嚢胞周囲および、脊椎固定術のスクリュー周囲の海綿骨のリモデリングシミュレーションに基づく海綿骨の形態変化と骨疾患の進行の関連の評価

(1), (2)の研究手法により確立する骨質評価手法の応用探索として、変形性股関節症の大腿骨頭において好発し肥大化する骨嚢胞の成長と、骨粗鬆症患者への脊椎固定術において頻繁に発生するスクリューの緩みを対象とし、骨嚢胞およびスクリュー周囲の海綿骨のリモデリングシミュレーションを行う。得られる海綿骨の形態変化のパターンに基づき、骨内力学場と疾患の発生・進行のメカニズムの関連性について、骨質を介して考察する。

4. 研究成果

1) ブタ海綿骨を対象とし、骨吸収と骨形成の均衡の変化に伴う形態変化の過程を評価するとともに、生体アパタイト (BAp) 結晶の配向に起因する異方性を考慮した力学的特性評価手法を提案し、以下の成果を得た。

① 簡易骨梁骨とブタ海綿骨のモデルを対象とし、提案する骨リモデリングシミュレーション手法における骨形成・骨吸収の開始閾値と形態変化の関連を定性的・定量的に評価した。例として、ブタ海綿骨のモデルとリモデリングシミュレーションの境界条件を図1に示す。これらの計算の結果、初期形態が同一のモデルに対しても、骨形成・骨吸収の均衡の変化により、図2に示すように、健常例や骨粗鬆症例などの特徴的な形態変化を表現できることが示された。また、形態変化と対応し、海綿骨内部に発生する応力が顕著に変化することが示された。

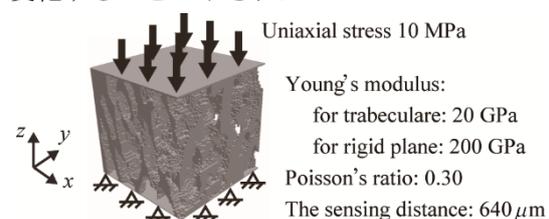


図1 ブタ海綿骨モデル

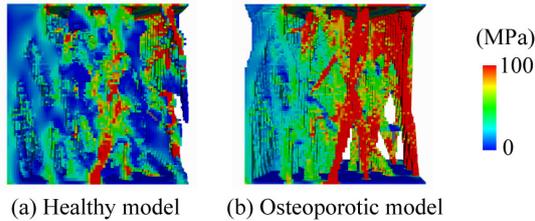


図2 リモデリングシミュレーションにより得られた健常例と骨粗鬆症例の海綿骨の形態と応力分布

② 形態変化に伴う海綿骨の応力分布と骨折リスクの変化の定量的評価を目的とし、骨折と密接に関連する高応力側から応力分布のヒストグラムを累積表示する強調評価手法を提案した。図3に示すような健常例・骨粗鬆症例間の累積頻度の差により、高応力のモデル内の存在割合が骨折リスクの指標として応用できる可能性が示唆された。

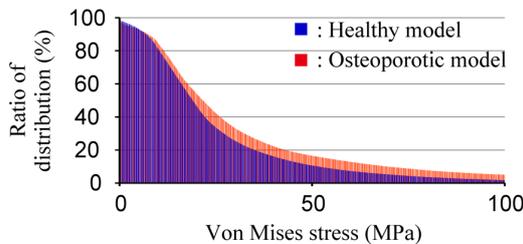


図3 健常例・骨粗鬆症例のブタ海綿骨モデルに対する高応力側からの累積ヒストグラムによる表示

③ 「BAp 結晶配向方向は、骨梁骨内の主応力方向に対応する」との仮説を均質化法に組み込み、骨リモデリング則に基づき得られた海綿骨形態のマクロな力学的特性を評価する手法を提案した。提案手法を1)①で得られた健常・骨粗鬆症例に適用した結果として、両モデルのマクロな剛性、ミクロな圧縮主ひずみ分布と、その圧縮主ひずみ分布を高ひずみ側から表示した累積ヒストグラムをそれぞれ図4, 5, 6に示す。図4より、骨粗鬆症例の機械的特性は相対的に低く、骨折リスクが高いことが示された。また、骨粗鬆症例は、日常的な自重作用方向(z方向)の荷重支持機能は維持しているが、転倒などの非日常的な負荷には脆弱であることが示された。また、図5, 6より、BAp 結晶配向を考慮した場合、海綿骨内での高い応力の発生が抑制されていることがわかった。これより、BAp 結晶配向が海綿骨内のマクロな剛性の向上に寄与していることが示唆された。以上の検討により、海綿骨の形態変化とBAp 結晶配向を考慮した骨質の力学的評価手法が骨折リスクの予測において有用であることが示された。

2) 骨リモデリング則において、リモデリングの駆動力となる力学刺激量の数値的記述

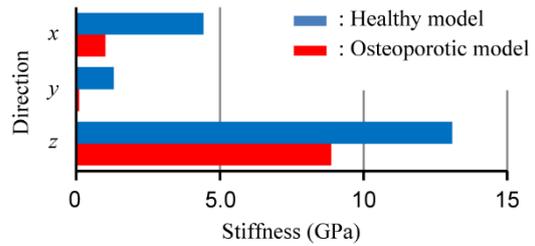


図4 均質化解析により得られた健常例・骨粗鬆症例のマクロな剛性

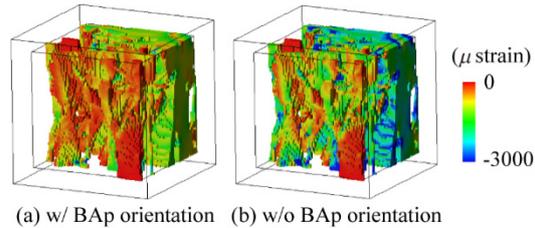


図5 骨粗鬆症モデルにおける圧縮主ひずみ分布のBAp結晶配向の考慮の有無の比較

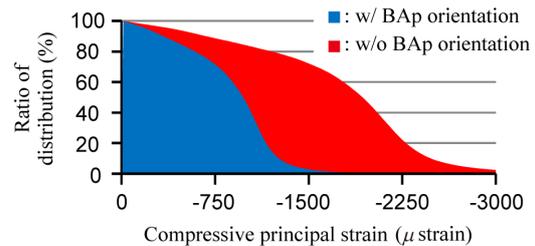
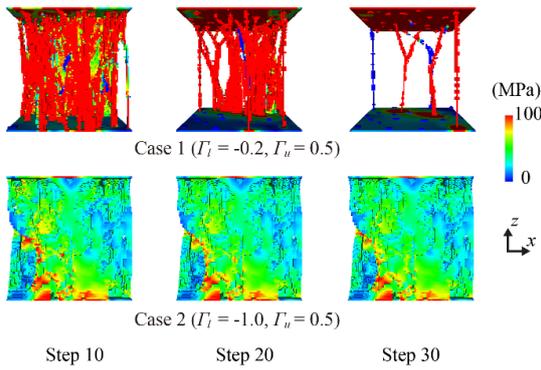


図6 骨粗鬆症モデルにおける圧縮主ひずみの高ひずみ側からの累積表示 (BAp結晶配向の考慮の有無による比較)

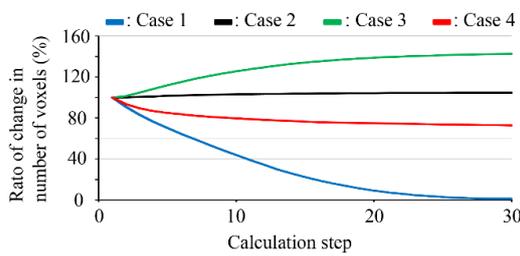
の妥当性に注目し、力学刺激量の差が海綿骨形態とモデル全体の骨量の変化に与える影響を評価した。また、これまでの骨内の局所領域を対象とした検討を大きな領域に拡張して適用し、海綿骨の形態変化の過程の妥当性を評価することにより、以下の成果を得た。① リモデリングの駆動力となる力学刺激量として、ミーゼスの相当応力および、SEDを用いた計算を再び図1のブタ海綿骨モデルを対象として行い、一様圧縮荷重作用下におけるリモデリング後の海綿骨の形態を比較・評価した。その結果、SEDの不均一性を用いた場合、図7に示すように、骨形成・骨吸収が活発に進行することがわかった。また、ブタ海綿骨モデルの初期形態における両分布間の相関の定量化により、SEDをリモデリングの力学刺激量として考える場合、高い感度で海綿骨の形態変化が進行することが示された。

② 曲げ荷重等の異なる外部荷重作用下における骨内の局所の力学刺激量と海綿骨の形態変化の関連を評価した結果、外部荷重の種類によらず、ミーゼスの相当応力の不均一

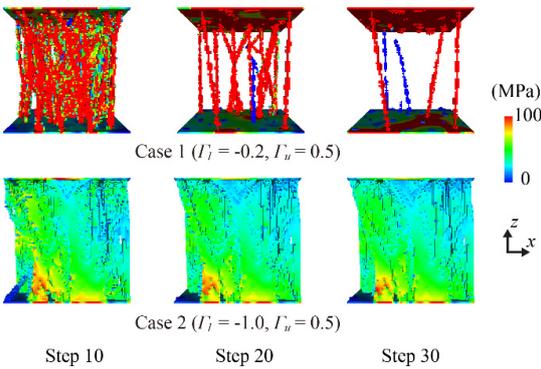
性をリモデリングの駆動力として得られた海綿骨の形態は、外部荷重に対し、より力学的に適応した形態を有することが示された。



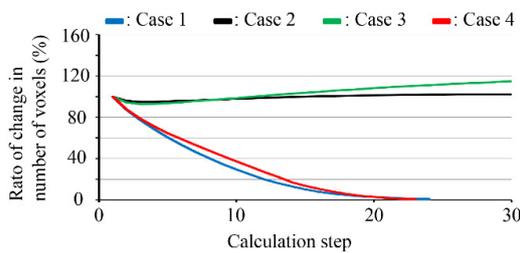
(a-i) Remodeling process based on the nonuniformity of Von Mises stress as a mechanical stimulus



(a-ii) Change in number of voxels in the remodeling process based on the nonuniformity of Von Mises stress



(b-i) Remodeling process based on the nonuniformity of SED as a mechanical stimulus



(b-ii) Change in number of voxels in the remodeling process based on the nonuniformity of SED

図7 ミーゼス応力とSEDをリモデリングの力学刺激量として用いた時のリモデリング過程におけるモデルの体積変化の例

3) 1), 2)で確立した骨リモデリングシミュレーションとミクロ応力解析に基づく力学的

特性評価手法に基づき、応用探索として、変形性股関節症の大腿骨頭に頻繁に発生し成長する骨嚢胞および、脊椎固定術におけるスクリーンの緩みの評価を目標として設定した。骨嚢胞周囲と椎体内部のモデリング手法を確立した後、それらのリモデリングシミュレーションを行い、海綿骨内の荷重方向と、海綿骨形態・骨量の変化の関連を評価することにより、以下の成果を得た。

① 骨内の力学環境と密接に関連して成長する骨嚢胞を簡易的な立体や球体としてモデル化し、周囲の海綿骨の形態変化を一様圧縮荷重条件の下で評価した結果、図 8, 9 に示すように、骨嚢胞上下部における骨吸収が

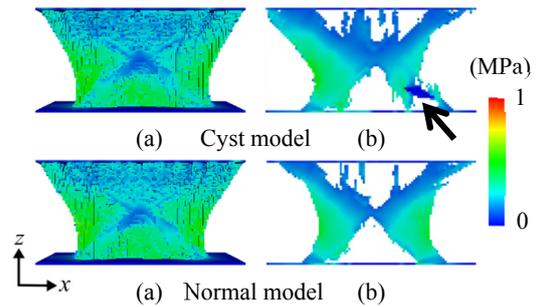


図8 簡易骨梁骨モデルの正中断面における骨嚢胞の有無による形態変化の比較

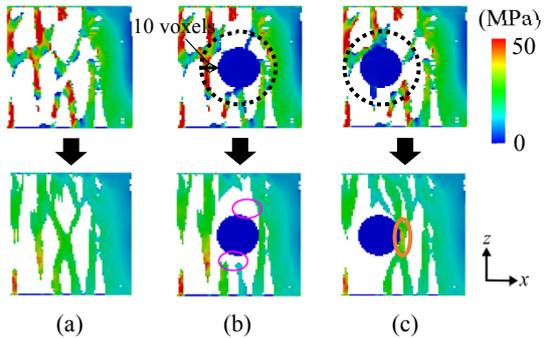
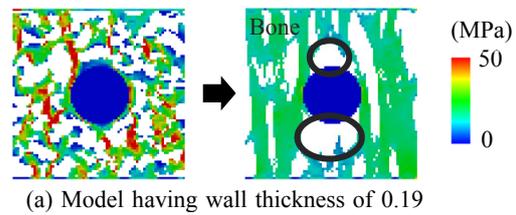
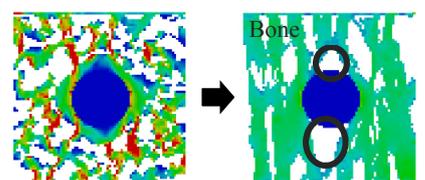


図9 ブタ海綿骨モデルの正中断面における骨嚢胞の位置の差による形態変化の比較 (a: 骨嚢胞がない場合, b: 高骨密度領域に骨嚢胞がある場合, c: 低骨密度領域に骨嚢胞がある場合)



(a) Model having wall thickness of 0.19



(b) Model having wall thickness of 0.45

図10 ブタ海綿骨モデルの正中断面における骨嚢胞周囲の骨嚢壁の厚さの差による海綿骨の形態変化の比較

顕著に進行した。また、図 10 に示すように、骨嚢壁を加えたモデルに対する計算の結果、壁厚さに依存して、骨嚢胞周囲において骨吸収に伴い新たに現れる空隙の大きさが異なることが示された。これらの結果より、骨嚢胞の成長メカニズムとして、疾患による骨内の力学環境変化に伴う骨質の変化が大きく影響することが示された。

② 脊椎固定術のスクリュー周囲の海綿骨の形態変化の評価を前提として、ヒト脊椎の 2 次元断面モデルを対象にリモデリングシミュレーションを行い、椎体上部からの一様圧縮と繊維輪による締め付けの荷重条件の変化が、骨質変化に及ぼす影響を評価した。繊維輪による荷重条件の考慮の有無で、図 11 に示すように、椎体内の骨質に顕著な差異が生じ、椎体へのスクリュー挿入モデルにおける海綿骨の形態変化を予測する上で、繊維輪による荷重条件を慎重に考慮する必要性が明らかとなった。また、並列計算環境の整備によるモデルの大規模化にも成功し、挿入スクリュー周囲の海綿骨の形態変化の詳細な評価が可能な評価手法を確立できた。

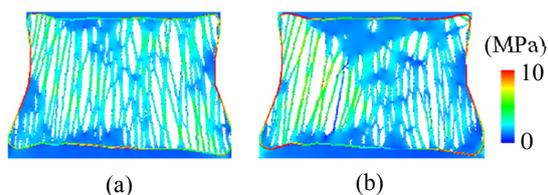


図 11 2次元簡易椎体モデルの椎体上部の椎間板繊維輪による締め付け力の考慮の有無によるリモデリングシミュレーション結果の比較 (a: 繊維輪による締め付け力がない場合, b: 繊維輪による締め付け力がある場合)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 3 件)

- ① 田原大輔, 辻上哲也, 岡本義之, 村上英樹, イメージベース力学解析による脊椎固定術用スクリューの緩み抑制を目指した固定ロッドの設計指針の検討, 日本設計工学会誌, 49(3), 120-127 (2014), <http://www.jsde.or.jp/japanese/index.html>, 査読無.
- ② D. Tawara, K. Noro, T. Tsujikami, Y. Okamoto, H. Murakami, Nonlinear Mechanical Analysis of Posterior Spinal Instrumentation for Osteoporotic Vertebra: Effects of Mechanical Properties of the Rod on the Failure Risks around the Screw, Journal of Biomechanical Science and Engineering, 9(2), 13-00163 (2014), DOI: 10.1299/jbse.13-00163, 査読有.
- ③ 田原大輔, 野呂健太, 辻上哲也, 岡本義之, 村上英樹, 骨粗鬆症性椎体骨折に対する後方固定術の応力解析 - ロッドの力学

的特性とスクリューの緩みとの関連 -, 臨床バイオメカニクス, 34, 53-61 (2013), 査読有.

〔学会発表〕 (計 16 件)

- ① 田原大輔, 実骨に近いドリリング特性を持つ外科手術教育用新規模擬骨材料の開発, メディカルジャパン 2015, 2015 年 2 月 4~6 日, 大阪, インテックス大阪.
- ② 西木友浩, 田原大輔, 二宮早苗, 岡山久代, 森川茂廣, 坂本二郎, 骨盤底疾患用サポート下着の設計指針確立のための筋骨格シミュレーション, 日本機械学会第 25 回バイオフロンティア講演会, 2014 年 10 月 3~4 日, 鳥取, とりぎん文化会館.
- ③ 小北拓侑, 田原大輔, 辻上哲也, 池裕之, 稲葉裕, 変形性股関節症における骨嚢胞成長メカニズムの考察 - 骨嚢胞の成長と周囲の骨再構築現象 -, 日本機械学会 2014 年度年次大会, 2014 年 9 月 7~10 日, 東京, 東京電機大学東京千住キャンパス.
- ④ D. Tawara, H. Kogita, K. Nagura, T. Tsujikami, H. Ike, Y. Inaba, Remodeling Simulation for Prediction of Morphological Change in Bone Cyst in Cancellous Bone of Osteoarthritis of the Hip, 11th. World Congress on Computational Mechanics, 2014 年 7 月 20~25 日, スペイン, バルセロナ.
- ⑤ D. Tawara, K. Noro, T. Tsujikami, Y. Okamoto, H. Murakami, Effects of Mechanical Properties of the Rod on the Failure Risks around the Screw in Posterior Spinal Instrumentation for Osteoporotic Vertebra -a FEM study-, The 7th World Congress of Biomechanics, 2014 年 7 月 6~11 日, アメリカ合衆国, ボストン.
- ⑥ 田原大輔, 名倉健, 辻上哲也, 骨リモデリングの力学刺激量と骨梁形態変化の関連の考察, 第 19 回計算工学講演会, 2014 年 6 月 11~13 日, 広島, 広島国際会議場.
- ⑦ D. Tawara, K. Nishikawa, T. Tsujikami, H. Ike and Y. Inaba Estimation of effect of installation position of hip prosthesis on muscle forces around the hip based on musculoskeletal simulation, Computational Engineering and Science for Safety and Environmental Problems, 2014 年 4 月 13~16 日, 仙台, 仙台国際センター.
- ⑧ D. Tawara, K. Nagura, T. Tsujikami, T. Adachi, Estimation of Changes in Mechanical Bone Quality by Multi-scale

Analysis with Remodeling Simulation, The 15th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2013), 2013年12月4~7日, シンガポール, Town Plaza, U-Town, National University of Singapore.

- ⑨ 野呂健太, 田原大輔, 辻上哲也, 岡本義之, 村上英樹, 骨粗鬆症脊椎に対する後方固定術の非線形骨折解析 - ロッドの剛性がスクリー周囲骨の微小破壊に与える影響 -, 日本機械学会第24回バイオフロンティア講演会, 2013年11月1~2日, 京都, 同志社大学宝町キャンパス.
- ⑩ D. Tawara, K. Noro, T. Tsujikami, Y. Okamoto and H. Murakami, Change in mechanical properties of the rod reduces the loosening risk of the screw in spinal fusion, The fifth international conference on computational bioengineering, 2013年9月11~13日, ベルギー, ルーヴェン.
- ⑪ 名倉健, 中島涼太, 田原大輔, 辻上哲也, 池裕之, 稲葉裕変形性股関節症海綿骨の骨再構築に伴う骨嚢胞成長, 日本機械学会 2013年度年次大会, 2013年9月9~11日, 岡山, 岡山大学津島キャンパス.
- ⑫ 田原大輔, 名倉健, 辻上哲也, 安達泰治, 骨粗鬆症の骨梁形態変化の予測と荷重支持機能の変化のシミュレーション, 第39回日本臨床バイオメカニクス学会, 2012年11月9~10日, 千葉, 幕張メッセ国際会議場.
- ⑬ 名倉健, 田原大輔, 辻上哲也, 安達泰治, 海綿骨の形態変化と異方性を考慮したマルチスケール力学解析, 日本機械学会第25回計算力学講演会, 2012年10月6~9日, 神戸, ポートアイランド南地区.
- ⑭ D. Tawara, K. Nagura, T. Tsujikami and T. Adachi, Bone quality evaluation based on bone remodeling and multi-scale simulation, KSME-JSME Joint Symposium on Computational Mechanics & CAE 2012, 2012年9月9~12日, 金沢, 金沢大学.
- ⑮ D. Tawara, K. Nagura, T. Tsujikami and T. Adachi, Remodeling Simulation Estimates Changes in Mechanical Properties of Osteoporotic Bones, 18th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2012), 2012年7月1~4日, ポルトガル, リスボン.
- ⑯ 田原大輔, 名倉健, 辻上哲也, 安達泰治, 骨リモデリング・マルチスケールシミュレーションからの骨質評価へのアプローチ, 日本計算工学会第17回計算工学講演

会, 2012年5月29~31日, 京都府, 京都教育文化センター.

〔図書〕(計2件)

- ① 村上英樹, 田原大輔, 栗森世里奈, 岡本義之, 藤井衛之, 土屋弘行骨粗鬆症性椎体骨折の診断・治療に役立つバイオメカニクスと臨床応用, 整形外科最小侵襲手術ジャーナル, 全日本病院出版会, No. 73, 9-17 (2014).
- ② 田原大輔, 患者別非線形有限要素解析による骨粗鬆症椎体の投薬治療効果に関する力学的評価 - イメージベースモデリングに基づく骨強度の経時的解析 -, バイオマテリアル研究の最前線, 日本金属学会, 233-234 (2014).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: 骨折リスク評価方法

発明者: 田原大輔, 堀川武

権利者: 学校法人 龍谷大学

種類: 特願

番号: 2012-001645

出願年月日: 2012年1月6日

国内外の別: 国内

〔その他〕

龍谷大学理工学部機械システム工学科

田原研究室

<http://young.mecsys.ryukoku.ac.jp/bionic/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田原 大輔 (TAWARA, Daisuke)

龍谷大学・理工学部・講師

研究者番号: 20447907