

論文の内容の要旨

論文題目:

超音波エコートラッキング法を用いた非侵襲骨癒合判定装置の開発に関する研究
-動物モデルを用いたエコートラッキング法による骨癒合部力学特性評価-

氏名 飛田 健治

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。レントゲン画像は、骨折部を含めた骨全体の投影像であり、骨折部に形成された仮骨を透過性が低下した領域として描画することができる。よって、この仮骨の量と濃度の変化を骨癒合の判断材料としている。しかし、レントゲン画像による情報は仮骨の形態変化を見ているに過ぎず、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。その結果、不適確な判断により早期の荷重負荷を行い、再骨折を来す症例が実際に少なからず存在している。また一方で骨癒合判定が慎重になるあまり、患肢に長期の免荷を強いることにより、正常な骨代謝を阻害し骨萎縮を来してしまうこともある。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。

この問題を克服すべく、近年多くの研究開発がなされてきた。しかし、これまでの測定法は測定対象が限定されることや侵襲的であるなど問題点があり、骨癒合判定法として汎用されていない。骨癒合判定法が広く汎用されるために求められる要件は以下の項目が挙げられる。

- ① 生体に対する非侵襲性
- ② 正確な骨の力学特性の評価
- ③ 破断強度(骨折荷重)の推測が可能な力学特性の検出
- ④ 測定の簡便性

これらの項目を全て満たす測定法は現在のところ存在しない。そこで、東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科学教室において、超音波を用いた非侵襲骨癒合診断装置(echo tracking: 以下 ET)の開発を行っている。これは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、この技術の測定精度の改良を加え、距離計測の精度を 2.6 μm まで改善させた。

さらに、我々は骨計測用に同時に複数点で ET 測定が可能な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ブ長軸上の 40 mm のスパンに 10 mm 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。これにより 1 点計測での骨の変位測定から複数点計測による骨の歪みの検出を可能にした。さらに、10 mm 四方に 9 つの素子が備わった小型超音波マトリックスプローブを用いることで、より小さい骨片の変位計測を可能にし、このプローブは同時に 9 点の変位計測を行うことが可能である。

この ET 法を用いた基礎実験から ET 法の歪み計測の正確性を評価した。豚の脛骨を用いて 3 点曲げ試験を行い、この時に生じる骨歪み量を ET 法及び歪ゲージより同時に計測し、これらは高い相関関係を認めた事を示した ($r = 0.999$, $p < 0.01$)。

さらに、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認のもとに、脛骨骨折患者に対して ET 法による骨癒合定量評価を行う臨床試験を行った。患側脛骨の近位骨片と遠位骨片各々に超音波プローブを設置し、5 点ずつトラッキングポイントを設け、各点の 25 N の荷重をかけて、この時生じる変位を近位骨片及び遠位骨片各々より複数点同時計測し、各骨片の変位角度を算出した。この曲げ角度 (echo tracking angle: ET angle) を骨癒合評価のパラメータとし、正常に骨癒合が進行する症例は ET angle が指数関数的に減少することを示し、骨癒合が停滞する偽関節症例に対して、ET angle は減少を認めず、高値で停滞する事を示した。

以上の事から、現在までに ET 法を用いた骨癒合判定装置の開発において以下の 3 項目が明らかにされた。

- ① ET 法を用いた変位測定精度は 2.6 μm である。
- ② 多点の同時計測が可能であり、骨の歪み計測が可能である。
- ③ ET angle を骨癒合判定のパラメータに用いることで、骨癒合過程の定量的な評価を可能にした。

臨床における骨癒合定量評価に用いる ET 法は、一定荷重 (25 N) に対する骨癒合部の曲げ角度 (ET angle) を計測するものである。この荷重は骨癒合部の組織に塑性変形を起こさない程度の低荷重であり、骨癒合部が弾性変形をする領域内での評価である。さらに、ET 法は荷重に対する変形量を計測しているため、曲げ剛性を評価している。しかし、これまでの研究は臨床における評価であったため、対象が骨折患者であることから、ET 法が正確に曲げ剛性を計測しているかは未確認であった。さらに、曲げ剛性計測が可能であるならば、曲げ剛性と破断強度の関係を評価し、曲げ剛性から破断強度を推測可能か否かを確認する必要がある。これらの 2 つの課題が未確認であり、これらの検討課題が確認できれば、ET 法は生体内で非侵襲的に力学特性である曲げ剛性を評価できる唯一の方法となり、破断強度を推測する事で、今後骨癒合の定量的判定法として有用性を発揮しうるものとなる。

以上の事より本研究の目的は、動物モデルを作製し、ET 法を用いた骨癒合部の曲げ剛性評価の正確性を検討すると共に、曲げ剛性と破断強度の相関性を評価することである。曲げ剛性と破断強度が相関すれば、曲げ剛性から破断強度を推測することができ、ET 法が骨癒合強度を定量評価する臨床診断法になり得ることを確認できる。

動物モデル作製における前提として個体の性別を一致させ、週齢・体重が同等の個体を選択する必要がある。そのため、本実験において国内で比較的入手が容易である日本白色家兔を選択した。2 つ目に、手術手技の統一が必要で、本実験においてプロトコルを作成し、更に専用の治具を作製したことで脛骨の骨切り部位及びピンの挿入を行った。2 mm の gap を作製したが、これは動物の骨癒合の進行は早く、骨修復に比較的時間を有するモデルの作製が必要であったからである。この統一化した手法を用いて、ウサギ脛骨の骨癒合モデルを作製した。モデルはランダムに各群 7 羽ずつに振り分け、術後観察期間を 4, 6, 8 及び 12 週とした。観察期間終了日に屠殺し、骨切りを行った右脛骨とその対側の左脛骨を軟部組織を残した状態で膝関節及び足関節で離断し、生理食塩水に浸したガーゼで保護して、 -20 度にて冷凍保存を行った。力学試験を行う際に、これらの標本は室温下で 12 時間かけて解凍した。

本実験において、最初に ET 法を用いて計測した曲げ剛性と、1 μm の変位計測精度を持つレーザー変位計を用いて計測した曲げ剛性との相関を評価した。これらの曲げ剛性の計測は 3 点曲げ試験を用いて行った。結果として相関係数は $r = 0.998$ ($p < 0.001$) と高く、非常に高い正の相関関係を認めた。本実験結果より、ET 法は曲げ剛性を正確に評価可能であることが示された。

ET 法は元来患者を対象として、非侵襲的に骨癒合過程を定量的に評価するために開発されたものである。本実験結果より ET 法は生体内で非侵襲的に骨癒合部の曲げ剛性を正確に計測可能である事が示された。

次に、剛性を評価することで破断強度が予測できれば、骨折患者に対し、最適なタイミングで日常生活動作を向上させ、再骨折を予防することが可能である。そのために、剛性と破断強度との相関性の評価し、これらが骨折修復過程のどの段階(stage)まで相関関係を認めるのかを評価するとともに、この相関関係が保たれている時期に曲げ剛性と破断強度がどの程度回復しているかを検討した。

先ず、曲げ剛性と破断強度の相関関係を評価した。4 週から 12 週まで全ての期間において、これら 2 つの力学特性は高い正の相関関係を認めた。さらに、micro-CT を用いた仮骨の形態計測評価において、12 週群の 4 羽と 8 週群の 1 羽及び 6 週群の 2 羽は外側仮骨の皮質骨化と髓腔形成を認めた。このことは、本実験モデルの 12 週群はリモデリング期にある事を示した。以上より、本実験モデルにおいて、曲げ剛性と破断強度は少なくともリモデリング期まで相関を認めることが示された。さらに、本章において曲げ剛性の回復率と破断強度の回復率を求め、4, 6, 8 及び 12 週でのそれぞれの回復率を評価した。本実験モデルの 12 週群における曲げ剛性の回復率の平均値は 70%以上回復していた事に対し、破断強度は 30%以下の回復率であった。この事は、過去の報告と同様に曲げ剛性と破断強度の回復過程の相違によるものと考えられる。曲げ剛性及び破断強度は骨癒合過程の初期では、共に緩徐に回復する。その後、剛性の回復は急激に進行し intact である健常の曲げ剛性を一時的に超越して回復する事が言われている。健常よりも高値となった剛性は、その後の骨癒合過程を経て減少し本来の剛性値に回復する。この間、破断強度は終始緩徐に回復し最終的には本来の破断強度値に復元する事が予測される。これらのことから、剛性と破断強度の相関性はリモデリング期間中に失われる事が予測される。しかし臨床における骨癒合判定の目標は、まず日常生活動作(ADL)に支障のない骨癒合強度を予測評価することである。過去の報告から、日常生活時の骨の歪みは骨折時に損傷を受けるとされる変形の 7~10 分の 1 程度しか生じていない。よって、先行研究の報告や本実験結果のように、剛性が健常側に達した時に強度が半分になるのであれば、この時点において通常歩行は充分可能であると判断できる。臨床においてまず必要とされていることは、歩行荷重に達するまで再骨折を起こさない適切な許容荷重量を判断することであり、その点で破断強度との比例を認めるリモデリング期での剛性測定による骨癒合判定の意義は大きいと言える。

以上より、東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科学教室において、超音波 ET 法を用いた骨癒合判定装置の開発を行っており、現段階までに非侵襲的に生体骨の曲げ剛性計測を可能にした。さらに曲げ剛性は少なくともリモデリング期まで破断強度の予測が可能であることを明らかにした。この事は歩行荷重に達するまで再骨折を起こさない適切な許容荷重量を判断するには十分である。