



# 骨梁表面リモデリングの計算バイオメカニクスとその工学的応用

坪田, 健一

---

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2001-03-31

(Date of Publication)

2010-01-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2222

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002222>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



# 博士論文

## 骨梁表面リモデリングの 計算バイオメカニクスと その工学的応用

平成 13 年 1 月

神戸大学大学院自然科学研究科

坪田 健一

# 目次

<b>第1章 緒論</b>	<b>1</b>
<b>第2章 本研究の背景と位置付け</b>	<b>5</b>
2.1 骨の構造とリモデリング	5
2.1.1 骨構造の力学的階層性	5
2.1.2 骨のリモデリング現象	7
2.1.3 骨梁表面リモデリング	11
2.2 骨リモデリングの計算バイオメカニクス	14
2.2.1 骨リモデリングの数値モデル	14
2.2.2 巨視連続体レベルの骨リモデリングシミュレーション	17
2.2.3 微視構造を考慮した骨リモデリングシミュレーション	19
2.3 骨リモデリングシミュレーションの工学的応用	21
2.3.1 インプラント形状の力学的な評価と設計	21
2.3.2 骨梁表面リモデリングシミュレーション	23
<b>第3章 骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法</b>	<b>25</b>
3.1 緒言	25
3.2 骨梁表面リモデリング則	26
3.2.1 リモデリングによる骨梁表面の移動	27
3.2.2 骨梁表面リモデリングの駆動力	30
3.2.3 応力一様化を目指す骨梁表面移動	31
3.3 骨のイメージベースト有限要素法	33
3.3.1 骨構造の非侵襲的計測手法	33
3.3.2 骨のイメージベーストモデル	34
3.3.3 イメージベーストモデルを用いた骨の応力解析	36
3.4 骨梁表面リモデリングの Pixel/Voxel シミュレーション手法	40
3.4.1 Pixel/Voxel 有限要素モデル	40

ii 目次

3.4.2	骨梁表面リモデリング則の離散的表現 . . . . .	42
3.4.3	骨梁形態変化のシミュレーション手順 . . . . .	43
3.5	結 言 . . . . .	44
<b>第4章</b>	<b>骨梁表面リモデリング則の基本的特性</b>	<b>45</b>
4.1	緒 言 . . . . .	45
4.2	骨梁表面リモデリング則のモデルパラメータの特性 . . . . .	46
4.2.1	分布する圧縮荷重を受ける長方形海綿骨モデル . . . . .	46
4.2.2	骨梁構造変化に及ぼす不感帯幅の大きさ $ \Gamma $ の影響 . . . . .	47
4.2.3	骨梁構造変化に及ぼす感知半径 $l_L$ の影響 . . . . .	49
4.3	ラット椎体海綿骨の骨梁リモデリング駆動力 . . . . .	53
4.3.1	圧縮荷重を受ける海綿骨の骨梁リモデリング駆動力 . . . . .	53
4.3.2	力学刺激の感知機構がリモデリング駆動力に及ぼす影響 . . . . .	56
4.4	結 言 . . . . .	60
<b>第5章</b>	<b>大腿骨近位部海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーション</b>	<b>61</b>
5.1	緒 言 . . . . .	61
5.2	大腿骨近位部の Pixel モデル . . . . .	62
5.3	単一荷重下の海綿骨リモデリング . . . . .	64
5.3.1	リモデリングによる骨梁構造変化 . . . . .	64
5.3.2	海綿骨における力学状態の変化 . . . . .	67
5.4	複合荷重下の海綿骨リモデリング . . . . .	68
5.4.1	リモデリングによる骨梁構造変化 . . . . .	68
5.4.2	海綿骨における力学状態の変化 . . . . .	69
5.5	結 言 . . . . .	74
<b>第6章</b>	<b>三次元骨梁表面リモデリングシミュレーション</b>	<b>75</b>
6.1	緒 言 . . . . .	75
6.2	骨梁単体の表面リモデリング . . . . .	76
6.2.1	骨梁単体モデル . . . . .	76
6.2.2	圧縮荷重下の骨梁構造変化 . . . . .	77

6.3	圧縮荷重下の海綿骨リモデリング	80
6.3.1	犬大腿骨遠位骨端部海綿骨のイメージベーストモデル	80
6.3.2	リモデリングによる骨梁構造変化	81
6.4	リモデリングによる機能的適応現象	85
6.4.1	骨梁レベルにおける構造特性と力学特性の変化	86
6.4.2	海綿骨レベルにおける構造特性と力学特性の変化	87
6.5	結 言	88
<b>第7章</b>	<b>骨梁表面リモデリングシミュレーションの工学的応用</b>	<b>91</b>
7.1	緒 言	91
7.2	固定用スクリュー装着が海綿骨形態に与える影響	92
7.2.1	スクリューを装着した椎体海綿骨モデル	92
7.2.2	スクリュー装着時の海綿骨形態変化	94
7.3	スクリュー近傍における骨梁形態変化	97
7.3.1	スクリュー近傍の海綿骨モデル	97
7.3.2	圧縮応力およびせん断応力に対する骨梁形態変化	99
7.4	スクリュー周囲における三次元骨梁形態変化	101
7.4.1	固定用スクリュー装着が海綿骨形態に与える影響	101
7.4.2	スクリュー近傍における骨梁形態変化	103
7.5	結 言	111
<b>第8章</b>	<b>結 論</b>	<b>113</b>
<b>付 録</b>		<b>117</b>
A.1	EBE/PCG法を用いた大規模剛性方程式の解法	117
A.2	骨梁構造の形態特徴量	119
A.3	ファブリックテンソル	123
A.4	単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーション	125
A.5	ヒト大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造	129
A.6	リモデリングによる海綿骨の弾性係数テンソルの変化	130
A.7	圧縮荷重を受けるヒト椎体海綿骨の形態変化	137

iv 目次

A.8 ヒト椎体海綿骨の三次元モデリングシミュレーション . . . . .	142
参考文献	147
関連発表論文	163
謝 辞	167

# 第1章

## 緒 論

骨は、構造体として力学的な機能を果たす重要な生体組織であり、巨視的な外形状から微視的な構造に至るまで、機能と密接に関連した形態を有している。この階層的な骨の構造は、生物学的な因子と力学的な因子が複雑に関連したリモデリングにより微視的に変化し、その結果として、巨視的な構造が、荷重環境に応じて機能的に適応変化する。このような骨のリモデリングによる機能的適応現象を力学的な観点から理解することは、バイオメカニクスにおける最も重要な課題の一つであり、これまでも実験的および理論的な検討が数多く行われてきた。

骨のリモデリングによる適応のメカニズムを明らかにするためには、リモデリングを支配する様々な因子の中から、微視構造レベルにおける重要な力学的因子を取り出し、構造変化と機能変化との関連について詳細に検討する必要がある。この点において、本研究で用いる計算機シミュレーションを援用したバイオメカニクスの手法は、有効な手段となる。さらに、メカニズムの検討を通じて構築された骨リモデリングの計算機シミュレーションモデルは、様々な状況を予測する手段として有用なだけでなく、工学的な応用も広く期待される。

本研究では、骨の微視的な構造要素である骨梁を対象とし、微視から巨視に至るリモデリングの階層的なメカニズムの解明とその工学的応用について、計算バイオメカニクスの手法を用いた検討を行う。本論文では、まず、本研究の背景と位置付けについて述べた後、骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法の構築、シミュレーションを用いた骨梁表面リモデリングのメカニズムの検討、および骨梁表面リモデリングシミュレーションの工学的応用に関する研究について述べる。以下に本論文の構成と概要を示す。

## 2 第1章 緒論

第2章では、本研究の背景と位置付けを示すため、まず、骨梁を含む骨組織の階層構造を示し、骨のリモデリング現象について力学的な視点から概観する。次に、骨リモデリングに関するこれまでの計算バイオメカニクスの研究について概観する。さらに、骨リモデリングシミュレーションの工学的な応用例として、整形外科領域で用いられるインプラントの力学的な評価と設計に関する研究を概観し、この分野における骨梁表面リモデリングシミュレーションの役割について述べる。

第3章では、海綿骨の階層的なリモデリング現象のメカニズムについて検討するため、骨梁レベルの構造変化を直接表現した骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法を構築する。ここでは、海綿骨の骨梁構造の力学的な階層性を表現するため、実際の海綿骨における三次元骨梁構造を詳細に反映したイメージベーストモデルを用い、微視的な骨梁レベルの力学状態と巨視的な海綿骨レベルの荷重環境を関連付ける。さらに、このイメージベーストモデルに、骨梁表面リモデリングの数理モデルとして、局所的な力学刺激の一様化を目指すリモデリング則を導入する。

第4章では、シミュレーションモデルの構築を行う上で重要となる、骨梁表面リモデリング則の基本的な特性を明らかにする。まず、単純な二次元海綿骨モデルを用いた骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、リモデリング則に含まれるモデルパラメータが骨梁構造の変化に与える影響について検討する。次に、イメージベーストモデルを用いてラット椎体海綿骨の骨梁表面リモデリングの駆動力を示し、海綿骨におけるリモデリングの活性度について検討する。さらに、リモデリング則の形式がリモデリング駆動力に与える影響を示し、リモデリングを担う細胞が力学刺激を感知するメカニズムについて考察する。

第5章では、大腿骨近位部海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、微視的な骨梁レベルのリモデリングのメカニズムと、その積み重ねにより得られる巨視的な海綿骨レベルの構造変化との関連について検討する。まず、大規模な二次元モデルを用いて単一荷重を受ける海綿骨のリモデリングシミュレーションを行い、局所的な力学刺激に応じた骨梁構造の変化がもたらす海綿骨レベルの巨視的な構造変化について示す。次に、海綿骨の構造特性と力学状態とを比較し、骨梁レベルの微視的なリモデリング過程と、海綿骨レベルの巨視的な構造の適応変化との関連について検討する。さらに、複合荷重が骨梁構造変化に与える影響について検討し、実際の大腿骨において観察される骨梁構造とリモデリングとの関連について考察する。

第6章では、三次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、*in vivo*の実験系において観察される海綿骨の機能的な適応現象について検討する。まず、単純な骨梁モデルを用いたリモデリングシミュレーションを行い、骨梁の三次元形態変化の基本的な特性について検証する。次に、X線 $\mu$ CTにより計測された実際の骨梁構造データから作成されるイメージベーストモデルを用いて、海綿骨のリモデリングシミュレーションを行い、巨視的な圧縮荷重を受ける海綿骨の骨梁構造変化を示す。また、骨梁構造の形態特徴量に着目して、シミュレーション結果と実験結果を定量的に比較し、本シミュレーションの現象記述能力を検証する。さらに、海綿骨の骨梁構造の変化と、それに伴う力学特性の変化との関係を明らかにし、骨梁レベルおよび海綿骨レベルにおける骨構造の機能的な適応変化について考察する。

第7章では、骨梁表面リモデリングシミュレーションの工学的応用の可能性について検討する。まず、二次元リモデリングシミュレーションを用いて、固定用スクリューの装着が椎体海綿骨の骨梁構造および力学状態の変化に与える影響を明らかにする。次に、スクリューと海綿骨との界面における骨梁構造変化について、界面の近傍に着目したリモデリングシミュレーションを行い、スクリューに加わる荷重とリモデリングによる骨梁構造変化との関係を示す。また、スクリューと海綿骨との界面近傍における骨梁構造の変化から、スクリューの固定性について考察を加える。さらに、実際の椎体で生じる骨梁構造変化を定量的に検討するため、これらのシミュレーションを三次元問題へ拡張する。以上を通じて、インプラントの形状設計における骨梁表面リモデリングシミュレーションの有用性について検討する。

最後に、第8章では本研究の総括を述べる。



## 第2章

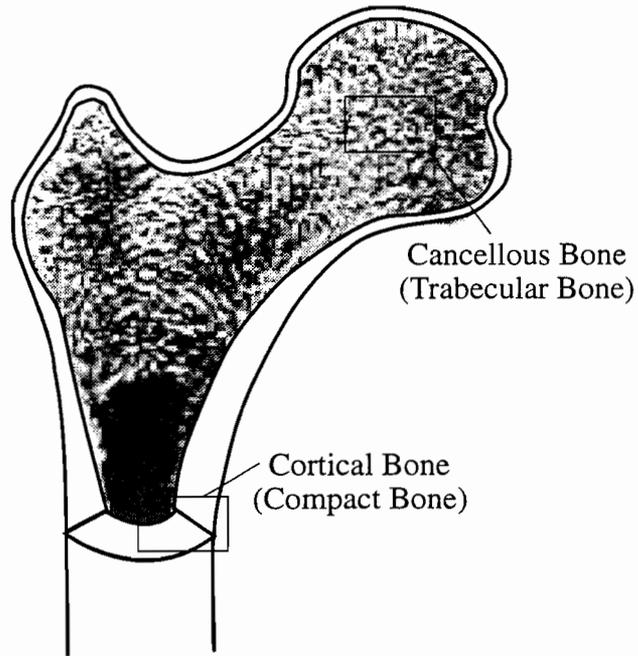
# 本研究の背景と位置付け

### 2.1 骨の構造とリモデリング

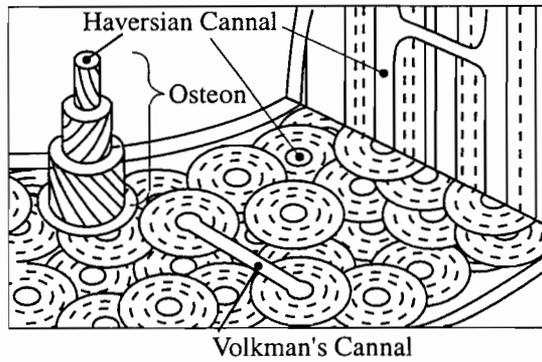
骨は、巨視から微視に至る階層的な構造を有している (Martin *et al.*, 1998). この階層構造の中で、微視的な構造は、各種細胞の代謝によるリモデリングにより変化し、その結果として、巨視的な構造が機能的に適応変化する (Cowin, 1990). 本節では、骨の微視的な構造要素である骨梁のリモデリング現象について概観する.

#### 2.1.1 骨構造の力学的階層性

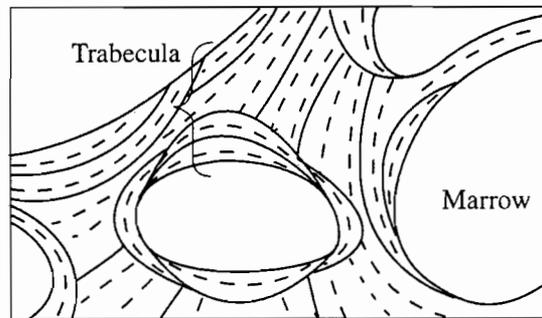
骨は、力学的な機能と密接に関連した階層的な構造を有している. 巨視的には、肉眼的に見られる構造の違いから、図2.1(a)に示すように、皮質骨 (Cortical Bone) と海綿骨 (Cancellous Bone) に分けられる (Bouvier, 1989). これらは、それぞれ緻密骨 (Compact Bone) と骨梁骨 (Trabecular Bone) と呼ばれる場合もある. 皮質骨は、骨の外側に位置する緻密な骨であり、各部位の機能に応じて三次元的に複雑な外形状を有している. さらに、微視的に見ると、図2.1(b)に示すように、皮質骨の大部分は骨単位 (Osteon) と呼ばれる同心円状の層板構造から構成される. 骨単位の大きさは、長さが1~2 cm, 直径が約200  $\mu\text{m}$  であり、その中心に位置するハバース管 (Haversian Canal), および層板を貫くフォルクマン管 (Volkman's Canal) の内部には、血管および神経が含まれる. 一方、海綿骨は、皮質骨の内側に位置し、図2.1(c)に示すように、骨梁 (Trabecula) と呼ばれる梁状の骨が張り巡らされた構造を有している. 骨梁の大きさは、直径が数10  $\mu\text{m}$  から数100  $\mu\text{m}$  程度であり、その空隙部は、骨髓 (Marrow) および血管で占められている. さらに、微視的に見ると、個々の骨梁内部にも皮質骨と



(a) 大腿骨近位部



(b) 皮質骨(Cortical Bone)



(c) 海綿骨(Cancellous Bone)

図 2.1 骨構造の力学的階層性

同様に層板状の組織が観察される。また、大腿骨などの長骨の骨幹部は、主に皮質骨から構成されているのに対して、関節近傍の骨端部、椎体内部などでは、海綿骨が多くを占めている。このように、皮質骨と海綿骨の割合は、骨の各部位の機能に応じたものとなっている。

器官として見た場合、骨は、骨質、関節軟骨、骨膜および骨髄の4つの基本組織および神経、血管系などから構成されている(須田ら, 1985)。その中でも骨質は、骨の力学構造の基礎をなしており、骨細胞とその周囲を埋める骨基質から構成される。骨基質は、有機性成分と無機性成分から構成されており、有機性成分の内の約90%はコラーゲン(主にI型)、残りはプロテオグリカン(デコリン、バイグライカンなど)と糖タンパク質(オステオネクチン、フィブロネクチン、オステオポンチンなど)などの非コラーゲン性タンパク質である。また、無機性成分は、ハイドロキシアパタイトを主とするリン酸カルシウムからなり、これらの結晶が有機性基質に沈着して石灰化組織を構成する。

以上のように、骨は、肉眼的に観察される巨視的な構造から微視的な構造要素に至るまで、階層的な構造を有している。この階層構造の中で、微視的な階層においては、骨単位および骨梁などの構造要素がリモデリングにより変化し、その結果として、巨視的な階層においては、外形状や見かけの密度分布といった構造の変化が観察される。このようリモデリングによる階層的な骨構造の形態変化により、骨の力学的な機能が維持されることになる。

### 2.1.2 骨のリモデリング現象

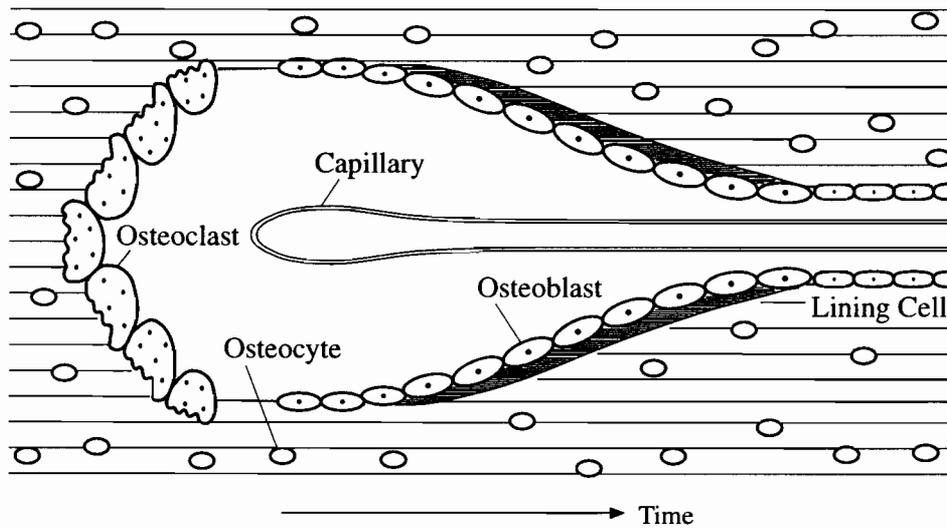
リモデリングにより形成・維持される骨の構造は、その力学的な機能と密接に関連すると考えられてきた。Wolff (1869, 1892, 1986) は、外傷、疾病あるいは生活様式の変化などにより骨の力学状態が変化した場合、新しい力学状態に応じて骨構造が変化するとした骨の変形法則 (Law of Bone Transformation) を提案した。これが、Wolffの法則 (Wolff's Law) として知られる仮説であり、骨の力学的な機能が保たれるように、その構造が力学的な状態に応じて変化すると考えるものである。さらに、Roux (1881) は、機能的適応 (Functional Adaptation) の概念を提案し、骨が力学環境の変化に対して機能的に適応する自己調節メカニズムを備えていると考えた。また、その結果として得られる骨の構造に対して、最小材料・最大強度説として知られる仮説を提案した。こ

れは、骨が外力に対して最小の材料で最大の強度を実現していると考えられるものである。

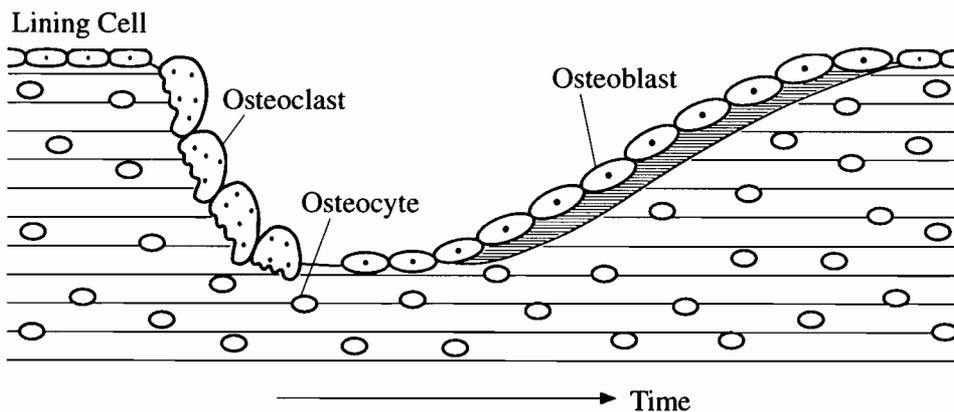
骨のリモデリングによる機能的な適応現象のメカニズムについては、骨の巨視的な構造と力学環境との関連が、動物を用いた *in vivo* の実験により検討されてきた。例えば、Uthoff and Jaworski (1978) は、若い成熟ビーグル犬の片側前脚をギブス固定した場合、加わる荷重の減少に応じて、リモデリングによる骨の吸収が生じることを示した。さらに、Goodship *et al.* (1979) は、より局所的な力学状態の変化とリモデリング量との関連を検討している。まず、豚の尺骨を切除し、橈骨骨幹部の圧縮ひずみの値が増加することを *in vivo* でひずみゲージにより確認した後、リモデリングにより橈骨の断面積が増加し、圧縮ひずみの値は減少することを示した。また、Lanyon *et al.* (1982) は、羊の尺骨を切除することにより、橈骨のリモデリング実験を行い、ひずみの大きさだけでなく、ひずみの分布がリモデリングにおいて重要な役割を果たすことを示唆している。この他にも、リモデリングに影響を与える力学量としては、ひずみ速度 (O'Connor *et al.*, 1982; Lanyon and Rubin, 1984; Mosley and Lanyon, 1998) や疲労亀裂の蓄積量 (Burr *et al.*, 1985) などが報告されている。

リモデリングによる骨構造の変化は、微視的な細胞の活動により行われる。リモデリングを担う細胞は、骨膜面 (Periosteum: 皮質骨の外表面)、骨内膜面 (Endosteum: 皮質骨内膜面と骨梁表面)、およびハバース管内表面などのエンベロープ (Frost, 1966) と呼ばれる各表面に存在する。例えば、骨単位内では、図 2.2(a) に示すように、リモデリングを担う骨の細胞群と新たに形成された骨が、長さ約 400  $\mu\text{m}$ 、幅約 200  $\mu\text{m}$  程度の領域に存在する。これらを、リモデリングの機能的な単位を表現するものとして、Basic Multicellular Unit (BMU) (Parfitt, 1994) と呼ぶ。骨単位の BMU においては、図 2.2(a) に示すように、破骨細胞が “Cutting Cone” を形成しながら前方へ進み、その後方で、骨芽細胞が “Closing Cone” と呼ばれる新しい骨を形成する。この結果、図 2.1(b) に示したハバース管を中心に含む同心円状の層板構造を有する骨単位が形成される。骨単位の長軸方向に BMU が進む速度は、例えば、犬の肋骨の場合で約 40  $\mu\text{m}/\text{day}$  程度と報告されている (Jaworski and Lok, 1972)。一方、海綿骨においては、個々の骨梁の表面においてリモデリングが行われる。骨梁の BMU は、図 2.2(b) に示すように、皮質骨の “Cone” を半分に切ったような形となっており、幅は約 300  $\mu\text{m}$ 、長さはその数倍である。これを、骨梁表面リモデリングと呼ぶ。

リモデリングを担う主な細胞は、上層細胞 (Lining Cell)、破骨細胞 (Osteoclast)、骨



(a) 皮質骨のハバース管内表面



(b) 海綿骨の骨梁表面

図 2.2 皮質骨および海綿骨における Basic Multicellular Unit

芽細胞 (Osteoblast) および骨基質内に存在する骨細胞 (Osteocyte) であり, 図 2.3 に示すように, エンベロープ上でそれぞれが密接に関連した活動を行っている. エンベロープの大部分は, 上層細胞に覆われた休止期 (Quiescence Phase) (Parfitt, 1984) にあるが, 活性化 (Activation) によって上層細胞に代わり破骨細胞がエンベロープに付着し, 吸収期 (Resorption Phase) を迎える. 吸収期では, 破骨細胞によるエンベロープ上での骨吸収 (Resorption) が行われ, 吸収腔 (Resorption Cavity) が形成される (Parfitt, 1993). 次に逆転期 (Reversal) を迎えて骨吸収が終わり, 破骨細胞に代わって骨芽細胞がエン

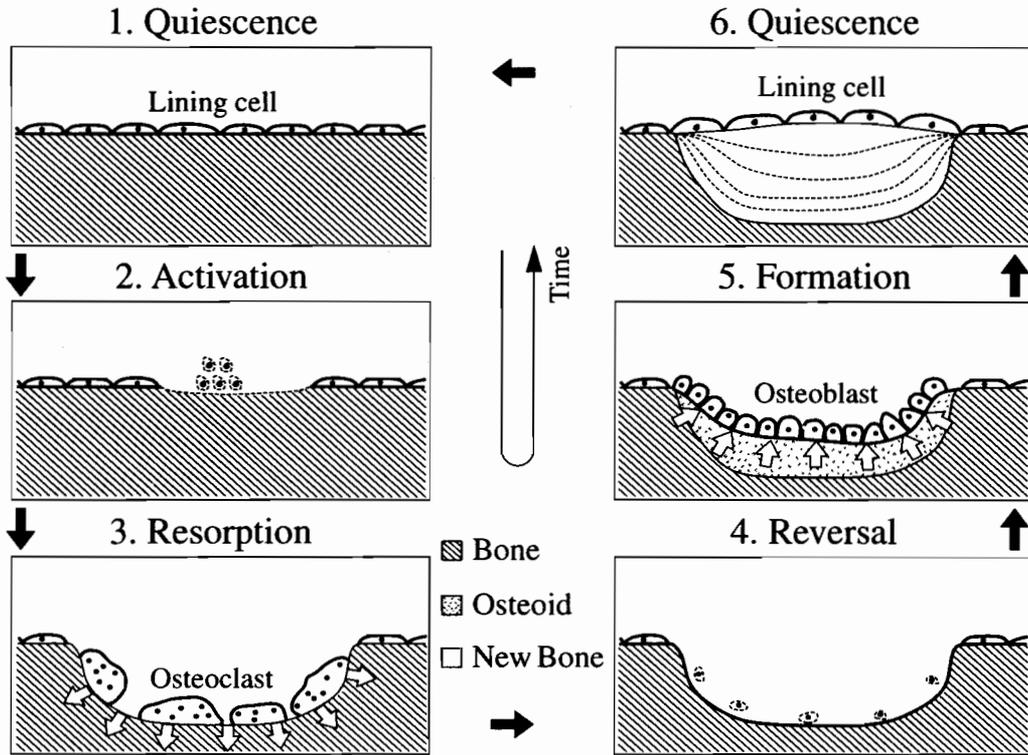


図 2.3 リモデリング回転

ペロープ上に付着し、形成期 (Formation Phase) を迎える (Parfitt, 1992). 形成期では、吸収腔で類骨 (Osteoid) が形成され、数日遅れて石灰化 (Mineralization) が生じる. この際、骨芽細胞の一部は骨基質中に埋め込まれて骨細胞となり、残りはエンベロープ上で上層細胞となる. 石灰化が終了すると再び休止期の状態に戻る (須田ら, 1985; Parfitt, 1984). この一連の過程がリモデリング回転 (Remodeling Turnover) と呼ばれる一つのサイクル (須田ら, 1985) であり、その時間スケールは、数週間から数ヶ月のオーダーである. このリモデリング回転において、骨の吸収量と形成量との間に相対的な差が生じると、皮質骨においては骨単位の形態が、海綿骨においては骨梁の形態が、それぞれ変化することになる.

リモデリングは、細胞の活動が複雑に連鎖して行われており、その本質的なメカニズムは、細胞レベルの生化学的なものである. 各種細胞の活動および細胞間の情報伝達には、化学的、電気的および磁気的な因子が影響を与えることが報告されている. さらに、力学的な因子の影響についても、*in vitro* における詳細な実験的検討により、その多くが明らかになってきた (Cowin *et al.*, 1991). 例えば、静水圧を連続負荷した

細胞培養系の実験系においては、骨芽細胞様細胞 MCT3T3-E1 のコラーゲンの合成とその石灰化が抑制され、破骨細胞に関連する  $\text{PGE}_2$  (Prostaglandin  $\text{E}_2$ ) の産生が促進されることが示された (Ozawa *et al.*, 1990). また、破骨細胞についても、マウス骨髄の培養系において、 $\text{PGE}_2$  産生の促進に加えて、多核の破骨細胞の前駆細胞と考えられる TRAP (Tartrate-resistant Acid Phosphate) ポジティブな単核の細胞の数が増加したことが報告されている (Imamura *et al.*, 1990). 鶏の胚頭蓋骨から単離した骨芽細胞と骨細胞に対して、変動する静水圧と流れによるせん断応力を与えた場合においては、 $\text{PGE}_2$  増加に与える影響はせん断応力の方が大きく、また、骨細胞の方が刺激に対する応答が顕著であることが示された (Klein-Nulend *et al.*, 1995). さらに、この骨細胞には、力学刺激の感知センサーとして重要な役割を果たす可能性が示唆されている (Cowin *et al.*, 1991). 例えば、Weinbaum ら (Weinbaum *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1999) は、骨細胞が感知する力学刺激として、骨基質の変形による骨細管と細胞質突起の間隙における間質液の流れについて検討している.

力学刺激に応じた細胞活動による骨の吸収および形成は、骨の微視的な構造の変化をもたらす。また、その積み重ねにより巨視的な骨構造の変化が生じる。したがって、骨のリモデリングのメカニズムを明らかにするためには、微視的なレベル、すなわち骨単位および骨梁レベルにおける力学刺激と骨の構造変化との関連を検討する必要があると考えられる。

### 2.1.3 骨梁表面リモデリング

微視的な骨梁構造を有する海綿骨においては、図 2.2(b) に示す骨梁表面におけるリモデリングにより、微視的な骨の形成および吸収が生じる。この際、図 2.4 に示すように、骨梁の表面が移動し、個々の骨梁の形態が変化することになる (Parfitt, 1994). 力学環境とリモデリングによる骨梁構造変化との関連については、これまでに数多くの研究が行われてきた。しかしながら、海綿骨の力学環境を定量的に制御し得る実験系を用いて、リモデリングによる骨梁構造変化を検討した報告例は数少ない。これは、*in vivo* において海綿骨に定量的な力学刺激を加えることが容易ではなく、また、個々の骨梁の力学状態を評価することが困難であったためと考えられる。さらに、海綿骨の複雑な骨梁構造の変化を定量的に評価する手段が限られていることも一つの要因であるといえる。本項では、これまでに行われてきた海綿骨の骨梁リモデリングに関する

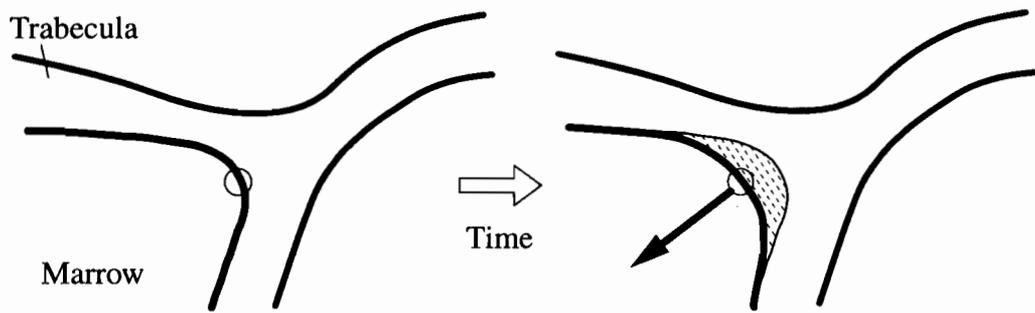


図2.4 リモデリングによる骨梁構造の変化

*in vivo* における実験的研究について概観する。

まず, Cheal *et al.* (1987) は, スムーズな表面とポーラスコートされた表面を持つ直径 10 mm のステンレス球インプラントを小型馬の膝蓋骨に埋め込み, 6ヶ月後におけるインプラント周囲の骨梁構造変化を定量的に評価した. そこでは, 見かけの骨梁密度が変化し, さらに, 骨梁配向が主応力方向に対応するように変化する結果が得られている. しかしながら, 実際の現象は, Wolff の仮説により説明できるほど単純なものではなかった. これは, 球状のインプラントを埋め込むことにより海綿骨の力学環境を変化させた結果, 海綿骨の力学状態が複雑なものとなり, 応力と骨梁構造との比較が困難であったためと考えられる.

そこで, Goldstein と Guldberg ら (Goldstein *et al.*, 1991; Guldberg *et al.*, 1997a) は, 海綿骨に対して制御した応力刺激を *in vivo* において与える実験モデルを作成し, リモデリングによる骨梁構造の変化と応力との関係を定量的に検討した. そこでは, 水圧で駆動するピストンに連結された直径 6 mm の円柱状圧盤を, 犬大腿骨遠位骨端部の海綿骨に埋めこみ, *in vivo* において海綿骨に繰り返し荷重を与えている. 大きさ 35 N, 周期 1 Hz の力学刺激を 24 週間負荷した結果, 圧盤近傍においては, 圧盤の形態およびポーラスコートの位置に応じた特徴的な骨梁構造の変化が観察された. また, 圧盤直下の骨梁構造が X 線  $\mu$ CT を用いて計測され, 圧縮方向への骨梁配向変化が定量的に示された. この実験系を用いることにより, 応力やひずみなどの力学量と骨梁構造との関係を定量的に示すことが可能になった. また, 骨梁配向が圧縮負荷を与えた方向に変化したことから, この実験結果は, Wolff の仮説を例証するものと考えられる.

以上の2つの実験系では, 実験モデルの作成時に, 外科的な侵襲が避けられない. し

たがって、実験において与える力学的な因子に加えて、生物学的な因子がリモデリングに影響を与えることが予想される。一方、Chambers *et al.* (1993) は、ラットの第7および第9尾椎体にピンを挿入し、両ピンの間に圧縮荷重 150 N を 0.5 Hz で与え、第8尾椎体に *in vivo* において力学刺激を与える実験系を作成した。この実験系においては、力学刺激の与え方が単純であり、また、リモデリング現象を観察する第8尾椎体に対しては非侵襲的であることから、リモデリングにおける力学刺激以外の生物学的な因子が排除される。着目する第8尾椎体においては、皮質骨部の圧縮ひずみが約 700  $\mu$  であった。荷重を1日だけ360回与えた場合、および1日あたり36回与えた続けた場合について実験を行った結果、9日後の骨形成速度が無負荷群に対して、それぞれ4倍および30倍に増加したことが報告されている。

Guldberg *et al.* (1997b) は、犬大腿骨遠位骨端部と脛骨近位端部に埋めこんだ円筒状チャンバ内に、まず、8週間で骨の形成を誘導し、形成された骨構造に対して、水圧駆動のピストンを用いて、繰り返しの力学負荷を与える *in vivo* 実験系を作成した。初期に形成された骨は、その後リモデリングの活性化により、8~24週間の間に層状構造を有する骨梁へと改変される。まず、8週間後に力学負荷(18 N, 1 Hz, 1800回/日)を開始し、数日から最大12週間まで負荷を与え、X線 $\mu$ CTを用いてチャンバ内に形成された骨梁構造の形態特徴量を計測した。その結果、リモデリングにより骨梁構造の変化が生じ、圧縮負荷方向に対する見かけの剛性が、無負荷コントロール群に対して600%増加した。また、力学負荷を開始してから数日後には、I型プロコラーゲンを発現している骨芽細胞に覆われた骨梁表面の面積率が有意に増加したことから、力学刺激による骨形成の促進が示されている。さらに、Moalli *et al.* (2000) は、同実験系において、力学負荷を与え始めてから3日後にはI型プロコラーゲンが増加し、その6日後にはアルカリフォスファターゼ(ALP: Alkaline Phosphatase)活性が増加することを示した。また、荷重を1回のみ負荷した後に除荷を行うと、除荷後の経過時間に応じてmRNAが発現することを報告している。これは、力学負荷に応じた細胞活動の活性度が、時間的に調節されながら変化することを表すものである。

海綿骨の力学環境を制御した実験系は、力学的な因子とリモデリングによる骨梁構造の変化との関連について、新たな知見をもたらしつつある。しかしながら、制御可能な力学環境は、海綿骨レベルの巨視的なものであることから、個々の骨梁レベルにおける微視的な力学刺激と構造変化との関連を検討するまでには至っていない。また、

実験系において得られた結果は、生物学的な因子と力学的な因子が複雑に関連したものであり、実験結果の理解が困難となる場合が生じる。したがって、骨梁レベルにおけるリモデリングのメカニズムを明らかにするためには、本論文で採用する計算バイオメカニクス的な手法を援用することが不可欠になるものと考えられる。

## 2.2 骨リモデリングの計算バイオメカニクス

骨リモデリングのメカニズムを探る一つ的手段として、数理モデルと計算機シミュレーションを用いる計算バイオメカニクスの手法の有効性が広く認められている (Cowin, 1993; Huiskes and Hollister, 1993; Prendergast, 1997)。これは、実験においては理解が困難な状況下における力学刺激とリモデリングとの関係を、数理モデルと計算機シミュレーションを援用して明らかにしようとするものである。また、この計算バイオメカニクス的な手法においては、階層構造を有する骨の力学状態を詳細に評価することにより、リモデリングにおいて重要となる微視的な力学刺激を定量的に示すことが可能である。さらに、骨構造の時間的な変化、様々な力学環境下における変化など、実験的な手法を用いた場合にはコスト的に困難な問題を検討することが可能である。本節では、骨リモデリングに関するこれまでの計算バイオメカニクスの研究について概観する。

### 2.2.1 骨リモデリングの数理モデル

骨のリモデリング現象を数理モデルとして表現することは、リモデリングのメカニズムを理解するための重要なアプローチの一つである。これまでに提案されたりモデリングの数理モデルは、リモデリング量およびその速度の支配式として、応力やひずみなどの力学量と関連付けて記述されてきた (Cowin, 1993)。また、リモデリングを駆動する力学刺激量としては、ひずみや応力などの (1) 大きさ, (2) 符号, (3) 方向, (4) 分布, (5) 変化速度, (6) 変化の周期, 作用期間, 回数などが、様々な実験事実に基づいて採用されてきた。

リモデリングの数理モデルにおいては、一般に、生理的な範囲内の力学刺激に対して、刺激量が増加すると骨が成長し、刺激量が減少すると吸収されるとする考え方が導入されている (Pauwels, 1980)。まず、定性的なモデルとして、Pauwels (1980) は、骨

リモデリングに対する自らの観察に基づき、骨の成長と吸収が平衡となる最適応力  $T_s$  の存在を仮定し、リモデリング量  $R$  を応力  $T$  の関数として表した。さらに、Kummer (1972) は三次式を用いて、Pauwels の関数の具体形を

$$R = C[(T_s - T_u)^2(T - T_s) - (T - T_s)^3] \quad (2.1)$$

と表した。ここで、 $C$  は定数である。この式は、応力の下限值  $T_u$  と上限値  $T_o (= 2T_s - T_u)$  を用いて、 $T_u < T \leq T_s$  の範囲で骨の吸収が、 $T_s < T \leq T_o$  の範囲で成長が、さらに  $T_o < T$  の過負荷に対しては逆に吸収が生じるとするものである。

また、Frost (1987) は、リモデリング平衡をもたらす生理的なひずみの大きさには、ある程度の幅 (Physiological Lazy Zone) があると考え、メカノスタット理論 (Mechanostat Theory) を提案した。このモデルには、ひずみ量がある閾値を超えた場合に骨の形成あるいは吸収が生じるとした Minimum Effective Strain (MES) の考え方が導入されている。Frost のモデルの基本的な考え方は、Pauwels や Kummer らのモデルと同じであるが、平衡点が、Kummer の式 (2.1) に導入された最適応力  $T_s$  の 1 点ではなく、ある程度の幅を持たせた所に特徴がある。

さらに、骨を連続体として扱ったリモデリングの数理モデルが、見かけの密度の変化を表現する内部リモデリング (Internal Remodeling)、および骨の外形状変化を表現する表面 (外部) リモデリング (Surface (External) Remodeling) について示されている。Cowin and Hegedus (1976) は、内部リモデリングに対して適応弾性体モデルを提案した。ここでは、恒常的な平衡状態にあるひずみ値を目標としてリモデリングが行われると仮定している。微小ひずみに限定した場合は、体積分率の参照値からのずれ  $e$  の時間変化  $\dot{e}$  が、ひずみ  $E_{ij}$  により

$$\dot{e} = a(e) + A_{ij}(e)E_{ij} \quad (2.2)$$

と表される (Hegedus and Cowin, 1976; Cowin and van Buskirk, 1978)。ここで、 $a(e)$  および  $A_{ij}(e)$  は、リモデリング速度定数である。さらに、Cowin ら (Cowin and van Buskirk, 1979; Cowin and Firoozbakhsh, 1981) は、皮質骨の表面リモデリングに対する数理モデルを提案した。ここでは、点  $Q$  における法線  $\mathbf{n}$  方向のリモデリングによる表面移動速度  $U$  が、ひずみの参照値を  $E_{ij}^0$  として

$$U = C_{ij}(\mathbf{n}, Q)\{E_{ij}(Q) - E_{ij}^0(Q)\} \quad (2.3)$$

と表される。ここで、 $C_{ij}(\mathbf{n}, Q)$  はリモデリング速度定数である。

一方、Carterらは、Rouxの最小材料・最大強度説 (Roux, 1881) の説明を試み、骨組織が荷重支持機能に対して局所的に自己最適構造を形成していると考え、内部リモデリングモデルとして自己最適化モデル (Fyhrie and Carter, 1986; Carter *et al.*, 1987) を提案した。ここでは、リモデリング平衡における骨の見かけの密度  $\rho$  を、有効応力  $\sigma_{eff}$  の  $m$  乗に比例するとし、

$$\rho = A\sigma_{eff}^m \quad (2.4)$$

と表している。ここで、 $A$  は定数である。また、有効応力  $\sigma_{eff}$  は、応力  $\sigma$  を密度  $\rho$  で除した値であり、骨の微視的な構造レベルにおける応力値を表現したものである。式 (2.4) はリモデリング平衡における状態を示すものであるが、この時間発展式として、Beaupré *et al.* (1990a) は、骨梁表面リモデリングを巨視平均的に捉えたりモデリング速度  $\dot{r}$  を示した。ここでは、骨に作用する荷重の履歴を考慮した力学刺激量  $\psi_b$  とその参照値  $\psi_{b_{AS}}$  との差がリモデリングを駆動すると考え、リモデリング速度  $\dot{r}$  を

$$\dot{r} = c(\psi_b - \psi_{b_{AS}}) \quad (2.5)$$

と表現している。ここで、 $c$  はリモデリング速度定数であり、力学刺激量  $\psi_b$  は、荷重様式  $i$  が1日当たりに負荷される回数  $n_i$ 、荷重様式の数  $N$ 、荷重様式  $i$  に対する有効応力  $\bar{\sigma}_{b_i}$ 、および重み指数  $m$  を用いて

$$\psi_b = \left( \sum_{day}^N n_i \bar{\sigma}_{b_i}^m \right)^{1/m} \quad (2.6)$$

と表される。さらに、式 (2.5) と、骨表面の面積と骨密度  $\rho$  との関係式 (Beaupré *et al.*, 1990a) を用いることで、骨密度  $\rho$  の時間発展式が導出される。

また、Huiskes *et al.* (1987) は、Cowinらが示したりモデリングモデルを修正し、内部リモデリングについては弾性定数  $E$  の、また外部リモデリングについては表面位置  $X$  の時間発展式を、それぞれひずみエネルギー密度  $U$  とその参照値  $U_n$  との差により

$$\frac{dE}{dt} = C_e(U - U_n) \quad (2.7)$$

$$\frac{dX}{dt} = C_x(U - U_n) \quad (2.8)$$

と表現した。ここで、 $C_e$  および  $C_x$  は、それぞれ内部リモデリングおよび外部リモデリングの速度定数である。このモデルには、ひずみエネルギー密度が参照値と一致す

るリモデリング平衡点近傍における不感帯 (Carter, 1984) が導入されている。これは、ある閾値の範囲内の力学刺激に対しては見かけのリモデリングが生じないとする考えであり、Frost のメカノスタット理論 (Frost, 1987) と同様の考え方である。また、内部リモデリング式 (2.7) は、ヤング率  $E$  と骨の見かけの密度  $\rho$  を  $n$  乗則で関連付けた実験式 (Carter and Hayes, 1977) :

$$E = E_0 \rho^n \quad (2.9)$$

を用いて、以下のように見かけの密度  $\rho$  の時間発展式に拡張される (Huiskes *et al.*, 1992).

$$\frac{d\rho}{dt} = B \left( \frac{U}{\rho} - k \right) \quad (2.10)$$

ここで、 $E_0$ ,  $n$ ,  $B$ , および  $k$  は定数である。

この他にも連続体理論に基づくリモデリングの数値モデルとして、骨の損傷の蓄積量を力学刺激量として考慮したモデル (Prendergast and Taylor, 1994; Levenston and Carter, 1998), 骨の全体構造の最適性に着目したモデル (Harrigan and Hamilton, 1994) などが提案されている。以上のように、内部リモデリング則および外部リモデリング則として、骨の巨視的な構造の変化速度が、力学刺激の参照値を目指す形式により表現されてきた。

### 2.2.2 巨視連続体レベルの骨リモデリングシミュレーション

骨リモデリングにおける連続体レベルの巨視的な現象は、前項で示したように、骨の見かけの密度変化を扱う内部リモデリング則、および骨の外形状変化を扱う外部リモデリング則により表現されてきた。骨リモデリングシミュレーションは、リモデリング式を数値的に解くことにより、骨の複雑な構造と荷重環境を詳細に考慮し、力学刺激と骨構造変化との関連を定量的に理解しようとするものである。

まず、Hart *et al.* (1984) は、三次元有限要素法による骨構造の力学解析と、内部リモデリング式 (2.2) および外部リモデリング式 (2.3) に基づく骨構造の変化を繰り返し計算する手法を用いて、リモデリングによる骨構造の時間変化を示した。このような骨構造の応力解析と形状変化を繰り返し計算する手法は、現在のリモデリングシミュレーションにおいて一般的に用いられている。さらに、Cowin *et al.* (1985) は、長骨皮質骨の横断面を対象とした二次元表面リモデリングシミュレーションを行い、得ら

れた外形状変化を実験結果と比較することにより、数理モデル中のリモデリング速度定数を決定した。得られた骨形態は、実験結果をよく表現しており、リモデリングシミュレーションの現象記述能力が確認されている。McNamara *et al.* (1992) は、疲労損傷の蓄積量を力学刺激とした Prendergast and Taylor (1994) のモデルに基づく表面リモデリングシミュレーションを行い、実験系との比較を通じて、シミュレーションモデルの妥当性を検証した。

また、Carter *et al.* (1989) は、式(2.4)に基づいてリモデリング平衡における大腿骨近位部の骨密度を二次元有限要素法を用いて求めた。ここでは、式(2.4)の右辺に示される有効応力  $\sigma_{eff}$  が、式(2.6)に示すような荷重履歴を考慮した形式に修正されている。得られた骨密度分布は、大腿骨近位部の特徴的な見かけの骨密度分布を良く表現するものであった。さらに、Beaupré *et al.* (1990b) は、式(2.5)に示す骨密度の時間発展式を用いたリモデリングシミュレーションを行い、大腿骨近位部における骨密度分布の時間変化を求めた。これらのシミュレーションにおいては、複合荷重に対応したリモデリングにより、大腿骨近位部の骨梁構造が必ずしも直交系とはならない可能性が示されている。

一方、Huiskes *et al.* (1987) は、人工股関節ステムを装着した大腿骨の単純な二次元有限要素モデルを用いて、式(2.8)に基づく表面リモデリングシミュレーションを行った。ここでは、ステムの直径と剛性に応じた骨吸収が近位部側で生じることが示されている。また、Weinans *et al.* (1992b) は、式(2.10)で示される骨密度の時間発展式を用いたシミュレーションにおいて、疎密が明確なチェッカーフラッグ状の骨密度分布が得られることを報告した。これは、シミュレーションの数値的な不安定性 (Harrigan and Hamilton, 1992; Cowin *et al.*, 1993) を表すものであるが、パラメータの設定条件 (Cowin *et al.*, 1994)、および力学刺激の評価方法 (Mullender *et al.*, 1994; Harrigan and Hamilton, 1994; Jacobs *et al.*, 1995) を修正することにより、安定な数値解を得られることが示されている。

さらに、実際に観察される骨構造変化を良く表現するリモデリングシミュレーションを応用して、リモデリング現象の予測と評価が行われている。Eckstein *et al.* (1997) は、関節の不適合により生じる軟骨近傍の骨の密度変化の原因が、力学状態に応じたリモデリングであることを示した。また、Weinans (1998) は、リモデリングによる過剰な骨の適応が、骨粗しょう症の原因になる可能性を報告している。このように、骨

の置かれた力学状態に応じたリモデリングが、骨の病的な形態変化を引き起こすと考えられる。一方、リモデリングの数理モデルに含まれる関数の形式やモデルパラメータを修正したシミュレーションを用いて、リモデリングのメカニズムが詳細に検討され始めている。例えば、Levenston *et al.* (1994) は、リモデリングを駆動する力学刺激には、減衰記憶の効果が存在する可能性を示した。また、Turner *et al.* (1997) は、実際の大腿骨における骨密度分布が、一様ひずみ状態を目指しリモデリングシミュレーションにより得られることを示した。この結果は、局所的なひずみの勾配による骨髄などの流れが、リモデリングを担う細胞の力学刺激になる可能性を支持するものである。

以上のように、骨の構造とリモデリング現象を巨視連続体レベルで扱った計算機シミュレーションモデルが構築され、実際の骨構造の変化を現象論的に表現することが可能となった。構築されたシミュレーションモデルは、様々な状況におけるリモデリング現象を予測する際に有効な手段である。さらに、リモデリング現象を様々な視点から捉えた数理モデルが提案され、シミュレーションを通じた現象の詳細な理解が試みられ始めた。

### 2.2.3 微視構造を考慮した骨リモデリングシミュレーション

リモデリングによる骨の巨視的な構造変化は、前項で示した巨視連続体レベルのリモデリングシミュレーションにより定量的に表現されてきた。しかしながら、実際にリモデリングを担う各細胞の活動と力学刺激との関係を詳細に検討するためには、骨の微視構造を考慮した数理モデルとシミュレーションが重要になる。このような観点から、海綿骨の骨梁構造を考慮して、構造および力学特性の異方性を考慮したリモデリングシミュレーションが行われ始めた。

Jacobs *et al.* (1997) は、海綿骨の力学特性を完全異方性の弾性係数テンソルで表し、従来の骨密度の時間発展式 (Beaupré *et al.*, 1990a) を修正することにより、弾性係数テンソルの発展式を提案した。ここでは、二次元リモデリングシミュレーションにより大腿骨近位部における弾性係数テンソルを求め、骨リモデリングにおける力学的異方性の重要性を示している。しかしながら、このモデルは、巨視平均的な挙動としての異方性を表現するのみであり、骨梁レベルの力学状態を詳細に評価するには至っていない。

一方、Tanaka *et al.* (1997) は、海綿骨の力学モデルとして提案した格子連続体モデ

ルを用い、表面リモデリングによる骨梁の形態変化を、格子部材幅の変化、部材の回転、および部材間隔の変化として表現した。椎体海綿骨の三次元リモデリングシミュレーション (Adachi *et al.*, 1999) を行った結果、実際の骨梁構造と良く一致した骨の密度、骨梁配向および残留応力分布が得られたことから、シミュレーションモデルの現象記述能力が検証されている。さらに、Fernandes *et al.* (1999) と Bagge (2000) は、骨梁構造を直交異方性の単位セルを用いてモデル化し、均質化法 (Guedes and Kikuchi, 1990) を用いて全体構造の最適化を目指す大腿骨近位部の三次元リモデリングシミュレーションを行った。このような格子連続体モデルや均質化法を用いたシミュレーションにおいては、骨梁構造の周期性を仮定しているため、骨梁構造が不均一に分布する場合における適用に制限がある。しかしながら、骨梁の微視構造を表現する単位セルを導入することにより、骨梁レベルの力学刺激を考慮することが可能になった。

また、骨梁レベルの力学刺激と形態変化とを直接関連付けたリモデリングシミュレーションモデルもいくつか提案されている。Mullender と Huiskes ら (Mullender *et al.*, 1994; Mullender and Huiskes, 1995; Huiskes *et al.*, 2000) は、骨梁内部に点在する骨細胞を力学刺激の受容体と考え、骨梁構造を直接表現した二次元モデルを用いて骨密度変化のシミュレーションを行い、骨細胞の点在密度と骨梁構造変化との関係を示した。ここでは、骨密度の時間発展式を用いているが、骨梁構造パターンに類似した骨の密度分布を得ている。これらのシミュレーションの応用として、Mullender *et al.* (1998) は、X線  $\mu$ CT を用いて計測されたヒトの L4 椎体海綿骨の形状データから詳細な三次元骨梁構造モデルを作成し、骨粗しょう症における骨梁構造の変化を示した。

さらに、Sadegh *et al.* (1993) は、境界要素法を用いた骨梁表面リモデリングのシミュレーションモデルを提案し、単純な二次元モデルを用いてリモデリングシミュレーションの基本的特性を示した。この表面リモデリングシミュレーションは、Luo *et al.* (1995) により力学刺激量としてひずみ速度を考慮したモデルに拡張されている。Luo らのシミュレーションモデルを応用して、Siffert *et al.* (1996) は、骨減少症における骨構造と強度との関連を評価した。また、Smith *et al.* (1997) は、Mullender らのモデルを拡張して骨梁表面リモデリングのシミュレーションモデルを提案し、骨細胞および上層細胞について、力学刺激の受容体としての働きを検討している。一方、安達ら (1997) は、局所的な応力の一様化を目指す数理モデルに基づき、Pixel 有限要素モデルを用いた骨梁表面リモデリングのシミュレーションモデルを提案した。ここでは、大

腿骨近位部海綿骨の二次元リモデリングシミュレーションを行い、実際に観察される特徴的な骨梁の配向特性が定性的に得られたことから、シミュレーションモデルの現象記述能力を確認している。

以上のように、骨リモデリング現象における微視的なメカニズムの解明が、骨梁構造を考慮したシミュレーションにより行われ始めた。骨梁レベルの力学刺激と構造変化との関連を表現するためには、個々の骨梁の形態変化過程を記述可能な表面リモデリングシミュレーションが不可欠である (Cowin, 1993)。また、微視的な骨梁レベルの構造と、巨視的な骨の全体構造との各階層間の関連を明らかにすることも、リモデリングのメカニズムを解明する際に重要である。

## 2.3 骨リモデリングシミュレーションの工学的応用

骨のリモデリング現象を良く表現するシミュレーションは、様々な状況を予測する際の手段として有効である。例えば、医学の分野においては、力学環境に応じた適応的なリモデリングが原因と予想される骨の疾患について、リモデリングシミュレーションを応用した診断および治療方法の検討が期待される。一方、工学の分野においては、リモデリングによる骨構造の適応的な応答を、構造物の形状最適化への過程と捉えて、骨リモデリングシミュレーションが構造物の形状設計へ応用されてきた。構造物の形状設計においては、設計変数が複雑かつ多数になる場合、実験的な手法を用いるのみでは、最適な設計変数の探索にかかるコストが莫大なものとなるため、計算機シミュレーションを援用した設計手法が不可欠となる。

このような医学と工学の複合領域における問題として、整形外科領域で用いられる、骨に装着するインプラントの形状設計が挙げられる。本節では、インプラントの力学的な評価と設計に骨リモデリングシミュレーションを応用したこれまでの研究について概観する。

### 2.3.1 インプラント形状の力学的な評価と設計

骨に装着するインプラントの代表例の一つとして、全股関節形成術 (THA: Total Hip Arthroplasty) において使用されるステムが挙げられる。人工股関節ステムを大腿骨近位部に装着した際には、力学状態の変化に応じたりモデリングにより骨の構造が変

化し、その結果としてステムの緩みが生じることが問題の一つとなっている (Engh, 1987). したがって、長期に渡り適切な装着が可能となるステムを設計するためには、リモデリングによる骨構造の適応的な変化を考慮する必要があると考えられる.

Huiskesらは、一連の研究 (Huiskes *et al.*, 1987; Huiskes *et al.*, 1989; Huiskes *et al.*, 1992; Weinans *et al.*, 1992a; van Rietbergen *et al.*, 1993; Kerner *et al.*, 1999) の中で、巨視連続体理論に基づく骨のリモデリングシミュレーションを応用し、人工股関節ステム周囲の骨リモデリング現象を詳細に検討している. 例えば、大腿骨とステムの二次元有限要素モデルを用いた見かけの骨密度変化のリモデリングシミュレーションにより、ステムの形状およびヤング率が骨吸収に大きな影響を与えることを示した (Huiskes *et al.*, 1989; Huiskes *et al.*, 1992). また、ポーラスコートが施されたセメントレスタイプのステムについては、ポーラスコートの位置が骨吸収に大きな影響を与えることを報告している (Weinans *et al.*, 1992a). さらに、これらのシミュレーションを三次元問題へ拡張し、犬大腿骨を用いた実験系において得られる骨構造変化との比較を通じて、シミュレーションモデルの妥当性を検証した (van Rietbergen *et al.*, 1993). このような三次元シミュレーションと精密なヒト大腿骨の有限要素モデルを併せて用いることにより、個体差に応じた骨密度分布の評価も十分可能になるものと考えられる (Kerner *et al.*, 1999).

また、Prendergastら (Prendergast and Taylor, 1992; McNamara *et al.*, 1997) は、損傷密度を力学刺激として考えた骨リモデリングの数値モデルを用いて、人工股関節ステムを装着した大腿骨近位部について、骨の外形状変化および見かけの密度変化のシミュレーションを行った. その結果、ステムの剛性が低いと骨吸収が抑制されたことから、ステムを設計する際、ステムの剛性を低くすることが一つの設計方針になり得ることを示した. この結論は、Huiskesらが示した結果と同じものである.

人工股関節ステムの周囲における骨吸収現象は、ステムの剛性と骨の剛性が異なるために、骨に荷重が十分伝達されない応力遮へい (Stress Shielding) の状態によるものと考えられる. したがって、ステム以外のインプラントにおいても、応力遮へいが原因で生じる骨吸収により、緩みが生じることが予想される. 例えば、Orr *et al.* (1990) は、大腿骨の骨頭表面を置換するカップおよび脛骨近位部に装着する人工膝関節について、見かけの骨密度変化のリモデリングシミュレーションを行い、これらインプラントの直下において骨吸収が顕著に生じることを示した. このように、骨に装着する

様々なインプラントについて、インプラントの装着により生じる骨構造変化を評価する際に、骨リモデリングシミュレーションが有用になると考えられる。さらに、Kuiper and Huiskes (1997) は、リモデリングの力学刺激を目的関数に含むことにより、人工股関節ステムの形状最適化手法を提案した。長期に渡り装着が可能となるインプラントを設計する際には、このような骨リモデリングを考慮した形状最適化シミュレーションが重要な役割を果たすと考えられる。

インプラント形状の力学的な評価と設計においては、巨視連続体レベルの骨リモデリングシミュレーションモデルが応用され、これまでに多くの成果が得られてきた。しかしながら、人工股関節ステムなどのインプラントを骨に固定する際には、インプラントと骨との界面における機械的な結合が重要である。微視的な骨梁構造を有する海綿骨にインプラントを装着する場合においては、インプラントと海綿骨との界面における骨梁の表面リモデリングを考慮した上で力学的評価を行う必要が生じる。したがって、微視的なインプラントの表面形状、スクリューのネジ山の形状、あるいはステムおよびスクリュー自身の応力状態の評価を行う手段として、微視的な骨梁構造変化を表現する骨梁表面リモデリングシミュレーションが重要になると考えられる。

### 2.3.2 骨梁表面リモデリングシミュレーション

骨リモデリングシミュレーションは、巨視連続体レベルのモデルから、より微視的な骨梁レベルにおける力学刺激と構造変化との関連を表現するモデルへと詳細化が進められてきた。骨梁レベルの現象に着目することは、骨リモデリングのメカニズムを解明する際に必要となるだけでなく、海綿骨とインプラントとの界面における骨梁形態の変化を評価する際に不可欠である。

例えば、表面にポーラスコートが施されたセメントレスタイプの人工股関節ステムにおいては、骨がステム表面の微視的な空孔に進入することにより、骨とステムとの機械的な結合が行われる。また、骨を固定するスクリューにおいては、ネジ山の谷部に骨が成長することにより、スクリューの適切な固定が期待される。このように、骨に対してインプラントを適切に固定するためには、骨とインプラントとの界面における微視的な骨構造の変化が重要である。

Hollister *et al.* (1993) は、ポーラスコートが施されたインプラント表面における骨梁の形成について、構造物の位相最適化手法 (Bendsøe and Kikuchi, 1988) を応用した

リモデリングシミュレーションを行った。その結果、ポーラスコート部分の空孔においては骨梁が形成し、また、インプラントの周囲においては力学状態に応じて骨梁構造が変化することが示された。しかしながら、位相最適化の数値モデルが必ずしも骨リモデリング現象を表現するものではないため、得られた骨梁構造は、実験系 (Goldstein *et al.*, 1991) で観察される骨梁構造の変化を十分表現するものではなかった。また、見かけの骨密度の変化を表現したシミュレーションであるため、表面リモデリングによる骨梁構造の変化は、直接的に表現されていない。

そこで、Sadegh *et al.* (1993) は、骨梁表面リモデリングシミュレーションを用いて、スクリー部のネジ山部近傍およびインプラント表面の微視的な空孔における骨梁の成長過程を検討した。ここでは、骨梁表面リモデリングによる個々の骨梁の構造変化を直接表現するため、骨梁の成長過程をより詳細に検討することが可能である。シミュレーションにより得られた結果は、骨梁の成長により、骨とスクリー、および骨とインプラントの機械的な結合が得られることを示唆するものであった。さらに、Luo *et al.* (1999) は、円筒状インプラント周囲の骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、臨床で観察される特徴的な骨梁構造が、インプラントと骨との界面における力学環境に応じて形成されることを示している。

以上のように、骨梁表面リモデリングシミュレーションにより、インプラント周囲の微視的な骨梁構造変化を評価することが可能になりつつある。しかしながら、Sadeghらのモデルにおいては、微視的な骨梁構造の変化を表現するが、より巨視的なレベルにおけるリモデリング現象との対応が明確ではない。実際のインプラント形状を設計する際には、骨梁レベルの微視的な構造の変化に加えて、より巨視的な領域の骨構造変化をも含めた総合的な検討を行う必要がある。この際、微視的な領域における骨梁構造変化を詳細に表現しつつ、さらに、巨視連続体レベルのリモデリング現象についても十分表現し得る骨梁表面リモデリングシミュレーションが不可欠になるものと考えられる。

## 第3章

# 骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法

### 3.1 緒言

海綿骨では、骨梁表面において微視的な力学刺激に応じたりモデリングが行われる。この骨梁表面リモデリングのメカニズムを理解するためには、第2.2.3項および2.3.2項で述べたように、骨梁レベルの微視的な力学刺激と骨梁構造変化とを直接関連付けたシミュレーションにより、微視的な骨梁構造変化の結果として現れる巨視的な海綿骨レベルの骨構造変化について検討する必要がある。骨梁表面リモデリングに影響を及ぼす因子の中には、ビタミンD、PTH (Parathyroid Hormone) などの全身性因子に加えて、サイトカインや成長因子などの局所性因子の存在が認められている (永田, 1987; Manolagas, 1995)。また、*in vitro* の実験系において、基質の変形に対する骨芽細胞の応答 (Buckley *et al.*, 1988) や、流れによるせん断応力に対する刺激伝達物質の濃度上昇 (Hung *et al.*, 1996) などが報告されているように、細胞レベルの力学刺激の感知機構がリモデリングに密接に関係すると考えられる (Cowin *et al.*, 1991)。したがって、骨梁表面リモデリングのメカニズムを理解するためのシミュレーションモデルを構築する際には、骨梁レベルにおける力学刺激を詳細に評価した上で、個々の骨梁における力学刺激と構造変化とを関連付ける必要がある。

骨梁レベルの力学刺激を評価する際には、複雑な三次元骨梁構造を直接反映するイメージベーストモデル (Hollister and Kikuchi, 1994) を用いた大規模な応力解析が有効である。Hollister *et al.* (1994) と van Rietbergen *et al.* (1995) は、海綿骨のイ

イメージベーストモデルを用いた有限要素解析により、個々の骨梁の力学状態が評価可能になることを示した。また、このような骨梁レベルの力学状態から、Niebur *et al.* (2000) は、海綿骨における骨梁の骨折危険箇所を示す手法を提案している。さらに、van Rietbergen *et al.* (1999) は、ヒト大腿骨近位部全体の大規模なイメージベーストモデルを作成し、大腿骨に加わる外荷重の違いに応じた個々の骨梁の力学状態を示した。このような大規模な応力解析が、計算機の演算能力および計算手法の発展により可能となり始めており、海綿骨の力学状態を詳細に求める実用的な手法として、今後広く用いられるようになるものと期待される。

イメージベーストモデルを用いたリモデリングシミュレーションは、リモデリングにおける骨梁レベルの微視的なメカニズムと、海綿骨レベルの巨視的な適応現象との関係を詳細に検討する手段として有効になると考えられる。例えば、Mullender *et al.* (1998) は、海綿骨のイメージベーストモデルを用いたリモデリングシミュレーションを行い、骨梁構造の三次元的な変化を示した。しかしながら、Mullender らのシミュレーションは、骨の密度変化を取り扱ったものであり、表面リモデリングによる骨梁構造の変化は表現されていない。

そこで本章では、海綿骨のイメージベーストモデルを用いた骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法を構築する。まず、骨梁レベルの微視的な力学刺激と骨梁構造変化とを直接関連付けた数理モデルとして、局所的な力学刺激の一様化を目指す骨梁表面リモデリング則について述べる。次に、骨梁レベルの力学刺激を詳細に評価するために、海綿骨の有限要素モデルとして、骨梁構造を直接表現したイメージベーストモデルを採用する。ここでは、イメージベーストモデルを用いた有限要素解析を行い、海綿骨レベルの骨構造について、個々の骨梁の応力状態が詳細に評価されることを示す。さらに、表面リモデリングによる骨梁構造変化を直接表現したシミュレーション手法をイメージベーストモデルに適用する。

## 3.2 骨梁表面リモデリング則

骨梁表面リモデリングの数理モデルにおいては、個々の骨梁の構造変化と微視的な力学刺激とを関連付けることが必要になる。そこで、本研究では、リモデリングの数理モデルとして、安達ら (1997) が提案した骨梁表面リモデリング則を採用する。この

リモデリング則は、骨の吸収および形成による骨梁表面の移動が、局所的な応力一様化を目指して行われると仮定するものである。

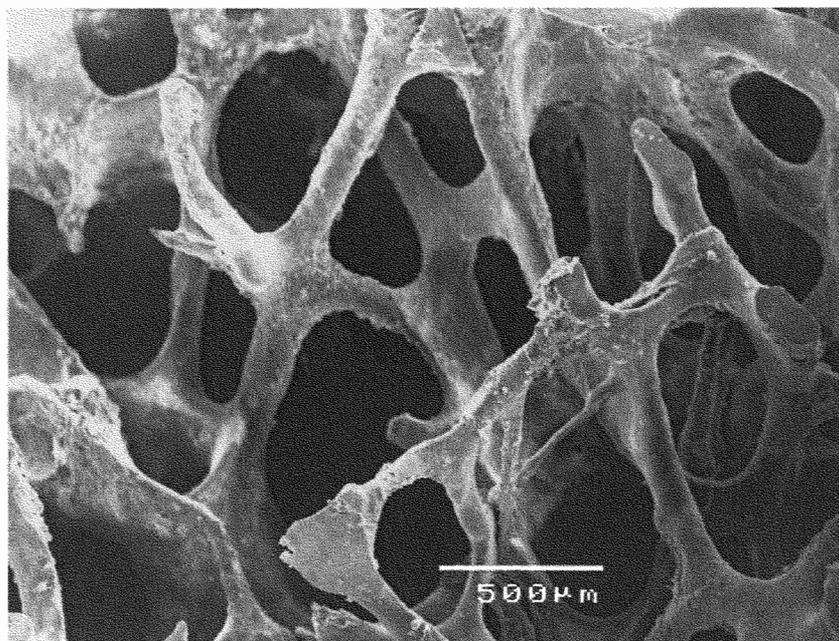
### 3.2.1 リモデリングによる骨梁表面の移動

力学刺激が骨梁表面リモデリングに与える影響は、第2.1節に示したように、骨構造の巨視的な変化から細胞レベルの生化学的な反応に至るまで、様々な階層において観察される。また、各階層における現象は、互いに密接に関連するものと考えられる。本研究では、骨梁表面リモデリングの階層的なメカニズムの中で、骨梁レベルの力学刺激に対する個々の骨梁形態の適応変化と、その積み重ねによりもたらされる海綿骨レベルの骨構造の変化について焦点を絞るものとする。

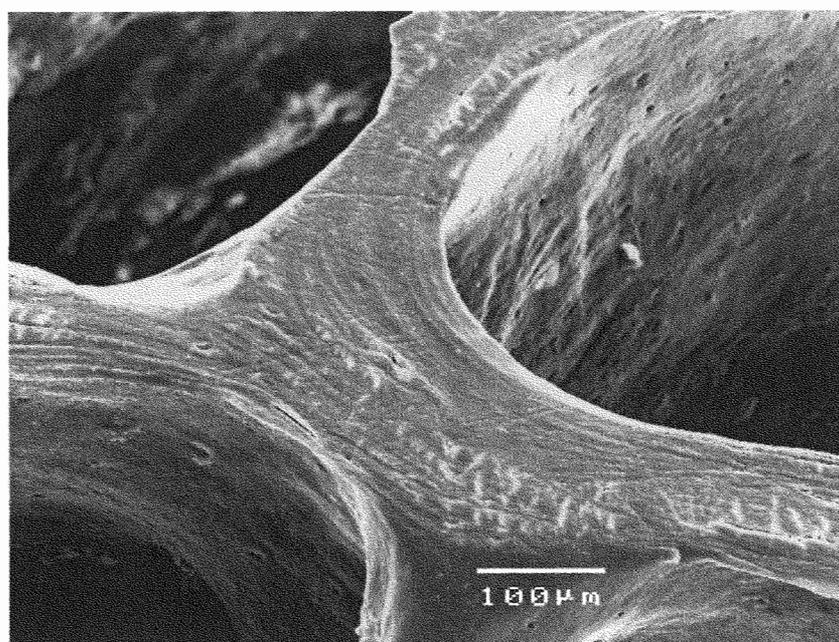
海綿骨は、図3.1(a)に示すように、三次元網目状の骨梁構造を有しており、個々の骨梁の縦断面においては、図3.1(b)に示すように、骨梁表面に沿った層板状の構造が観察される。これは、骨梁の表面において図3.2上に示す細胞活動によるリモデリングが行われ、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が表面に沿って生じたことを示している (Parfitt, 1994)。リモデリング回転を記述する時間スケール  $t$  においては、このような骨の形成量あるいは吸収量に応じた骨梁表面の移動が生じる。したがって、リモデリング回転の1周期における骨梁表面の移動量は、骨の形成量と吸収量との相対差に応じたものとなる。ここで、時間スケール  $t$  は、例えば歩行運動などによる骨の応力変動を考える時間スケールに比べると、十分長いものである。

以下では、リモデリング回転の時間スケール  $t$  における骨梁表面の外向き法線方向の移動速度を  $\dot{m}$  とし、その符号を  $\dot{m} < 0$  (吸収期),  $\dot{m} > 0$  (形成期), および  $\dot{m} = 0$  (休止期) とする。骨梁構造の適応変化について考える場合、実際に観察される骨構造変化の時間スケールが、図3.2上に示すリモデリング回転を記述する時間スケール  $t$  と比較して長いことから、リモデリング回転の繰り返しによる骨梁形態の時間変化が重要になると考えられる。したがって本リモデリング則では、図3.2下に示すように、リモデリング回転の時間スケール  $t$  に対して十分長い時間スケール  $T$  を基準とした見かけの表面移動速度  $\dot{M}$  に着目する。

骨梁表面の移動速度  $\dot{M}$  を局所的な力学量の関数として表現することにより、骨梁表面リモデリングの速度式が定式化される。例えば、Sadegh *et al.* (1993) と Smith *et al.* (1997) は、リモデリングが力学刺激の目標値を目指す形式の数理モデルを提案し



(a) 海綿骨の骨梁構造



(b) 骨梁の縦断面

図 3.1 牛尾椎体海綿骨の SEM 像

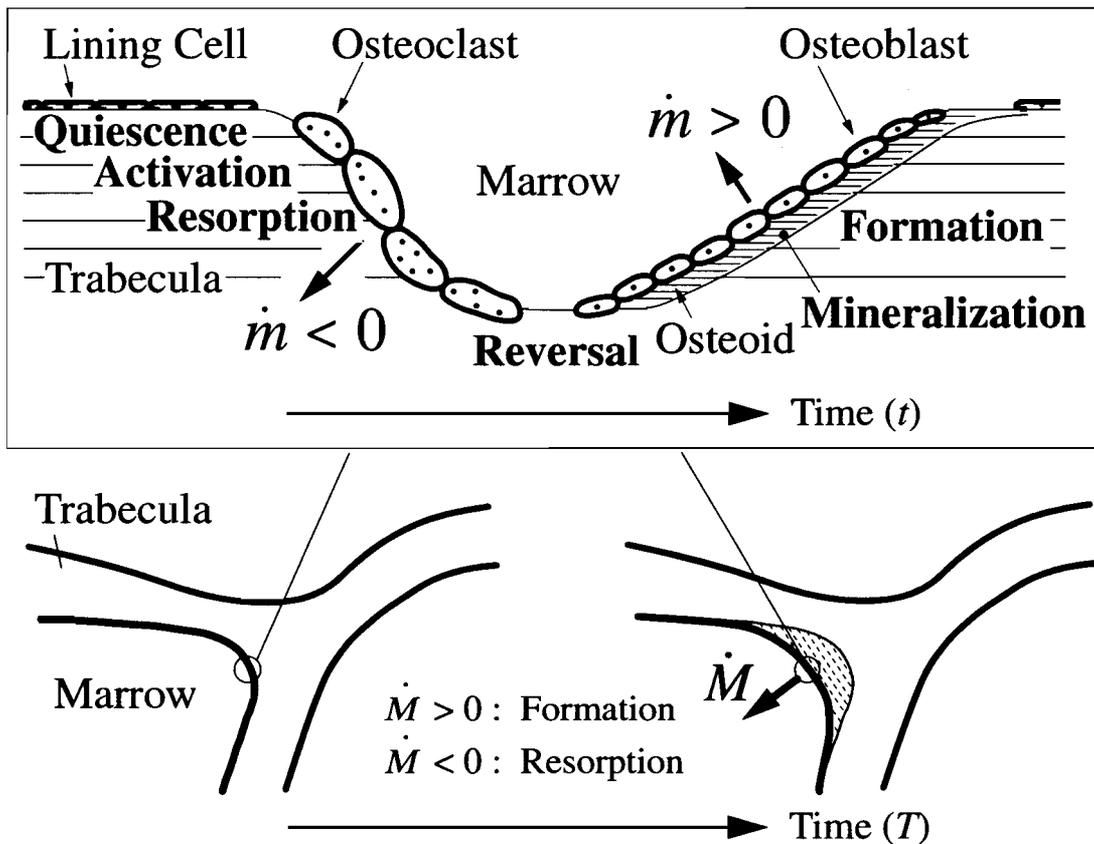


図 3.2 骨梁表面リモデリングによる骨梁形態の変化

ている。しかしながら、リモデリングを担う個々の細胞が、細胞の置かれた場所や状況に関わらず同じ目標値に向かうとする実験的な事実は、これまでに報告されていない。したがって、力学刺激の目標値を用いた数理モデルは、適用する範囲によっては現象論的なモデルとして有用であるが、そのメカニズムを明らかにするためには、さらなる実験的な検討が必要である。一方、例えば、骨細管と細胞質突起の間隙における間質液の流れが骨細胞に力学刺激を伝達するというメカニズム (Weinbaum *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1999) を仮定すると、ひずみの絶対的な大きさではなく、局所的なひずみの勾配が流れを駆動することになる。さらに、生体組織における残留応力の解釈 (Fung, 1984; Takamizawa and Hayashi, 1987; Adachi *et al.*, 1998) から、生体組織のリモデリングが、力学刺激の一様化を目指して行われるとする仮説が提案されている。そこで、本リモデリング則では、骨梁表面の移動が局所的な力学刺激の一様化を目指すものと考えて、表面移動速度  $\dot{M}$  を記述するものとする。

### 3.2.2 骨梁表面リモデリングの駆動力

リモデリング則に用いる力学刺激として、局所での力学量を考える。ここでは、リモデリングによる骨の巨視的な見かけの密度変化を現象論的に良く表現する数理モデル (Carter *et al.*, 1987; Huiskes *et al.*, 1987) に習い、リモデリングと関連付けられる力学刺激として、応力のスカラ値関数  $\sigma$  を採用する。さらに、生体組織は、リモデリングによる機能的適応能を有するとの観点から、リモデリング平衡において力学刺激が一様であるとする仮説 (Fung, 1984; Takamizawa and Hayashi, 1987; Adachi *et al.*, 1998) を採用し、その一様化を目指すリモデリングの駆動力として、局所における応力の不均一性を用いる。

細胞が刺激を感知する空間的広がりを考慮するため、積分形 (Mullender *et al.*, 1994) を用いて応力  $\sigma$  の不均一性を表現する。まず、図3.3 に示すように、骨梁表面上の任意の点  $\mathbf{x}_c$  における応力値を  $\sigma_c$ 、その近傍の骨梁表面上の点  $\mathbf{x}_r$  における応力値を  $\sigma_r$  とし、点  $\mathbf{x}_c$  と点  $\mathbf{x}_r$  の距離  $l = |\mathbf{x}_r - \mathbf{x}_c|$  に対する重み付き平均値により、点  $\mathbf{x}_c$  の近

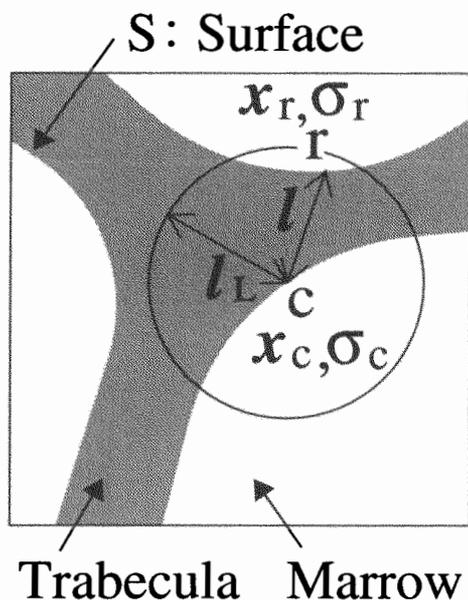


図3.3 骨梁表面におけるリモデリング駆動力の評価

傍における応力の代表値  $\sigma_d$  を

$$\sigma_d = \int_S w(l) \sigma_r dS / \int_S w(l) dS \quad (3.1)$$

と表す. ここで,  $S$  は骨梁表面を,  $w(l)$  は  $l$  に関する重み関数を表す. なお, 骨基質内に存在する骨細胞 (Cowin *et al.*, 1991) の力学刺激に対する応答を考慮するモデルへと拡張する際には, 式 (3.1) 中の積分領域を表面  $S$  から 体積  $V$  とする.

近傍応力  $\sigma_d$  に対する着目点  $\mathbf{x}_c$  での応力  $\sigma_c$  の相対値

$$\Gamma = \ln(\sigma_c / \sigma_d) \quad (3.2)$$

を用いて, 骨梁表面上の点  $\mathbf{x}_c$  における応力の不均一性を評価し, これを骨梁表面リモデリングの駆動力とする. この時, 式 (3.1) 中の重み関数  $w(l) : w(l) \geq 0$  ( $0 \leq l \leq l_L$ ) は  $l$  について単調減少関数とし, 感知半径  $l_L$  内において点  $\mathbf{x}_c$  からの距離に応じた応力差の評価を行う. この重み関数  $w(l)$  を用いた式 (3.1) の積分形により近傍応力  $\sigma_d$  を評価することは, 骨の細胞が近傍の細胞とネットワーク (Doty, 1981) を形成して刺激情報の伝達を行っていること (Donahue *et al.*, 1995) を反映するものである.

### 3.2.3 応力一様化を目指す骨梁表面移動

リモデリング駆動力  $\Gamma$  を用いて, 局所の応力一様化を目指す骨梁表面リモデリング則を記述する. なお, ここでは, リモデリング駆動力  $\Gamma$  が, 骨梁表面移動速度  $\dot{M}$  を記述する時間スケール  $T$  における代表的な力学刺激を表すものと仮定する. 一般に, 構造体の表面応力は, 材料が付加されると減少し, 材料を除去すると増大する傾向を示す. したがって, 局所での応力一様化を表現するために, 骨梁表面移動速度  $\dot{M}$  とリモデリング駆動力  $\Gamma$  との間に  $\dot{M} > 0$  ( $\Gamma > 0$ ) および  $\dot{M} < 0$  ( $\Gamma < 0$ ) の関係を仮定し, 図 3.4 に示すように, 連続な正弦関数を用いてモデル化する. ここで,  $\Gamma_u$  および  $\Gamma_l$  は, リモデリング平衡の近傍における擬似的な不感帯 (Carter, 1984) の閾値である. 以上より, リモデリング回転の時間スケールに対して十分長い時間スケール  $T$  について, 個々の骨梁構造の変化と骨梁レベルの力学刺激が関連付けられる.

骨梁表面リモデリング則には, 2種類のモデルパラメータが導入されている. 1つは, 図 3.4 に示される不感帯の閾値  $\Gamma_u$  および  $\Gamma_l$  であり, 細胞の力学状態に対する感度を表すパラメータである. このパラメータは, 細胞の力学刺激に対する活性度を決定す

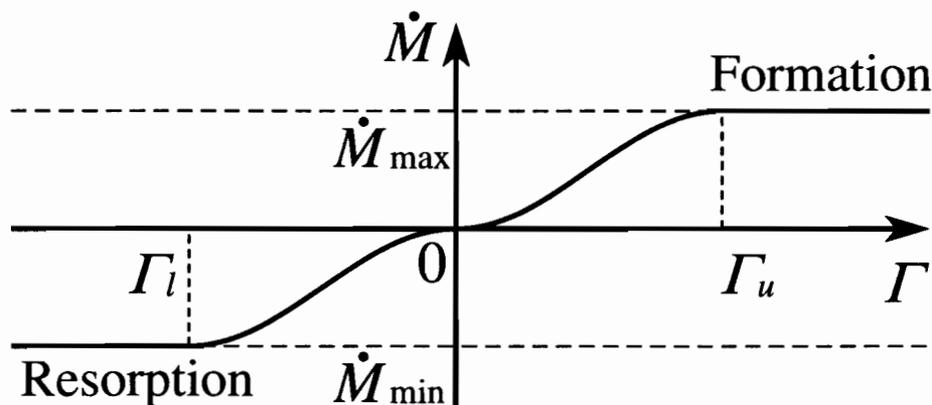


図3.4 骨梁表面リモデリングの速度式

るため、骨梁構造の時間変化速度に影響を与えることが予想される。もう1つのモデルパラメータは、図3.3に示される力学刺激の感知半径  $l_L$  であり、細胞の力学刺激に対する空間的な感度を表すパラメータである。感知半径  $l_L$  の大きさは、例えば、骨芽細胞の力学刺激に対するカルシウムイオン波伝播の *in vitro* 観察 (Xia and Ferrier, 1992; 佐藤ら, 2000a) から、数  $100\mu\text{m}$  と推定される。また、これら2種類のモデルパラメータは、シミュレーションと実験で得られる骨梁構造の変化を比較することにより、決定することが可能である。

なお、骨梁表面リモデリング則は、リモデリング平衡近傍における力学刺激に対する成長と吸収を単調関数を用いて表現したものであり、過負荷時などに見られる病的な骨吸収は特に考慮していない。また、巨視連続体理論に基づく数理モデル (Cowin and Hegedus, 1976; Carter *et al.*, 1987; Huijskes *et al.*, 1987) に導入されている目標の力学刺激値を用いておらず、着目している局所の力学状態とリモデリングとの関係は、局所の因子のみによって決定されるものと考えられる。さらに、力学刺激の空間的不均一性だけでなく、応力の分布パターンは変化しないがその大きさが一様に変化する場合のように、時間的不均一性を考慮することもモデルの拡張により可能である (Tanaka *et al.*, 1993)。

### 3.3 骨のイメージベースト有限要素法

骨梁表面リモデリングシミュレーションでは、骨梁レベルにおける力学状態を詳細に評価する必要がある。本節では、海綿骨のイメージベーストモデルを用いた有限要素解析を行い、海綿骨レベルの骨構造について、個々の骨梁の力学状態を評価する手法について述べる。イメージベーストモデルは、有限要素解析に適した三次元形状モデルであり、規則的に配列された Voxel 要素から構成される。

#### 3.3.1 骨構造の非侵襲的計測手法

一般に、骨のイメージベーストモデルは、複数の断面に関して計測された二次元形状の画像データを三次元再構成することにより作成される (周藤, 1995)。イメージベーストモデルを用いた骨梁構造の応力解析を行う際には、まず、骨梁構造を精密に計測した上で、イメージベーストモデルを作成することが必要になる。以下では、骨構造を計測する際に広く用いられている非侵襲的な計測手法 (Genant *et al.*, 1999) として、表 3.1 に示す X 線 CT (Computed Tomography) 装置および核磁気共鳴画像 (MRI: Magnetic Resonance Imaging) 装置について概説する。

X 線 CT 装置においては、試料に照射された X 線の透過量を検出することにより、複数の二次元画像データが非侵襲的に計測される (岩井ら, 1988)。二次元画像データの分解能が高いほど、また各画像間のスライス間隔が小さいほど、より詳細な形状データが得られるが、試料の被爆線量の増加および計測領域の制約といった問題が生じる (Genant *et al.*, 1999)。したがって、低分解能であるが被爆線量が小さく計測領域の大きい vQCT (Volume Quantitative CT) は *in vivo* 計測に、また被爆線量は大きいが高分解能である hrCT (High Resolution CT) および  $\mu$ CT (Micro CT) は *in vitro* 計測に、それぞれ使い分けられている。特に海綿骨を対象とする場合、 $\mu$ CT (Feldkamp *et al.*, 1989) を用いることにより、骨梁構造の形状データを得ることが可能である。さらに、

表 3.1 X 線 CT 装置および核磁気共鳴画像 (MRI) 装置の分解能 (Genant *et al.*, 1999)

	vQCT	hrQCT	$\mu$ CT	XTM	hrMRI	$\mu$ MRI
Resolution	$\sim 500 \mu\text{m}$	$\sim 100 \mu\text{m}$	$\sim 10 \mu\text{m}$	$\sim 1 \mu\text{m}$	$\sim 300 \mu\text{m}$	$\sim 80 \mu\text{m}$

XTM(X-Ray Tomographic Microscopy)においては、シンクロトロン放射(Synchrotron Radiation)により発生する高エネルギーのX線を用いているため、より高い分解能が得られる。

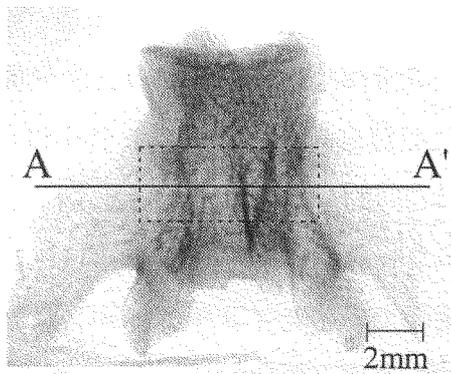
一方、核磁気共鳴画像(MRI)装置では、磁場中に置かれた試料の核磁気共鳴信号を検出することにより、画像データが非侵襲的に計測される(岩井ら, 1988)。分解能の面ではX線CTに劣るが、被爆の危険性がないことから、*in vivo*において分解能の高い形状データを得ることが可能である。例えば、より強い磁場を用いた $\mu$ MR(Micro Magnetic Resonance)では、*in vitro*計測ではあるが、二次元画像で $80\mu\text{m}$ 程度の分解能が得られており、骨梁構造の定量的な評価に用いられ始めている(Jara *et al.*, 1993)。

以上のように、必要となる分解能や被爆線量に応じて計測装置が選択され(Genant *et al.*, 1999)、目的に応じた骨構造の計測が行われている。本論文では、骨梁構造を詳細に表現したイメージベーストモデルを作成するため、比較的分解能が高いX線 $\mu$ CTにより計測した形状データを用いる。

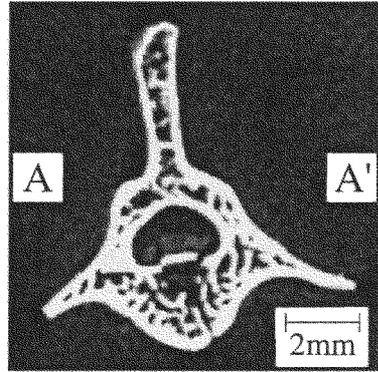
### 3.3.2 骨のイメージベーストモデル

骨梁構造を詳細に反映したイメージベーストモデルを作成するためには、十分な分解能により計測した海綿骨の形状データが必要となる。本項では、Wistar ラット(雌, 10週齢)のL1椎骨について、X線 $\mu$ CT(MCT-CB100MF, 日立メディコ社)を用いた形状データの計測を行い、椎骨のイメージベーストモデルを作成する。なお、ここで用いるX線 $\mu$ CTの分解能は、約 $13\mu\text{m}/\text{Pixel}$ ~約 $100\mu\text{m}/\text{Pixel}$ であり、計測領域の大きさは、分解能が $13\mu\text{m}/\text{Pixel}$ および $100\mu\text{m}/\text{Pixel}$ の場合、それぞれ $6.2\text{mm} \times 6.2\text{mm} \times 2.6\text{mm}$ および $48\text{mm} \times 48\text{mm} \times 20\text{mm}$ である。

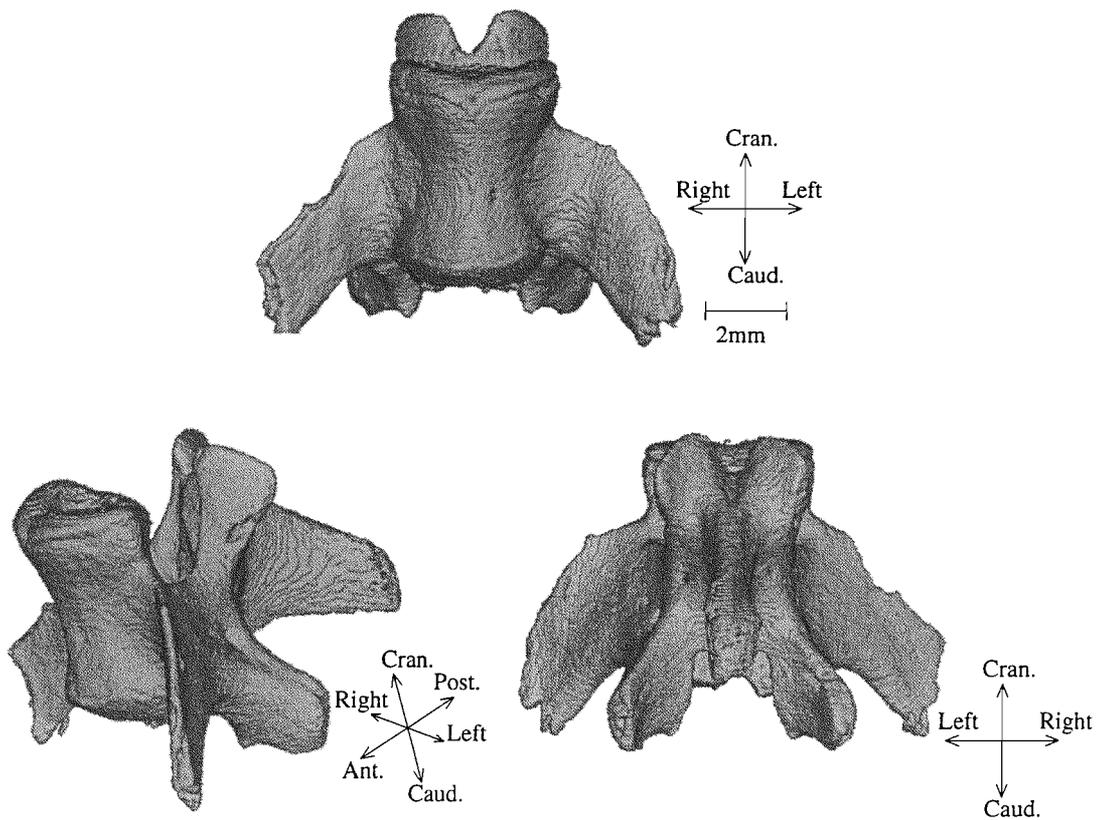
作成したラット椎骨のイメージベーストモデルを図3.5に示す。まず、図3.5(a)に透視像で示す椎骨について、 $43\mu\text{m}/\text{Pixel}$ の分解能により、A-A'横断面の画像データを図3.5(b)に示すように計測した。このような画像データを、A-A'横断面に平行な横断面について、等間隔で計201枚計測した。各画像データ間の間隔は、画像データの分解能と同じ $43\mu\text{m}$ とした。計測した二次元画像データを二値化処理した後、三次元再構成を行うと、図3.5(c)に示す椎骨全体のイメージベーストモデルが得られる。この際、イメージベーストモデルを構成するVoxel要素の大きさ、すなわちイメージベーストモデルの分解能は、画像データの分解能と同じ $43\mu\text{m}/\text{Voxel}$ とした。



(a) X線透視像



(b) 二次元画像データ  
(A-A' 横断面)



(c) イメージベーストモデルの三次元像 (分解能 43  $\mu\text{m}/\text{Voxel}$ )

図 3.5 ラット椎骨のイメージベーストモデル

さらに、図3.5(a)に示す破線で囲まれた椎体中央部について、分解能が $13\mu\text{m}/\text{Voxel}$ のイメージベーストモデルを図3.6に示すように作成した。X線 $\mu\text{CT}$ を用いて計測した画像データについては、画素の大きさおよびスライス間隔を $13\mu\text{m}$ とし、計測枚数を計201枚とした。より高い分解能の画像データを用いることにより、骨梁構造を詳細に反映した形状モデルの作成が可能となる。

### 3.3.3 イメージベーストモデルを用いた骨の応力解析

イメージベースト有限要素法においては、前項で示したイメージベーストモデルを構成するVoxel要素をそのまま利用し、規則的な要素分割を行う。これにより、有限要素モデル作成においてコストのかかる要素分割が大幅に簡略化され、さらに、付録A.1に示すEBE/PCG法を用いた大規模有限要素解析が可能となる(van Rietbergen *et al.*, 1995)。この際、イメージベーストモデルには、Voxel要素の大きさに依存した表面形状の凹凸が存在するため、Voxel要素レベルにおいて応力値が振動する。しかしながら、この応力値の振動の大きさは、表面が滑らかな通常の有限要素モデルと比較した場合、例えば、要素分割数が解析精度に与える影響と比較して十分小さいもので

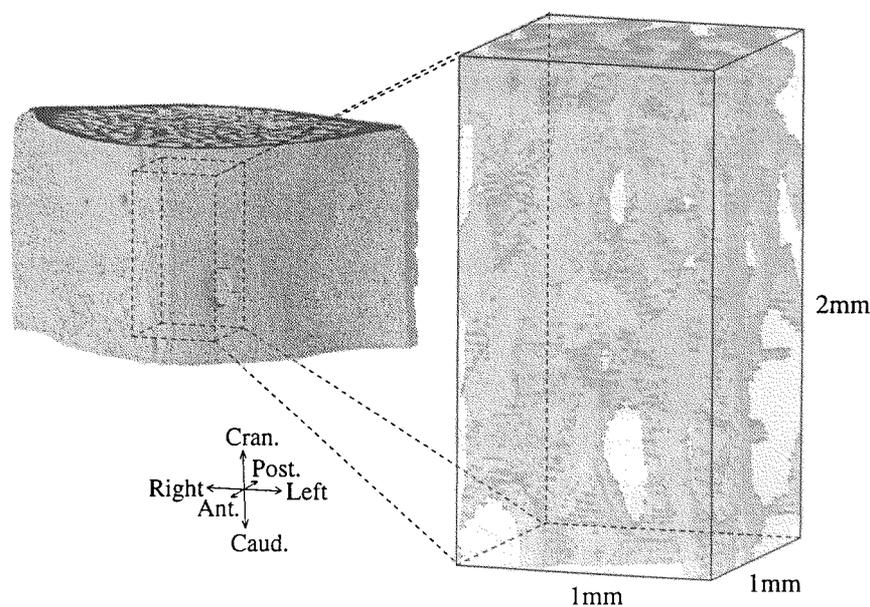


図3.6 ラット椎体中央部のイメージベーストモデルの全体像と海綿骨の骨梁構造(分解能 $13\mu\text{m}/\text{Voxel}$ )

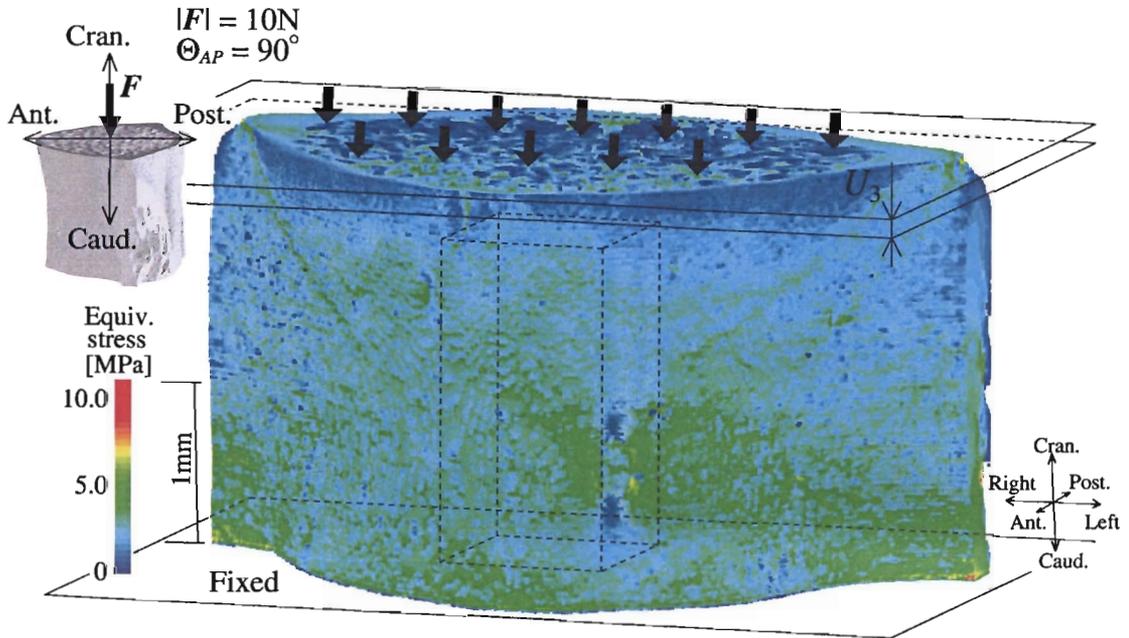
ある (Guldborg *et al.*, 1998). また, 表面に位置する要素については, 周囲の要素を含めた領域について応力値を平均化することにより, より滑らかな応力分布を得ることが可能である (Charras and Guldborg, 2000).

本論文では, 骨を等方線形弾性体と仮定し, イメージベーストモデルを用いた有限要素解析を行う. 骨部の材料定数は, ヤング率  $E = 20\text{GPa}$ , ポアソン比  $\nu = 0.30$  (Buskirk *et al.*, 1981) とし, 骨髄部は空孔とみなして計算対象から除外する. 以下では, イメージベーストモデルを用いた応力解析の一例として, 図 3.6 に示す Wistar ラット L1 椎体の応力解析について述べる.

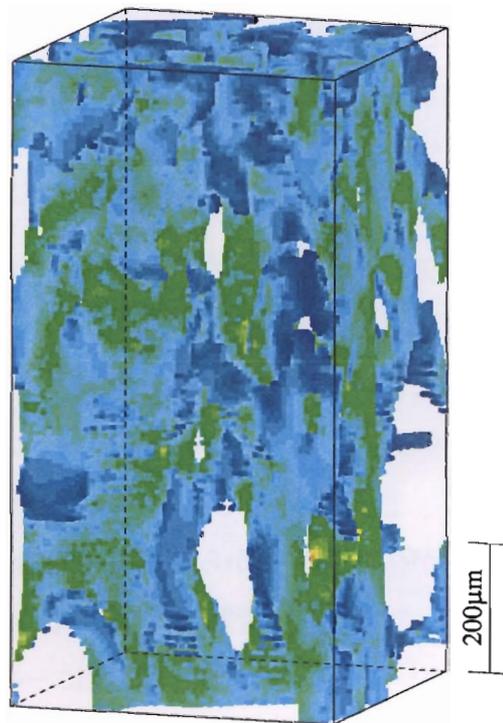
まず, 椎体が主に体幹軸方向の圧縮荷重を受けることを考慮して, 図 3.7(a) に示すように, 体幹軸方向の圧縮荷重  $F$  を受ける場合, すなわち, 荷重方向と前後軸方向とのなす角  $\Theta_{AP} = 90^\circ$  の場合について応力解析を行った. この際, 圧縮荷重  $F$  の大きさ  $|F| = 10\text{N}$  となるように, 上端面に一樣圧縮変位  $U_3$  を調節して与え, モデルの下端面は固着とした. 各 Voxel 要素の一辺の長さは, X線  $\mu\text{CT}$  の分解能と同じ  $13\mu\text{m}$  とし, 解析領域全体の要素数は約 4,600 万個, その中で骨部の要素数は約 500 万個とした. なお, 境界条件の設定と応力解析は, 市販のイメージベースト構造解析ソフト (VOXELCON V4, くいと社) を用いて行った.

椎体の外側表面および内部の海綿骨部の相当応力を図 3.7 に示す. 皮質骨部および海綿骨部の両者ともに, 椎体の中央部において比較的高い応力値が示された. これは, 中央部では弓状に湾曲した外形状により応力が高くなることに加え, 海綿骨部の骨梁が, 上下端面と比較して中央部付近で疎になるためである. また, 個々の骨梁の相当応力は, 図 3.7(b) に示すように, 最大  $5\text{MPa}$  程度まで広く分布することが分かる. これは, 骨梁の複雑な三次元網目構造により, 椎体全体に一樣な圧縮荷重が与えられても, 個々の骨梁が三次元的な曲げ (van Rietbergen *et al.*, 1995) などの複雑な負荷を受けるためである.

次に, 椎体に加わる荷重が体幹軸方向から変化した場合を想定し, 図 3.8(a) に示すように応力解析を行った. この際, 圧縮荷重  $F$  の大きさ  $|F| = 10\text{N}$ , 荷重方向と前後軸方向とのなす角  $\Theta_{AP} = 45^\circ$  となるように, 上端面に一樣圧縮変位  $U_1$  および  $U_3$  を調節して与えた. 応力解析の結果として, 椎体の外側表面および内側の海綿骨部の相当応力を図 3.8 に示す. 体幹軸方向に圧縮荷重を与えた  $\Theta_{AP} = 90^\circ$  の場合 (図 3.7) と異なり, 椎体の上下部において皮質骨部の応力値が高くなった. 特に下部においては,

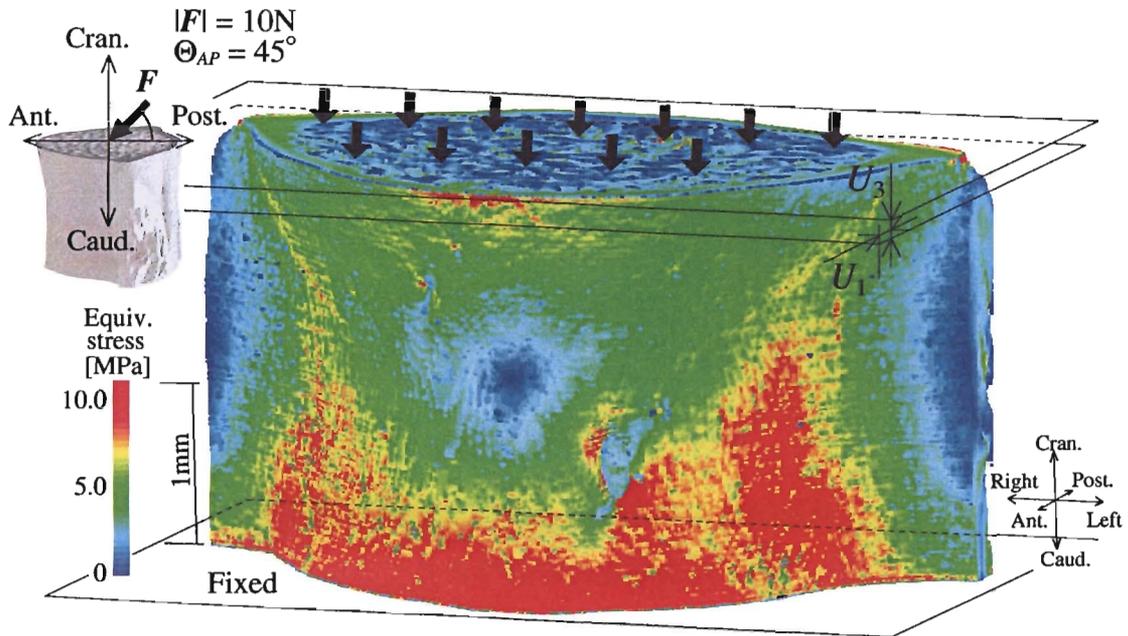


(a) 皮質骨部の相当応力

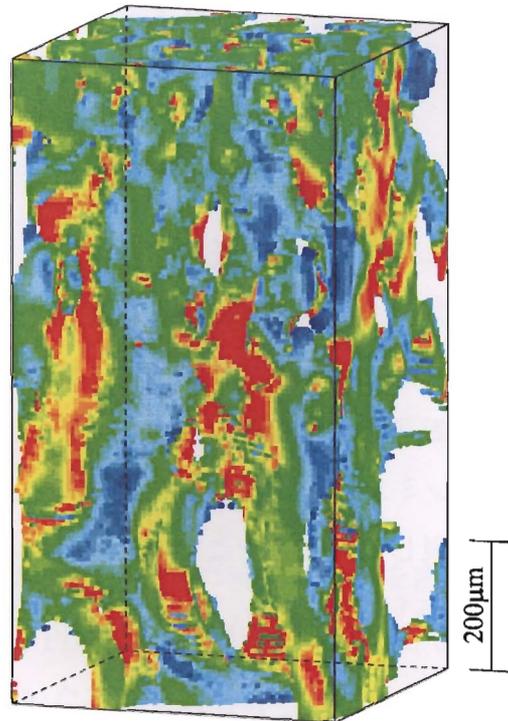


(b) 海綿骨部の相当応力

図3.7 ラット椎体のイメージベースト有限要素解析 ( $\Theta_{AP} = 90^\circ$ )



(a) 皮質骨部の相当応力



(b) 海綿骨部の相当応力

図3.8 ラット椎体のイメージベースト有限要素解析 ( $\Theta_{AP} = 45^\circ$ )

固着面が大きな曲げを受けるために、最も高い応力値が示された。また、個々の骨梁の相当応力は、図3.8(b)に示すように、最大10 MPa程度まで分布することが分かる。このような荷重条件の違いに応じた骨梁レベルの力学状態の違いが、後に第4.3.1項で示すように、骨梁表面リモデリングの駆動力に影響を与えることになる。

以上のように、イメージベーストモデルを用いた有限要素解析により、海綿骨レベルの骨構造について、個々の骨梁の力学状態を詳細に評価することが可能である。

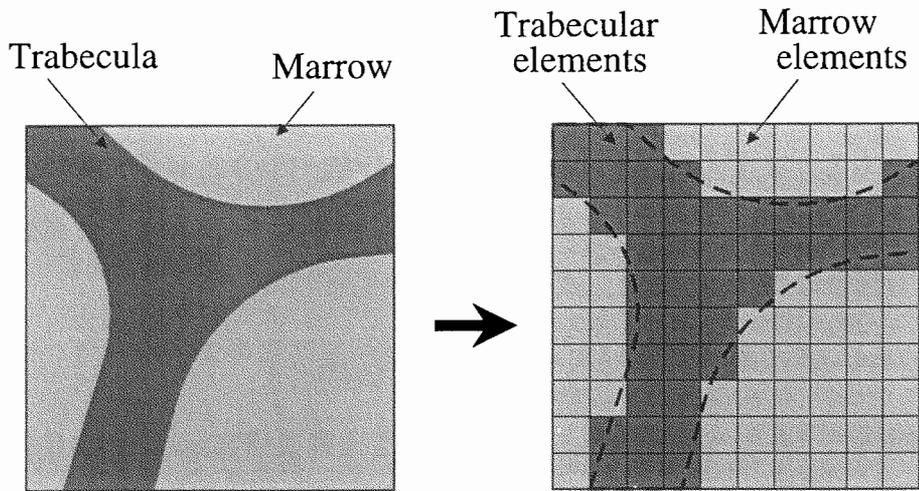
### 3.4 骨梁表面リモデリングのPixel/Voxelシミュレーション手法

局所的な力学刺激と骨梁構造変化とを関連付けた骨梁表面リモデリングの数理モデルと、骨梁構造を詳細に反映した海綿骨の有限要素モデルを組み合わせることで、海綿骨レベルの骨構造について、骨梁表面リモデリングを直接表現した計算機シミュレーション手法の構築が可能になる。本節では、第3.2節で示した骨梁表面リモデリング則を、第3.3節で示した骨のイメージベーストモデルに適用し、骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法を構築する。

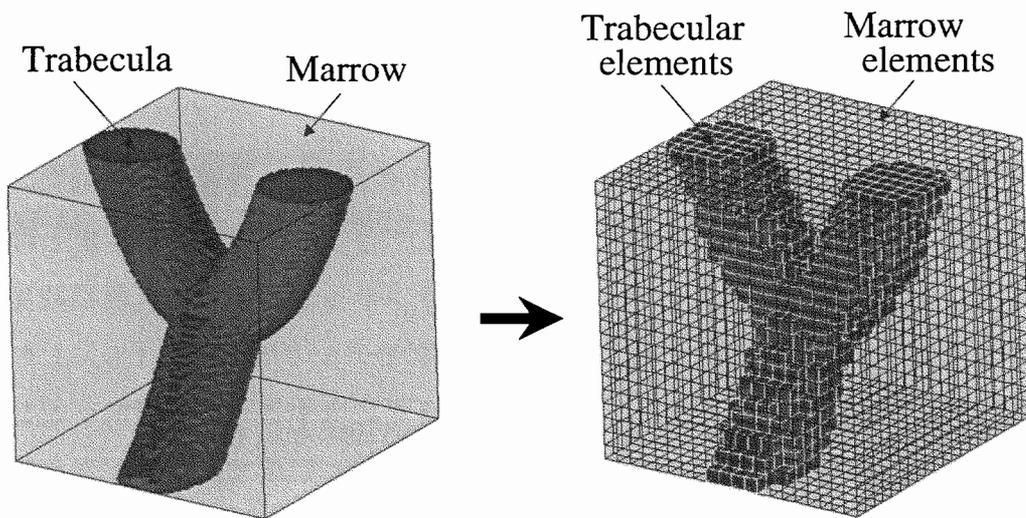
#### 3.4.1 Pixel/Voxel有限要素モデル

骨梁表面リモデリングシミュレーションを行う際には、表面移動による骨梁形態の変化を離散的に表現する必要がある。例えば、境界要素法を用いた表面リモデリングシミュレーション (Sadegh *et al.*, 1993) においては、節点を移動させることにより骨梁の形態変化を表現している。一方、安達ら (1997) は、二次元Pixel有限要素モデルを用いた表面リモデリングシミュレーションにおいて、Pixel要素単位の除去および付加により骨梁表面移動を表現している。そこで本節では、イメージベーストモデルがVoxel要素により構成されていることから、安達らの手法を三次元問題へ拡張することにする。

リモデリングシミュレーションの対象とする領域を、二次元問題ではPixel要素、三次元問題ではVoxel要素を用いて、図3.9に示すように規則的に分割する。骨梁、皮質骨、インプラントなどの形態は、それぞれの種類のPixel/Voxel要素により離散的に表現する。したがって、本シミュレーションでは、第3.3節で示したイメージベースト



(a) 二次元問題 (Pixel)



(b) 三次元問題 (Voxel)

図 3.9 Pixel/Voxel 分割を用いた骨梁形状の離散的表現

モデルのように、二次元および三次元の画像データを直接用いることが可能である。

応力計算を行う際は、各 Pixel/Voxel 要素の種類に応じた材料定数を与え、付録 A.1 に示す EBE/PCG 法を用いた有限要素解析を行う。また、要素剛性マトリクスには、Pixel 要素についてクロスドトライアングル要素を、Voxel 要素について 5 個の四面体 1 次要素から作成した要素 (Miyamoto *et al.*, 1971) を用いた。

### 3.4.2 骨梁表面リモデリング則の離散的表現

骨髓要素と面で接する骨梁要素を骨梁表面要素とし、この要素について骨梁表面リモデリングを考える。まず、離散化された骨梁に対して、式(3.2)に示す骨梁表面リモデリングの駆動力  $\Gamma$  を評価する。骨梁表面要素の総数を  $N$  とすると、骨梁表面要素  $c$  に対する応力分布の評価値  $\Gamma_c$  は、式(3.2)の離散形として

$$\Gamma_c = \ln \left( \sigma_c \sum_i^N w(l_i^c) / \sum_i^N w(l_i^c) \sigma_i \right) \quad (3.3)$$

と求められる。ここで、 $\sigma_i$  は骨梁表面要素  $i$  の応力値、および  $l_i^c$  は表面要素  $c$  の重心から表面要素  $i$  の重心までの距離を表す。また、重み関数  $w(l)$  は、単純な場合として距離  $l$  に比例して単調減少する関数:

$$w(l) = \begin{cases} 1 - l/l_L & (0 \leq l < l_L), \\ 0 & (l \geq l_L) \end{cases} \quad (3.4)$$

を仮定する。

骨梁表面の成長・吸収による移動は、図3.10に示すように、骨梁要素の付加により表面の成長を、除去により吸収をそれぞれ表現する。ここで、骨梁表面要素  $c$  の表面移動速度  $\dot{M}_c$  を、単位時間を表すシミュレーションステップあたりの表面移動量として要素寸法単位 (element/step) で表すものとし、本モデルでは  $\dot{M}_c = 1, 0, -1$  の3通りの表面移動に限定する。したがって、本来は図3.4に示すように連続的な値を取る表面移動速度  $\dot{M}_c$  が離散値をとることを補うため、図3.4に示す関数と相似な確率関

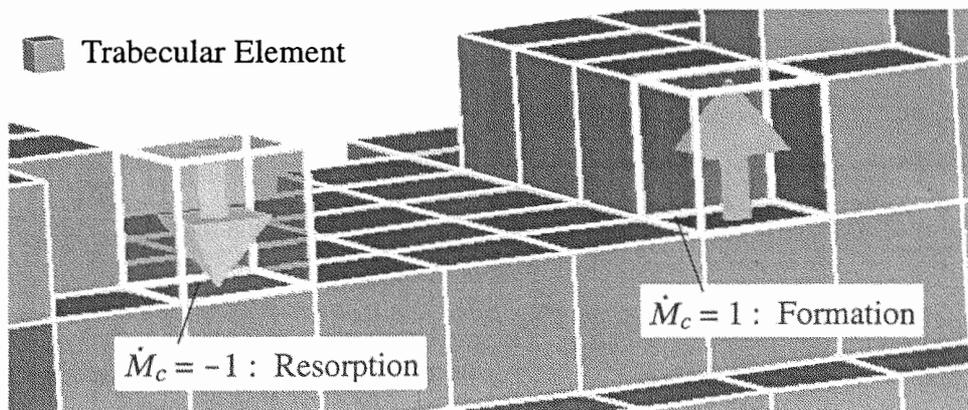


図 3.10 要素の除去および付加による骨梁表面の移動

数  $P_{M_c}(\Gamma_c) : |P_{M_c}(\Gamma_c)| \leq 1$  を用いて骨梁表面移動を確率的に行うものとする (安達ら, 1997). 形態変化が進み表面応力が一様化されてくると, 各骨梁表面要素の  $\Gamma_c$  の値は 0 に近づき, 表面移動が生じる確率が小さくなる. その結果, 見かけの形態変化が生じないリモデリングの平衡状態へ向かうことになる.

### 3.4.3 骨梁形態変化のシミュレーション手順

リモデリングによる骨梁形態の変化を, 図 3.11 に示す計算手順にしたがって行う.

- (1) 骨の Pixel/Voxel 有限要素モデルを作成し, 初期形態とする. この際, 第 3.3 節で示したイメージベーストモデルを直接用いることが可能である.
- (2) Pixel/Voxel モデルに境界条件を与え, EBE/PCG 法を用いた有限要素解析を行い, 各要素の応力値  $\sigma$  を求める.
- (3) 応力値  $\sigma$  から, 式 (3.3) を用いて骨梁表面要素  $c$  でのリモデリング駆動力  $\Gamma_c$  を求める.
- (4) リモデリング駆動力  $\Gamma_c$  および 図 3.4 と相似な確率関数  $P_{M_c}(\Gamma_c)$  から表面移動速度  $\dot{M}_c$  を決定し, 要素の付加・除去により骨梁表面移動を行う.

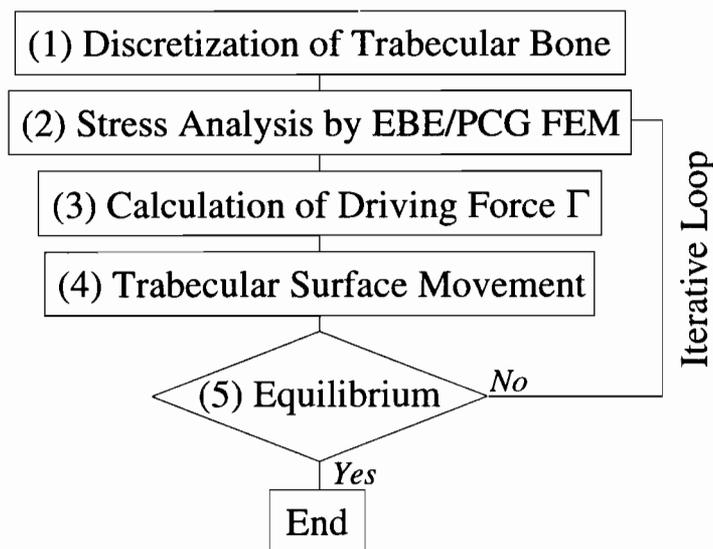


図 3.11 リモデリングによる骨梁形態変化のシミュレーション手順

- (5) リモデリングによる形態変化が得られない場合、あるいは同様の形態変化を繰り返す場合は、リモデリング平衡に達したと判断して計算を終了し、平衡でなければ手順(2)に戻り計算を続ける。

本論文では、骨梁表面で細胞が力学刺激として感知する応力  $\sigma$  に Mises の相当応力を用いる。また、以下では (2)-(5) の一連の手順を 1 step とし、その繰り返し回数を step 数と呼ぶことにする。

### 3.5 結 言

海綿骨では、微視的な力学刺激に応じた細胞活動による骨梁表面リモデリングにより、個々の骨梁の形態が変化する。この骨梁におけるリモデリングのメカニズムを理解するためには、骨梁レベルの力学刺激と構造変化とを直接関連付け、さらに、巨視的な海綿骨レベルの骨構造の変化を表現し得るシミュレーションモデルが必要となる。

本章では、まず、リモデリングの数理モデルとして、骨梁レベルの力学刺激と形態変化とを直接関連付けた骨梁表面リモデリング則について述べた。ここでは、表面リモデリングによる骨梁構造の変化が、局所的な応力の一様化を目指すものと仮定し、リモデリングの駆動力を局所的な応力の不均一性で表した。次に、イメージベースト有限要素法を用いて骨梁の力学状態を評価した。X線  $\mu$ CT を用いて計測した画像データから作成される骨のイメージベーストモデルは、海綿骨の骨梁構造を詳細に表現することが可能である。ここでは、ラット椎体のイメージベーストモデルを用いた大規模な有限要素解析から、海綿骨レベルの骨構造について、個々の骨梁の力学状態を詳細に評価可能であることを確認した。さらに、骨梁表面リモデリング則をイメージベーストモデルに適用し、Pixel/Voxel モデルを用いた表面リモデリングの計算機シミュレーション手法を構築した。このシミュレーション手法を用いることにより、リモデリングにおける骨梁レベルの微視的なメカニズムと海綿骨レベルの巨視的な現象との関連を詳細に評価することが可能となる。

## 第4章

# 骨梁表面リモデリング則の基本的特性

### 4.1 緒言

骨リモデリングのシミュレーションモデルを構築する際、数理モデルの基本的特性を明らかにすることは重要な課題である。第3章では、骨梁表面リモデリングシミュレーションの数理モデルとして、局所的な力学刺激の一様化を目指す骨梁表面リモデリング則を示した。本章では、このリモデリング則の基本的特性について、二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションにより検討する。

骨梁表面リモデリング則の基本的特性について、安達ら(1997)は、単純な骨梁モデルを用いた二次元シミュレーションにより、骨梁配向が荷重方向に変化することを示した。また、実際の大腿骨において観察される特徴的な骨梁構造と類似した構造特性が得られたことから、リモデリング則の現象記述能力を確認している。しかしながら、リモデリング則に導入されたモデルパラメータの特性については、定量的な検討が行われていない。このような数理モデルに含まれるモデルパラメータは、リモデリングシミュレーションにより得られる骨構造変化を定量的に決定する重要なパラメータであり(Cowin *et al.*, 1985)、実験において観察される骨構造変化との比較を通じて決定される。この際、数理モデルに含まれるモデルパラメータの基本的特性を予め明らかにしておく必要がある。

また、リモデリングのメカニズムの検討を行う際にも、数理モデルの基本的特性を明らかにすることが重要となる。骨梁表面リモデリング則においては、細胞が感知す

る局所的な力学量を考慮したリモデリング駆動力とモデルパラメータが導入されている。したがって、骨梁表面リモデリング則の特性を明らかにすることにより、細胞レベルあるいは骨梁レベルの微視的な力学刺激とリモデリングとの関連を検討することが可能となる。このことは、リモデリングのメカニズムを探るために必要な新たな実験系の検討を行う際にも有用である。

本章では、まず、線形に分布する圧縮荷重を受ける海綿骨の二次元リモデリングシミュレーションを行い、骨梁表面リモデリング則に含まれるモデルパラメータが骨梁構造変化に及ぼす影響を明らかにする。次に、第3.3節で示した海綿骨のイメージベーストモデルを用いて、海綿骨における骨梁の形成および吸収の活性度について検討する。さらに、リモデリング則の形式がリモデリング駆動力に及ぼす影響を明らかにし、リモデリングを担う細胞が力学刺激を感知するメカニズムについて考察を加える。

## 4.2 骨梁表面リモデリング則のモデルパラメータの特性

骨梁表面リモデリング則に導入されたモデルパラメータは、図3.4に示される不感帯の閾値  $\Gamma_u$ ,  $\Gamma_l$  および図3.3に示される力学刺激の感知半径  $l_L$  であり、シミュレーションで得られる骨梁構造の変化を実験結果と比較することにより決定される。この際、モデルパラメータの特性が骨梁構造の変化に及ぼす影響を予め明らかにしておく必要がある。本節では、線形に分布する圧縮荷重を受ける長方形海綿骨の二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、モデルパラメータが骨梁構造の変化に及ぼす影響を検討する。

### 4.2.1 分布する圧縮荷重を受ける長方形海綿骨モデル

線形に分布する圧縮荷重を受ける長方形海綿骨モデルを、図4.1に示すように作成した。海綿骨の初期の骨梁構造は、等方性となるように、外径が  $1000\ \mu\text{m}$ 、内径が  $600\ \mu\text{m}$  である円環状の骨梁をランダムに配置して作成した。骨梁構造の形態特徴量 (Parfitt *et al.*, 1987; Feldkamp *et al.*, 1989) (付録A.2)は、骨梁の平均体積分率  $BV/TV$  (Bone Volume / Tissue Volume) = 0.62, 骨梁の平均厚さ  $Tb.Th$  (Trabecular Thickness) =  $272\ \mu\text{m}$ , 単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N$  (Trabecular Number) =  $2.28\ \text{mm}^{-1}$ , 骨梁間の平均距離  $Tb.Sp$  (Trabecular Separation) =  $166\ \mu\text{m}$ , および単位面積当たりの連結数

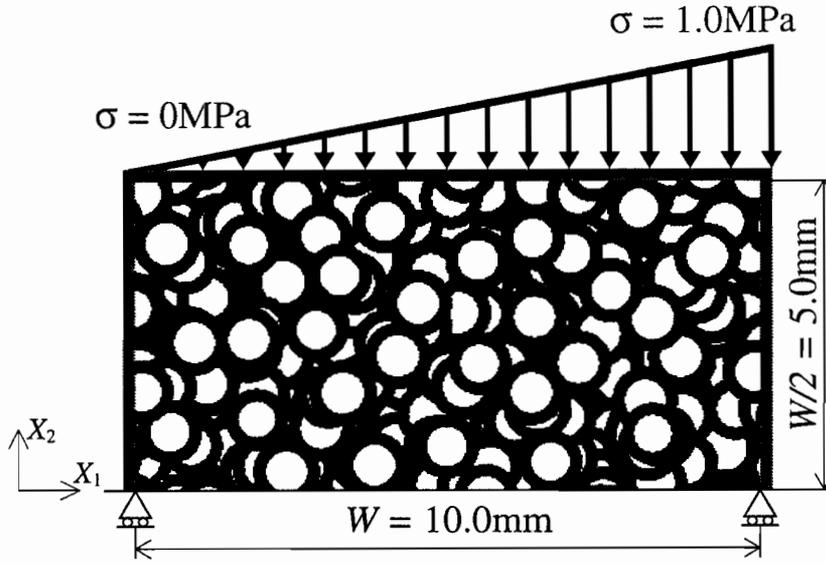


図 4.1 長方形海綿骨モデル

$CON$  (Connectivity) =  $2.82 \text{ mm}^{-2}$  とした。なお、この円環状骨梁の外径および内径を変化させることにより、作成する骨梁構造の形態特徴量を調節することが可能である。海綿骨部の一辺の長さは、 $X_1$  軸方向に  $W = 10.0 \text{ mm}$ 、 $X_2$  軸方向に  $W/2 = 5.0 \text{ mm}$  とし、Pixel 要素の大きさは、一辺の長さ  $25 \mu\text{m}$  とした。すなわち、要素分割数は  $X_1$  軸方向に 400 個、および  $X_2$  軸方向に 200 個とした。

海綿骨部の周囲には、図 4.1 に示すようにヤング率が骨部の  $1/100$  倍である要素を  $0.2 \text{ mm}$  の幅で配置した。この要素を介して、 $X_1$  軸方向に  $0 \text{ MPa}$  から  $1 \text{ MPa}$  まで線形に分布する  $X_2$  軸方向の圧縮荷重を海綿骨に与えた。モデルの下端面は、 $X_2$  軸方向の変位のみを拘束した。

#### 4.2.2 骨梁構造変化に及ぼす不感帯幅の大きさ $|\Gamma|$ の影響

不感帯幅  $\Gamma_u$  と  $\Gamma_l$  は、リモデリング駆動力  $\Gamma$  とリモデリング速度  $\dot{M}$  とを関係付ける図 3.4 中のモデルパラメータである。ここでは、 $\Gamma_u$  と  $\Gamma_l$  の大きさ  $|\Gamma|$  を  $1.0$  から  $10.0$  まで変化させ、リモデリングシミュレーションを行った。感知半径  $l_c$  は、 $2.0 \text{ mm}$  で一定とした。

リモデリングにより得られた代表的な骨梁構造として、 $|\Gamma| = 1.0, 2.0, 5.0$ 、および  $10.0$  について、10th step および 20th step における構造を図 4.2 にそれぞれ示す。す

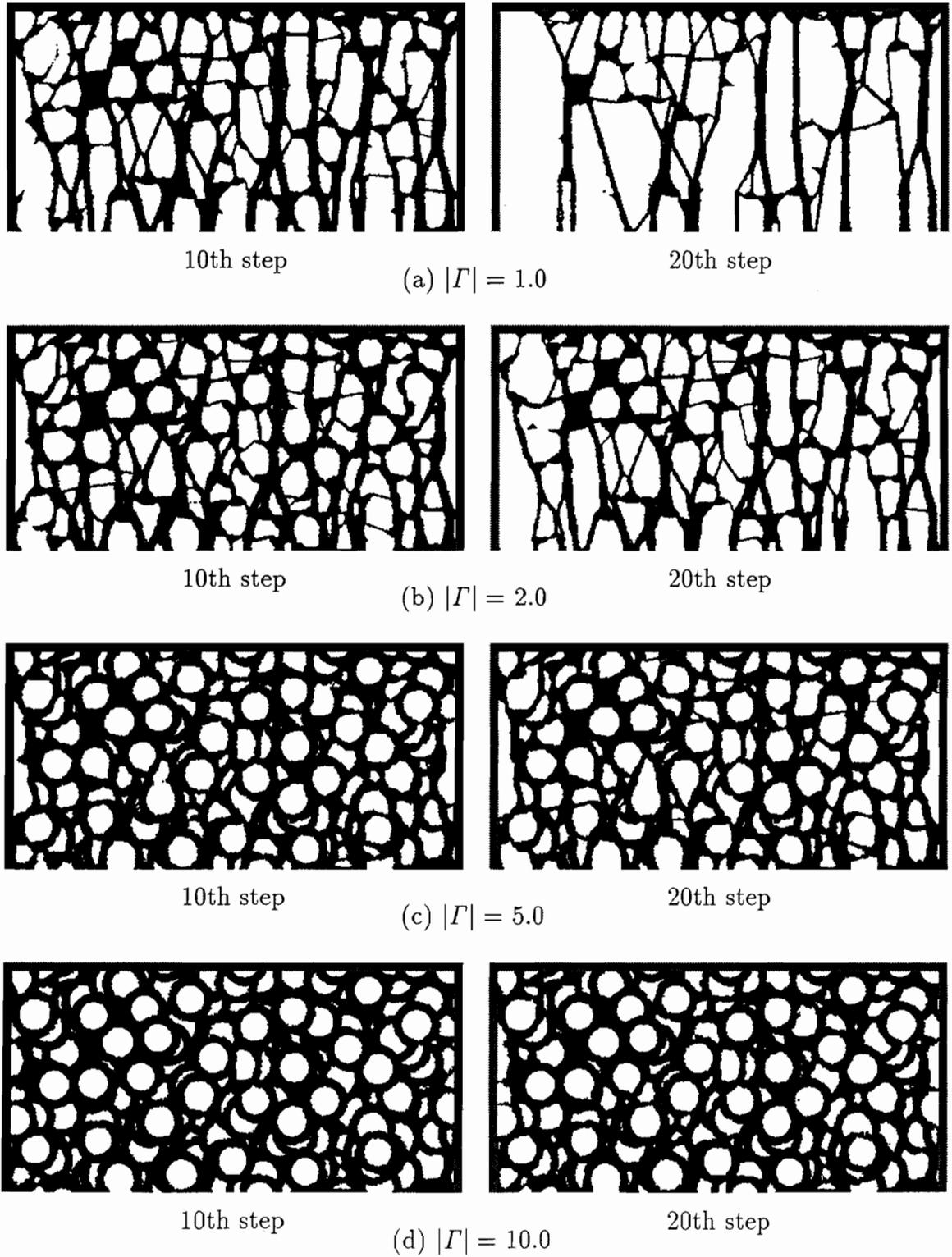


図 4.2  $|\Gamma| = 1.0, 2.0, 5.0,$  および  $10.0$  における骨梁構造変化 ( $l_L = 2.0 \text{ mm}$ )

すべての  $|\Gamma|$  の値について、圧縮荷重の方向へ配向する骨梁がリモデリングにより形成された。これは、圧縮荷重に対する骨梁構造の機能的な適応変化を良く表現するものである (安達ら, 1997)。また、 $|\Gamma|$  の値が大きいほど、初期状態からの骨梁構造変化が小さくなることが示された。

この骨梁構造の変化を定量的に検討するため、骨梁構造の形態特徴量の変化を図 4.3(a)～(e) に示す。リモデリングの進行に伴い、平均体積分率  $BV/TV$  は、図 4.3(a) に示すように、すべての  $|\Gamma|$  の値について低下した。これは、吸収側のリモデリング駆動力  $\Gamma$  を持つ骨梁表面の面積が、形成側に比較して大きいためである。また、 $BV/TV$  の減少に応じて、平均厚さ  $Tb.Th$ 、単位長さあたりの数  $Tb.N$ 、および単位面積当たりの連結数  $CON$  は減少し、平均距離  $Tb.Sp$  は増加した。また、これらの形態特徴量の変化速度は、 $|\Gamma|$  の値が大きいほど、その変化速度が抑えられる結果となった。例えば、図 4.3(a) のグラフの傾きから、平均体積分率  $BV/TV$  の平均的な減少速度の大きさ  $|\dot{BV/TV}|$  を  $|\Gamma|$  に対して求めると、図 4.3(f) に示すように、単調に減少することが示された。

以上のように、不感帯幅  $|\Gamma|$  が大きいほど、リモデリングによる骨梁構造の変化速度が小さくなることが示された。これは、 $|\Gamma|$  が大きくなると不感帯幅が広がり、リモデリングを行う活性化された骨梁表面の面積が減少するためである。

### 4.2.3 骨梁構造変化に及ぼす感知半径 $l_L$ の影響

感知半径  $l_L$  は、細胞が力学刺激を感知する領域を表す図 3.3 中のモデルパラメータである。ここでは、 $l_L$  を 0.05 mm から 10.0 mm まで、すなわち、長方形海綿骨の幅  $W$  で無次元化した値  $l_L/W$  を 0.05 から 1.0 まで変化させ、リモデリングシミュレーションを行った。不感帯幅の大きさ  $|\Gamma|$  は、5.0 で一定とした。

リモデリングにより得られた代表的な骨梁構造として、 $l_L/W = 0.05, 0.3, 0.6$ 、および 1.0 について、20th step および 50th step における構造を図 4.4 にそれぞれ示す。 $|\Gamma|$  を変化させた場合とは異なり、圧縮荷重の小さい左側の領域においては、 $l_L/W$  の値が大きいほど骨梁の減少が顕著になる傾向が確認された。その結果として、圧縮荷重の分布に応じた平均体積分率  $BV/TV$  の空間的な偏りが生じていることが分かる。例えば、 $l_L/W = 0.05$  の場合、50th step においても骨梁の欠落は見られないが、 $l_L/W = 1.0$  の場合においては、20th step において左端の骨梁が欠落し、この欠落が生じる領域が、

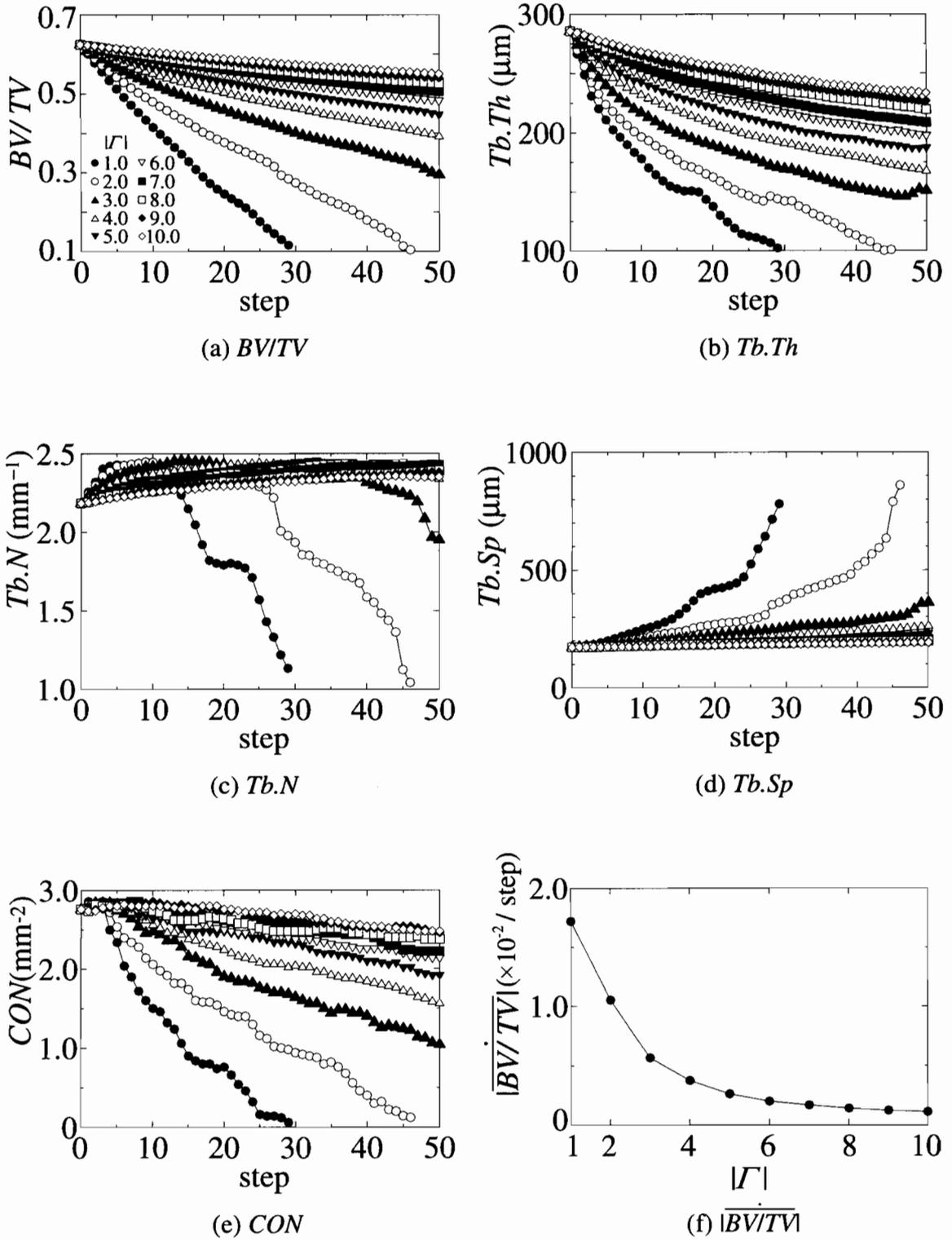


図 4.3 不感帯の閾値  $|\Gamma|$  が骨梁構造の形態特徴量変化に及ぼす影響

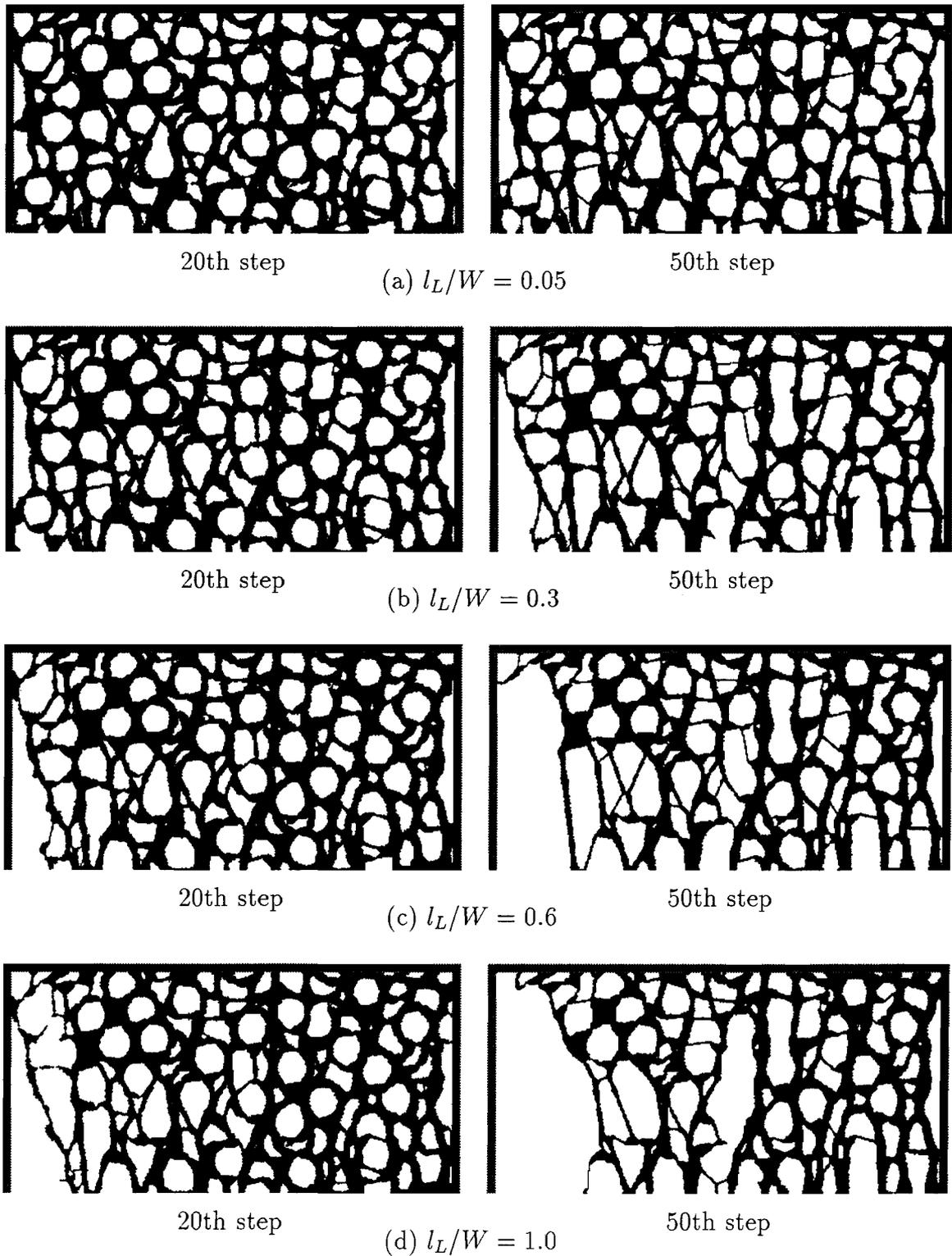
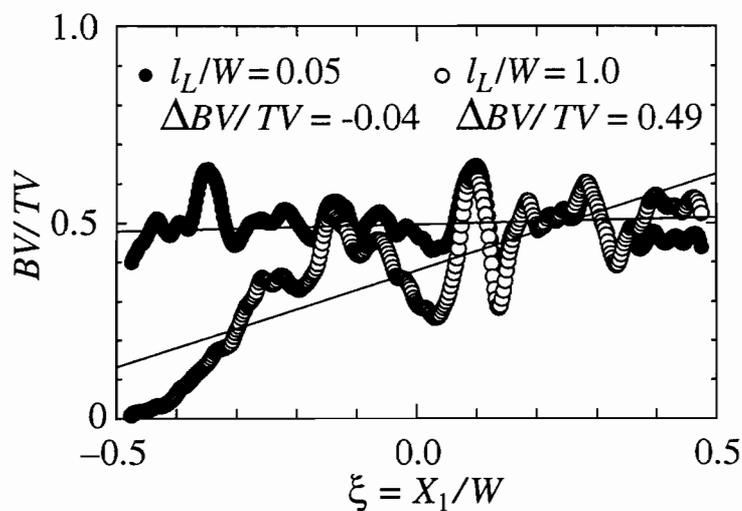


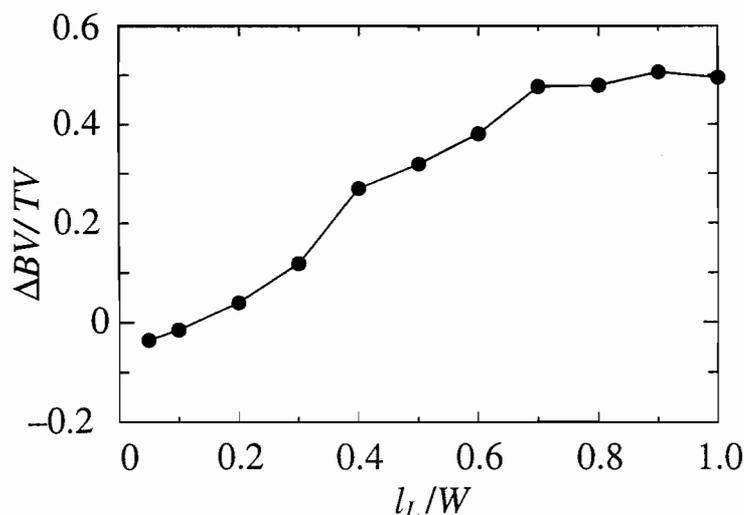
図 4.4  $l_L/W = 0.05, 0.3, 0.6, \text{ および } 1.0$  における骨梁構造変化 ( $|\Gamma| = 5.0$ )

50th step においては右側に広がる事が分かる。

そこで、感知半径  $l_L/W$  と平均体積分率  $BV/TV$  の空間的な偏りとの関係を定量的に評価するため、図4.1に示した  $X_1$  軸を長方形の幅  $W$  で無次元化した座標  $\xi$  軸に関して、50th stepにおける  $BV/TV$  の空間的な分布を図4.5に示す。ここでは、まず、 $\xi$  軸方向の幅  $|\xi| = 0.2$  の領域について、図4.5(a)に示すように、 $\xi$  軸方向に関する平均体積分率  $BV/TV$  の移動平均値を求めた。さらに、最小自乗法を用いて、この移



(a)  $BV/TV$  の  $\xi$  方向分布



(b) 空間分布の一次勾配  $\Delta BV/TV$

図4.5 感知半径  $l_L$  が平均体積分率  $BV/TV$  の空間分布に及ぼす影響 (50th step)

動平均値を一次関数近似し、空間的な一次勾配  $\Delta BV/TV$  を求めた。例えば、一次勾配  $\Delta BV/TV$  は、 $l_L/W = 0.05$  において  $-0.06$ 、 $l_L/W = 1.0$  において  $0.47$  となった。この一次勾配  $\Delta BV/TV$  を各  $l_L/W$  の値について求めると、図 4.5 (b) に示すように、 $l_L/W$  に対して  $\Delta BV/TV$  が単調増加する傾向が示された。

以上のように、感知半径  $l_L$  が大きいほど、 $BV/TV$  の空間的な分布が顕著になることが示された。これは、 $l_L$  が大きくなると、巨視的な力学状態がリモデリング駆動力  $\Gamma$  に反映され、結果として、巨視的な応力分布に対するリモデリングの感度が増加するためである。

### 4.3 ラット椎体海綿骨の骨梁リモデリング駆動力

不感帯幅  $\Gamma_u$  と  $\Gamma_l$  を決定する際には、リモデリング平衡の状態にある実際の骨梁構造について、*in vivo* における骨梁表面リモデリング駆動力  $\Gamma$  の分布を明らかにする必要がある。このリモデリング駆動力  $\Gamma$  は、リモデリングの活性度の指標であり、 $\Gamma < 0$  で吸収側、 $\Gamma > 0$  で形成側における活性度の大きさをそれぞれ表す。本節では、第 3.3 節で示したラット L1 椎体のイメージベーストモデルを用いてリモデリング駆動力  $\Gamma$  を求め、海綿骨の骨梁表面リモデリングにおける吸収および形成の活性度について検討する。

#### 4.3.1 圧縮荷重を受ける海綿骨の骨梁リモデリング駆動力

圧縮荷重を受けるラット L1 椎体について、第 3.3.3 項で示した応力解析の結果を用いて、骨梁表面リモデリングの駆動力  $\Gamma$  を求めた。ここでは、骨梁の平均厚さ  $Tb.Th$  が数百  $\mu\text{m}$  であることから、感知半径を  $l_L = 200 \mu\text{m}$  とした。

椎体内部の  $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$  の直方体領域について、リモデリング駆動力  $\Gamma$  を図 4.6(a) および (b) に示す。まず、圧縮荷重の方向が体幹軸方向と一致する場合、すなわち、荷重方向と前後軸方向とのなす角  $\Theta_{AP} = 90^\circ$  の場合、図 4.6(a) に示すように、骨梁の分岐部におけるリモデリング駆動力  $\Gamma$  の値は、吸収側 ( $\Gamma < 0$ ) から形成側 ( $\Gamma > 0$ ) まで幅広く分布することが示された。これは、骨梁の分岐部においては、相当応力が複雑に分布するためと考えられる。また、この分岐部においては、リモデリング駆動力  $\Gamma$  の絶対値が大きい骨梁表面の面積率が大きくなり、リモデリングによる

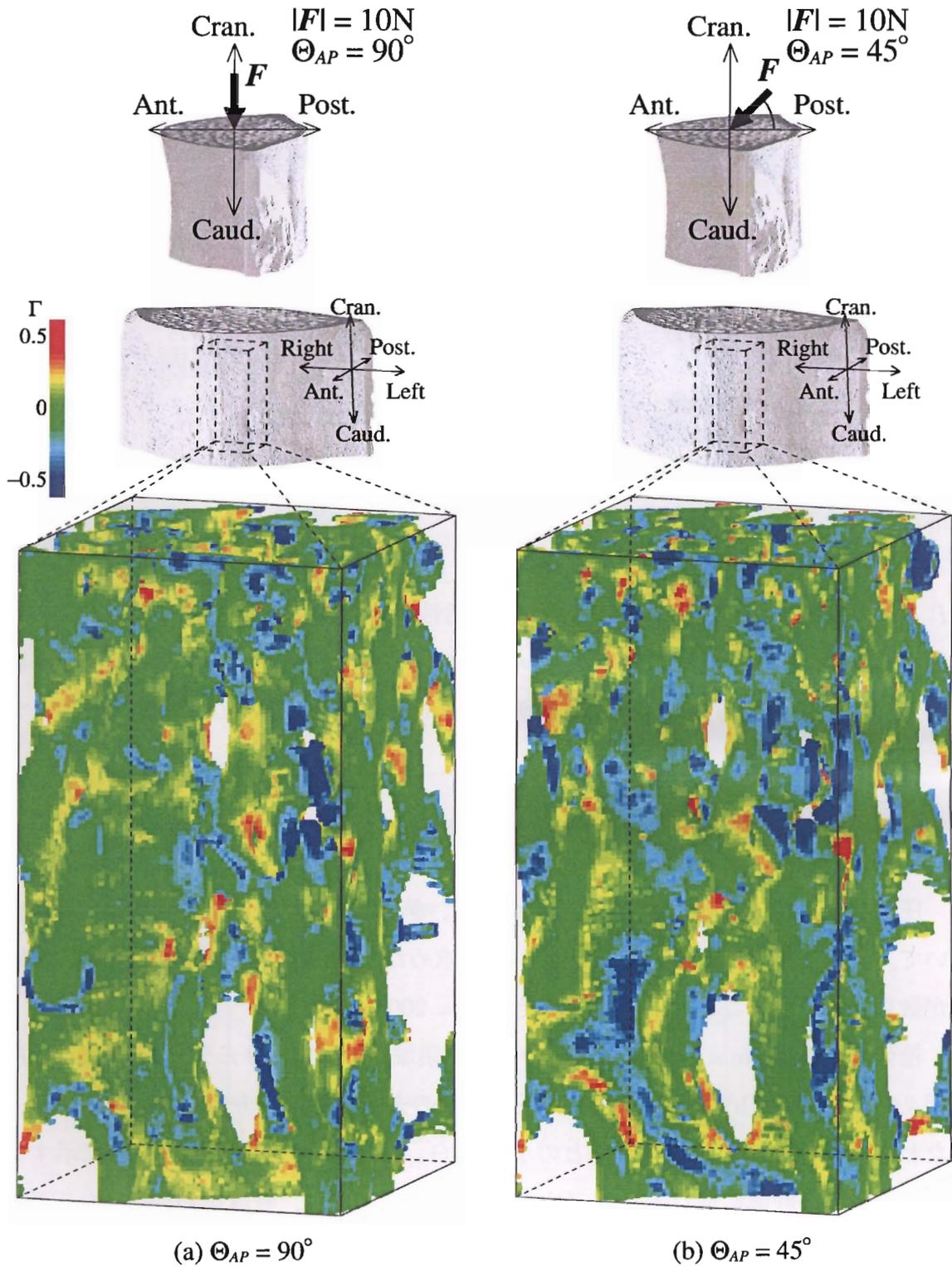


図 4.6 圧縮荷重を受けるラット椎体海綿骨の骨梁リモデリング駆動力  $\Gamma$

骨の吸収および形成の活性度が高い箇所であることが分かる。

これに対して、圧縮荷重の方向が体感軸方向から前後軸方向へ  $45^\circ$  傾いた場合、すなわち、荷重方向と前後軸方向とのなす角  $\Theta_{AP} = 45^\circ$  の場合、図 4.6(b) に示すように、吸収側のリモデリング駆動力  $\Gamma$  を有する骨梁表面の面積が、 $\Theta_{AP} = 90^\circ$  の場合と比較して増加することが分かる。

ここで、海綿骨の全領域に着目するため、リモデリング駆動力  $\Gamma$  を有する骨梁表面の面積  $S(\Gamma)$  を骨梁表面の全面積  $S_{All}$  で無次元化した値の度数分布を図 4.7 に示す。骨梁表面の面積  $S(\Gamma)$  は、圧縮荷重と前後軸方向とのなす角  $\Theta_{AP} = 90^\circ$  および  $\Theta_{AP} = 45^\circ$  の両者において、リモデリング駆動力  $\Gamma$  の絶対値が 0 に近いほど大きくなることが示された。また、吸収側のリモデリング駆動力  $\Gamma$  を有する表面積  $S(\Gamma)$  の方が、形成側より大きいことが分かる。これらの結果は、圧縮荷重と同じ方向に配向し

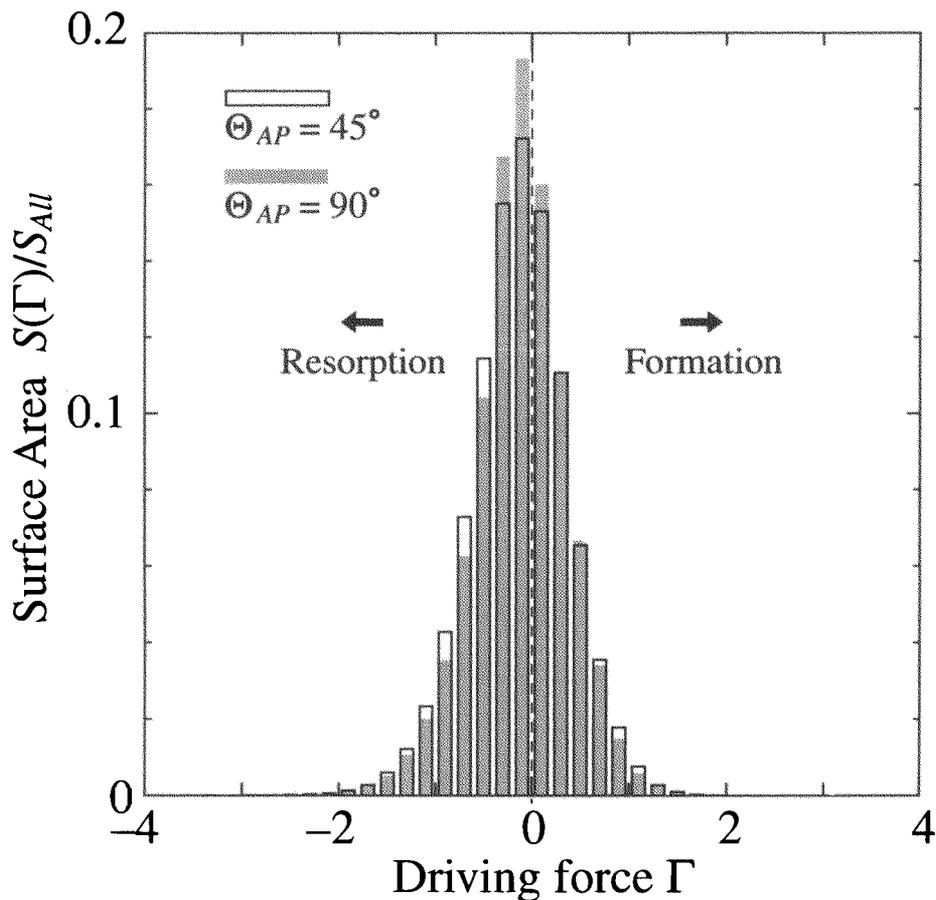


図 4.7 圧縮荷重を受けるラット椎体海綿骨の骨梁表面積  $S(\Gamma)/S_{All}$

た骨梁においては、リモデリング駆動力  $\Gamma$  が 0 に近いほど表面積  $S(\Gamma)$  が大きく、なおかつ、荷重方向以外の方向に配向した骨梁においては、吸収側のリモデリング駆動力  $\Gamma$  を有する表面積  $S(\Gamma)$  が大きくなり、結果として、形成側と吸収側の表面積  $S(\Gamma)$  に不釣り合いが生じるためである。特に、 $\Theta_{AP} = 45^\circ$  の場合においては、 $\Theta_{AP} = 90^\circ$  の場合と比較して、吸収側のリモデリングの活性度が増加しており、骨吸収による骨梁構造の変化が生じやすい状態であることが分かる。逆に考えると、 $\Theta_{AP} = 90^\circ$  の場合は、 $\Theta_{AP} = 45^\circ$  の場合と比較して *in vivo* の荷重条件に近い場合、リモデリング平衡に近い状態にあるといえる。

### 4.3.2 力学刺激の感知機構がリモデリング駆動力に及ぼす影響

骨梁表面リモデリング則では、リモデリングを担う細胞が力学刺激を感知するメカニズムを考慮した数理モデル化が行われている。ここでは、骨梁表面リモデリングにおける力学刺激の感知機構を検討するため、図 4.6(a) に示した体幹軸方向の圧縮荷重 ( $|F| = 10\text{ N}$ ,  $\Theta_{AP} = 90^\circ$ ) を受けるラット L1 椎体について、図 3.3 中のモデルパラメータである力学刺激の感知半径  $l_L$  および式 (3.1) 中の積分領域がリモデリング駆動力  $\Gamma$  に及ぼす影響を検討する。

まず、感知半径  $l_L$  を  $100\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  まで変化させた場合について、骨梁リモデリング駆動力  $\Gamma$  の平均値および標準偏差を図 4.8 に示す。感知半径  $l_L$  を大きくすると、骨梁リモデリング駆動力  $\Gamma$  の平均値は吸収側に変化し、標準偏差は増加することが確認された。ここで、 $l_L = 100\ \mu\text{m}$ ,  $200\ \mu\text{m}$ , および  $300\ \mu\text{m}$  における骨梁表面積  $S(\Gamma)/S_{All}$  の度数分布を比較すると、図 4.9 に示すように、 $l_L$  が  $100\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  と大きくなるにつれて、リモデリングの活性度が高い表面積  $S(\Gamma)$  が増加する結果となった。また、リモデリングの活性度の変化は、骨の形成側および吸収側の両方において生じるため、図 4.9 に示すように、骨吸収側の骨梁表面積  $S(\Gamma)$  と骨形成側の面積  $S(\Gamma)$  の比率は、大きく変化しないことが分かる。

以上のように、感知半径  $l_L$  が大きくなると、巨視的な領域における応力分布がリモデリング駆動力  $\Gamma$  に反映され、海綿骨の全領域において、リモデリングの活性度が増加することが示された。これは、細胞が力学刺激を感知する領域の大きさが、リモデリングに影響を及ぼす可能性を示すものである。また、このようなりモデリングの活性度の変化は、骨の形成側および吸収側の両方において生じるため、第 4.2.2 項で示し

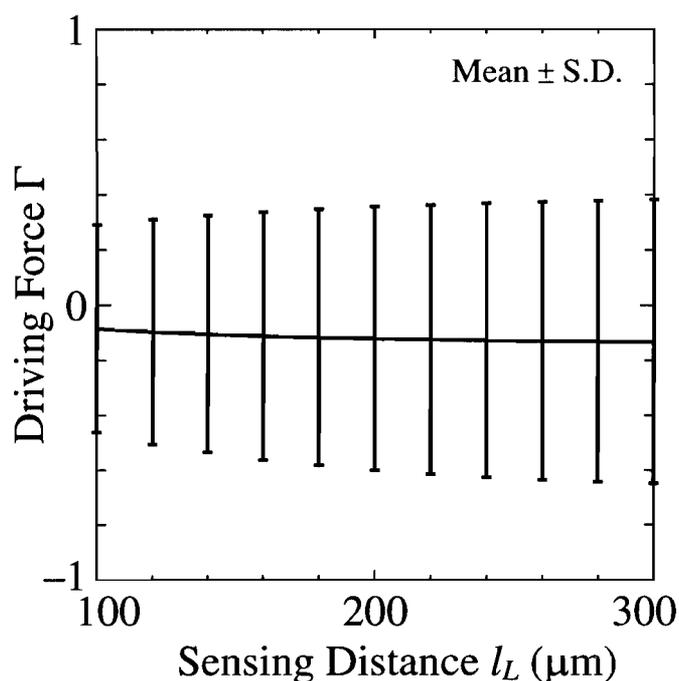
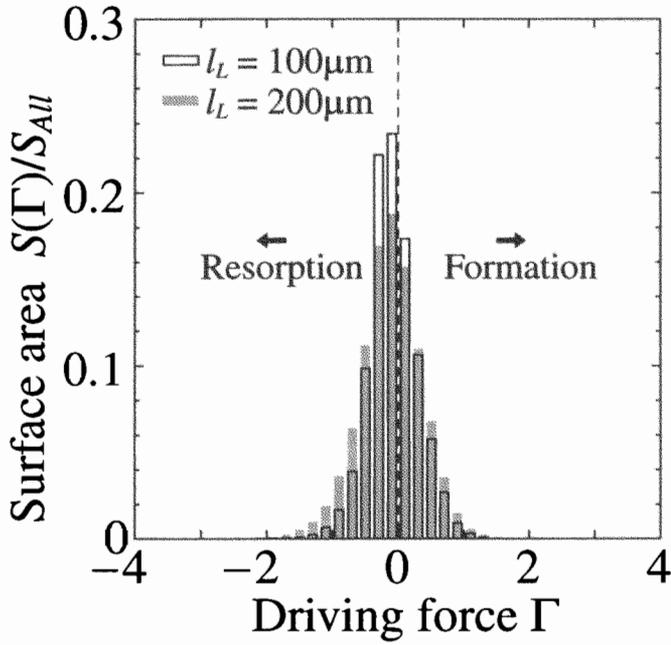


図 4.8 感知半径  $l_L$  に対するリモデリング駆動力  $\Gamma$  の平均値および標準偏差

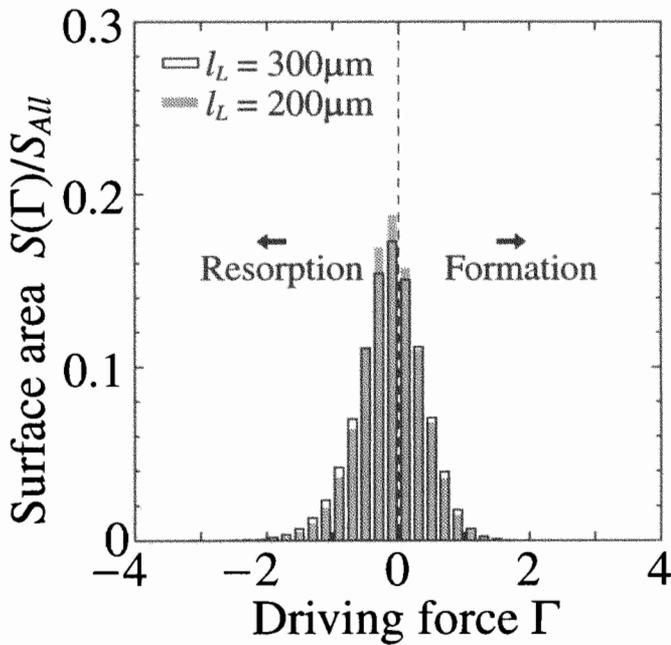
たような海綿骨全体における平均的な骨量の変化に対しては、大きな影響を及ぼさないものといえる。

次に、骨基質内に存在する骨細胞の力学刺激に対する応答を考慮し、式(3.1)中の積分領域を骨梁の表面  $S$  から体積  $V$  へ拡張した場合におけるリモデリング駆動力  $\Gamma$  を図 4.10(a) に示す。なお、感知半径は  $l_L = 200 \mu\text{m}$  とした。積分領域を表面  $S$  のみとした図 4.6(a) と比較すると、形成側のリモデリング駆動力  $\Gamma$  を有する骨梁表面の面積が増加していることが分かる。これは、曲げ荷重を受ける骨梁においては、骨梁の内部における応力が表面に比較して低いため、式(3.1)中の積分領域を表面  $S$  から体積  $V$  へ拡張したことにより、近傍応力の代表値  $\sigma_d$  が低めに見積もられた結果である。海綿骨の全領域における骨梁表面の面積  $S(\Gamma)/S_{All}$  の度数分布は、図 4.10(b) に示すように、積分領域を表面  $S$  のみとした場合と比較した場合、面積  $S(\Gamma)/S_{All}$  の分布パターンはほとんど変化しないが、形成側の値に移行することが分かる。

以上のように、式(3.1)中の積分領域を面積  $S$  から体積  $V$  とした場合、リモデリング駆動力  $\Gamma$  が変化することが示された。これは、力学刺激を感知する受容体としての骨細胞の働きを示唆するものである (Mullender *et al.*, 1998)。

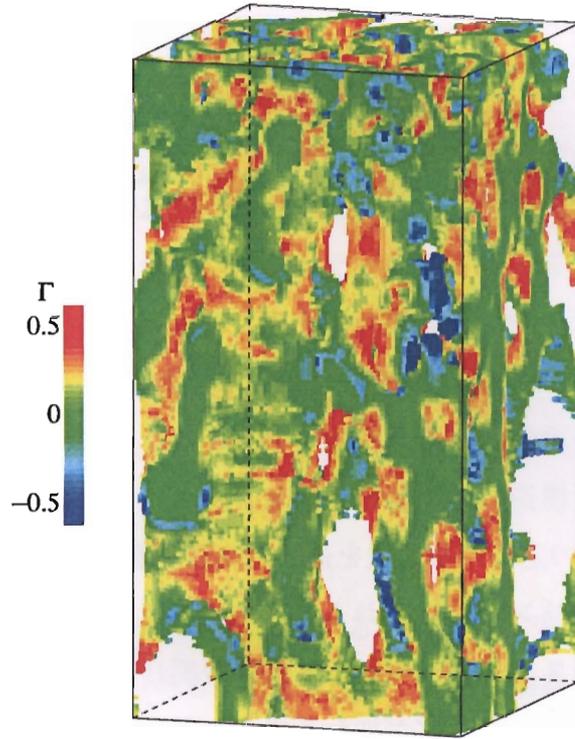


(a)  $l_L = 100\mu\text{m}$  および  $200\mu\text{m}$  における  $S(\Gamma)/S_{All}$

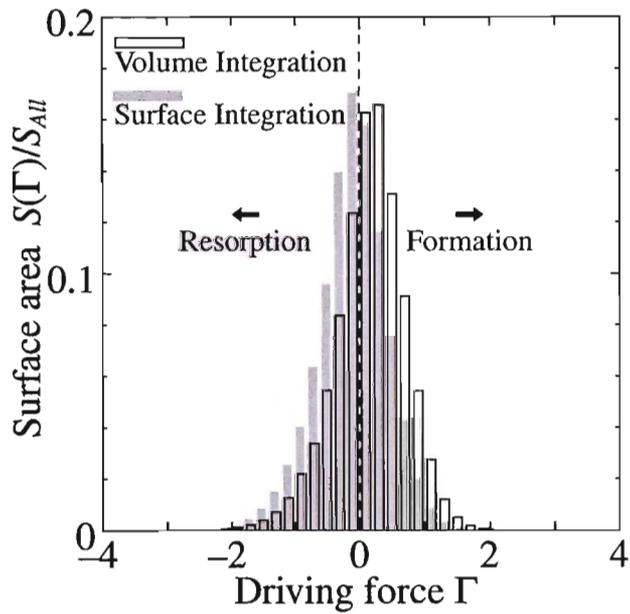


(b)  $l_L = 300\mu\text{m}$  および  $200\mu\text{m}$  における  $S(\Gamma)/S_{All}$

図 4.9  $l_L = 100\mu\text{m}$ ,  $200\mu\text{m}$ , および  $300\mu\text{m}$  における骨梁表面積  $S(\Gamma)/S_{All}$  の分布



(a) リモデリング駆動力  $\Gamma$



(b) 骨梁表面積  $S(\Gamma)/S_{All}$

図 4.10 リモデリングの活性度に及ぼす式 (3.1) 中の積分領域の影響

## 4.4 結 言

骨リモデリングのシミュレーションモデルを構築する際、シミュレーションに導入した数理モデルの基本的特性を明らかにする必要がある。また、この数理モデルの特性を明らかにすることは、リモデリングのメカニズムの検討を行う際にも重要である。

本章では、骨梁表面リモデリング則の基本的特性について検討した。まず、骨梁表面リモデリング則に含まれるモデルパラメータが、骨梁構造変化に及ぼす影響を明らかにするため、線形に分布する圧縮荷重を受ける海綿骨の二次元リモデリングシミュレーションを行った。その結果、不感帯の閾値は骨梁構造の時間変化速度に、また、力学刺激の感知半径は海綿骨の平均体積分率の空間的な分布に、それぞれ影響を及ぼすことが示された。骨梁構造の形態特徴量に着目することにより、これらのモデルパラメータは、実験結果との定量的な比較を通じて決定することが可能である。次に、海綿骨における骨梁リモデリングの吸収および形成の活性度について検討するため、ラット椎体のイメージベーストモデルを用いて骨梁表面リモデリング駆動力の分布を求めた。椎体に体幹軸方向の圧縮荷重が加わる場合、骨梁の分岐部においてリモデリング駆動力の分布が大きくなる傾向が示された。また、圧縮荷重の方向が体幹軸方向から前後軸方向へ $45^\circ$ 傾いた場合、荷重方向が体幹軸方向と一致する場合と比較して、吸収側のリモデリング駆動力を有する骨梁表面の面積が増加し、リモデリング駆動力の値が、より広く分布することが示された。さらに、骨梁表面リモデリングにおける力学刺激の感知機構について考察するため、リモデリング則の形式がリモデリング駆動力に及ぼす影響について検討した。ここでは、力学刺激の感知半径が大きくなると、巨視的な領域における応力分布が反映されてリモデリング駆動力が変化することが示された。また、骨細胞の力学刺激に対する応答を考慮して、骨梁内部の応力状態も含めてリモデリング駆動力を評価した結果、骨梁表面の応力状態のみを考慮した場合と比較して、リモデリング駆動力が形成側に変化することが示された。

## 第5章

# 大腿骨近位部海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーション

### 5.1 緒言

海綿骨におけるリモデリング現象を理解するためには、実際に海綿骨が置かれる力学環境を詳細に考慮する必要がある。第4章では、単純な海綿骨モデルを用いたシミュレーションにより、表面リモデリングがもたらす骨梁構造変化の基本的な特性を示した。本章では、大腿骨近位部の海綿骨を対象とし、複雑な荷重環境における骨梁表面リモデリングについて検討する。

Wolffの仮説 (Wolff, 1869, 1892, 1986) が提案されて以来、リモデリングにより形成・維持される骨の構造と力学環境との関連について、大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造を対象とした研究が数多く行われてきた。大腿骨近位部においては、皮質骨の外形状が複雑であり、また、様々な大きさおよび方向の外荷重が加わることから、内部の海綿骨は複雑な力学環境に置かれている。したがって、リモデリングにより形成・維持される骨梁構造は、部位の違いに応じて異なる力学状態に対応した特徴的な骨梁構造が観察される。

これまでに、巨視連続体レベルのリモデリングシミュレーションにより、大腿骨近位部における骨の密度変化と力学環境との関連が現象論的に示され、骨構造の巨視的な適応変化が明らかになってきた (Huiskes *et al.*, 1987; Carter *et al.*, 1989; Beaupré *et al.*, 1990b). さらに、骨梁の微視構造を考慮したリモデリングシミュレーション (Jacobs *et al.*, 1997; Fernandes *et al.*, 1999; Bagge, 2000) により、異方性を含めた骨梁の構

造特性と力学環境との関連が検討され始めている。しかしながら、海綿骨の骨梁構造変化は、微視的な個々の骨梁における表面リモデリングにより生じるものである。したがって、大腿骨近位部の海綿骨におけるリモデリングのメカニズムを探るためには、複雑な荷重環境において、骨梁レベルの力学刺激を詳細に評価し、骨梁表面リモデリングによる個々の骨梁形態の変化を考慮することが必要である。

本章では、大規模な Pixel モデルを用いた大腿骨近位部海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、複雑な荷重環境に置かれる海綿骨の骨梁表面リモデリングについて検討する。なお、以降ではリモデリングシミュレーションを二次元問題に単純化するが、表面リモデリングによる個々の骨梁の構造変化と、その積み重ねによりもたらされる海綿骨レベルの骨構造変化との関連を検討することが十分可能であると判断している。まず、骨梁構造を直接的に表現した大腿骨近位部の大規模な Pixel モデルを示す。次に、単一荷重を受ける海綿骨のリモデリングシミュレーションを行い、個々の骨梁構造の変化がもたらす海綿骨レベルの巨視的な構造変化について明らかにする。ここでは、得られた骨梁の構造特性と力学状態との関連を比較することにより、骨梁レベルの微視的なリモデリング過程がもたらす巨視的な適応現象について検討する。さらに、複合荷重を受ける海綿骨のリモデリングシミュレーションを行い、大腿骨に加わる外荷重とリモデリングによる骨梁構造変化との関連について検討する。

## 5.2 大腿骨近位部の Pixel モデル

ヒト大腿骨近位部の Pixel モデルを図 5.1(a) に示すように作成した。海綿骨の初期の骨梁構造は、等方性を仮定し、図 5.1(b) 上に示すように、外径  $1680\ \mu\text{m}$ 、内径  $1120\ \mu\text{m}$  の円環状の骨梁をランダムに配置して作成した。骨梁構造の特徴量 (付録 A.2) は、平均体積分率  $BV/TV = 0.58$ 、骨梁の平均厚さ  $Tb.Th = 438\ \mu\text{m}$ 、単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N = 1.33\ \text{mm}^{-1}$ 、および単位面積あたりの連結数  $CON = 0.90\ \text{mm}^{-2}$  とした。海綿骨の配向特性を表すファブリック楕円 (Cowin, 1985) (付録 A.3) は、図 5.1(b) 下に示すように、楕円の長径は  $H_1 = 714\ \mu\text{m}$ 、短径は  $H_2 = 713\ \mu\text{m}$  とした。異方性の程度を示すファブリック楕円の長径と短径の比が  $H_1/H_2 = 1.00$  であることから、骨梁構造の等方性が確認される。

大腿骨が置かれる荷重環境を代表して、図 5.1(c) に示すように、(L1) 立脚相 (One-

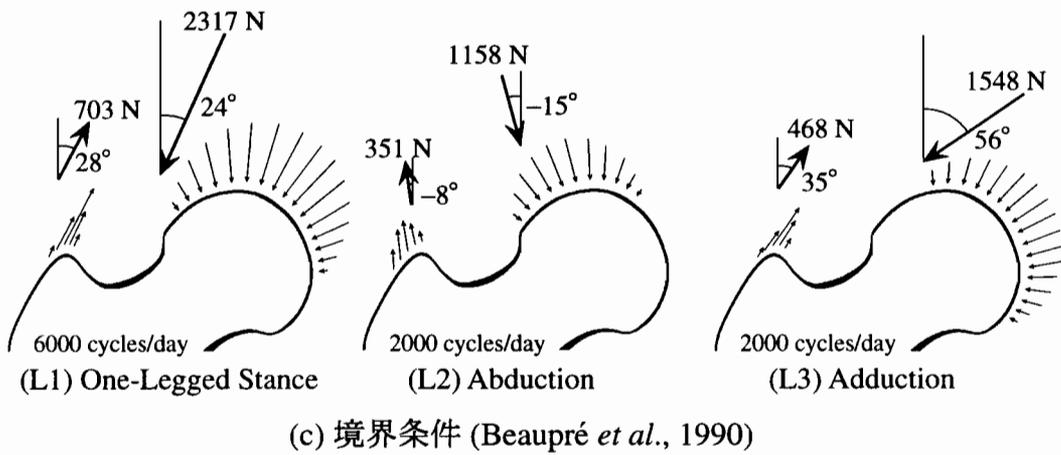
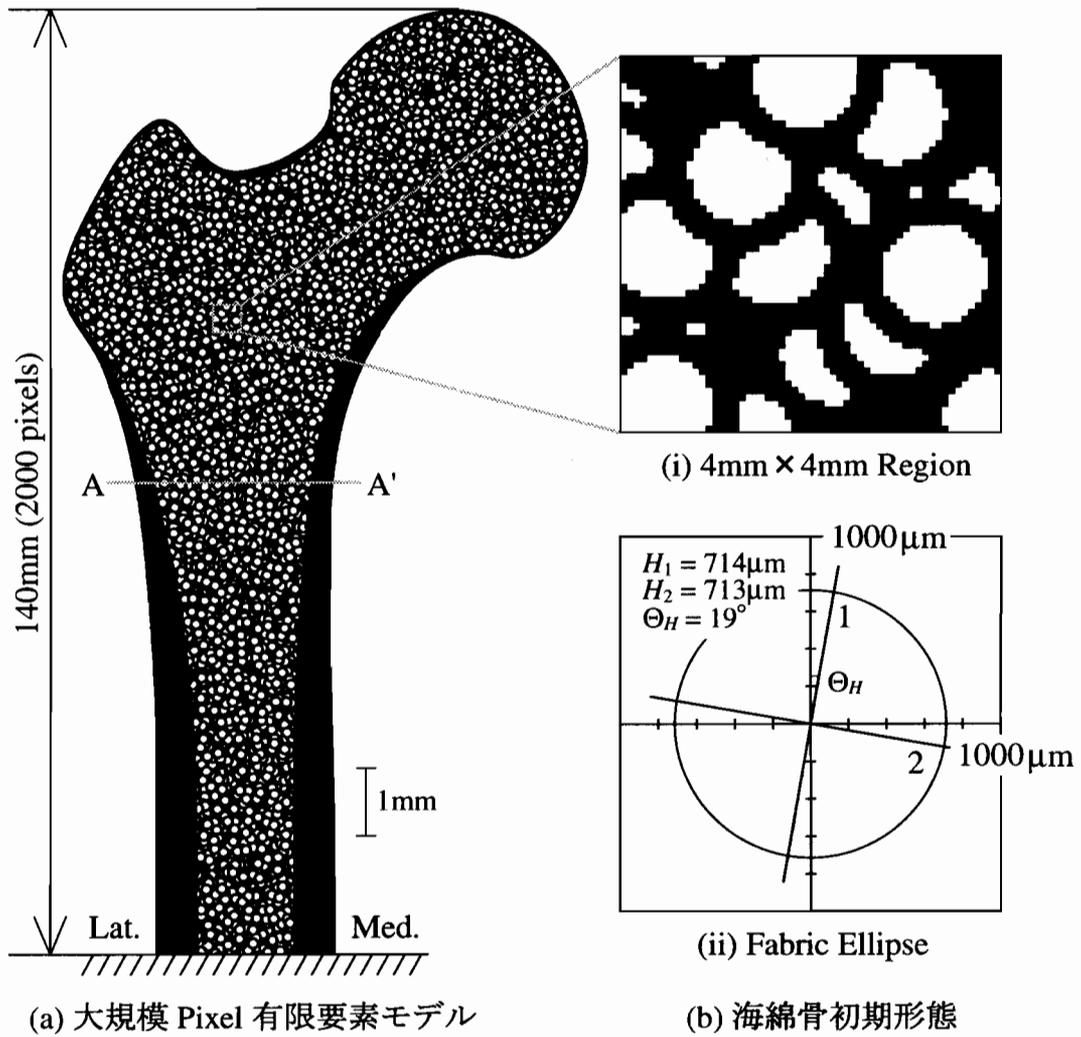


図 5.1 ヒト大腿骨近位部モデル

Legged Stance), (L2) 外転時 (Abduction), および (L3) 内転時 (Adduction) の境界条件を仮定した (Beaupré *et al.*, 1990b). それぞれの境界条件について, 骨頭部には関節からの圧縮荷重, および大転子には外転筋からの引張荷重を, 図 5.1(c) に示すように正弦波状の分布荷重として与えた. また, 大腿骨の長管部にあたるモデル下端面は固着とした. 全解析領域の要素分割数は, 縦 2000 個 × 横 1106 個, 要素の大きさは一辺 70  $\mu\text{m}$  とした. 初期構造における骨部の要素数は, 668,718 個とした. なお, シミュレーション結果については, 固着とした下端面の境界条件の影響が十分少ない線分 A-A' より近位部側の領域に着目する.

応力解析は, 厚みを 10.0 mm とし, 二次元平面ひずみ問題として行った. リモデリング則に含まれるモデルパラメータは, 図 3.3 中の感知半径を  $l_L = 2.0 \text{ mm}$ , 図 3.4 中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 1.0$ ,  $\Gamma_l = -2.0$  とした. 第 4.2 節で述べたように, 感知半径  $l_L$  は海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  の空間分布に, 不感帯の閾値  $\Gamma_u$  および  $\Gamma_l$  は骨梁構造の変化速度にそれぞれ影響を与えるパラメータであり, シミュレーションと実験においてそれぞれ得られる骨梁構造変化を定量的に比較することで決定される.

### 5.3 単一荷重下の海綿骨リモデリング

大腿骨近位部の海綿骨においては, 複雑な力学環境に応じた特徴的な骨梁構造が観察される. ここでは, 骨梁表面リモデリングにより形成・維持される骨梁構造と, その結果としてもたらされる海綿骨レベルの巨視的な適応現象との関連を検討するため, 単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーションを行う.

#### 5.3.1 リモデリングによる骨梁構造変化

立脚相 (L1) の単一荷重が負荷される場合について, 大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーションを行った. リモデリング過程における代表的な骨梁構造として, 4th step および 16th step における骨梁構造を図 5.2(a) および (b) にそれぞれ示す. 骨梁表面における応力の高低に応じた形成・吸収がリモデリングにより生じ, 初期状態においては図 5.1 に示すように等方的であった骨梁構造が, 図 5.2(a) から (b) に示すように 4th step から 16th step へと変化し, 部位の違いにより異なる力学状態に応じて, 特徴的な異方性を有する骨梁構造が得られた.

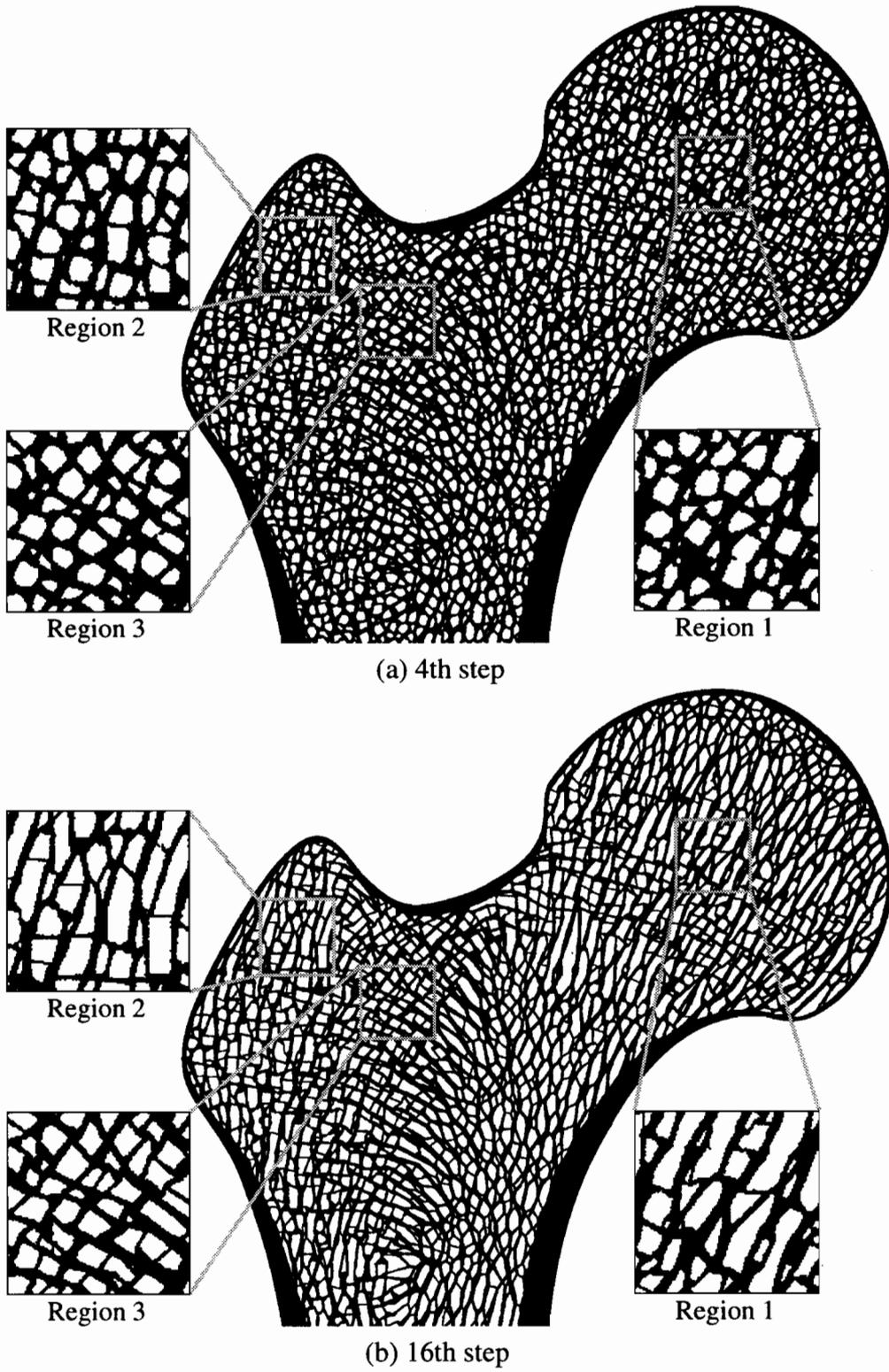


図 5.2 立脚相 (L1) の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造変化

骨頭のほぼ中央に位置する Region 1 においては、関節面からの圧縮荷重の方向に沿った圧縮骨梁群が、また、大転子に位置する Region 2 においては、大転子に加わる引張荷重の方向に沿った引張骨梁群が、それぞれ形成された。Region 1 および 2 のファブリック楕円は、図 5.3 (a) および (b) に示すように、主軸方向  $\Theta_H$  がほぼ一定のまま主軸の長さが変化した。異方性の程度を示す長径と短径の比  $H_1/H_2$  は、16th step においては Region 1 で 1.44, Region 2 で 1.60 となった。一方、骨頭首部の下方の Region 3 においては、大転子下の外側部から骨頭首部に伸びる引張骨梁群、および外側部から内側部に伸びる圧縮骨梁群が、互いに直交網を形成した。ファブリック楕円は、図 5.3(c) に示すようにほぼ円形を保ち、16th step においては、異方性の程度  $H_1/H_2 = 1.06$  となった。以上の結果より、微視的な個々の骨梁の構造変化に伴い、巨視的な海綿骨レベルの構造変化がもたらされることが分かる。

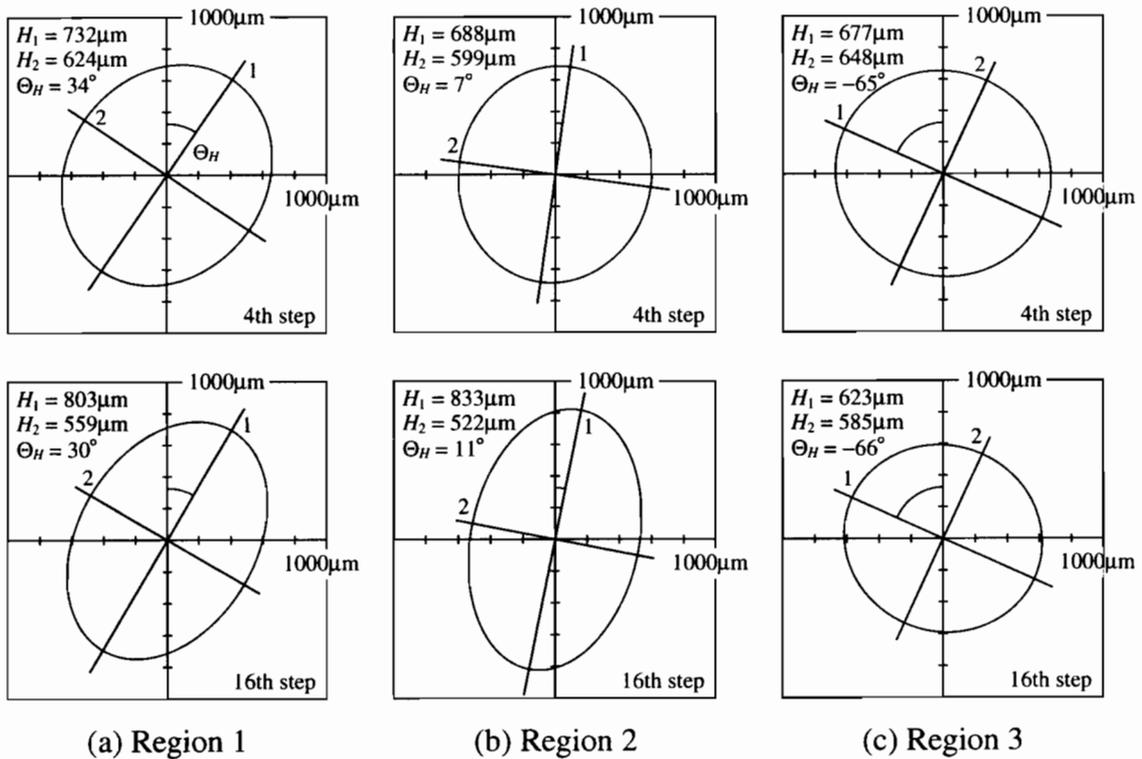


図 5.3 立脚相 (L1) の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のファブリック楕円

## 5.3.2 海綿骨における力学状態の変化

海綿骨の骨梁構造と力学環境との関連を検討するため、図5.2に示すRegion 1~3について、各応力成分の領域平均値から、それぞれの領域における見かけの主応力を求めた。初期状態および16th stepにおける見かけの主応力を図5.4に示す。なお以下では、2つの見かけの主応力値  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$  について、 $|\sigma_1| > |\sigma_2|$  とする。一方向の骨梁群が主に形成されたRegion 1および2においては、図5.4(a)および(b)に示すように、初期状態における2つの主応力の絶対値の比  $|\sigma_1|/|\sigma_2|$  がそれぞれ7.9および9.4と大きく、Region 1においては単軸圧縮、Region 2においては単軸引張に近い応力状態であることが分かる。骨梁構造が変化した16th stepにおいても、見かけの主応力の大きさ  $|\sigma_1|$ ,  $|\sigma_2|$  および主応力方向  $\Theta_\sigma$  は、初期状態からほとんど変化しない結果となった。また、16th stepにおいては、主応力方向  $\Theta_\sigma$  がファブリック楕円の主軸方向  $\Theta_H$  と良く一致することが示された。一方、直交網の骨梁群が形成されたRegion 3においては、

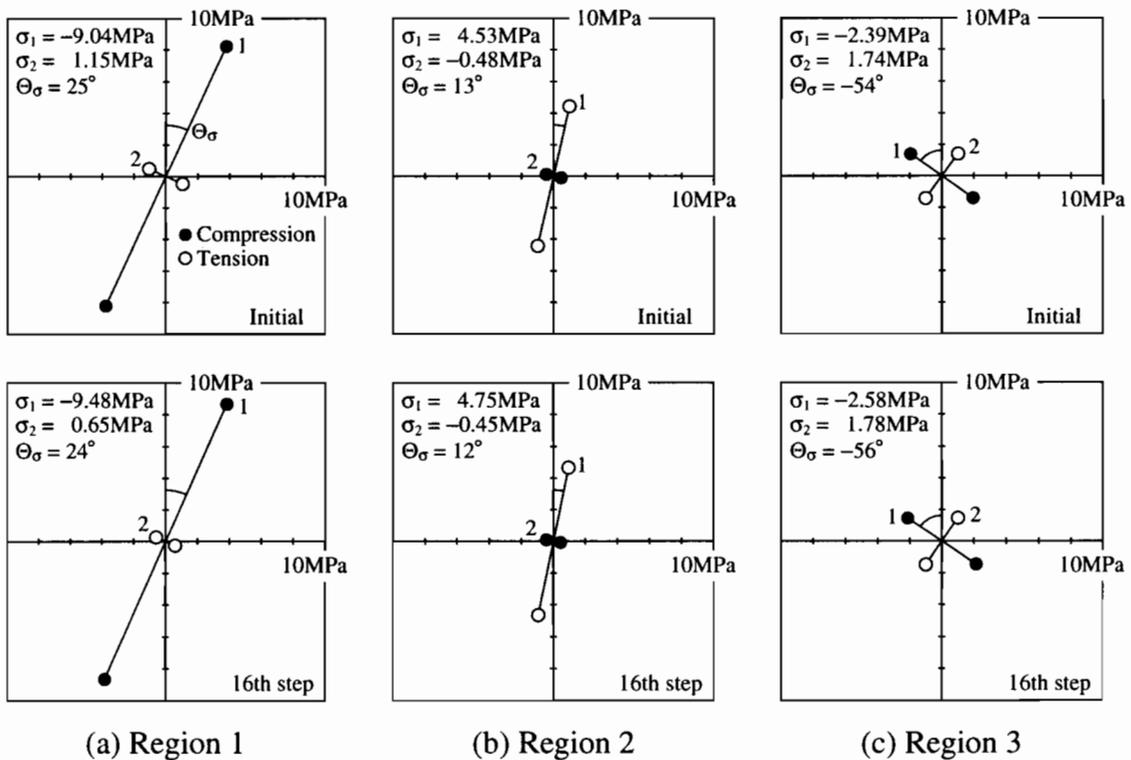


図5.4 立脚相(L1)の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨の見かけの主応力

図5.4(c)に示すように、初期状態において主応力の絶対値の比  $|\sigma_1|/|\sigma_2|$  が1.4と小さく、2つの主応力の大きさがほぼ同じである圧縮-引張の応力状態となっている。また、Region 1 および2と同様に、見かけの主応力の大きさ  $|\sigma_1|$ ,  $|\sigma_2|$  および主応力方向  $\Theta_\sigma$  は、初期状態から16th stepまで、ほぼ一定であった。主応力方向  $\Theta_\sigma$  は、16th stepにおいてファブリック楕円の主軸方向  $\Theta_H$  に近くなることが示された。

このように、立脚相の単一荷重を受ける大腿骨近位部においては、リモデリングにより見かけの主応力と良好に対応した骨梁構造が得られた。また、外転時および内転時の単一荷重を受ける場合についてそれぞれリモデリングシミュレーションを行った結果、付録A.4に示すように、立脚相の単一荷重を受ける場合と同様に、得られた骨梁構造は見かけの主応力状態と良好に対応することが示された。

本シミュレーションで用いた骨梁表面リモデリング則においては、個々の骨梁の構造変化が、骨梁レベルの主応力方向に配向するように生じることが示されている(安達, 1997)。本シミュレーションにおいては、このような骨梁レベルにおける微視的な主応力状態に対応した構造変化の積み重ねにより、海綿骨レベルにおける巨視的な骨構造も、見かけの主応力方向に対応したと考えられる。また、このように得られた骨梁構造は、海綿骨の主応力方向と骨梁配向との関連について述べたWolffの仮説を良く表現するものといえる。以上より、微視的な力学刺激に応じた骨梁構造の変化により、海綿骨レベルの巨視的な骨構造が機能的に適応変化することが示された。

## 5.4 複合荷重下の海綿骨リモデリング

実際の大腿骨に加わる外荷重は、その大きさや方向が時間的に変化する。ここでは、時間的に変化する荷重環境における骨梁表面リモデリングについて検討するため、複合荷重を受ける大腿骨近位部の海綿骨リモデリングシミュレーションを行う。

### 5.4.1 リモデリングによる骨梁構造変化

大腿骨が実際に置かれる荷重環境を考慮して、立脚相(L1)、外転時(L2)、および内転時(L3)の荷重が複合して加わる場合について、リモデリングシミュレーションを行った。なお、複合荷重下における骨梁リモデリング駆動力は、各荷重条件下におけるリモデリング駆動力  $T_i$  ( $i=L1, L2, L3$ ) から、図5.1(c)に示す荷重頻度  $n_i$  (cycles/day)

に応じた重み付き平均値  $\Gamma_{Mult}$  :

$$\Gamma_{Mult} = \sum_{i=L1}^{L3} w_i \Gamma_i \quad (5.1)$$

として求めた (Beaupré *et al.*, 1990b). ここで, 重み関数  $w_i$  は,

$$w_i = n_i / \sum_{j=L1}^{L3} n_j \quad (5.2)$$

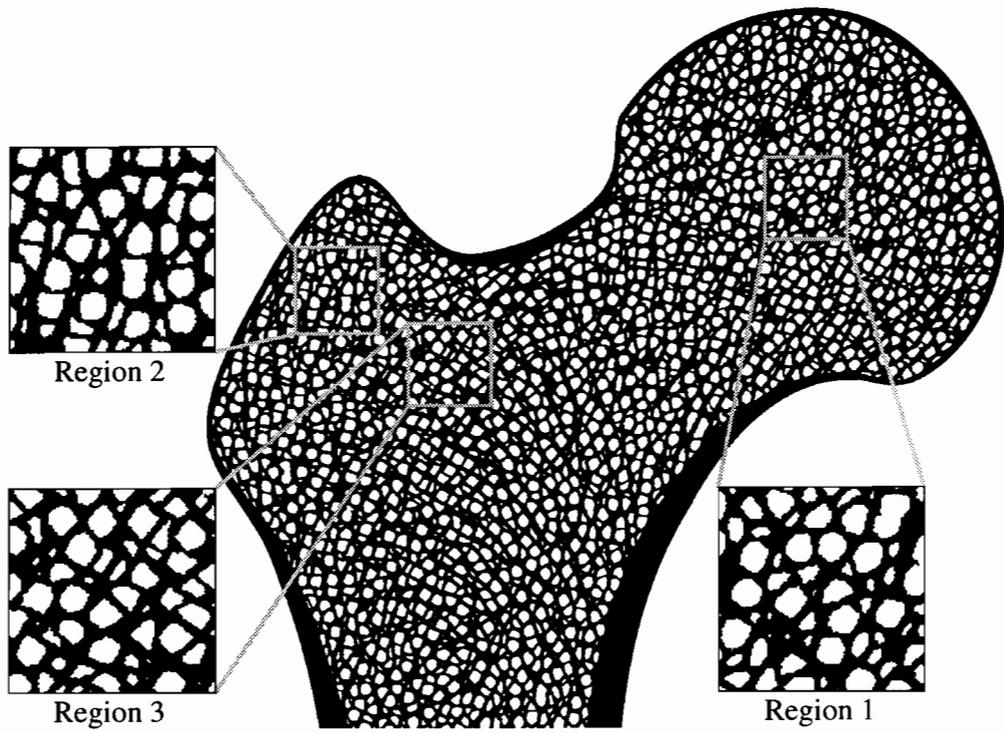
と表される.

リモデリング過程における代表的な骨梁構造として, 4th step および 16th step における骨梁構造を図 5.5(a) および (b) にそれぞれ示す. 初期状態では図 5.1 に示すように等方な骨梁構造が, 単一荷重を受ける場合と同様に, 図 5.5(a) から (b) に示すように, 4th step から 16th step へと力学状態に応じた異方性を有する構造に変化した. このような異方性の発達は, 図 5.6 に示すように, 4th step から 16th step にかけて各 Region における異方性の程度  $H_1/H_2$  が大きくなっていることから分かる. 16th step において得られた骨梁構造は, 立脚相の荷重頻度が 60% と高いため, 立脚相の荷重条件を単一で与えた場合の構造に類似しているが, 比較的ばらつきのある構造となった. 圧縮の骨梁群が得られた Region 1 および引張りの骨梁群が得られた Region 2 におけるファブリック楕円は, 図 5.6(a) および (b) に示すように, 主軸方向  $\Theta_H$  が立脚相の荷重条件を単一で与えた場合とほぼ等しく, 異方性の程度  $H_1/H_2$  が, Region 1 で 1.32, Region 2 で 1.51 であった. また, 直交網の骨梁構造が得られた Region 3 においては, 異方性の程度  $H_1/H_2 = 1.06$  となった.

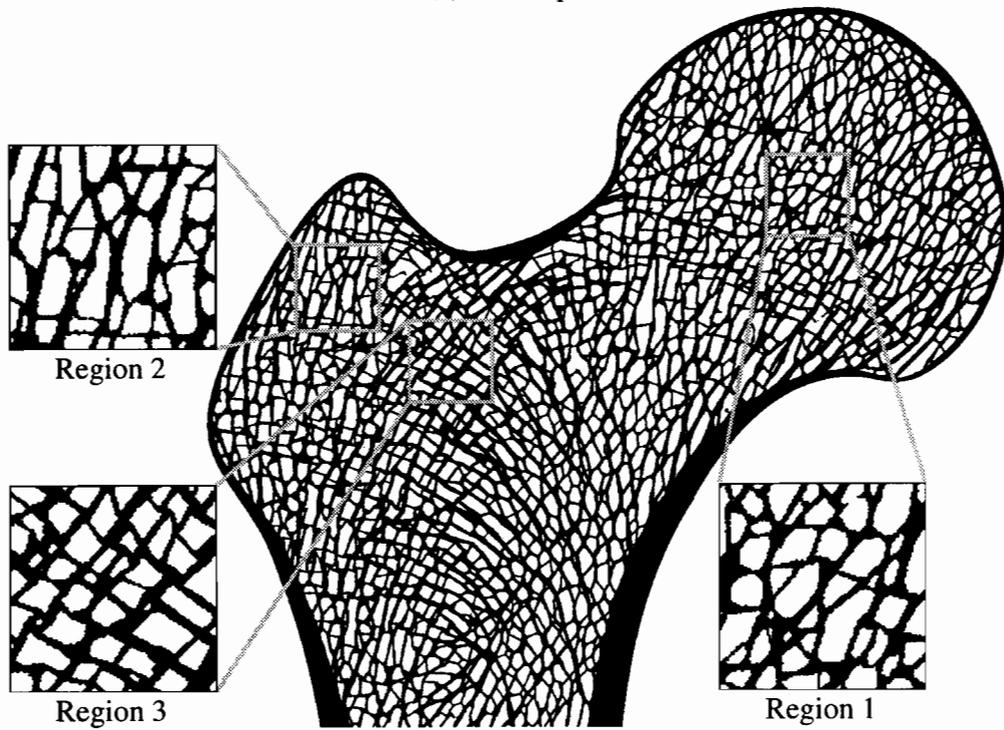
#### 5.4.2 海綿骨における力学状態の変化

Region 1~3 について, 初期状態および 16th step における領域内の見かけの主応力を図 5.7 に示す. なお, 応力の値は, 式 (5.1) に示されるリモデリング駆動力  $\Gamma_{Mult}$  と同様に, 各荷重条件 (L1)~(L3) の頻度に応じた重み付きの平均値として求めた. 単一荷重を受ける場合と同様に, 各 Region において, 見かけの主応力の大きさ  $|\sigma_1|, |\sigma_2|$  および主応力方向  $\Theta_\sigma$  は初期状態からほぼ一定であり, 16th step においては, 主応力方向  $\Theta_\sigma$  がファブリック楕円の主軸方向  $\Theta_H$  とほぼ一致した.

16th step における Region 1 の中央部について, 各荷重条件における相当応力を図 5.8 に示す. いずれの荷重条件においても, 骨梁個々の応力は最大 30 MPa 程度までの範囲



(a) 4th step



(b) 16th step

図 5.5 複合荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造変化

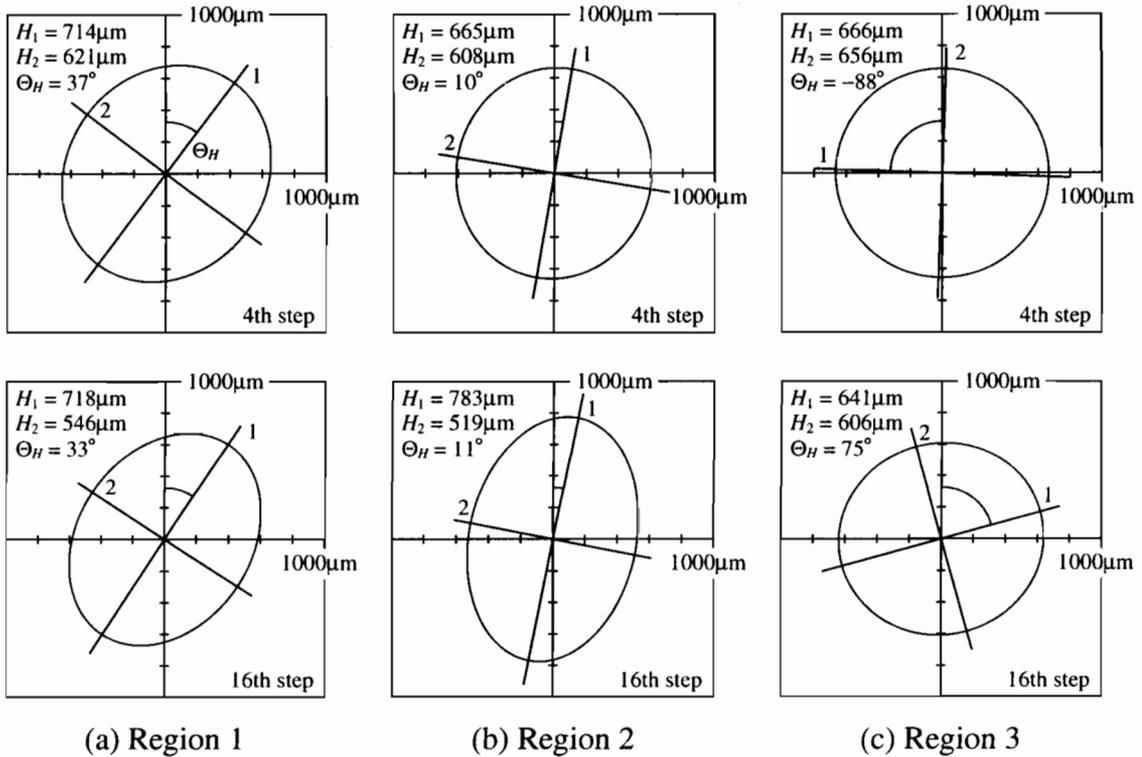


図 5.6 複合荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のファブリック楕円

で広く分布した。また、荷重を主に支持する骨梁は、各荷重条件において異なっており、例えば、立脚相、外転時、および内転時において、それぞれ矢印で示す方向の骨梁に沿って高い応力値が示された。このように、各荷重条件における微視的な力学状態に応じて個々の骨梁構造が形成され、その結果として、より巨視的な領域においては、ばらつきのある骨梁構造が得られることが分かる。また、得られた骨梁構造は、付録 A.5 に示す実際のヒト大腿骨近位部の骨梁構造を良く表現しており、本シミュレーションの妥当性を示すものと考えられる。

海綿骨の骨梁構造は、微視的な力学刺激に応じた細胞活動によるリモデリングにより形成・維持されている。個々の骨梁の力学環境は、図 5.8 に示したように、それ自身の網目構造の形態および外荷重条件などにより、複雑な状態であると推測される。本シミュレーションで得られた結果は、二次元シミュレーションではあるが、細胞が感知し得る局所的な力学刺激に応じたりモデリングにより、骨の微視構造が変化し、その結果として巨視的な骨構造レベルの適応現象がもたらされる可能性を示したものと

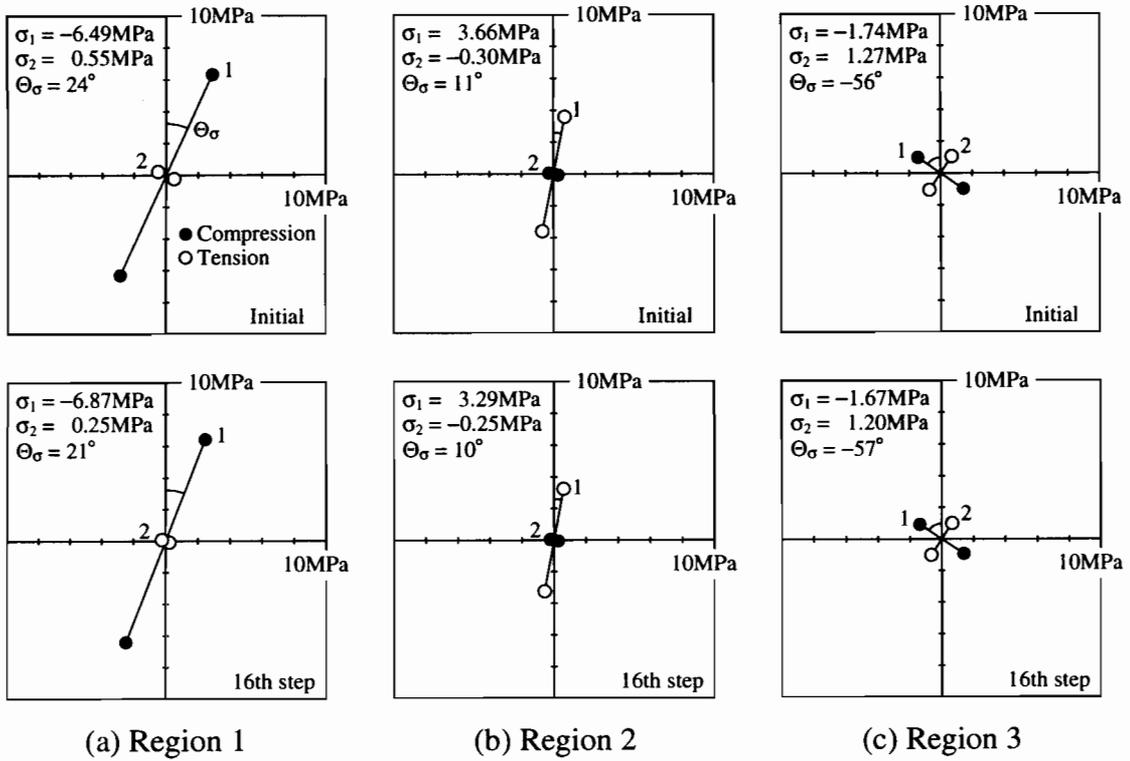
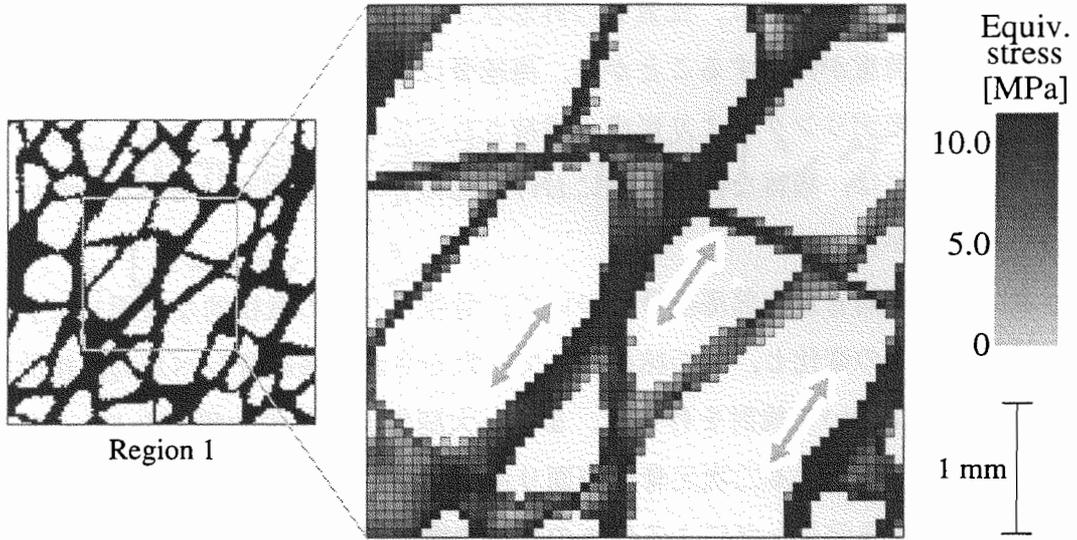
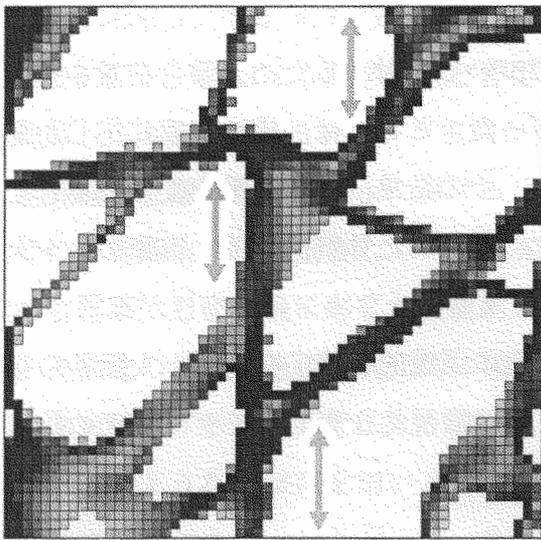


図 5.7 複合荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨の見かけの主応力

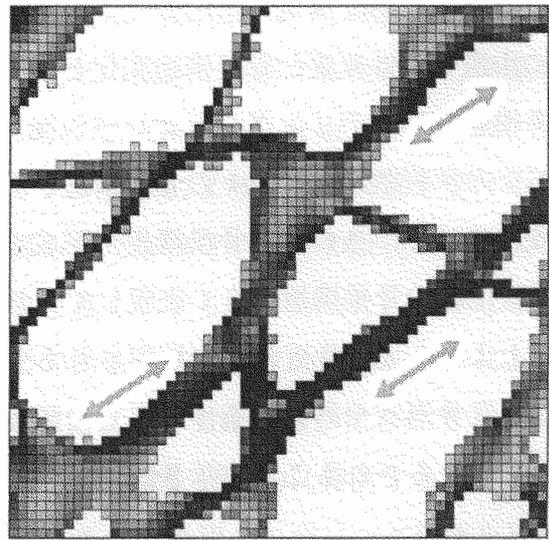
いえる。このように、骨梁表面リモデリングの大規模な計算機シミュレーション手法は、巨視から微視に至る骨リモデリングの階層的なメカニズムを解明する際に、有用な手段になるものと考えられる。



(a) 立脚相 (L1)



(b) 外転時 (L2)



(c) 内転時 (L3)

図 5.8 各荷重条件における Region 1 中央部の相当応力 (16th step)

## 5.5 結 言

大腿骨近位部においては、皮質骨の外形状が複雑であり、さらに、様々な大きさおよび方向の外荷重が作用することから、海綿骨は複雑な力学環境に置かれている。したがって、リモデリングにより形成・維持される骨梁構造と力学環境との関連を明らかにするためには、複雑な荷重環境における海綿骨の骨梁表面リモデリングについて検討する必要がある。

本章では、大腿骨近位部海綿骨について、骨梁レベルの微視的な表面リモデリングによる骨梁構造の変化と、その結果としてもたらされる海綿骨レベルの巨視的な適応現象との関連について検討を行った。まず、大腿骨近位部の大規模な Pixel モデルを用いて単一荷重を受ける二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行った。その結果、表面リモデリングによる個々の骨梁の構造変化により、巨視的な海綿骨レベルの構造変化がもたらされることが確認された。得られた巨視的な海綿骨レベルの構造特性は、見かけの主応力状態と良好に対応することが示された。すなわち、微視的な力学刺激に応じた骨梁表面リモデリングにより、Wolf の仮説に代表される海綿骨レベルの巨視的な構造の適応変化がもたらされることが明らかになった。次に、大腿骨に作用する外荷重と骨梁構造変化との関連について検討するため、複合荷重を受ける海綿骨のリモデリングシミュレーションを行った。ここでは、複合荷重に応じた局所的な力学刺激により個々の骨梁構造が変化し、その結果、単一荷重を受ける場合と比較してばらつきのある骨梁構造が形成された。得られた骨梁構造は、実際のヒト大腿骨近位部の骨梁構造を良く表現しており、本シミュレーションの妥当性が確認された。以上より、大腿骨近位部で観察される骨梁構造の巨視的な適応変化は、大腿骨の複雑な皮質骨形状や外荷重条件に応じた骨梁レベルの微視的な表面リモデリングの結果としてもたらされることが示された。

## 第6章

# 三次元骨梁表面リモデリングシミュレーション

### 6.1 緒言

海綿骨におけるリモデリング現象を定量的に評価するためには、実際の三次元骨梁構造を詳細に反映した表面リモデリングシミュレーションが必要となる。そこで本章では、第5章で示した二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを三次元問題に拡張し、実験系で得られる力学環境と骨梁構造変化との関係について検討する。

リモデリングにおける力学刺激と骨梁構造変化との関連を検討するため、力学環境を制御した海綿骨のリモデリング実験が行われ始めた。Guldborg *et al.* (1997a) は、犬大腿骨遠位骨端部の *in vivo* におけるリモデリング実験により、圧縮荷重を受ける海綿骨の骨梁構造変化を観察している。実験で得られた海綿骨レベルの巨視的な構造特性の変化は、力学環境に応じた機能的適応現象を良く示すものであった。しかしながら、海綿骨の骨梁構造が三次元的に複雑なものであるため、個々の骨梁レベルにおける力学刺激とリモデリングによる構造変化との関連については明らかにされていない。また、このような実験系を用いる場合、骨梁構造の変化を経時的に検討することはコスト的に困難である。したがって、実験系で観察される骨梁リモデリング現象を理解するためには、骨梁の三次元構造を詳細に反映したリモデリングシミュレーションが必要となる。

本章では、実験で用いられた海綿骨試料 (Guldborg *et al.*, 1997a) のイメージベーストモデルを用いて、三次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、実験系で

観察される海綿骨レベルの機能的適応現象と、微視的な力学刺激に応じた骨梁表面リモデリングとの関連について検討する。まず、圧縮荷重を受ける単純な骨梁モデルを用いて、骨梁表面リモデリングにより得られる三次元骨梁構造変化の基本的特性を検証する。次に、犬大腿骨遠位骨端部のイメージベーストモデルを用いた海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、圧縮荷重を受ける海綿骨の三次元骨梁構造変化について検討する。また、得られた骨梁構造変化を実験結果と比較し、本シミュレーションの妥当性を検証する。さらに、シミュレーションで得られる海綿骨レベルの構造特性および機能と密接に関連した力学特性の経時的な変化を明らかとし、両者の関係から、骨梁表面リモデリングと海綿骨レベルの機能的適応現象との関連について考察を加える。

## 6.2 骨梁単体の表面リモデリング

海綿骨レベルの巨視的な構造特性の変化は、個々の骨梁の構造変化の積み重ねによりもたらされる。本節では、骨梁表面リモデリングによる三次元骨梁構造変化の基本的特性を検証するため、骨梁単体に着目した表面リモデリングシミュレーションを行う。

### 6.2.1 骨梁単体モデル

Frost (1988) の示した骨梁リモデリングの基本パターンに習い、図6.1 に示すように、Z字型骨梁 (case Z)、Y字型骨梁 (case Y)、およびX字型骨梁 (case X) の計3通りについて、 $X_3$  方向に圧縮荷重を受ける骨梁モデルを作成した。骨梁の直径は、骨梁の平均厚さ  $Tb.Th$  が数  $100\mu\text{m}$  (Guldberg *et al.*, 1997a) であることを考慮して、 $100\mu\text{m}$  とした。また、モデル全体の大きさは  $a_1 \times a_2 \times a_3 = 700\mu\text{m} \times 700\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$ 、要素分割数は骨梁の直径方向に10個、すなわちVoxel要素の大きさを一辺  $10\mu\text{m}$  とした。この時、全解析領域の要素分割数は  $70 \times 70 \times 50 = 245,000$  個、初期状態における骨梁部の要素数は case Z で 11,664 個、case Y で 7,492 個、case X で 10,984 個とした。

境界条件は、図6.1 に示すように、 $X_3 = 500\mu\text{m}$  の上面に  $X_3$  軸方向の一様圧縮変位  $U_3$  を与え、下面は固着とした。この時、 $X_3$  軸方向の全荷重  $F_3$  を考え、同軸方向の見かけの応力  $\sigma_3 = F_3/a_1a_2$  が  $-1.0\text{MPa}$  となるように、一様圧縮変位  $U_3$  を各計算 step で調整した。ここで、 $\varepsilon_3 = U_3/a_3$  を  $X_3$  軸方向の見かけのひずみと定義する。

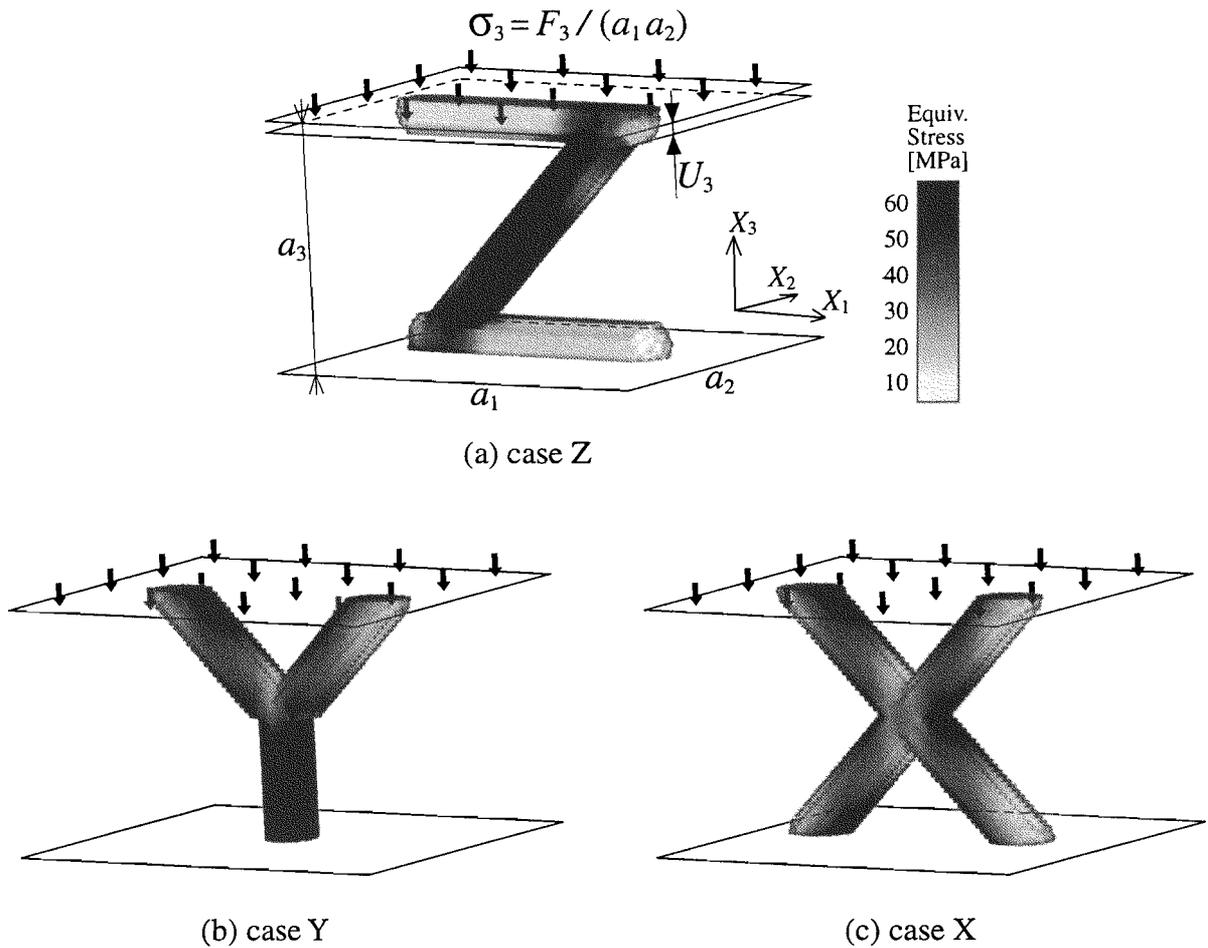


図 6.1 単純骨梁モデル

リモデリング則に含まれるモデルパラメータは、図 3.3 中の感知半径を  $l_L = 250 \mu\text{m}$ 、図 3.4 中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 0.1$ 、 $\Gamma_l = -0.2$  とした。第 4.2 節で述べたように、感知半径  $l_L$  は海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  の空間分布に、不感帯の閾値  $\Gamma_u$  および  $\Gamma_l$  は骨梁構造の変化速度にそれぞれ影響を与えるパラメータであり、シミュレーションと実験において得られる骨梁構造変化を定量的に比較することで決定される。

### 6.2.2 圧縮荷重下の骨梁構造変化

リモデリング過程における代表的な骨梁構造として、case Z, case Y, および case X について、それぞれ 8th step, 20th step, および 50th step における構造を図 6.2 に示す。ここで、図中の濃淡は相当応力を示す。

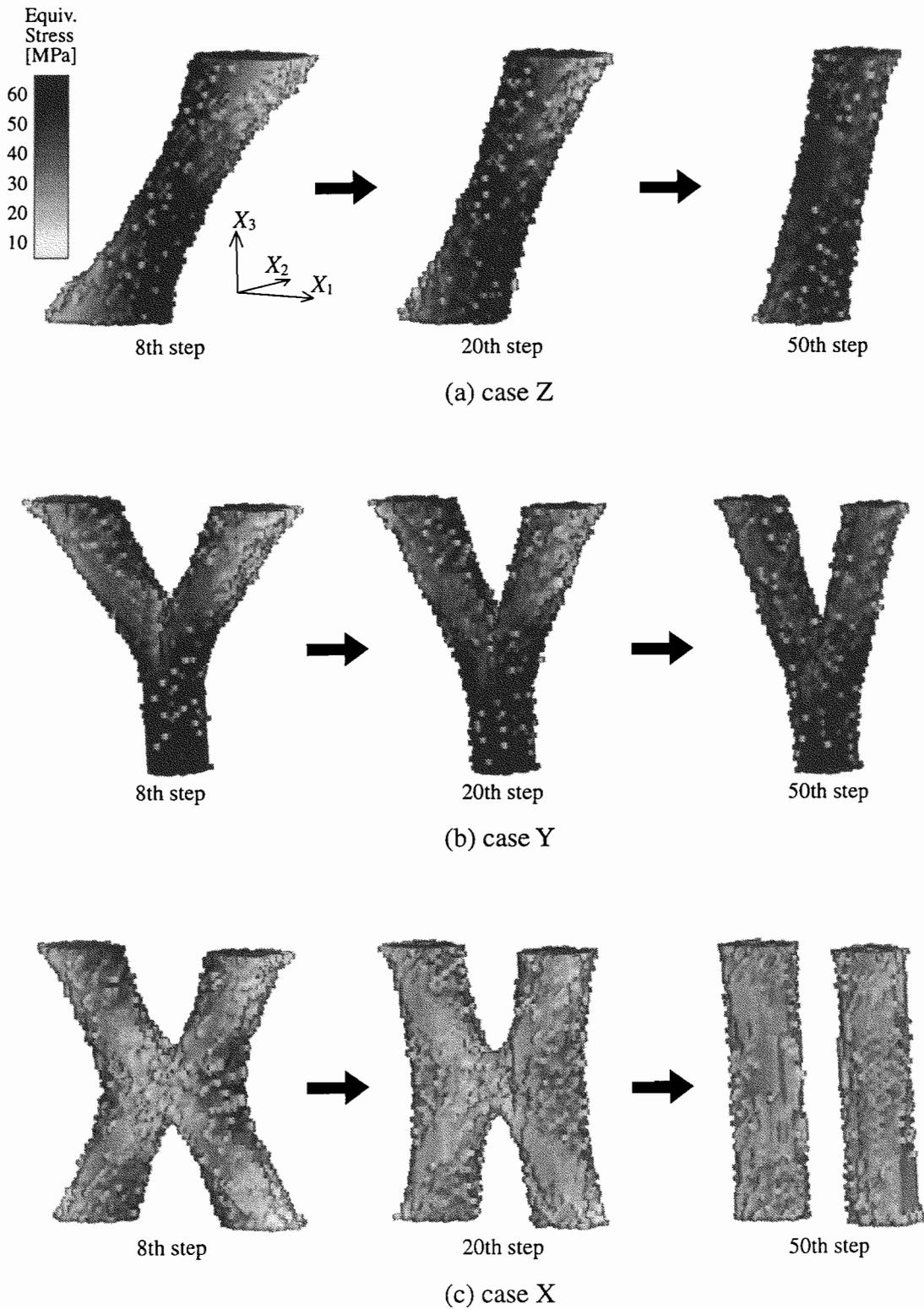


図 6.2 圧縮荷重を受ける骨梁単体の構造変化

case Zの場合、初期構造においては、図6.2(a)に示すように、Z字上下の平行部で応力が低く、強い曲げを受けるZ字の鋭角部および中央部で高い。リモデリングの進行に伴い、応力の低い平行部が完全に吸収されて1本の骨梁となり、応力の高いZ字の鋭角部の骨梁表面が内側へ移動した。その結果、骨梁の配向は圧縮方向へ変化し、50th stepにおいては、圧縮方向に1本の骨梁が形成された。また、このような骨梁構造の変化に伴い、骨梁表面の応力は一様になることが分かる。case Yの場合、初期構造においては、図6.2(b)に示すように、Y字上部の外側表面で応力が低く、内側表面で高い。したがって、リモデリングの進行に伴い、Y字の外側で骨吸収が、内側で骨形成がそれぞれ生じ、Y字の上部が閉じるように骨梁の構造が変化した。その結果、50th stepにおいては、V字型の骨梁構造となった。また、Y字下部は上部と比較して応力が高く、骨梁が形成されて直径が増す結果となった。case Xの場合、初期構造においては、図6.2(c)に示すように、強い曲げを受けるX字交差部の外側で応力が高い。このX字の交差部における応力の不均一性は、case YにおけるY字分岐部と比較してより大きく、リモデリングによる形成および吸収が顕著に生じた。その結果、X字型骨梁がH字型骨梁に変化し、さらにH字型の水平部の吸収が進行した。50th stepにおいては、H字型の水平部の骨梁が完全に吸収され、圧縮方向に平行な2本の骨梁が形成された。

以上のように、リモデリングにより骨梁の配向が圧縮方向へ変化する結果が得られた。これは、ひずみあるいはひずみ速度の目標値へ向かう骨梁表面リモデリングシミュレーションと同じ傾向を示すものである (Sadegh *et al.*, 1993; Luo *et al.*, 1995)。しかしながら、局所的な応力の不均一性をリモデリング駆動力とした本シミュレーションでは、目標値を用いていないため、最終的に得られる骨梁構造は初期構造の影響を大きく受けるものとなる。例えば、case ZとXを比較すると、いずれも圧縮方向に骨梁が形成されるものの、その本数については、case Zにおいては1本、case Xにおいては2本となった。さらに、リモデリング則に導入したモデルパラメータである感知半径  $l_L$  ならびに不感帯幅の閾値  $\Gamma_u$ 、 $\Gamma_l$  の値を変化させた場合、本項で得られた骨梁構造と異なる構造が形成される可能性がある。すなわち、パラメータの値によっては、case Xにおいて1本の骨梁が、あるいはcase Zおよびcase Yにおいて圧縮方向により強く配向した骨梁が形成される可能性がある。したがって、より現実に即したリモデリングシミュレーションを行うためには、実際の骨梁構造を精密に表現した海綿骨モデ

ルをシミュレーションの初期構造として使用し、さらに、実験との比較を通じてリモデリング則に含まれるモデルパラメータの同定を行う必要がある。

### 6.3 圧縮荷重下の海綿骨リモデリング

実際の海綿骨で観察されるリモデリング現象を定量的に評価するためには、複雑な三次元骨梁構造の変化を詳細に反映した骨梁表面リモデリングシミュレーションが必要である。本節では、実験系で観察される骨梁構造の経時的な変化について検討するため、イメージベーストモデルを用いた海綿骨のリモデリングシミュレーションを行う。

#### 6.3.1 犬大腿骨遠位骨端部海綿骨のイメージベーストモデル

Guldberg *et al.* (1997a) は、犬大腿骨遠位骨端部の海綿骨に、半径3mmの円柱状圧盤を用いて、大きさ35Nの圧縮荷重を *in vivo* で直接与え、圧盤先端直下近傍の海綿骨の骨梁構造変化を観察している。この実験系を参照し、圧縮荷重を受ける海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーションを行う。ここでは、同実験で用いた犬大腿骨のコントロール側の海綿骨をX線 $\mu$ CTを用いて計測し、図6.3(a)に示す一辺 $a = 5.0$ mmの立方体海綿骨モデルを作成した。なお、同図中の $X_1$ 軸が左右軸、 $X_2$ 軸が前後軸、 $X_3$ 軸が大腿骨長軸にそれぞれ対応する。Voxel要素の大きさは一辺 $25\mu\text{m}$ 、すなわち、モデル全領域の分割数は $200^3 = 8,000,000$ 個とした。この中で、骨梁部の要素数は約230万個であった。

初期状態における骨梁構造の形態特徴量(付録A.2)は、平均体積分率 $BV/TV = 0.282$ 、骨梁の平均厚さ $Tb.Th = 112\mu\text{m}$ 、単位長さあたりの骨梁数 $Tb.N = 2.52\text{mm}^{-1}$ 、および骨梁間の平均距離 $Tb.Sp = 286\mu\text{m}$ であった。また、ファブリック楕円体(付録A.3)は、図6.3(b)に示すようになり、その主値 $H_i$  ( $i = 1, 2, 3, H_1 \geq H_2 \geq H_3$ )は、それぞれ $H_1 = 387\mu\text{m}$ 、 $H_2 = 311\mu\text{m}$ 、 $H_3 = 291\mu\text{m}$ 、異方性の程度を示す長径と短径の比 $H_1/H_3 = 1.33$ であった。また、ファブリック楕円体の3つの主軸方向 $\mathbf{n}_i$ と $X_3$ 軸方向とのなす角度 $\Theta_{i3}$ は、それぞれ $\Theta_{13} = 73.6^\circ$ 、 $\Theta_{23} = 37.0^\circ$ 、 $\Theta_{33} = 57.9^\circ$ であった。最大主方向の角度 $\Theta_{13}$ の値および図6.3(c)に示す $X_1$ - $X_3$ 中央断面像から、今回用いた海綿骨試料の骨梁構造は、 $X_3$ 軸方向と垂直に近い方向に強く配向していることが分かる。

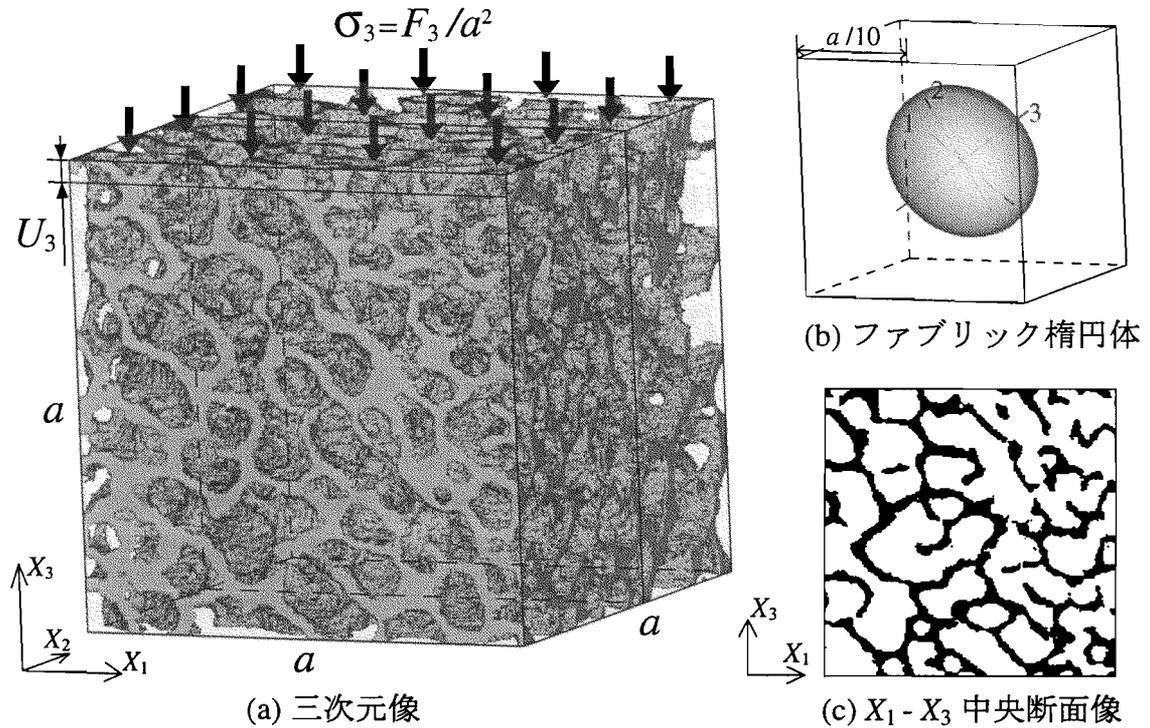


図 6.3 圧縮荷重を受ける海綿骨のイメージベーストモデル

境界条件は，図 6.3(a) 上に示すように， $X_3 = 5.0\text{mm}$  の上面に  $X_3$  軸方向の一樣圧縮変位  $U_3$  を与え，残りの 5 面はそれぞれの面外方向変位のみを拘束した．この時， $X_3$  軸方向の全荷重  $F_3$  を考え，同軸方向の見かけの応力  $\sigma_3 = F_3/a^2$  が実験で与えた値  $\sigma_3 = -35\text{N}/3^2\pi\text{mm}^2 = -1.24\text{MPa}$  となるように，一樣圧縮変位  $U_3$  を各計算 step で調整した．ここで， $\varepsilon_3 = U_3/a$  を  $X_3$  軸方向の見かけのひずみと定義する．リモデリング則に含まれるモデルパラメータは，図 3.3 中の感知半径を  $l_L = 500\mu\text{m}$ ，図 3.4 中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 4.0$ ， $\Gamma_l = -5.0$  とした．第 4.2 節で述べたように，これらのモデルパラメータは，シミュレーションと実験において得られる骨梁構造変化を定量的に比較することで決定される．

### 6.3.2 リモデリングによる骨梁構造変化

リモデリング過程における代表的な骨梁構造として，10th step，20th step，および 50th step における骨梁構造の三次元像，ファブリック楕円体，および中央  $X_1$ - $X_3$  断面像を図 6.4 にそれぞれ示す．図 6.3(a) に示す初期骨梁構造から，リモデリングによ

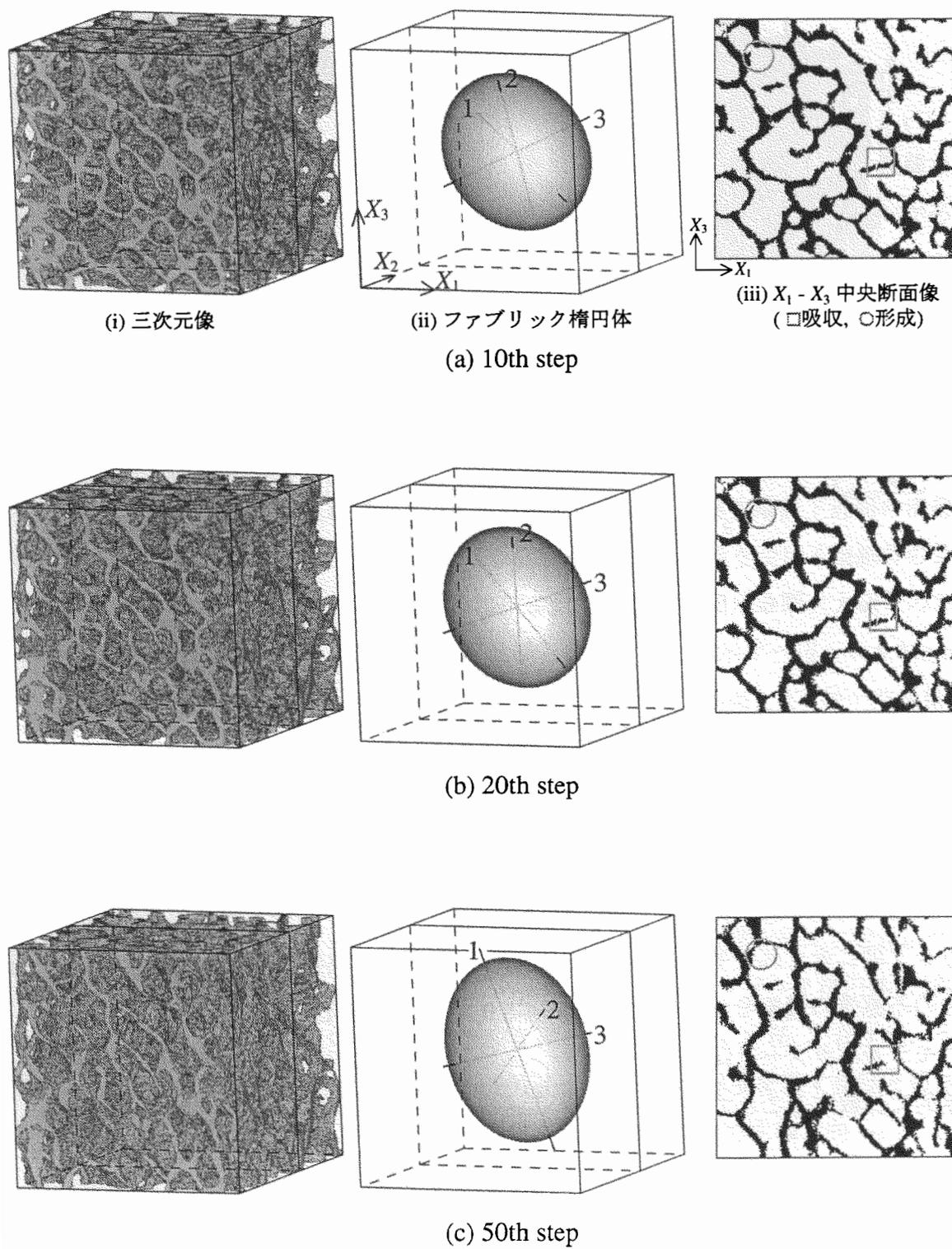


図 6.4 圧縮荷重を受ける海綿骨の骨梁構造変化

り表面応力の高低に応じた形成・吸収が生じて骨梁構造が変化し、図6.4(a) および (b) に示すように 10th step から 20th step にかけてリモデリングが進行するのに伴い、圧縮方向である  $X_3$  軸方向に骨梁の配向が変化する。この  $X_3$  軸方向への配向変化は、同図中の  $X_1$ - $X_3$  断面像に○印で示すように  $X_3$  軸方向へ骨梁が形成して連結し、さらに□印で示すように  $X_3$  軸方向と垂直方向の骨梁が吸収されて連結性が失われることにより生じる。このような骨梁の配向変化は、ファブリック楕円体の最大主方向  $n_1$  が  $X_3$  軸方向へ変化することからも確認される。リモデリングの進行に伴い、骨梁の配向はさらに  $X_3$  軸方向に変化し、50th step においては図6.4(c) に示す形態となった。また、骨梁構造の変化に伴い、その異方性の程度  $H_1/H_3$  は、初期状態における 1.33 から 50th step においては 1.39 に増加した。

骨梁構造の形態特徴量の変化を図6.5 に示す。なお以降では、解析領域の境界を除外した海綿骨内部中央の一辺 4.0 mm の立方体部分について、形態特徴量を計測した。形態特徴量  $BV/TV$ ,  $Tb.Th$ , および  $Tb.N$  は、図6.5(a)~(c) に示すように、単調減少し、50th step においては初期状態に対して、 $BV/TV$  は 21.2%,  $Tb.Th$  は 19.3%,  $Tb.N$  は 2.2% の減少となった。一方、平均厚さ  $Tb.Sp$  は、図6.5(d) に示すように単調増加し、50th step では初期状態に対して 10.0% の増加となった。これは、圧縮方向である  $X_3$  軸方向への骨梁の形成と比較して、 $X_3$  軸方向に垂直な方向における骨梁の吸収が顕著なためである。ファブリック楕円体の主軸方向  $n_i$  と圧縮方向である  $X_3$  軸とのなす角度  $\Theta_{i3}$  の変化については、図6.5(e) に示すように、配向角  $\Theta_{13}$  は単調減少、 $\Theta_{23}$  は初期において若干減少した後に増加、 $\Theta_{33}$  は単調増加した。その後、50th step においては、配向角  $\Theta_{13}$  は  $0^\circ$ 、 $\Theta_{23}$  および  $\Theta_{33}$  は  $90^\circ$  にほぼ収束した。

以上のように、Guldborg *et al.* (1997a) の実験系で用いられたコントロール側の海綿骨試料を用いてリモデリングシミュレーションを行った。同じ個体における実験側の海綿骨においては、24 週間で表6.1 に示すような形態特徴量の変化が得られている。平均体積分率  $BV/TV$  について本シミュレーション結果と実験結果を比較すると、本シミュレーションの 41 steps が 24 週間に対応することが分かる。この 41st step におけるシミュレーション結果は、実験系で示された形態特徴量  $BV/TV$ ,  $Tb.Th$ ,  $Tb.N$ , および配向角  $\Theta_{13}$  の減少を定性的に良く表現しているものといえる。また、平均厚さ  $Tb.Th$  については、実験系においては増加したのに対して、本シミュレーションにおいては減少する結果となった。しかしながら、他の個体の実験結果を含めて評価する

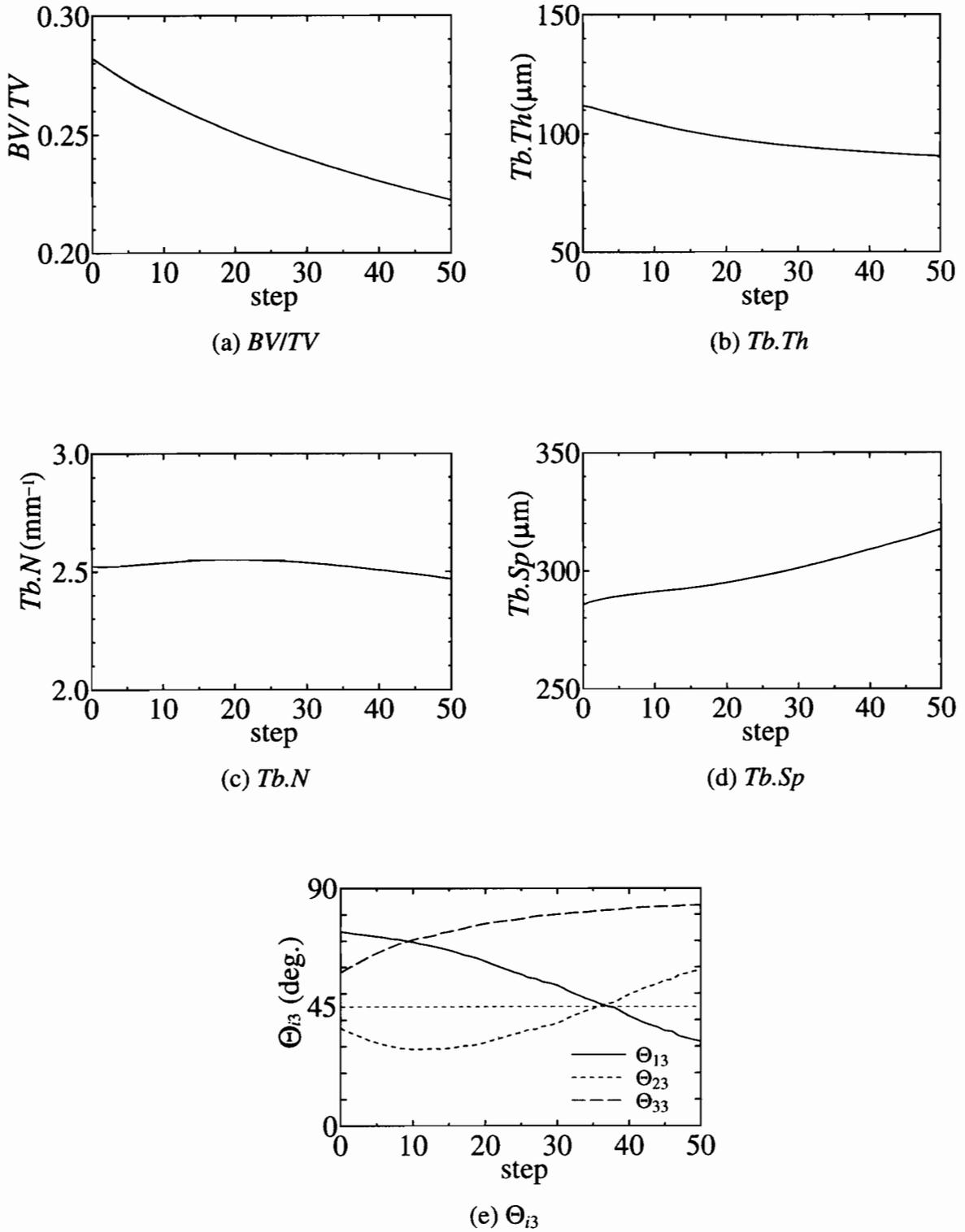


図 6.5 骨梁構造の形態特徴量の変化

表6.1 シミュレーションおよび実験系 (Guldborg *et al.*, 1997) における骨梁構造の形態特徴量の変化

	$BV/TV$	$Tb.Th$ ( $\mu\text{m}$ )	$Tb.N$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	$Tb.Sp$ ( $\mu\text{m}$ )	$\Theta_{13}$ (deg.)
Control	0.282	112	2.52	286	73.6
Experiment (24 weeks)	0.230	121	1.88	421	47.9
Simulation (41st steps)	0.230	92	2.50	310	40.3

と、実験系における平均厚さ  $Tb.Th$  の変化について統計的な有為差は示されていない。

本シミュレーションで得られた結果は、定性的には実験結果をよく表現しているが、定量的には十分対応していない部分がある。より現実 に即したシミュレーションを行うためには、実験系で用いられた複数の個体について、それぞれシミュレーションを行い、統計的に結果を評価する必要があるものと考えられる。また、境界条件の詳細な設定に加え、シミュレーションおよび実験においてそれぞれ得られる骨梁構造について、形態特徴量の定量的な比較を行い、リモデリング則に導入したモデルパラメータである感知半径  $l_L$  および不感帯の閾値  $\Gamma_u$ ,  $\Gamma_l$  の同定を行う必要がある。このような点について検討を加えることにより、実験を精密に反映したシミュレーションモデルが構築され、*in vivo* における経時的な骨梁形態変化の定量的な予測が可能になるものと考えられる。

## 6.4 リモデリングによる機能的適応現象

海綿骨レベルの巨視的な機能的適応現象は、微視的な個々の骨梁におけるリモデリングによりもたらされる。本節では、実験系で観察される海綿骨の機能的適応現象を理解するため、前節のシミュレーションにより得られた骨梁構造の変化とその力学特性の変化との関連を示し、微視的な骨梁表面リモデリングがもたらす海綿骨レベルの巨視的な機能的適応現象について考察を加える。

### 6.4.1 骨梁レベルにおける構造特性と力学特性の変化

第6.2節で示した骨梁単体の表面リモデリングシミュレーションにおいては、図6.2に示すように、骨梁配向が圧縮荷重の方向に変化することが示された。この荷重方向への骨梁配向の変化は、実際に観察される骨の機能的適応現象を良く表現するものと考えられる。そこで、骨梁構造の適応変化を定量的に検討するため、図6.2に示すシミュレーション結果について、骨梁の力学的機能と密接に関係した骨梁構造の体積と力学特性の変化を図6.6に示す。

骨梁の体積  $V_B$  の時間変化については、図6.6(a)に示すように、すべての case において初期形態における体積  $V_{B_0}$  で割った値  $V_B/V_{B_0}$  が単調減少する結果となった。また、圧縮方向である  $X_3$  方向に関する見かけの剛性については、図6.6(b)に示すように、見かけの応力  $\sigma_3$  と見かけのひずみ  $\varepsilon_3$  との比  $\sigma_3/\varepsilon_3$  がすべての case においてシミュレーションの初期に単調増加し、その後はほぼ一定値を保った。一般に、材料の減少は見かけの剛性を低下させるが、シミュレーションの初期においては、体積の減少にも関わらず見かけの剛性が増加することが示された。したがって、リモデリングにより骨梁配向が圧縮方向に変化することで、荷重に対する骨梁構造の剛性が増加し

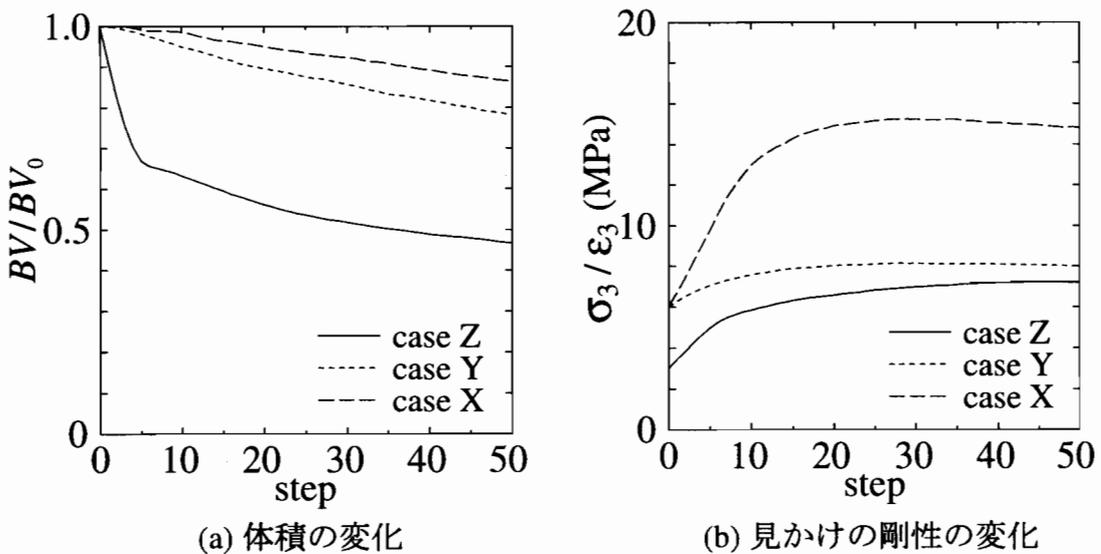


図 6.6 骨梁の体積および見かけの剛性の変化

たといえる。また、見かけの剛性が増加した後にはほぼ一定となったことは、骨梁の量的減少に起因する剛性低下の効果と、骨梁配向の変化による剛性増加の効果が均衡していることを示すものと考えられる。以上のように、局所的な応力一様化を目指す骨梁表面リモデリングにより、骨梁レベルの見かけの剛性が機能的に変化することが示された。

#### 6.4.2 海綿骨レベルにおける構造特性と力学特性の変化

第6.3節で示した海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーションにおいては、図6.4に示すように、海綿骨の全領域において骨梁配向が圧縮荷重の方向に変化することが示された。これは、第6.2節で示された骨梁個々の配向変化が積み重なった結果である。そこで、このような骨梁レベルの微視的な構造の変化がもたらす海綿骨レベルの巨視的な機能的適応現象を定量的に評価する。

以下では、力学的機能と密接に関連した海綿骨の力学特性に着目し、形態特徴量を計測した領域と同じ内部中央の一辺 4.0 mm の立方体海綿骨について、力学特性を評価する。ここでは数値的な力学試験として、 $X_1$ 、 $X_2$ 、および  $X_3$  軸の3方向について、それぞれ圧縮荷重を受ける海綿骨の有限要素解析を行った。境界条件は、リモデリングシミュレーションと同様に、 $X_i$  軸 ( $i = 1, 2, 3$ ) 方向へ一様圧縮変位  $U_i$  を与え、残り

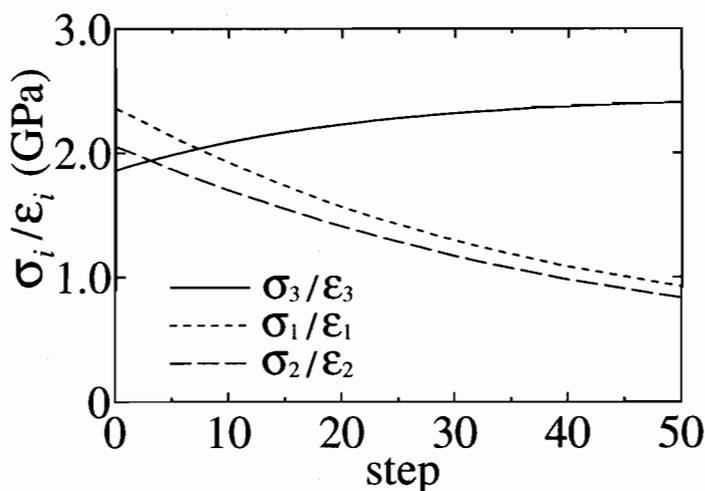


図 6.7 海綿骨の見かけの剛性の変化

の面はそれぞれの面外方向変位のみを拘束した。得られた  $X_i$  軸方向に対する見かけの圧縮応力  $\sigma_i$  と圧縮ひずみ  $\varepsilon_i$  との比で表した見かけの剛性  $\sigma_i/\varepsilon_i$  の変化を図6.7に示す。 $X_3$  軸方向に関する見かけの剛性  $\sigma_3/\varepsilon_3$  は、単調増加した後に一定値に収束し、 $X_1$  軸方向および  $X_2$  軸方向に関する見かけの剛性  $\sigma_1/\varepsilon_1$  および  $\sigma_2/\varepsilon_2$  は、単調減少する結果となった。50th step においては、初期状態に対して  $\sigma_3/\varepsilon_3$  は29.4%の増加、 $\sigma_1/\varepsilon_1$  および  $\sigma_2/\varepsilon_2$  は60.0%の減少となった。これより、リモデリングシミュレーションにおける圧縮方向である  $X_3$  軸方向の見かけの剛性が他の2方向に対して相対的に大きくなり、力学特性の異方性が顕著になったことが分かる。

以上より、局所的な応力一様化を目指す骨梁表面リモデリングにより、海綿骨レベルの巨視的な構造特性および力学特性が機能的に変化することが示された。また、海綿骨レベルの巨視的な構造特性と力学特性の主軸は、付録A.6に示すように、ほぼ一致しながら変化することが示された。これらの結果は、海綿骨レベルの巨視的な機能的適応現象が、微視的な力学刺激に応じた骨梁表面リモデリングによりもたらされることを裏付けるものといえる。

## 6.5 結 言

海綿骨のリモデリング実験においては、骨梁構造が力学環境に応じて機能的に適応変化する現象が観察される。しかしながら、海綿骨の骨梁構造が三次元的に複雑なものであるため、個々の骨梁レベルにおける力学刺激とリモデリングによる構造変化との関連については明らかにされていない。

本章では、表面リモデリングによる微視的な骨梁構造の変化と実験系で観察される海綿骨レベルの機能的適応現象との関連について検討した。まず、圧縮荷重を受ける骨梁単体のリモデリングシミュレーションを行い、表面リモデリングにより得られる三次元骨梁構造変化の基本的特性について検証した。その結果、リモデリングにより骨梁の配向が変化し、圧縮荷重方向に配向する骨梁構造が得られた。また、得られた骨梁構造の変化は初期構造に依存することから、実際の骨梁構造を詳細に反映するリモデリングシミュレーションの必要性が確認された。次に、犬大腿骨遠位骨端部海綿骨のイメージベーストモデルを用いた骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、圧縮荷重を受ける海綿骨の三次元骨梁構造変化について検討した。その結果、微視的

な力学刺激に応じた骨梁の吸収および形成が生じ、海綿骨全体の骨梁配向が圧縮方向へ変化する過程が示された。また、シミュレーションで得られた骨梁構造の形態特徴量の変化が実験結果と定性的に一致したことから、本シミュレーションの妥当性が確認された。さらに、リモデリングによる骨梁構造変化と、機能に密接に関連した力学特性との関係について定量的に検討した。ここでは、表面リモデリングによる骨梁構造の変化により、個々の骨梁レベルにおいて、荷重方向に関する見かけの剛性が増加することが示された。また、このような骨梁レベルの剛性増加により、海綿骨レベルにおいても、巨視的な荷重方向に関する見かけの剛性が増加することが示された。以上より、実験系で観察される海綿骨の骨梁構造変化が、微視的な力学刺激に応じた骨梁表面リモデリングにより得られることが明らかになった。



## 第7章

# 骨梁表面リモデリングシミュレーションの工学的応用

### 7.1 緒言

骨に装着するインプラント等の装具は，疾病や傷害により失われた骨の力学的な機能を補うため，整形外科領域において広く用いられてきた．しかしながら，このようなインプラントを骨に装着した場合，力学状態の変化に伴うリモデリングが生じ，その結果として生じる骨形態の病的な変化や骨吸収によるインプラントの緩みなどが問題となる．本章では，第6章までに示した骨梁表面リモデリングシミュレーションの工学的応用の可能性を探るため，インプラントの装着が骨梁構造変化に与える影響について検討する．

長期に渡り骨に装着するインプラントを設計する際，力学的なりモデリングによるインプラント周囲の骨構造の変化を明らかにする必要がある．これまでに，巨視的な骨の形態変化を現象論的に良く表現するリモデリングシミュレーションにより，人工股関節ステムおよび人工膝関節などの周囲で生じる見かけの骨の密度変化が示されてきた．また，インプラントと骨との界面における微視的な機械的結合に着目して，表面リモデリングシミュレーションにより，人工股関節ステムや固定用スクリューなどのインプラント近傍における骨梁構造の変化が検討されている．しかしながら，リモデリングによるインプラント周囲の骨梁構造変化を明らかにするためには，インプラントと海綿骨との界面における微視的な骨梁構造の変化と，より巨視的な海綿骨レベルの骨構造変化の両者について，総合的な検討を行う必要がある．

このような骨に装着するインプラントの一つとして、椎体に装着する固定用スクリューが挙げられる。脊椎の除圧、固定および変形矯正を目的として用いられる固定用スクリューにおいては、スクリューの緩みが問題点の一つとなってきた (McLain *et al.*, 1993; 佐藤ら, 2000b; Lu *et al.*, 2000)。このようなスクリューの緩みを防止して適切な固定を保つためには、リモデリングによるスクリュー周囲の骨梁構造変化を明らかにすることが必要となる。

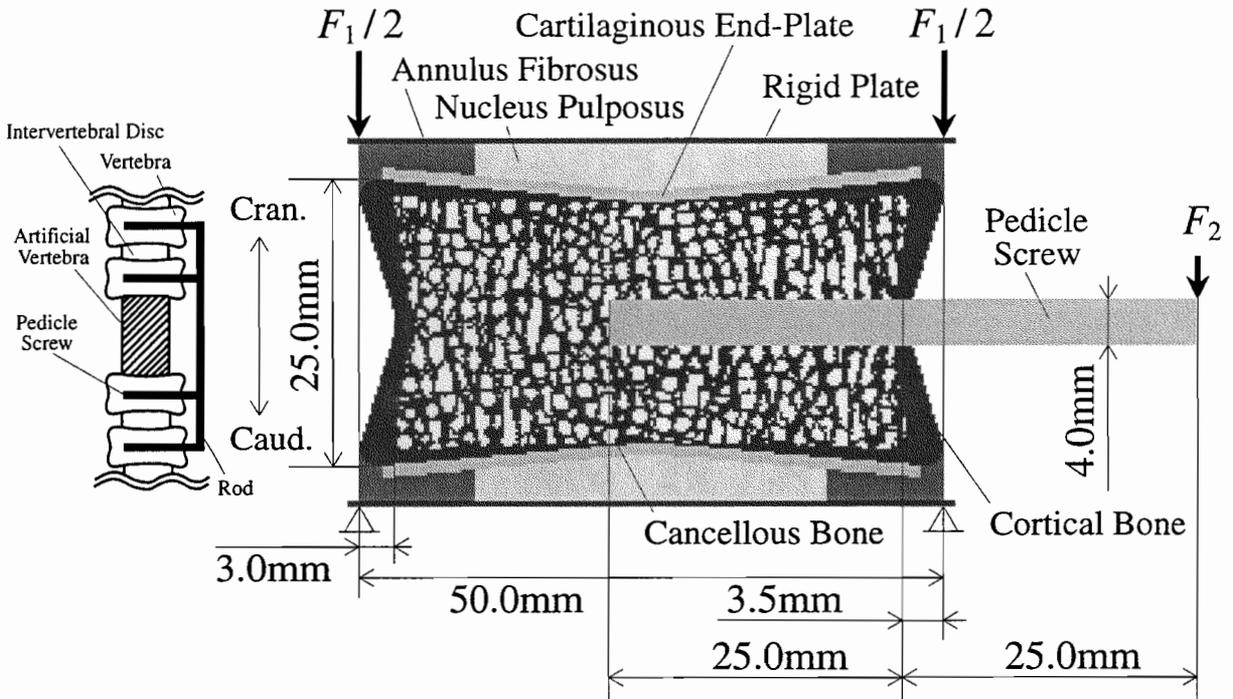
本章では、骨梁表面リモデリングシミュレーションを応用して、固定用スクリューが椎体海綿骨の骨梁構造変化に与える影響を明らかにする。まず、スクリューを装着した椎体海綿骨の二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、固定用スクリューの装着が椎体海綿骨の巨視的な形態に与える影響について検討する。次に、スクリューと海綿骨との界面近傍を想定した骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、スクリューに与える荷重と骨梁構造変化との関係について検討する。また、得られた骨梁構造の変化から、海綿骨におけるスクリューの固定性について考察する。さらに、実際の椎体における骨梁構造変化の定量的な評価に应用するため、これらのシミュレーションを三次元問題へ拡張する。以上の結果より、インプラントの形状設計における骨梁表面リモデリングシミュレーションの有用性について検討する。

## 7.2 固定用スクリュー装着が海綿骨形態に与える影響

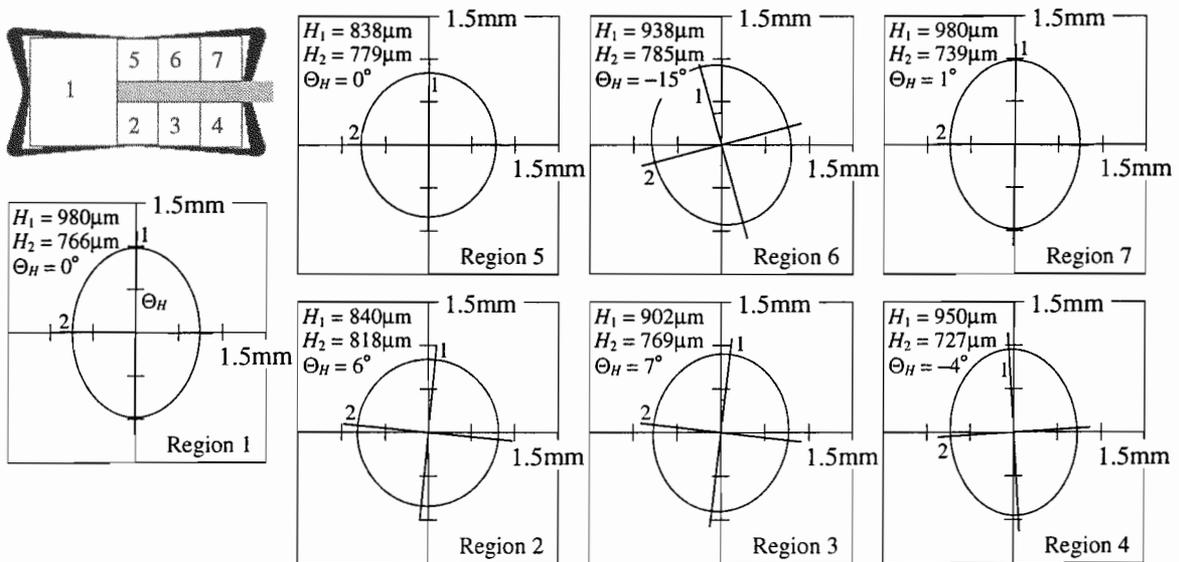
脊椎悪性腫瘍に対して行われる脊椎全摘術 (池淵ら, 1995) においては、図 7.1(a) 左に示すように、脊椎を再建する際に人工椎体と固定装置が用いられる。本節では、固定装置の一部であるペディクル・スクリュー (Pedicule Screw) の装着が、椎体の巨視的な海綿骨形態に与える影響について検討するため、スクリューを装着した椎体を想定した骨梁表面リモデリングシミュレーションを行う。

### 7.2.1 スクリューを装着した椎体海綿骨モデル

スクリューを装着したヒト椎体矢状断面の Pixel モデル (case I) を、図 7.1(a) 右に示すように作成した。初期状態における海綿骨の骨梁構造は、付録 A.7 に示す健常な椎体海綿骨のリモデリングシミュレーション (case N) の 16th step において得られた骨梁構造を用いた。したがって、初期状態においては、図 7.1(b) に示す Region 1~7 のファブ



(a) 海綿骨の初期形態および境界条件



(b) Region 1~7における海綿骨のファブリック楕円

図 7.1 スクリューを装着した椎体モデル (case I)

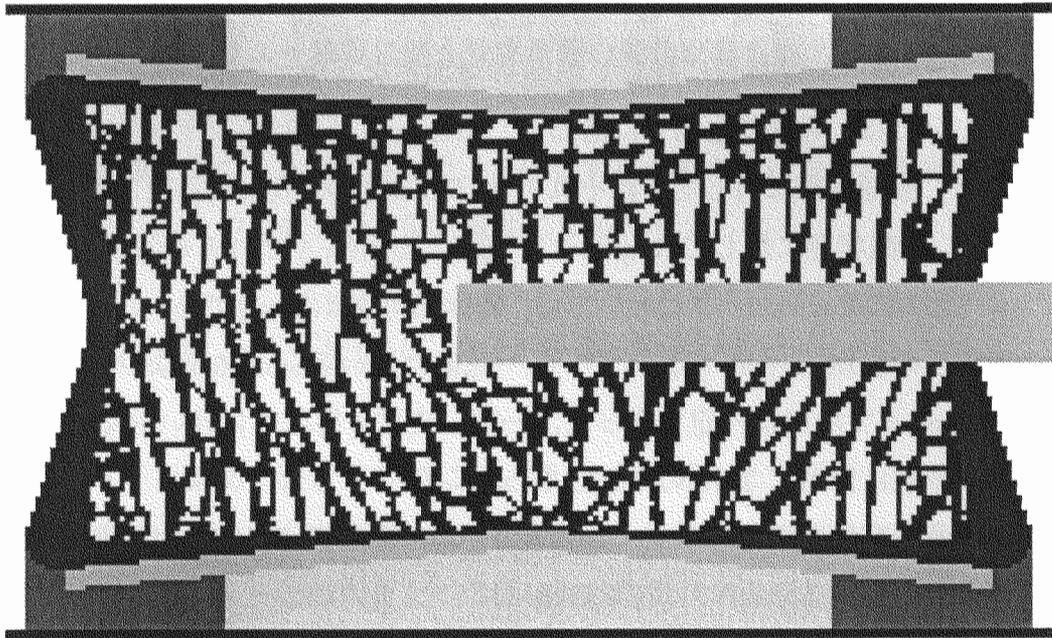
リック楕円に代表されるように、骨梁は体幹軸方向に配向している。また、皮質骨の形態は、付録 A.7 に示す健常椎体 (case N) と同様の形態とし、スクリューは外径 4.0 mm とした。実際の荷重状態を模擬するため、椎体の上下には、線維輪 (Annulus Fibrosus) と髄核 (Nucleus Pulposus) からなる椎間板、および軟骨終板 (Cartilaginous End-Plate) を配置した。椎間板、軟骨終板、およびスクリューは、等方線形弾性体と仮定し、それぞれのヤング率  $E$  およびポアソン比  $\nu$  は、表 7.1 に示す値とした (Belytschko *et al.*, 1974; 西澤ら, 1994; 池淵ら, 1995)。体重による圧縮荷重を想定した境界条件として、椎体には体幹軸方向の圧縮荷重  $F_1 = 588 \text{ N}$  を仮想的な剛体板を介して与えた。モデルの下端面は固着とした。また、スクリューの端部には、体幹軸方向に体重の 1/10 の大きさの荷重  $F_2 = 58.8 \text{ N}$  を与えた (池淵ら, 1995)。全解析領域の要素分割数は、縦 128 個  $\times$  横 290 個、Pixel 要素の大きさは、一辺  $250 \mu\text{m}$  とした。応力解析は、厚みを 1.0 mm とし、二次元平面ひずみ問題として行った。この際、スクリューから骨に引張荷重が伝達されないものと仮定した。リモデリング則に含まれるモデルパラメータは、図 3.3 中の感知半径を  $l_L = 1.0 \text{ mm}$ 、図 3.4 中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 4.0$ 、 $\Gamma_l = -5.0$  とした。

## 7.2.2 スクリュー装着時の海綿骨形態変化

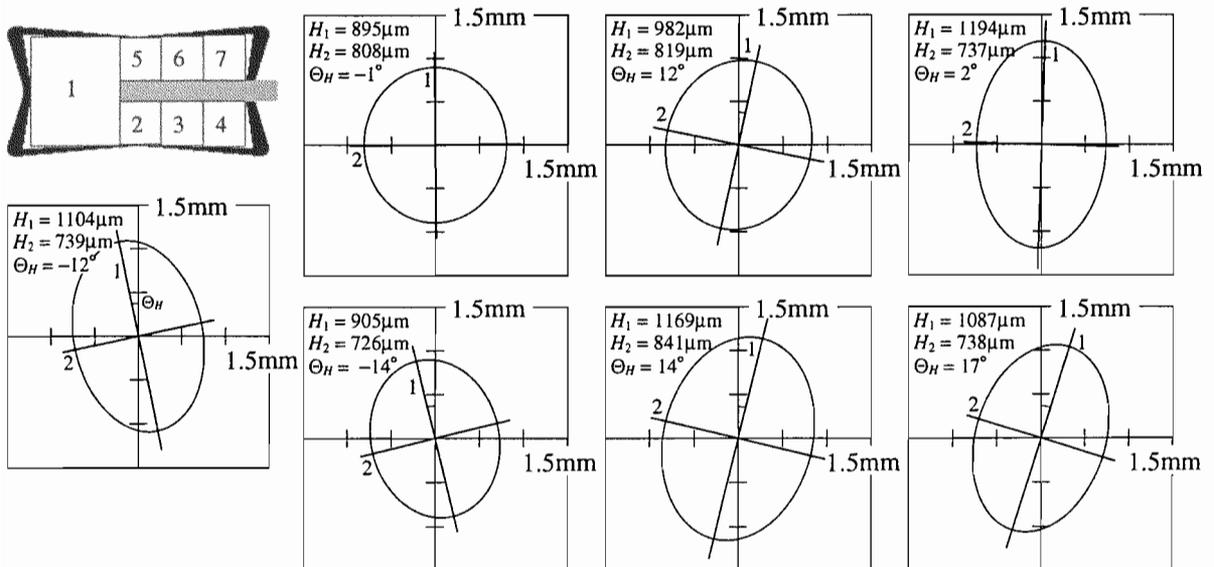
リモデリングにより、部位の違いに応じて特徴的な海綿骨形態の変化が生じ、20th step においては、図 7.2(a) に示す海綿骨形態が得られた。まず、スクリュー先端前方の Region 1 では、骨梁が左回りに回転し、20th step におけるファブリック楕円の主方向  $\Theta_H$  は、図 7.2(b) に示すように、初期状態に対して  $-12^\circ$  変化した。また、骨梁構造の異方性の程度を表す楕円の長径と短径の比  $H_1/H_2$  は、初期状態に対して 17% 増加した。

表 7.1 椎間板およびスクリューの材料定数

	$E$	$\nu$
Annulus Fibrosus	20 MPa	0.45
Nucleus Pulposus	1 kPa	0.49
Cartilaginous End-Plate	20 MPa	0.45
Pedicle Screw	200 GPa	0.29



(a) 海綿骨の骨梁構造



(b) Region 1~7 における海綿骨のファブリック楕円

図 7.2 スクリューを装着した椎体の海綿骨形態変化 (case I, 20th step)

スクリュー下方においては、スクリューの先端に近い Region 2、スクリュー中央部の Region 3、および皮質骨弓状部に近い Region 4 において、それぞれ異なる骨梁配向の変化が生じた。Region 2 においては、骨梁が左回りに回転し、20th step におけるファブリック楕円の主方向  $\Theta_H$  は、初期状態に対して  $-20^\circ$  変化した。また、異方性の程度  $H_1/H_2$  は、初期状態に対して 21% の増加となった。一方、Region 3 および Region 4 においては、骨梁は右回りに回転し、20th step におけるファブリック楕円の主方向  $\Theta_H$  は、初期状態に対してそれぞれ  $7^\circ$  および  $21^\circ$  の変化となった。異方性の程度  $H_1/H_2$  は、初期状態に対して Region 3 で 19%、Region 4 で 13% の増加となった。

スクリュー上方の Region 5~7 においては、骨梁配向はほぼ一定であった。20th step における異方性の程度  $H_1/H_2$  は、スクリュー先端に近い Region 5 およびスクリュー中央部の Region 6 ではほぼ一定であった。一方、皮質骨弓状部に近い Region 7 においては、初期状態に対して 22% の増加となった。

このような骨梁形態の変化により、海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  は、図 7.3(a) に示すように減少し、16th step では初期状態に対し 11% の減少となった。また、海綿骨と皮質骨を併せた骨部の全ひずみエネルギー  $U_{Bone}$  は、スクリューの装着前に相当する case N の 16th step に対して、スクリューを装着した case I の初期状態において

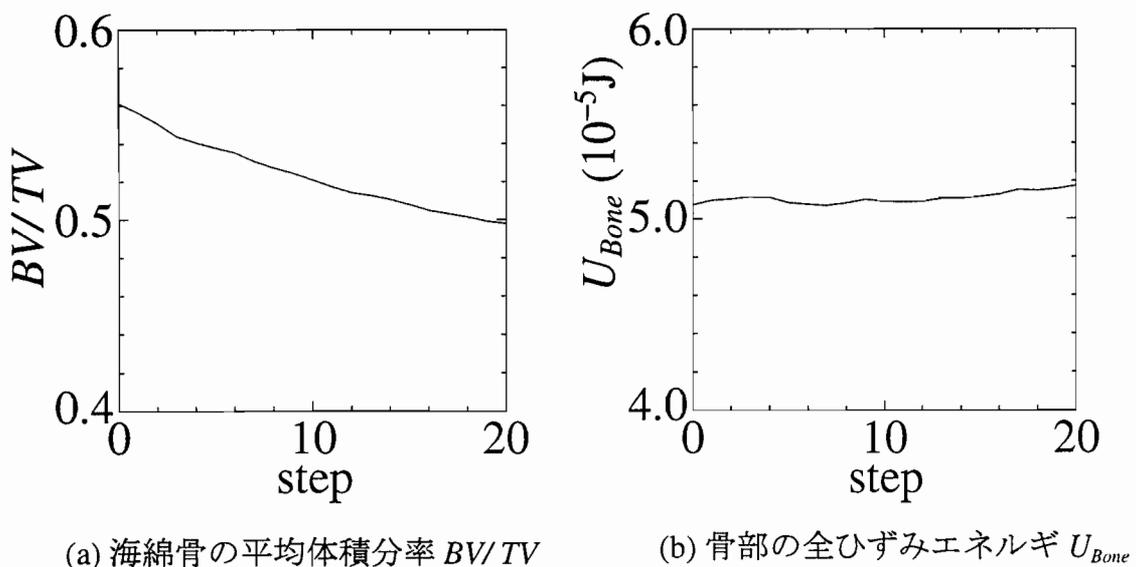


図 7.3 case I における海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  および骨部の全ひずみエネルギー  $U_{Bone}$  の変化

32%増加した。リモデリング過程におけるひずみエネルギー  $U_{Bone}$  は、図7.3(b)に示すようにほぼ一定であり、骨部の構造体としての剛性が変化していないことが分かる。

以上のように、スクリューの装着によって変化した力学状態に応じて、部位の違いに応じた特徴的な骨梁構造の変化が得られた。特に、スクリュー下方の Region 2~4 においては、スクリュー装着に伴う骨梁形態の変化が最も顕著に示された。また、スクリューの装着により増加した骨部の全ひずみエネルギーは、リモデリング過程においてほぼ一定値を保つことが示された。このひずみエネルギーに表される骨構造の剛性は、適切なスクリューの装着を行う際に重要になると考えられる。

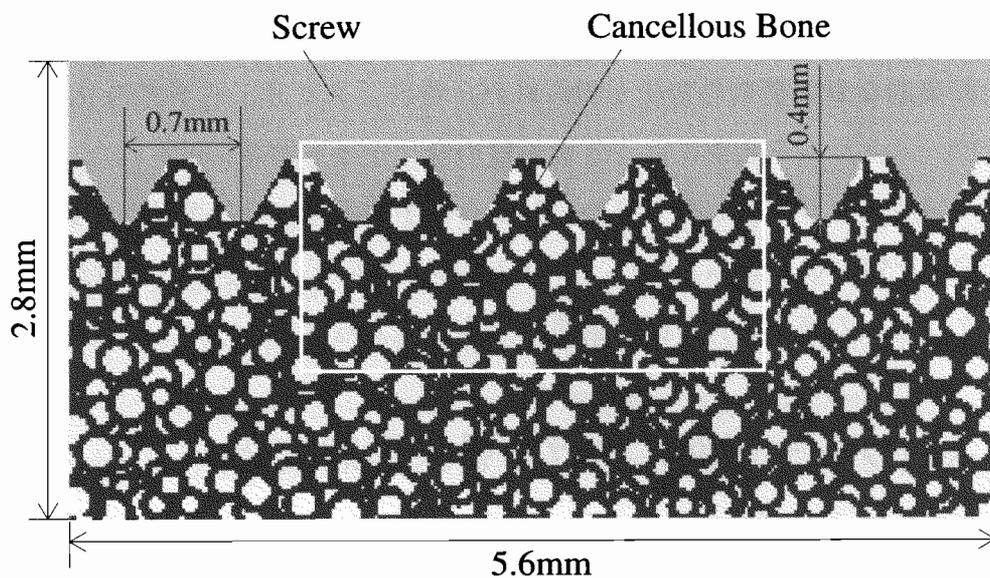
## 7.3 スクリュー近傍における骨梁形態変化

スクリューを適切に装着する際には、第7.2節で示した海綿骨レベルの巨視的な骨構造に加えて、スクリュー近傍における微視的な骨梁構造が重要になると考えられる。本節では、スクリューと海綿骨との界面における微視的な骨梁形態変化について検討するため、スクリュー近傍を想定した骨梁表面リモデリングシミュレーションを行う。

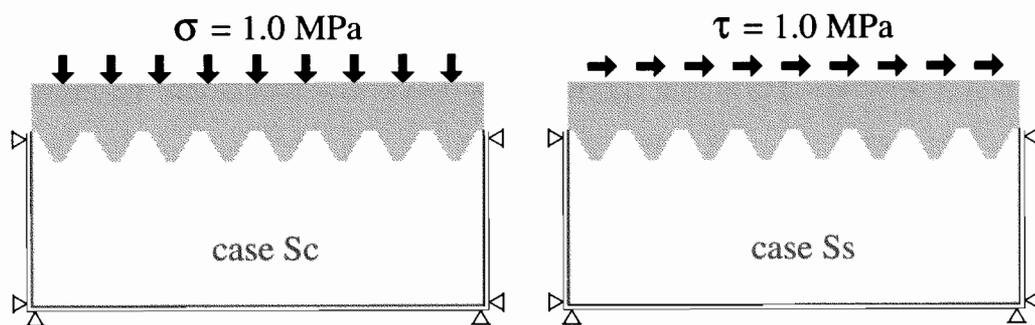
### 7.3.1 スクリュー近傍の海綿骨モデル

スクリュー近傍の海綿骨について、図7.4に示す Pixel モデルを作成した。骨梁の初期形態は、等方性を仮定し、図7.4(a)に示すように外径160~200  $\mu\text{m}$ 、内径80~120  $\mu\text{m}$ の円環状の骨梁をランダムに配置して作成した。海綿骨の平均体積分率は、 $BV/TV = 0.63$ とした。スクリューは、ピッチ0.7mm、ネジ山の高さ0.4mmとし、材料定数は、第7.2節と同様にヤング率  $E = 200 \text{ GPa}$ 、ポアソン比  $\nu = 0.29$ とした。

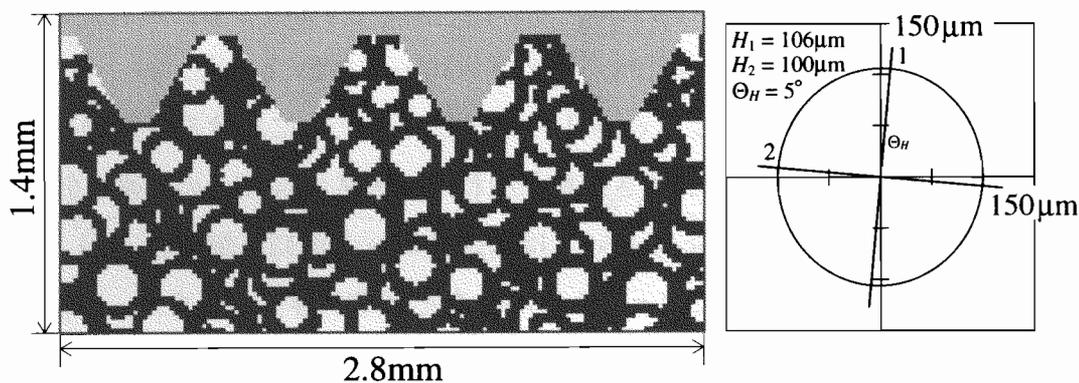
境界条件は、第7.2節で示した case I のスクリュー上部における圧縮の荷重状態 (case Sc)，およびスクリューに引抜き荷重が加わった状態 (case Ss) の2通りを想定し、図7.4(b)に示すように、case Sc においてはスクリュー上面に圧縮応力  $\sigma = 1.0 \text{ MPa}$  を、case Ss においてはせん断応力  $\tau = 1.0 \text{ MPa}$  をそれぞれ与えた。また、海綿骨部の左右および下側の3面について、面外方向の変位のみを拘束した。なお、シミュレーション結果については、境界条件の影響が十分小さい図7.4(a)の白実線で囲まれた矩形領域、すなわち、図7.4(c)に示す領域に着目する。着目領域においては、異方性の程度  $H_1/H_2 = 1.07$  であり、骨梁構造が等方であることが確認される。



(a) 海綿骨の初期形態



(b) 境界条件



(c) 着目領域の海綿骨形態とファブリック楕円

図7.4 スクリュー近傍における海綿骨の Pixel モデル

全解析領域の要素分割数は、縦140個×横280個、Pixel要素の大きさは一辺 $20\mu\text{m}$ とした。応力解析は、厚みを $1.0\text{mm}$ とし、二次元平面ひずみ問題として行った。この際、スクリューから骨に引張荷重が伝達されないものと仮定した。リモデリング則に含まれるモデルパラメータは、図3.3中の感知半径を $l_L = 1.0\text{mm}$ 、図3.4中の不感帯の閾値を $\Gamma_u = 4.0$ 、 $\Gamma_l = -5.0$ とした。

### 7.3.2 圧縮応力およびせん断応力に対する骨梁形態変化

圧縮応力を与えた場合 (case Sc), およびせん断応力を与えた場合 (case Ss) について、20th stepにおいて得られた骨梁形態をそれぞれ図7.5(a) および (b) に示す。圧縮応力を与えた case Scにおいては、リモデリングの進行に伴い、図7.5(a) 左に示すように、スクリューに与えた圧縮応力の方向に太い骨梁が形成された。また、ネジ山の

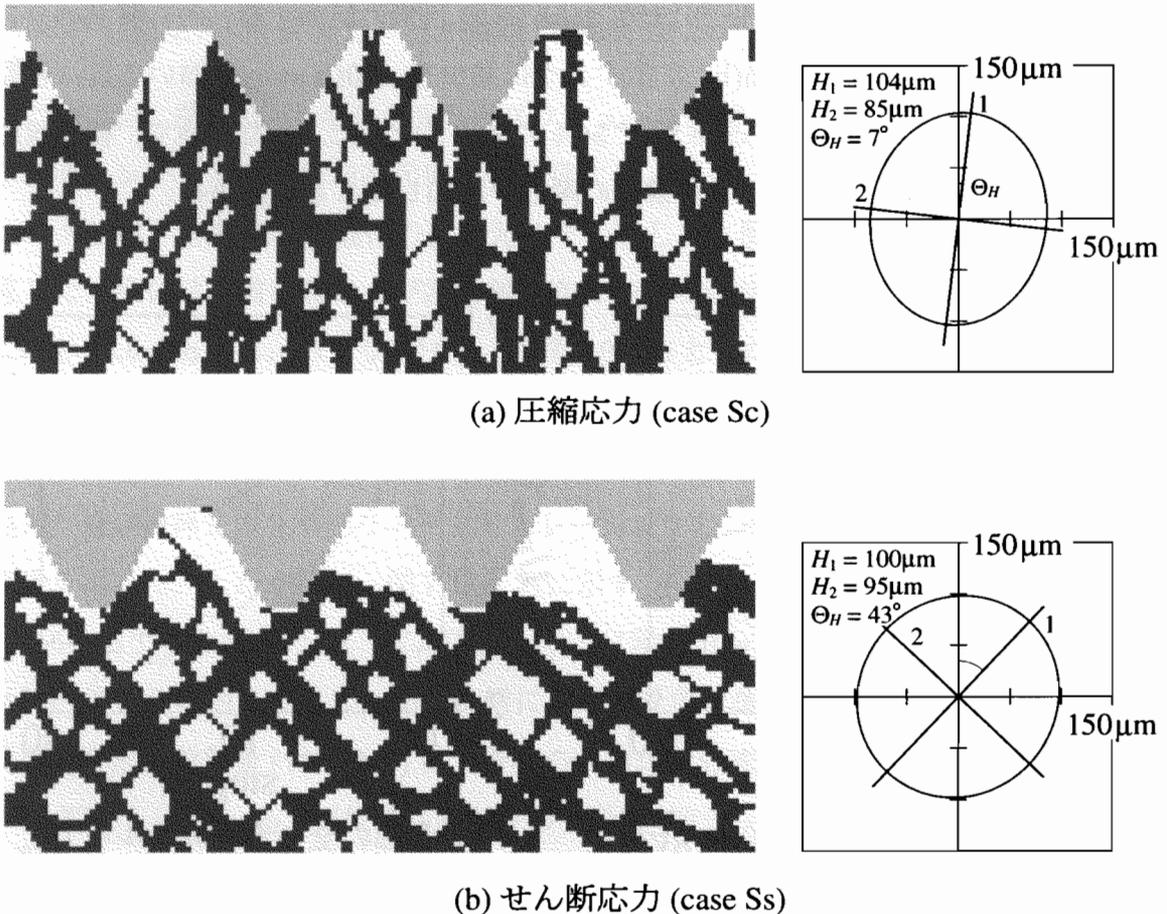


図7.5 スクリュー近傍における海綿骨形態とファブリック楕円の変化 (20th step)

斜面からは、斜面法線方向に伸びる骨梁が形成された。ネジ部の遠方におけるファブリック楕円については、図7.5(a)右に示すように、楕円の主方向  $\Theta_H$  が圧縮方向とほぼ一致し、異方性の程度  $H_1/H_2$  は1.22となった。

一方、せん断応力を与えた case Ss においては、図7.5(b)左に示すように、圧縮力を受けるネジ山の右側斜面において、斜面の法線方向および接線方向に骨梁が形成された。これに対して、スクリューから荷重を受けないネジ山の左側では、骨梁の欠落が生じた。また、ネジ山の谷底部においても骨梁の欠落が顕著に示された。ネジ部から遠方においては、せん断応力に応じて  $45^\circ$  方向に傾いた格子状の骨梁が形成された。スクリュー遠方におけるファブリック楕円は、図7.5(b)右に示すように、楕円の主方向  $\Theta_H$  は約  $45^\circ$  となり、異方性の程度  $H_1/H_2$  は1.05となった。

また、圧縮応力を与えた case Sc およびせん断応力を与えた case Ss の両者において、図7.6(a)に示すように、海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  は減少し、20th step においては、初期状態に対して case Sc で18%、case Ss で24%の減少となった。骨部の全ひずみエネルギー  $U_{Bone}$  は、図7.6(b)に示すように減少し、20th step においては、初期状態に対して case Sc で36%、case Ss で54%の減少となった。したがって、荷重状態に応じたりモデリングにより、骨梁構造の剛性が増加したことが分かる。

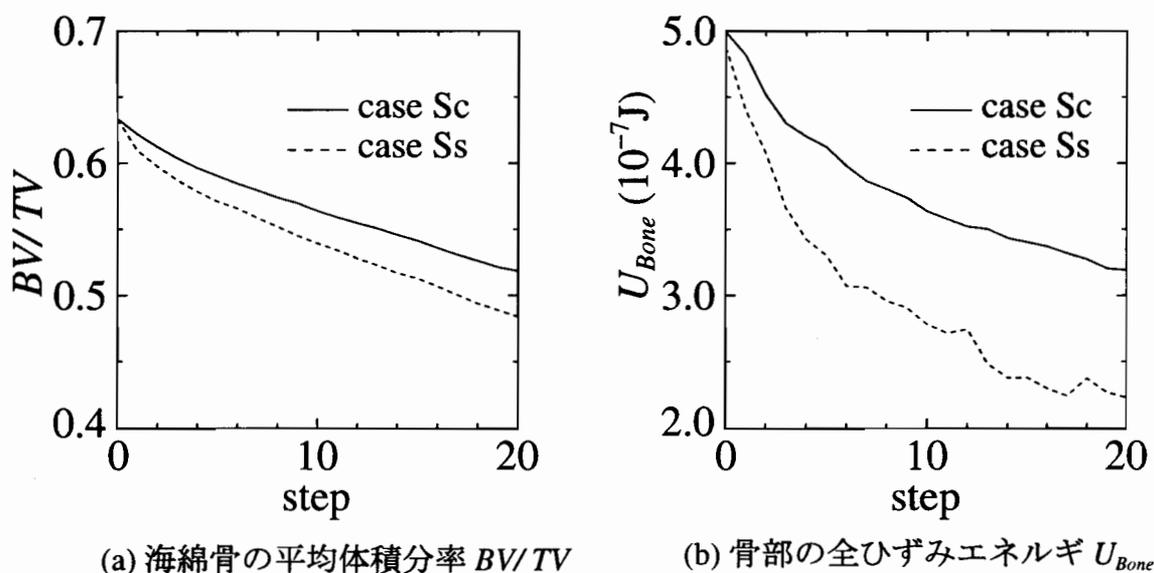


図7.6 case Sc および Ss における海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  および骨部の全ひずみエネルギー  $U_{Bone}$  の変化

以上のように、スクリューに与えた応力に応じた骨梁形態の変化が得られた。また、せん断応力を与えた case Ss においては、ネジ山の左側と谷底部において骨梁の欠落が顕著に示された。これは、応力遮へいによる骨吸収現象を表現するものであり、スクリュー装着時の問題点である緩みの原因になると考えられる。

## 7.4 スクリュー周囲における三次元骨梁形態変化

スクリュー周囲の海綿骨における実際の骨梁構造変化を定量的に評価する際には、骨梁構造、スクリューの形状、および荷重条件などを三次元問題として取り扱う必要がある。本節では、三次元的な骨梁構造変化について検討するため、第7.2節および第7.3節で示した骨梁表面リモデリングシミュレーションを三次元問題へ拡張する。

### 7.4.1 固定用スクリュー装着が海綿骨形態に与える影響

ここでは、第7.2節で示した固定用スクリューを装着した椎体 (case I) のリモデリングシミュレーションを、三次元問題へ拡張する。

スクリューを装着した椎体の三次元モデルとして、図7.7に示す Voxel モデルを作成した。椎体は、前後軸および左右軸方向について直径 50.0 mm、体幹軸方向について高さ 25.0 mm とし、スクリューは、直径 4.0 mm とした。なお、以降では、左右軸を  $X_1$  軸、前後軸を  $X_2$  軸、体幹軸を  $X_3$  軸とし、矢状面に関する対称性を仮定して、1/2 領域のみを解析対象とする。初期状態における海綿骨の骨梁構造は、付録 A.8 に示す健全な椎体海綿骨のリモデリングシミュレーションの 16th step において得られた骨梁構造を用いた。したがって、図7.7(a) 右に示す  $X_2$ - $X_3$  および  $X_1$ - $X_3$  断面について厚み 1.5 mm で切り出した像、および図7.7(b) に示す Region A~C におけるファブリック楕円体から分かるように、初期状態において骨梁は体幹軸方向に配向している。骨梁構造の形態特徴量 (付録 A.2) は、骨梁の平均体積分率  $BV/TV = 0.36$ 、骨梁の平均厚さ  $Tb.Th = 929 \mu\text{m}$ 、単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N = 0.39 \text{ mm}^{-1}$ 、および骨梁間の平均距離  $Tb.Sp = 1.66 \text{ mm}$  であった。全解析領域の要素分割数は、 $X_1 \times X_2 \times X_3$  軸方向を 125 個  $\times$  250 個  $\times$  128 個とし、Voxel 要素の大きさは一辺 250  $\mu\text{m}$  とした。この中で、骨部とスクリュー部を合わせた要素数は約 79 万個とした。

境界条件として、モデルの上端面には一様な圧縮変位  $U_3$  を与え、モデルの下端面

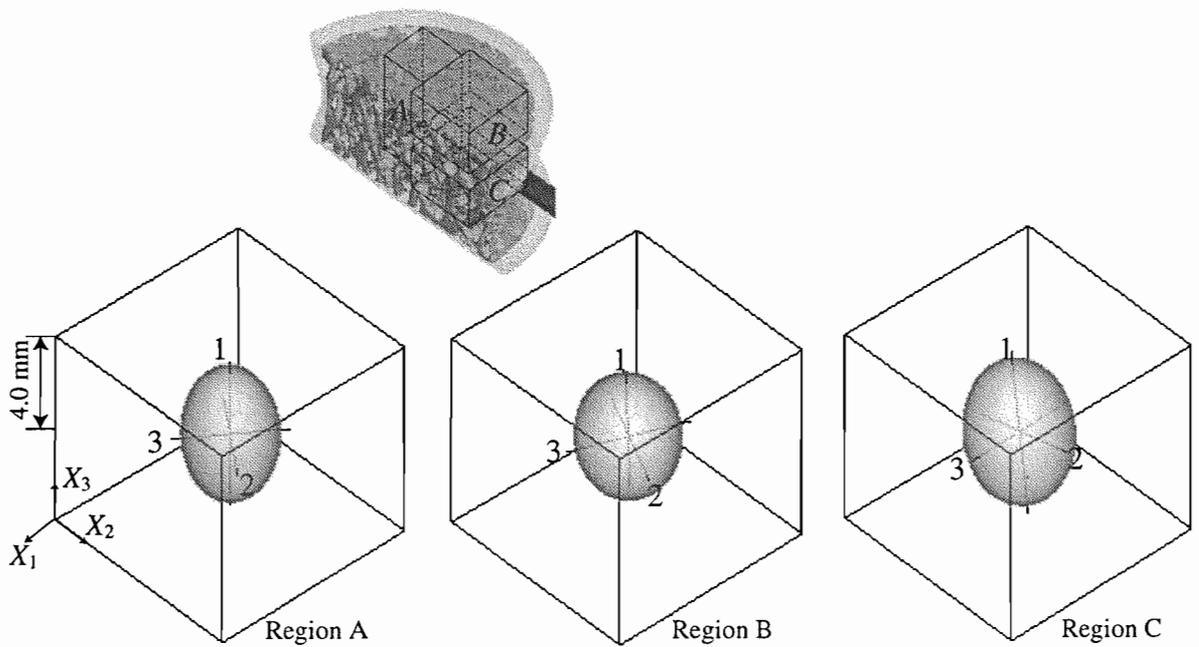
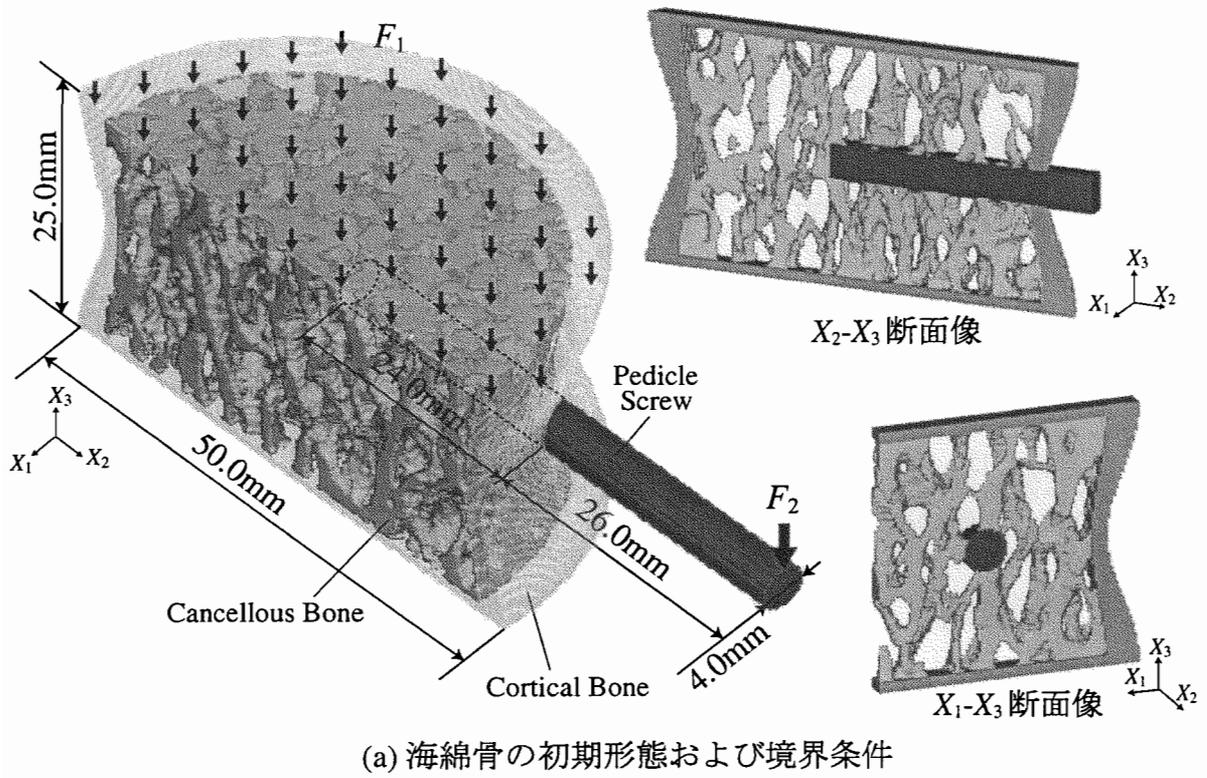


図 7.7 スクリューを装着した椎体の Voxel モデル

は固着した。この際、圧縮変位  $U_3$  を、全荷重  $F_1 = 297\text{ N}$  となるように各計算 step で調節した。また、スクリューの端部には、 $F_2 = 58.8\text{ N}$  を与えた。なお、応力解析を行う際は、スクリューから骨に引張荷重が伝達されないものと仮定した。リモデリング則に含まれるモデルパラメータは、図 3.3 中の感知半径を  $l_L = 2.5\text{ mm}$ 、図 3.4 中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 1.0$ 、 $\Gamma_l = -1.25$  とした。

リモデリングにより得られた骨梁構造として、8th step における骨梁構造の三次元像、 $X_2$ - $X_3$  および  $X_1$ - $X_3$  断面像を図 7.8 に示す。スクリュー先端前方の Region A および Region B においては、体幹軸方向の骨梁が太くなり、それと垂直な方向の骨梁は吸収される傾向が示された。その結果、ファブリック楕円体にも示されるように、体幹軸方向の骨梁配向がより顕著となり、異方性の程度  $H_1/H_3$  は、初期状態に対して Region A で 20%、Region B で 11%それぞれ増加した。

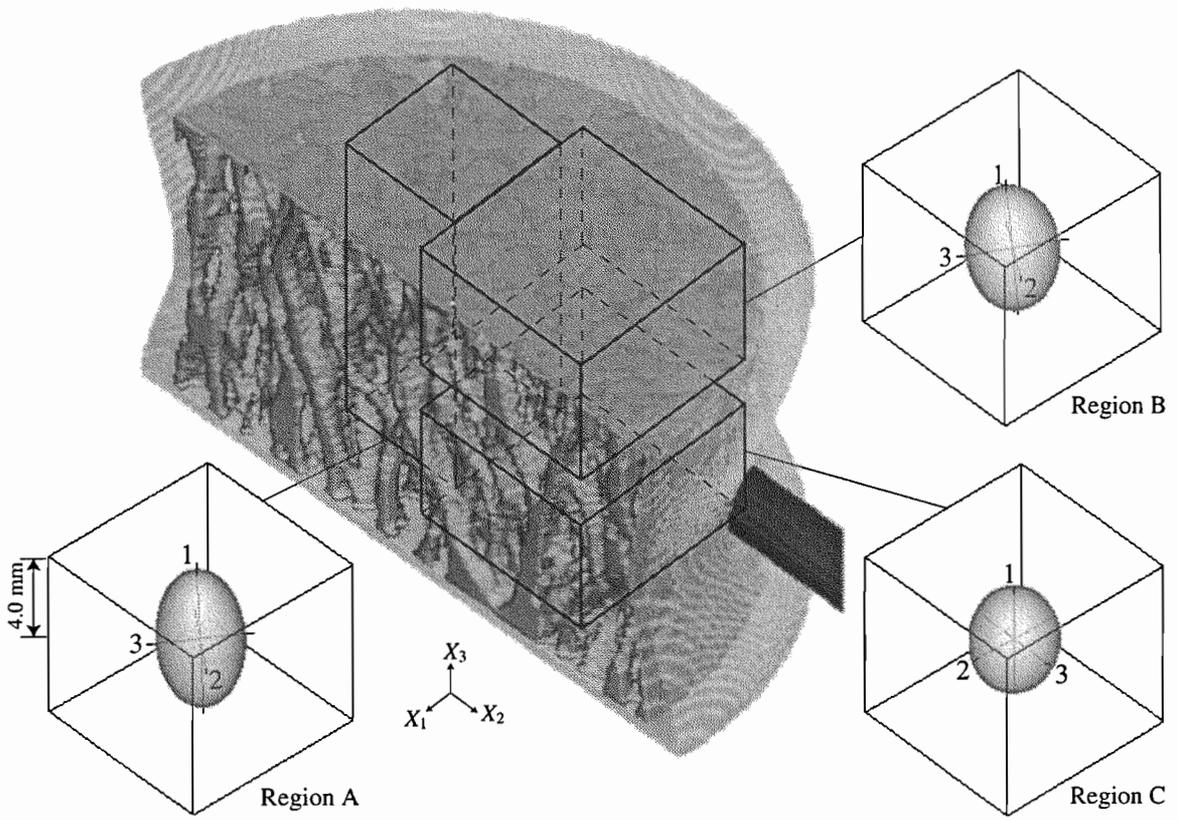
一方、スクリュー下方の Region C においては、図 7.8 (b) の  $X_2$ - $X_3$  断面像に示されるように、スクリュー先端から根元部にかけてアーチ状の骨梁が形成された。また、スクリュー先端から椎体下部に伸びる骨梁は体幹軸方向から左回りに、スクリューの根元から椎体下部へと形成された骨梁は体幹軸方向から右回りに、それぞれ傾いたものとなった。異方性の程度  $H_1/H_3$  は、初期状態に対して 11% の増加となり、Region A と比較して増加率は小さくなった。これは、各部における骨梁構造変化の傾向が異なり、領域全体としては、ばらついた骨梁構造となったためである。このように、Region C においては、スクリュー装着が骨梁形態変化に与える影響が最も顕著に示された。

以上のように、スクリューの装着に応じた巨視的な三次元骨梁構造変化が得られた。ここでは、第 7.2 節で示した二次元シミュレーションと類似した境界条件を用いたため、得られた結果は、二次元シミュレーションの結果と定性的に一致する傾向を示した。しかしながら、実際の椎体における三次元的な外荷重条件およびスクリューの挿入角度などを考慮することにより、より複雑な骨梁構造変化の検討が可能になると考えられる。

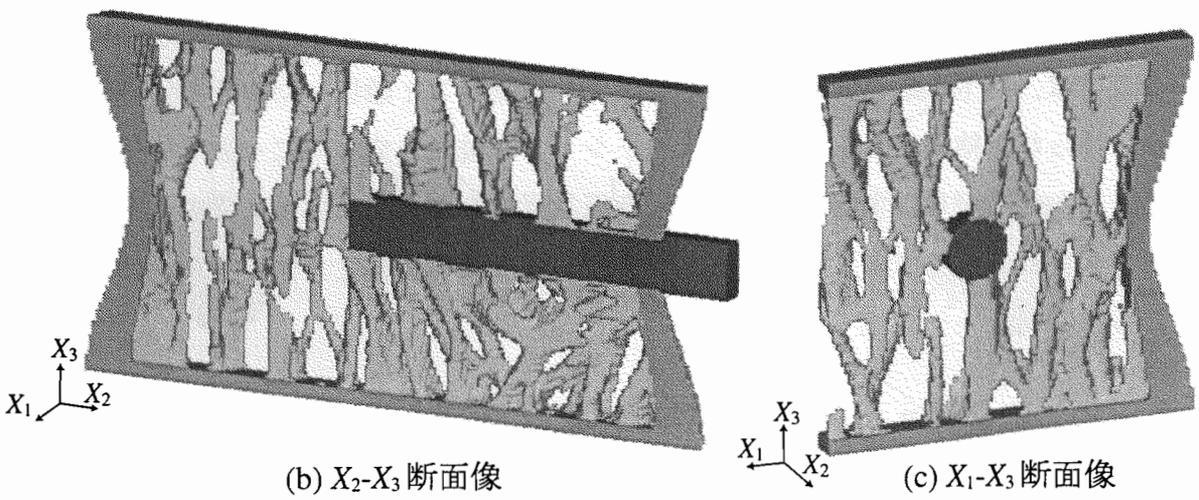
#### 7.4.2 スクリュー近傍における骨梁形態変化

ここでは、第 7.3 節で示したスクリュー近傍における海綿骨のリモデリングシミュレーション (case Sc および case Ss) を、三次元問題へ拡張する。

スクリュー近傍の三次元海綿骨モデルとして、図 7.9 に示す Voxel モデルを作成し



(a) 海綿骨の三次元像およびファブリック楕円体



(b)  $X_2$ - $X_3$  断面像

(c)  $X_1$ - $X_3$  断面像

図 7.8 スクリュー装着による三次元海綿骨形態とファブリック楕円体の変化 (case I, 8th step)

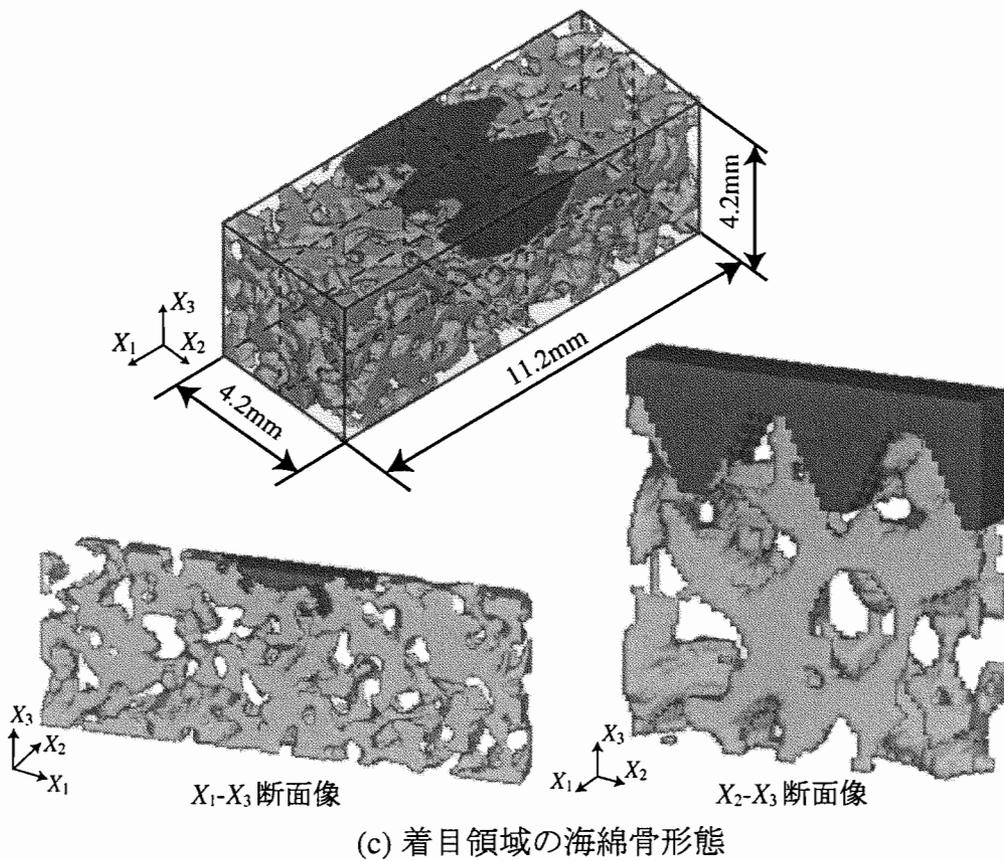
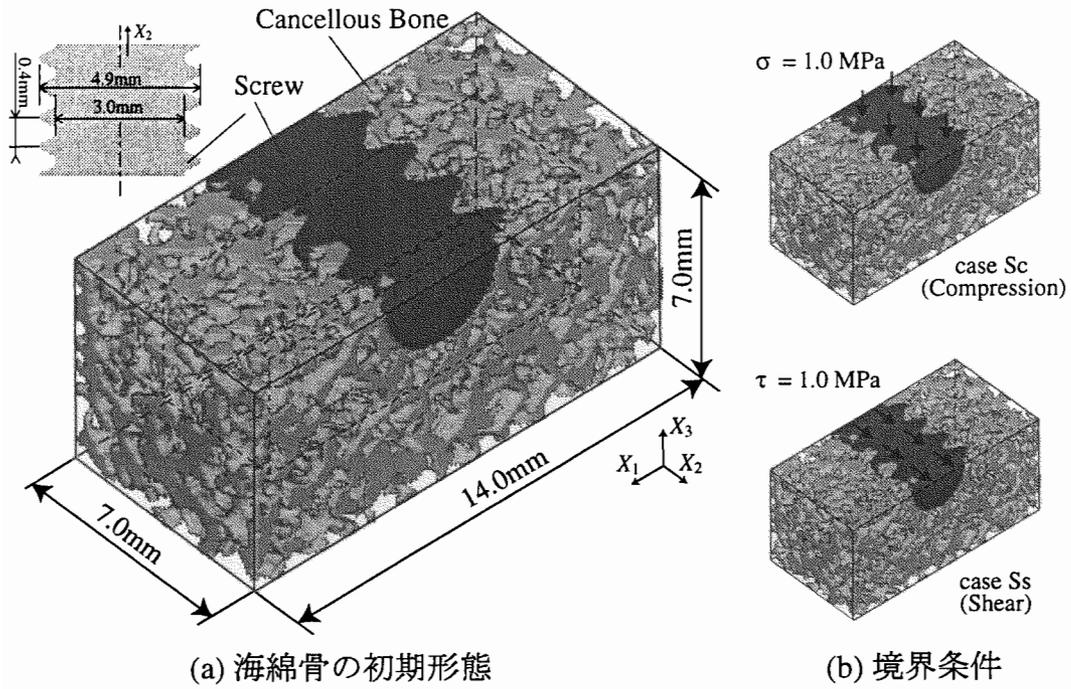
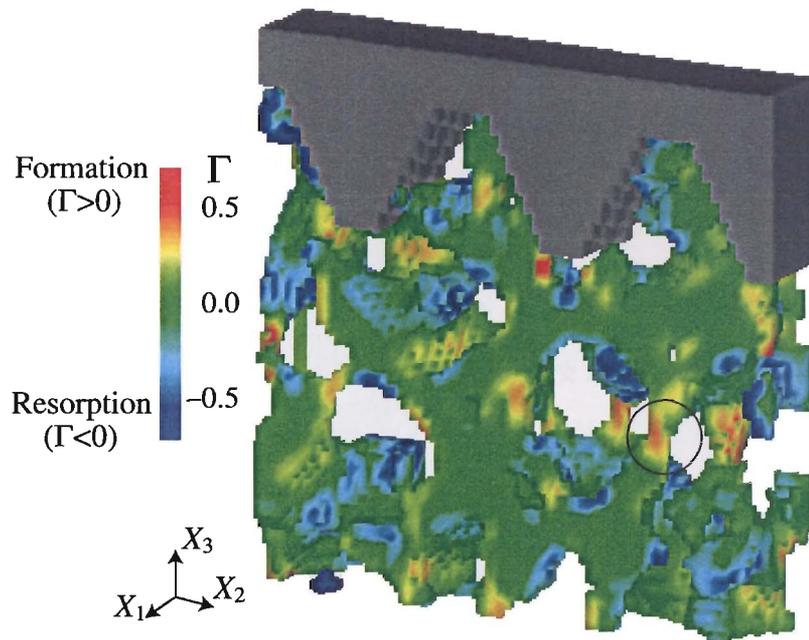


図 7.9 スクリュー近傍における海綿骨の Voxel モデル

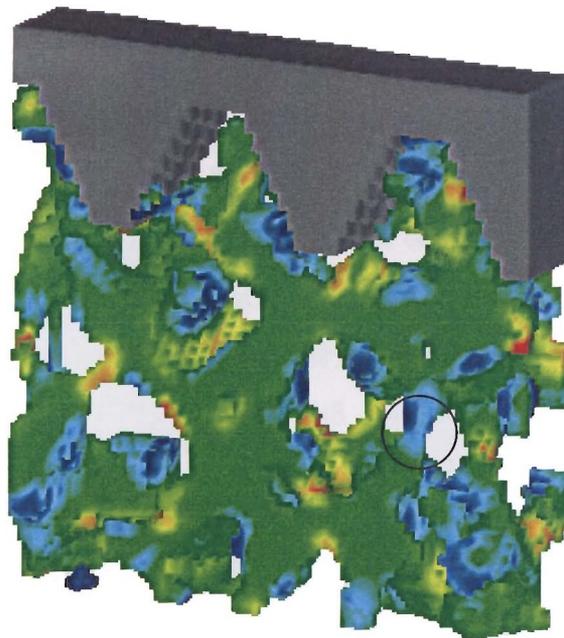
た. 初期における骨梁構造は, 第7.3節と同様に等方性を仮定し, 図7.9(a)に示すように外径  $1190\mu\text{m}$ , 内径  $910\mu\text{m}$  のドーナツ状の骨梁をランダムに配置して作成した. 骨梁構造の形態特徴量(付録A.2)は, 骨梁の平均体積分率  $BV/TV = 0.46$ , 骨梁の平均厚さ  $Tb.Th = 312\mu\text{m}$ , 単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N = 1.48\text{mm}^{-1}$ , および骨梁間の平均距離  $Tb.Sp = 363\mu\text{m}$  とした. スクリューは, 外径  $4.9\text{mm}$ , 内径  $3.0\text{mm}$ , およびピッチ  $1.8\text{mm}$  とし, その長軸方向を図7.9(a)に示す  $X_2$  軸方向と一致させた. Voxel要素の大きさは一辺  $70\mu\text{m}$  とした. すなわち, 全解析領域の要素分割数は, 図7.9に示す  $X_1 \times X_2 \times X_3$  軸方向を  $200$  個  $\times$   $100$  個  $\times$   $100$  個とした. この中で, 初期状態における骨部とスクリュー部を合わせた要素数は約  $91$  万個とした.

境界条件として, 第7.3節と同様に, case I のスクリュー上部における圧縮の荷重状態 (case Sc), およびスクリューに引抜き荷重が加わった状態 (case Ss) の2通りを想定し, case Scにおいてはスクリュー全体に  $X_3$  軸方向の一様変位  $U_3$  を, case Ssにおいてはスクリュー全体に  $X_2$  軸正方向の一様変位  $U_2$  を, それぞれ与えた. この際, 図7.9(b)に示すように, case Scおよびcase Ssにおけるスクリューの上面の見かけの応力が  $1.0\text{MPa}$  となるように, 一様圧縮変位  $U_3$  および  $U_2$  を各計算 step で調整した. 海綿骨モデルの底面および側面については, 面外方向の変位のみを拘束した. なお, シミュレーション結果については, 境界条件の影響が十分小さい図7.9(a)の破線で囲まれた直方体領域, すなわち, 図7.9(c)に示す領域に着目する. なお, 応力解析を行う際は, スクリューから骨に引張荷重が伝達されないものと仮定した. リモデリング則に含まれるモデルパラメータは, 図3.3中の感知半径を  $l_L = 700\mu\text{m}$ , 図3.4中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 1.5$ ,  $\Gamma_l = -1.875$  とした.

初期状態における図7.9(c)に示す  $X_2$ - $X_3$  断面について, リモデリング駆動力  $\Gamma$  の分布を図7.10に示す. スクリューに圧縮荷重を与えた case Scにおいては, 図7.10(a)中の○印で示すように, 形成側 ( $\Gamma > 0$ ) のリモデリング駆動力を有する骨梁表面が, 圧縮荷重を与えた  $X_3$  方向に沿って分布する. 一方, スクリューにせん断荷重を与えた case Ssにおいては, 図7.10(b)中の○印で示すように, case Scにおいて形成側のリモデリング駆動力であった骨梁表面が吸収側 ( $\Gamma < 0$ ) のリモデリング駆動力に変化している. このように, case Scとcase Ssのリモデリング駆動力の分布には, 与えた荷重に応じた違いが確認される. 特に, ネジ山の谷部に着目すると, case Ssにおいては, リモデリング駆動力が吸収側となる骨梁表面の割合が case Scに比較して大きい



(a) 圧縮荷重 (case Sc)



(b) せん断荷重 (case Ss)

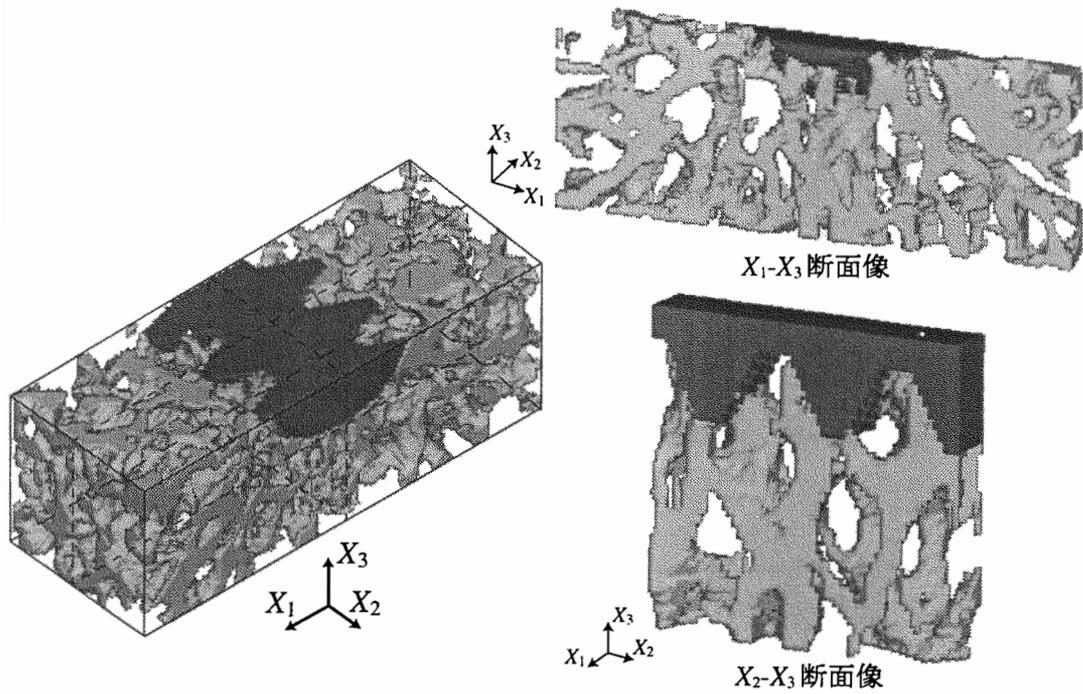
図 7.10 スクリュー近傍における初期状態の骨梁表面リモデリング駆動力  $\Gamma$  ( $X_2$ - $X_3$  断面)

ことが分かる。

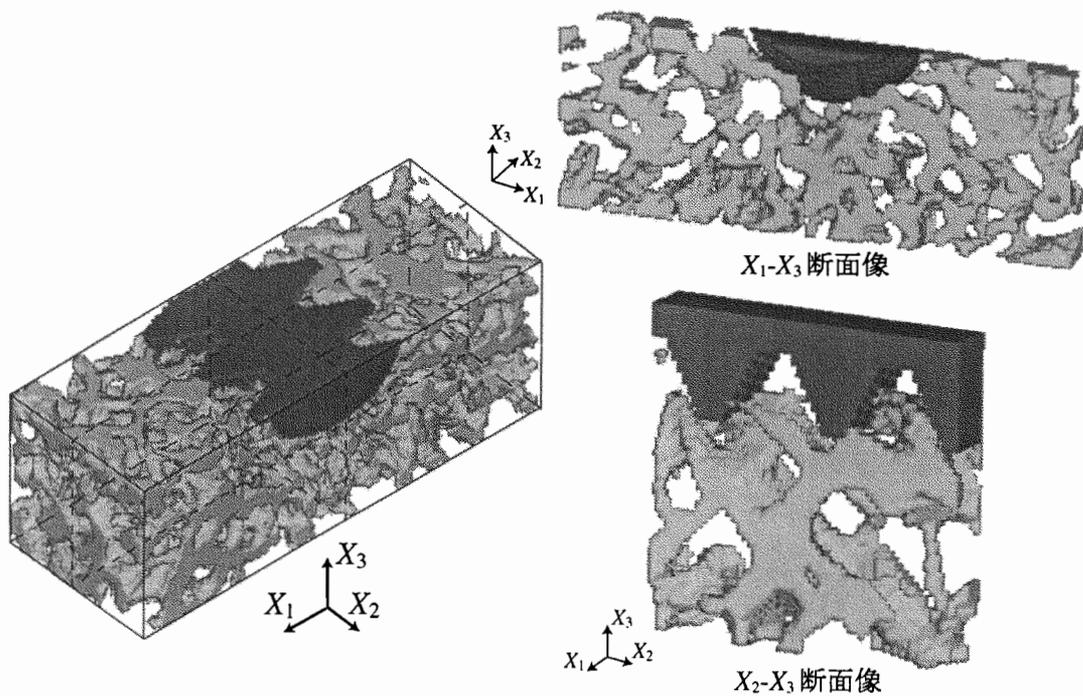
リモデリングにより得られた骨梁構造として、case Sc および case Ss の 8th step における海綿骨形態の三次元像、 $X_1$ - $X_3$  および  $X_2$ - $X_3$  断面像を、それぞれ図 7.11(a) および (b) に示す。スクリューに圧縮荷重を与えた case Sc においては、 $X_1$ - $X_3$  断面像から分かるように、スクリューから放射状に骨梁が形成された。また、スクリューの直下においては、 $X_2$ - $X_3$  断面像から分かるように、圧縮荷重を与えた  $X_3$  方向に骨梁が配向した。これに対して、スクリューにせん断荷重を与えた case Ss においては、 $X_1$ - $X_3$  断面像から分かるように、case Sc ほど明確ではないが、放射状に骨梁が形成される傾向が確認された。一方、スクリューの直下においては、 $X_2$ - $X_3$  断面像から分かるように、せん断荷重に応じて  $45^\circ$  方向に傾いた格子状の骨梁が形成された。さらに、スクリューのネジ山部においては、圧縮力を受けるネジ山の右側の先端近傍で骨梁の形成が、ネジの谷底部、および骨梁から引張力が伝達されないネジ山の左側で骨梁の欠落が、それぞれ示された。

case Sc と case Ss で得られた骨梁構造を比較すると、スクリューの遠方における骨梁配向について違いが見られた。また、ネジ山部においては、case Sc で骨梁が形成されたのに対して、case Ss で顕著な骨梁の欠落が示され、両者の間に骨梁の量的な違いが示された。ここで、case Sc および case Ss について、骨梁とスクリューの接触面積  $S$  を初期状態の接触面積  $S_0$  で無次元化した値  $S/S_0$  を、それぞれ図 7.12(a) および (b) に示す。case Sc においては、ネジ山の先端部 (B) で接触面積  $S/S_0$  は緩やかに増加し、ネジ山の斜面 (A および C)、およびネジ山の谷底部 (D) で減少した。一方、case Ss では、接触面積  $S/S_0$  は A~D のいずれの部分についても減少した。特に、スクリューからの引張力を伝達しないネジ山の左側の斜面 (A) およびネジ山の谷底部 (D) では、接触面積  $S/S_0$  の減少速度が大きく、8th step においては、ほぼ 0 となった。このような骨梁とスクリューの接触面積は、骨とスクリューの機械的な結合を行う際に重要になると考えられる。

以上のように、スクリューに与えた荷重に応じた骨梁構造変化が得られた。圧縮荷重を与えた case Sc において得られた圧縮方向の骨梁配向、およびせん断荷重を与えた case Ss において得られた格子状の骨梁構造などは、第 7.3 節で示した二次元シミュレーションの結果と定性的に一致するものである。一方、case Sc と case Ss の両者について、 $X_1$ - $X_3$  断面と  $X_2$ - $X_3$  断面で明らかに異なる骨梁構造が得られたことから、リ

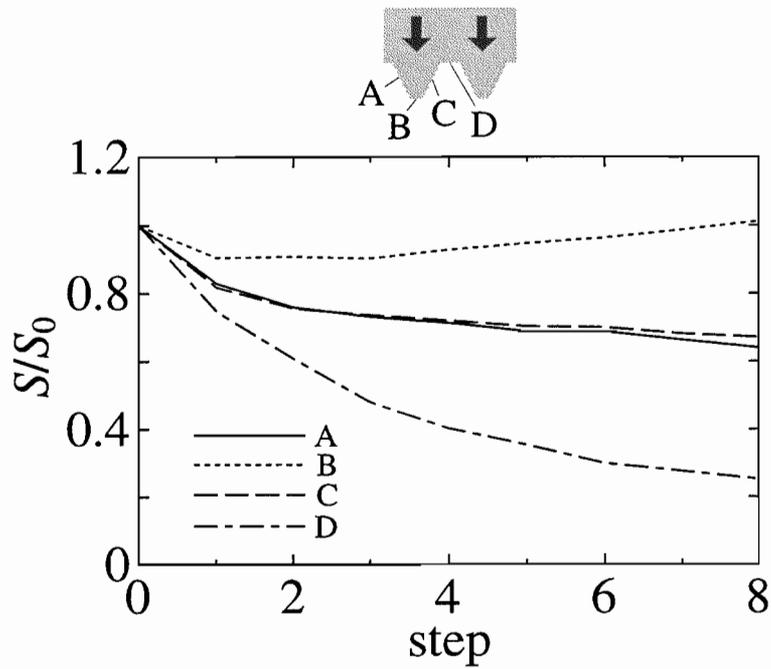


(a) 圧縮荷重 (case Sc)

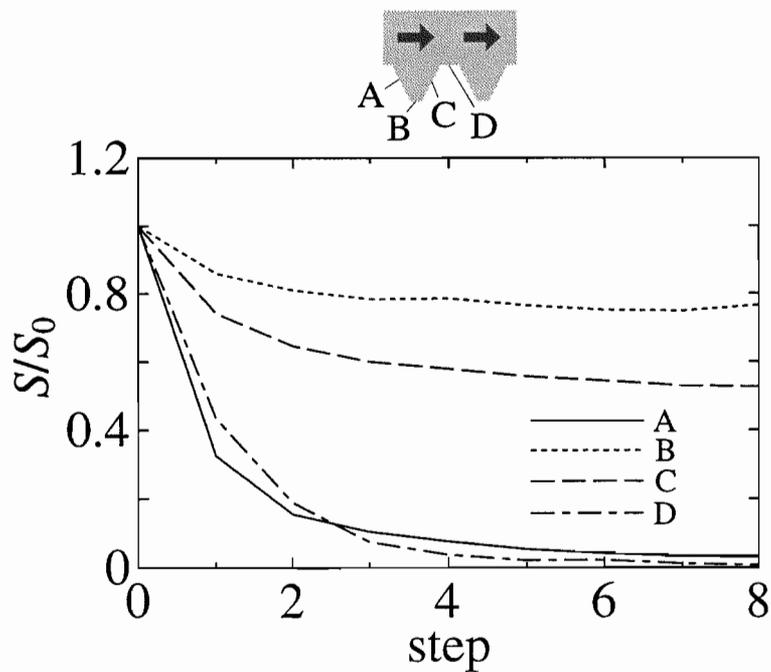


(b) せん断荷重 (case Ss)

図 7.11 スクリュー近傍における三次元海綿骨形態変化 (8th step)



(a) 圧縮荷重 (case Sc)



(b) せん断荷重 (case Ss)

図7.12 スクリューに接する骨梁面積  $S/S_0$  の変化

モデリングによる三次元的な骨梁構造変化が確認された。

本節で示した固定用スクリューのように、長期間装着するインプラントの形状設計を行う際には、インプラント周囲における骨梁構造変化を考慮する必要がある。本章で示した骨梁表面リモデリングシミュレーションは、イメージベーストモデルと組み合わせて用いることにより、様々な骨形状およびインプラント形状に対する骨梁構造変化を詳細に評価する手段として有用であるといえる。さらに、これまでに提案されてきた構造物の形状最適化シミュレーションとリモデリングシミュレーションを融合することにより、リモデリングを考慮したインプラントの形状設計が計算機内で可能になるものと期待される。すなわち、このような数値シミュレーションを基礎としたインプラントの設計システムが、長期間における装着性に優れたインプラントの開発に大きく貢献するものと考えられる。

## 7.5 結 言

骨リモデリングの計算機シミュレーションは、様々な状況を予測する際の有効な手段であり、その工学的な応用が広く期待される。特に、整形外科領域で用いられるインプラントの設計においては、力学的なリモデリングによる骨構造変化を詳細に評価することが不可欠であり、リモデリングシミュレーションの援用が有効である。

本章では、インプラントの一種である椎体に装着する固定用スクリューを対象として、骨梁表面リモデリングシミュレーションを応用し、スクリュー周囲の骨梁構造変化について検討を行った。まず、固定用スクリューの装着が椎体海綿骨形態に与える影響を検討するため、スクリューを装着した椎体の二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行った。その結果、スクリュー装着により変化した海綿骨の力学状態に応じて、骨梁構造が変化することが示された。特にスクリューの下部においては、スクリューの先端部、中央部および根元部で骨梁構造の変化に違いが見られた。次に、スクリューの近傍における海綿骨の二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、スクリューに加わる荷重と骨梁構造の変化との関連について検討した。スクリューに圧縮応力を与えた場合、圧縮応力の方向に骨梁が配向し、ネジ山の斜面からは斜面法線方向に伸びる骨梁が形成された。一方、スクリューにせん断応力を与えた場合では、ネジ山の遠方で45°方向に傾いた格子状の骨梁構造が形成され、ネジ山部では顕著な

骨梁の欠落が示された。このような骨梁の欠落は、応力遮へいによる骨吸収現象を表現するものであり、スクリューの緩みの原因になるものと考えられる。さらに、スクリュー周囲における骨梁構造変化を詳細に評価するため、これらのシミュレーションを三次元問題へ拡張した。その結果、実際の椎体におけるスクリュー周囲の三次元的な骨梁構造変化を定量的に評価する際、本シミュレーションが有効であることが示された。以上より、インプラントの形状設計問題における本シミュレーション手法の応用可能性が示された。

## 第8章

### 結 論

骨の構造は、力学環境に応じたりモデリングにより機能的に適応変化する。この骨リモデリング現象を解明するためには、従来の巨視的な検討に加えて、骨梁レベルあるいは細胞レベルといった、より微視的なメカニズムへと掘り下げた検討が必要になる。本研究では、骨梁の表面リモデリングについて、微視的な骨梁レベルから巨視的な海綿骨レベルに至る階層的なメカニズムを解明するため、数理モデルと計算機シミュレーションを用いた検討を行った。さらに、構築した骨梁表面リモデリングシミュレーション手法の工学的応用の可能性を探るため、整形外科領域で用いられるインプラントが骨梁構造変化に与える影響に着目し、提案したシミュレーション手法の有用性を検討した。以下に、本論文の各章で得た結果をまとめて示す。

第2章では、本研究の背景と位置付けを示した。まず、骨の力学構造の階層性を示し、海綿骨の微視構造である骨梁の表面リモデリング現象について概観した。次に、骨リモデリングに関して、数理モデルと計算機シミュレーションを用いたこれまでの研究を概観した。さらに、整形外科領域で用いられるインプラントの評価と設計に骨リモデリングシミュレーションを応用した研究を概観し、本論文で取り組んだ骨梁表面リモデリングシミュレーションの必要性について述べた。

第3章では、骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法を示した。まず、骨梁表面リモデリングの数理モデルとして、局所的な力学刺激の一様化を目指しリモデリング則を導入した。また、実際の骨梁構造を詳細に反映したイメージベーストモデルを用いた大規模有限要素法により、骨梁個々の力学状態が詳細に評価されることを示した。さらに、骨梁表面リモデリング則とイメージベーストモデルを組み合わせることにより、海綿骨レベルの骨構造について、骨梁個々の構造変化を直接表現する

骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法を構築した。

第4章では、リモデリングシミュレーションに導入した骨梁表面リモデリング則の基本的特性について検討した。まず、単純な分布荷重を受ける二次元海綿骨モデルを用いた骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、リモデリング則に含まれるモデルパラメータの特性を検証した。次に、ラット椎体のイメージベーストモデルを用いて実際の海綿骨におけるリモデリングの活性度について検討した。さらに、リモデリング則の特性の検討を通じて、リモデリングを担う細胞が力学刺激を感知するメカニズムについて考察を加えた。

第5章では、実際の骨組織が置かれる複雑な荷重環境下におけるリモデリング現象として、大腿骨近位部海綿骨における骨梁構造変化について検討した。ここでは、大規模な Pixel モデルを用いて、単一荷重および複合荷重を受ける大腿骨近位部の二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行い、骨梁表面リモデリングがもたらす海綿骨組織全体の骨梁構造変化を示した。その結果、実際に観察される大腿骨近位部の骨梁構造は、大腿骨の複雑な皮質骨形状や変動する荷重環境に応じた骨梁表面リモデリングの結果としてもたらされることが示された。

第6章では、*in vivo* の実験系において観察される海綿骨の機能的な適応現象について検討した。まず、圧縮荷重を受ける骨梁単体のリモデリングシミュレーションを行い、表面リモデリングにより得られる三次元骨梁構造変化の基本的特性について検証した。次に、実験で用いられた海綿骨試料のイメージベーストモデルを用いて、三次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行った。その結果、実験系で観察される骨梁構造の変化が、微視的な力学刺激に応じた骨梁表面リモデリングにより得られることが示された。さらに、個々の骨梁構造の適応的な変化が、海綿骨レベルの巨視的な構造の機能的な適応現象をもたらすことが示された。

第7章では、骨梁表面リモデリングシミュレーションの工学的応用の可能性について検討した。ここでは、インプラントの一種である固定用スクリューを装着した椎体海綿骨の二次元骨梁表面リモデリングシミュレーションを行った。その結果、スクリュー装着により骨梁構造が変化し、スクリューに作用する荷重がスクリュー近傍の微視的な骨梁構造変化に影響を与えることが示された。さらに、これらのリモデリングシミュレーションを三次元問題へ拡張し、スクリュー周囲における骨梁構造変化を定量的に評価する手段として、本シミュレーションの有用性を検証した。以上の結果より、イ

ンプラントの形状設計における本シミュレーションの応用可能性が示された。

以上のように、本論文では、計算バイオメカニクス的手法を用いて、微視的な力学刺激に応じた表面リモデリングによる骨梁構造変化と、その結果として生じる巨視的な海綿骨レベルの機能的適応現象を明らかにした。今後、リモデリングのメカニズムの解明を目指した実験的な検討が進む中で、計算バイオメカニクス的手法は、より微視的な未知のメカニズムを新しい実験事実から探る手段として、益々重要になるものと考えられる。

さらに、本論文で構築した骨梁表面リモデリングの計算機シミュレーション手法は、骨構造の計測技術および画像処理技術を融合することにより、新しいインプラントの設計手法を提供するものである。また、生体組織工学への応用として、本シミュレーション手法を、骨組織に移植する骨代替物の形状設計問題に適用することが考えられる。以上のように、計算バイオメカニクス的手法を応用することにより、計算機シミュレーションを基礎としたインプラントの総合的な設計システムの構築が期待される。



# 付 録

## A.1 EBE/PCG 法を用いた大規模剛性方程式の解法

有限要素法においては、全体構造剛性マトリクス  $\mathbf{A}$ 、既知節点力ベクトル  $\mathbf{b}$ 、および未知節点変位ベクトル  $\mathbf{x}$  からなる連立一次方程式

$$\mathbf{Ax} = \mathbf{b} \quad (\text{A.1})$$

を解く事により、未知節点変位ベクトル  $\mathbf{x}$  が求められる。本論文で用いるイメージベーストモデルのように、要素数が多い大規模な有限要素モデルにおいては、この連立一次方程式 (A.1) が大次元問題となり、計算機の記憶容量および計算時間などの計算コストが問題となる。本論文では、大次元の連立一次方程式に適した解法として、Hughes *et al.* (1987) が示した EBE/PCG (Element by Element Preconditioned Conjugate Gradients) 法を用いる。

Hestenes and Stiefel (1952) により提案された共役勾配法 (Conjugate Gradient Method) は、反復法の一つであり、ある特定の条件下において収束が速い、および有限回の計算で厳密解に到達するなど、いくつかの利点を持つ (戸川, 1977)。この共役勾配法に、反復計算における収束速度を向上させるための変数変換による前処理を組み合わせたものが、前処理付き (Preconditioned) 共役勾配法である。前処理付き共役勾配法により式 (A.1) を解く際は、以下の手順 (1)~(11) にしたがう (Hughes *et al.*, 1987)。

$$(1) \quad m = 0 \quad (\text{A.2})$$

$$(2) \quad \mathbf{x}_0 = \mathbf{0} \quad (\text{A.3})$$

$$(3) \quad \mathbf{r}_0 = \mathbf{b} \quad (\text{A.4})$$

$$(4) \quad \mathbf{p}_0 = \mathbf{z}_0 = \mathbf{B}^{-1}\mathbf{r}_0 \quad (\text{A.5})$$

$$(5) \quad \alpha_m = \frac{(\mathbf{r}_m \cdot \mathbf{z}_m)}{(\mathbf{p}_m \cdot \mathbf{A}\mathbf{p}_m)} \quad (\text{A.6})$$

$$(6) \quad \mathbf{x}_{m+1} = \mathbf{x}_m + \alpha_m \mathbf{p}_m \quad (\text{A.7})$$

$$(7) \quad \mathbf{r}_{m+1} = \mathbf{r}_m - \alpha_m \mathbf{A}\mathbf{p}_m \quad (\text{A.8})$$

$$(8) \quad \mathbf{z}_{m+1} = \mathbf{B}^{-1} \mathbf{r}_{m+1} \quad (\text{A.9})$$

$$(9) \quad \beta_m = \frac{(\mathbf{r}_{m+1} \cdot \mathbf{z}_{m+1})}{(\mathbf{r}_m \cdot \mathbf{z}_m)} \quad (\text{A.10})$$

$$(10) \quad \mathbf{p}_{m+1} = \mathbf{z}_{m+1} + \beta_m \mathbf{p}_m \quad (\text{A.11})$$

- (11)  $\|\mathbf{r}_{m+1}\| \leq \delta_L \|\mathbf{r}_0\|$  であれば収束とみなして計算を終了し、  
収束が十分でない場合  $m = m + 1$  として手順(5)に戻る

ここで、 $m$  は収束計算の反復回数、 $\mathbf{x}_m$  は真の解ベクトル  $\mathbf{x}$  の第  $m$  近似解ベクトル、 $\mathbf{r}_m$  は残差ベクトル、 $\mathbf{p}_m$  は修正方向ベクトル、 $\mathbf{B}$  は前処理行列、 $\mathbf{z}_m$  は補助変数ベクトル、 $\alpha_m$  は修正量、 $\beta_m$  は  $\mathbf{p}_m$  の修正係数、 $\delta_L$  は収束判定における許容誤差をそれぞれ表す。また、 $(\cdot)$  および  $(\|\cdot\|)$  は、それぞれベクトルのスカラー積およびユークリッド・ノルムを表す。この解法では、収束特性が前処理行列  $\mathbf{B}$  の選択に大きく依存することが知られており、能率的な計算を行うための行列  $\mathbf{B}$  の形式がいくつか提案されている (Hughes *et al.*, 1987)。本論文では、収束特性に加えて、前処理行列  $\mathbf{B}$  が必要とする計算メモリも考慮し、行列  $\mathbf{B}$  として、式(A.1)中のマトリクス  $\mathbf{A}$  の対角成分  $\text{diag}(\mathbf{A})$  を用いた (van Rietbergen *et al.*, 1995)。また、手順(11)の収束判定に用いた許容誤差  $\delta_L$  は、本論文では  $10^{-3}$  から  $10^{-5}$  とし、解くべき問題において必要とされる精度に応じて調節した。

式(A.6)および(A.8)中の全体剛性マトリクス  $\mathbf{A}$  と修正方向ベクトル  $\mathbf{p}_m$  の積で表されるベクトル  $\mathbf{A}\mathbf{p}_m$  は、要素数を  $N_e$  とすると、要素  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, N_e$ ) の剛性マトリクス  $\mathbf{A}_i^e$  および要素  $i$  に関する修正方向ベクトル  $\mathbf{p}_{i_m}^e$  から、

$$\mathbf{A}\mathbf{p}_m = \sum_{i=1}^{N_e} \mathbf{A}_i^e \mathbf{p}_{i_m}^e \quad (\text{A.12})$$

と求められる。このように、各要素  $i$  についてマトリクスとベクトルの積  $\mathbf{A}_i^e \mathbf{p}_{i_m}^e$  を求めてから、これらを足し合わせてベクトル  $\mathbf{A}\mathbf{p}_m$  を求める手法を EBE (Element by Element) 法 (Hughes *et al.*, 1987) と呼ぶ。この式(A.12)で示される EBE 法を用いて式(A.7)および(A.10)中の  $\mathbf{A}\mathbf{p}_m$  を計算することにより、全体剛性マトリクスを直接作成することなく、手順(1)~(11)に示される PCG 法により近似解  $\mathbf{x}_i$  を求めることが可能となる。

## A.2 骨梁構造の形態特徴量

海綿骨の平均的な骨梁構造特性を表すために、骨梁構造の形態特徴量として骨梁の平均体積分率  $BV/TV$  (Bone Volume / Tissue Volume), 骨梁の平均厚さ  $Tb.Th$  (Trabecular Thickness), 単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N$  (Trabecular Number), 骨梁間の平均距離  $Tb.Sp$  (Trabecular Separation), および単位体積当たりの連結数  $CON$  (Connectivity) などが用いられる (Parfitt *et al.*, 1987). これらの特徴量は、海綿骨の体積  $TV$  (Tissue Volume), 骨梁の体積  $BV$  (Bone Volume), 骨梁の表面積  $BS$  (Bone Surface), およびオイラー数  $N$  (Euler Number) と以下のように関係付けられる (Parfitt *et al.*, 1987).

$$BV/TV = \frac{BV}{TV} \quad (\text{A.13})$$

$$Tb.Th = \frac{2}{BS/TV} \quad (\text{A.14})$$

$$Tb.N = \frac{BV/TV}{Tb.Th} \quad (\text{A.15})$$

$$Tb.Sp = \frac{1}{Tb.N} - Tb.Th \quad (\text{A.16})$$

$$CON = (1 - N)/TV \quad (\text{A.17})$$

骨梁構造が Pixel/Voxel 要素で離散的に表現されている場合、骨梁の平均体積分率  $BV/TV$ , 骨梁の平均厚さ  $Tb.Th$ , 単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N$ , および、骨梁間の平均距離  $Tb.Sp$  は以下のように求められる (Feldkamp *et al.*, 1989).

まず、ある断面について、図 A.1 に示すように、Pixel/Voxel 要素の中心を通るように格子状の走査線 (Test Line) を引き、骨梁要素内における走査線同士の交点の数  $N_B$ , 骨梁と骨髄の境界面と走査線との交点の数  $N_{BMI}$ , 着目する断面の全領域における走査線同士の交点の数  $N_T$ , および走査線の全長  $L_T$  を求める。ここで、 $P_P$ ,  $P_L$  をそれぞれ

$$P_P = \frac{N_B}{N_T} \quad (\text{A.18})$$

$$P_L = \frac{N_{BMI}}{L_T} \quad (\text{A.19})$$

とすると、 $P_P$  は  $BV/TV$  そのものであり、式 (A.13) より

$$BV/TV = \frac{BV}{TV} = P_P \quad (\text{A.20})$$

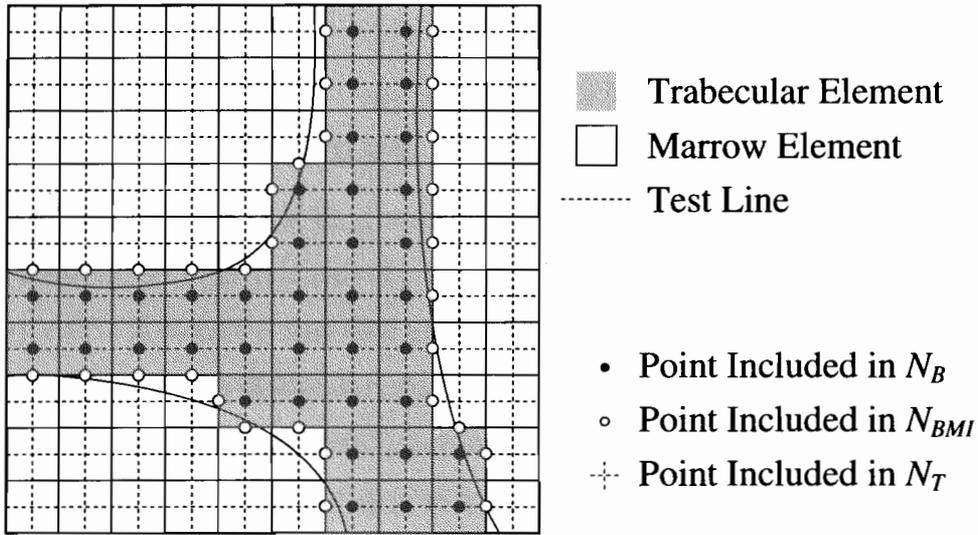


図 A.1 Pixel/Voxel モデルにおける形態特徴量の計算

である。また、骨梁の単位体積当たりの表面積  $BS/BV$  は

$$\frac{BS}{BV} = \frac{2P_L}{P_P} \tag{A.21}$$

と求まる。これらの式 (A.20) および (A.21) と、式 (A.14)~(A.16) から、骨梁の平均厚さ  $Tb.Th$ 、単位長さ当たりの骨梁数  $Tb.N$ 、骨梁間の平均距離  $Tb.Sp$  がそれぞれ以下のように求められる。

$$Tb.Th = \frac{2}{BS/BV} = \frac{P_P}{P_L} \tag{A.22}$$

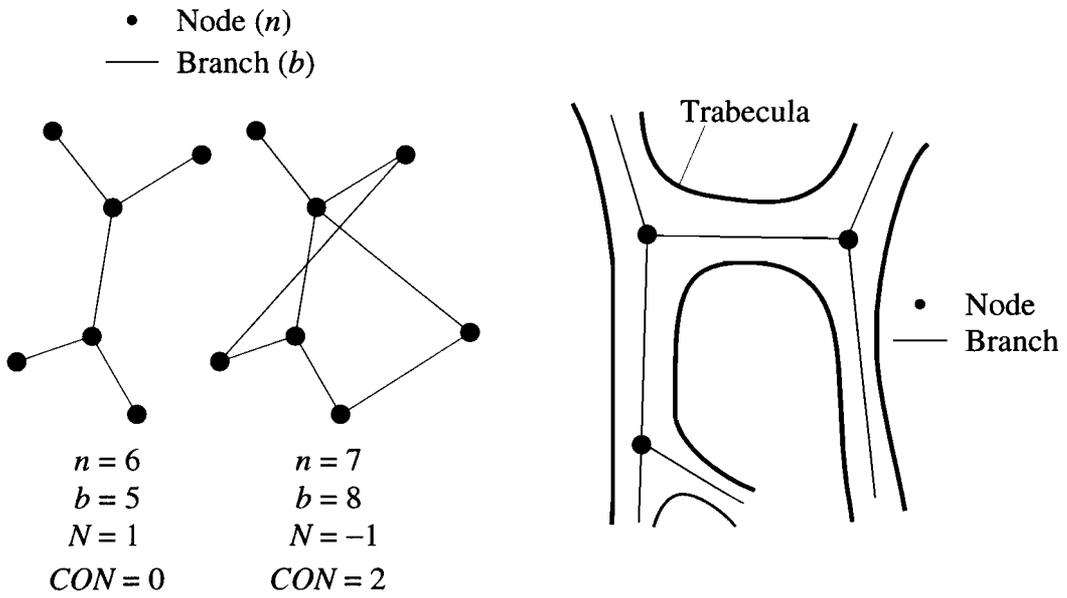
$$Tb.N = \frac{BV/TV}{Tb.Th} = \frac{P_P}{P_P/P_L} = P_L \tag{A.23}$$

$$Tb.Sp = \frac{1}{Tb.N} - Tb.Th = \frac{1}{P_L} - \frac{P_P}{P_L} = \frac{1 - P_P}{P_L} \tag{A.24}$$

また、連結数  $CON$  は、図 A.2(a) に示すような節点 (Node) と辺 (Branch) から構成される幾何学的形態を考える際、節点間が分裂しない状態を取り除くことのできる辺の最大数を示しており、節点数  $n$  と辺数  $b$  の差であるオイラー数  $N$ :

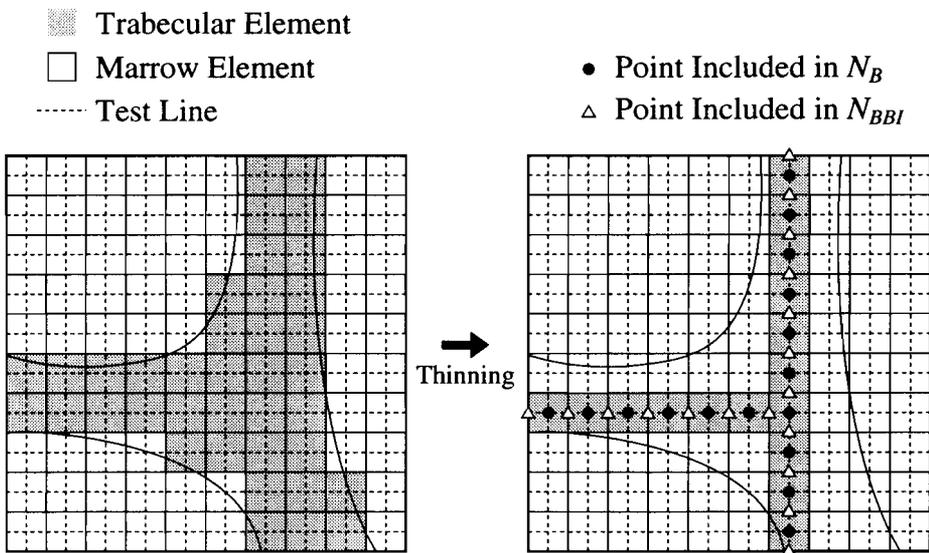
$$N = n - b \tag{A.25}$$

から、式 (A.17) より求められる。海綿骨の骨梁構造において連結数  $CON$  を考える際は、図 A.2(b) に示すように骨梁と骨梁の分岐部を1つの節点、それぞれの骨梁を1



(a) オイラー数  $N$  と連結数  $CON$

(b) 骨梁構造における節点と辺



(c) Pixel/Voxelモデルにおける細線化とオイラー数  $N$  の計算

図 A.2 連結数  $CON$  の計算

つの辺と見なす。例えば、健康な海綿骨の骨梁構造に対して連結数  $CON$  を計測すると数千/cm<sup>3</sup> 程度であるが、骨粗鬆症の海綿骨ではこの値が大きく減少する (Feldkamp *et al.*, 1989)。

Pixel/Voxel モデルに対しては、連結数  $CON$  を以下のようにして求めることができる。骨梁形態を図 A.2(c) に示すように細線化し、前述の骨梁要素の数  $N_B$  および骨梁要素と骨梁要素の境界面  $N_{BBI}$  の数を求める。この  $N_B$  と  $N_{BBI}$  よりオイラー数  $N$  が

$$N = N_B - N_{BBI} \quad (\text{A.26})$$

と求められる。ここでは、節点である骨梁の分岐部の数、および辺である骨梁の数を求めるのではなく、両者の差であるオイラー数を直接求めている。このオイラー数  $N$  から、式 (A.17) を用いて連結数  $CON$  が求められる。

### A.3 ファブリックテンソル

海綿骨の骨梁構造の配向性を評価するために、ファブリックテンソル  $\mathbf{H}$  (Cowin, 1985, 1986) が用いられる。ファブリックテンソルは、MIL (Mean Intercept Length) の極座標表示により描かれる図形を楕円体に近似することで得られる。

MIL は、座標系  $x_i$  に対して描かれる方向余弦  $\mathbf{n} = [n_1 \ n_2 \ n_3]^T$  の直線が、骨梁と骨髄との境界を横切る平均長さを表すものであり (Whitehouse, 1974; Harrigan and Mann, 1984), これを  $L(\mathbf{n})$  として表示すると、ほぼ楕円体に近い形状を示す。楕円体は、 $x_i$  座標系において、一般に定数  $a \sim f$  を用いて

$$ax_1^2 + bx_2^2 + cx_3^2 + 2(dx_1x_2 + ex_2x_3 + fx_3x_1) = 1 \quad (\text{A.27})$$

と表され、この式に

$$x_1 = L(\mathbf{n})n_1, \quad x_2 = L(\mathbf{n})n_2, \quad x_3 = L(\mathbf{n})n_3 \quad (\text{A.28})$$

を代入すると、

$$\begin{aligned} \frac{1}{L^2(\mathbf{n})} &= an_1^2 + bn_2^2 + cn_3^2 + 2(dn_1n_2 + en_2n_3 + fn_3n_1) \\ &= M_{11}n_1^2 + M_{22}n_2^2 + M_{33}n_3^2 + 2(M_{12}n_1n_2 + M_{23}n_2n_3 + M_{13}n_3n_1) \end{aligned} \quad (\text{A.29})$$

の関係が得られる。ここで、 $M_{ij}$  は MIL テンソル  $\mathbf{M}$  (Harrigan and Mann, 1984) の成分であり、座標系  $x_i$  における成分を

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} M_{11} & M_{12} & M_{13} \\ M_{12} & M_{22} & M_{23} \\ M_{13} & M_{23} & M_{33} \end{bmatrix} \quad (\text{A.30})$$

と表すと、式 (A.29) は

$$\frac{1}{L^2(\mathbf{n})} = \mathbf{n}^T \mathbf{M} \mathbf{n} \quad (\text{A.31})$$

と表される。また、ファブリックテンソル  $\mathbf{H}$  は、MIL テンソル  $\mathbf{M}$  と

$$\mathbf{H} = \mathbf{M}^{-\frac{1}{2}} \quad (\text{A.32})$$

のように関係付けられる (Cowin, 1985)。ここで、 $\mathbf{M}$  は正定の二階の対称テンソルであるため、 $\mathbf{H}$  も同様に正定の二階の対称テンソルとなる。 $\mathbf{M}$  を座標系  $\bar{x}_i$  に変換し

対角化すると,

$$\overline{\mathbf{M}} = \begin{bmatrix} M_1 & 0 & 0 \\ 0 & M_2 & 0 \\ 0 & 0 & M_3 \end{bmatrix} \quad (\text{A.33})$$

と表される. この際, ファブリックテンソル  $\overline{\mathbf{H}}$  は

$$\overline{\mathbf{H}} = \begin{bmatrix} H_1 & 0 & 0 \\ 0 & H_2 & 0 \\ 0 & 0 & H_3 \end{bmatrix} \quad (\text{A.34})$$

と表される. ここで,  $H_1, H_2, H_3$  は, それぞれ  $\mathbf{H}$  の主軸である  $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{x}_3$  軸方向における  $L(\mathbf{n})$  であり, ファブリック楕円体の主軸径の半分の長さを表している. すなわち,  $\mathbf{H}$  の固有ベクトルは骨梁構造の主軸方向を表し, その固有値は骨梁構造の主軸方向の特徴的な長さを表す. 例えば, ファブリックテンソルの主値が3個とも等しい場合, ファブリックテンソルは球となり, その構造は等方であると考えられる. また主値のうち2個が同じで1個が異なる場合は垂直異方性, 3個とも異なる場合は直交異方性を表す.

## A.4 単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーション

第5.2節の図5.1(c)に示す外転時(L2)および内転時(L3)の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨について、リモデリングシミュレーションの結果を示す。

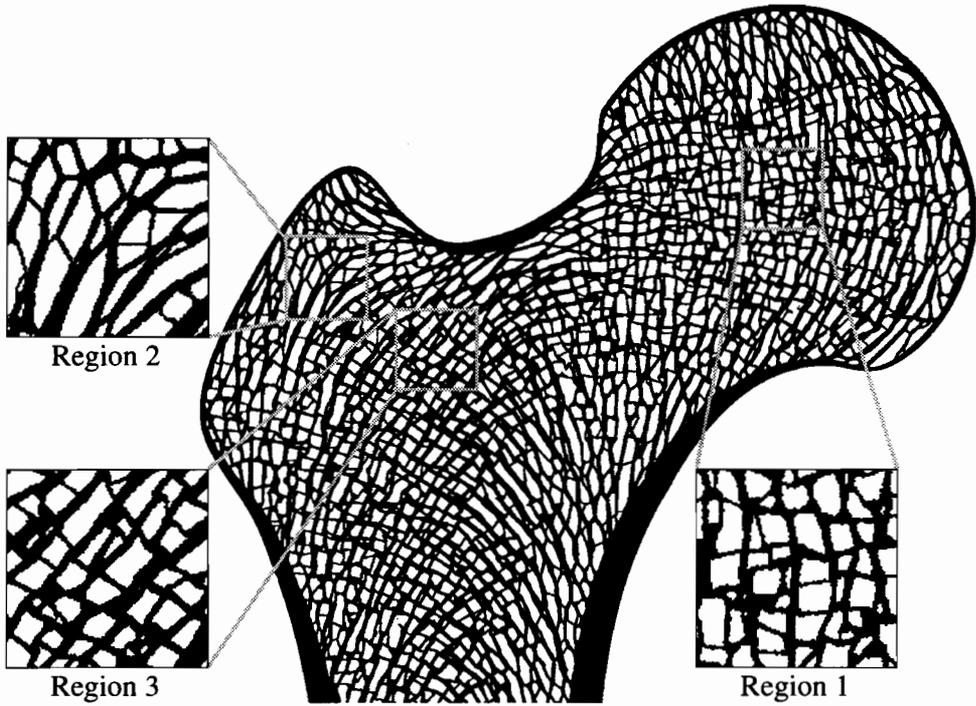
### 外転時の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造変化

外転時の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーションにより得られた16th stepにおける骨梁構造を図A.3(a)に示す。関節面に加わる圧縮荷重により骨頭首部に大きな曲げ荷重が加わるため、長管骨の外側から骨頭首部を通過して骨頭へ伸びる骨梁群が顕著に形成された。また、この骨頭首部から伸びる骨梁群は、Region 1に代表される骨頭部において、骨頭上部から下部にかけて湾曲した太い圧縮骨梁群と互いに直交網を形成した。これに対して、Region 2に代表される大転子においては、骨頭首部から外側部に伸びる一方向の引張骨梁群が形成され、その上部では大転子に加わる引張荷重の方向に骨梁が配向した。Region 3に代表される骨頭首部の下方では、立脚相の単一荷重を与えた場合に得られた図5.2に示す構造と類似した直交網の骨梁構造が形成されたが、長管骨の外側部から骨頭首部へ向かう骨梁がより太いものとなった。

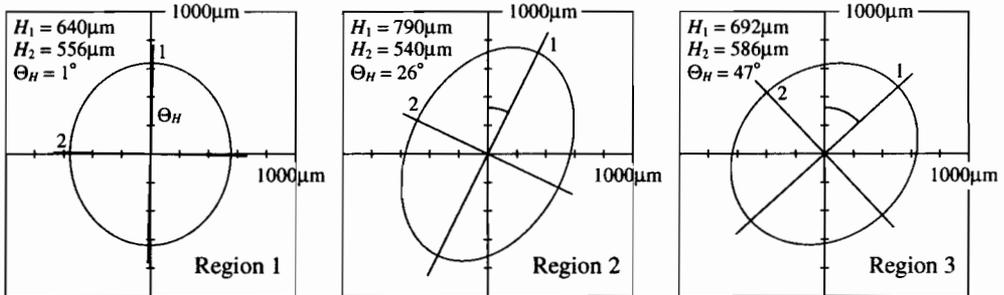
各Region 1~3におけるファブリック楕円を図A.3(b)に示す。異方性の程度を示す長径と短径の比  $H_1/H_2$  は、直交網の骨梁群が形成されたRegion 1および3において、それぞれ1.15および1.46となった。また、一方向の骨梁群が形成されたRegion 2においては、異方性の程度  $H_1/H_2$  は1.46となった。各Regionにおける見かけの主応力は、図A.3(c)に示すように、直交網の骨梁群が形成されたRegion 1および3においては、2つの主応力の絶対値の比  $|\sigma_1|/|\sigma_2|$  がそれぞれ2.75および2.69となり、Region 1で圧縮-引張、Region 3で引張-圧縮の応力状態であることが示された。また、一方向の骨梁群が形成されたRegion 2においては、2つの主応力の比  $|\sigma_1|/|\sigma_2|$  が4.13であり、単軸引張の応力状態であった。

### 内転時の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造変化

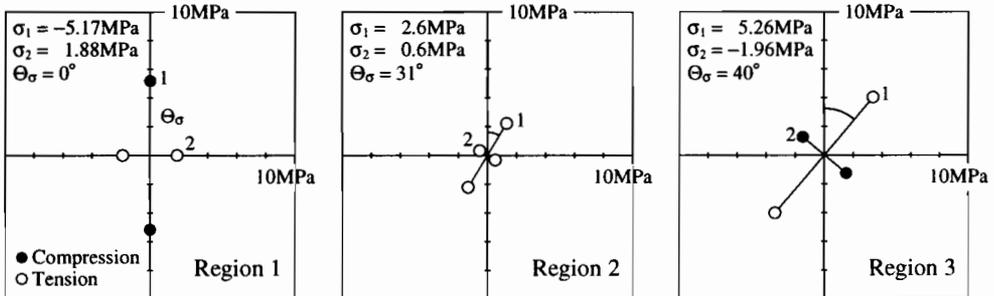
次に、内転時の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーショ



(a) 海綿骨形態



(b) ファブリック楕円



(c) 見かけの主応力

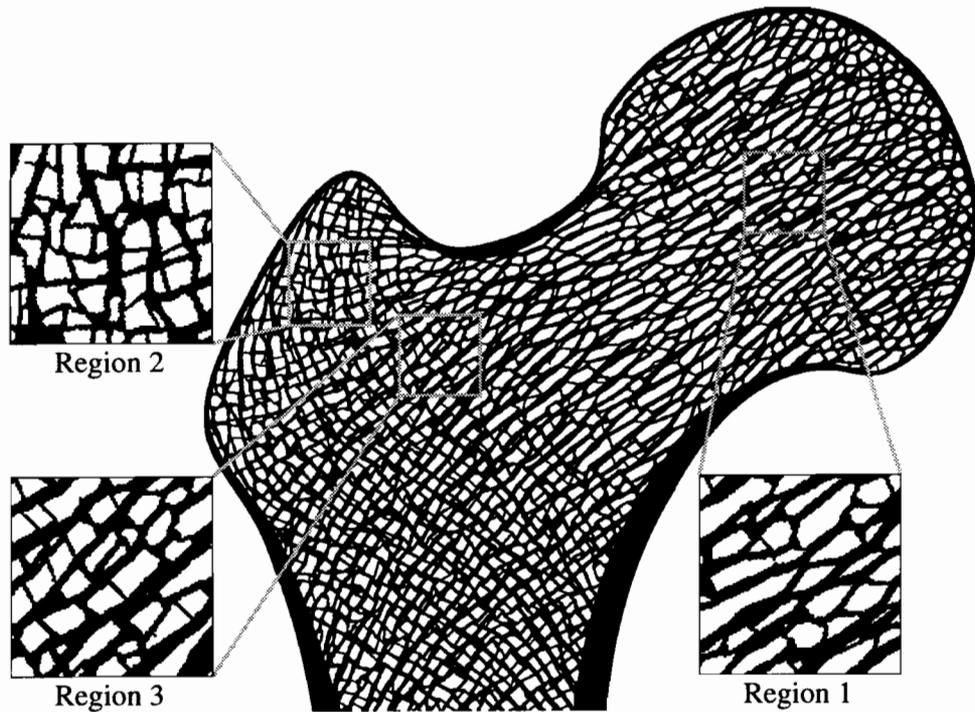
図 A.3 外転時(L2)の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーション(16th step)

ンにより得られた 16th step における骨梁構造を図 A.4(a) に示す。

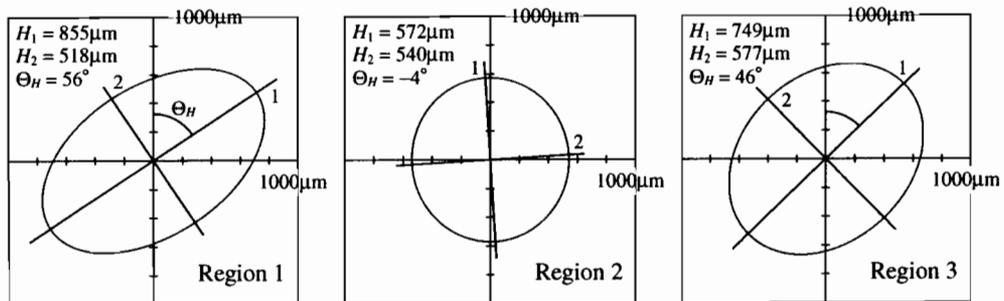
関節面に加わる圧縮荷重に応じて、Region 1 に代表される骨頭部では顕著な圧縮骨梁群が形成された。骨頭首部にはほとんど曲げ荷重が作用しないため、この骨梁群は、図 5.2 に示す立脚相の単一荷重を受ける場合および図 A.3(a) に示す外転時の場合と比較して、Region 3 に代表される骨頭首部の下方まで広範囲に現れている。大転子側においては、Region 2 に代表されるように直交網の骨梁群が形成された。また、関節面に加わる圧縮荷重により大きな曲げ荷重が加わる長管部では、約  $45^\circ$  方向に配向した直交網の骨梁構造が得られた。このように、大腿骨の上部では一方向に配向した骨梁構造が、下部では直交網の骨梁構造がそれぞれ顕著に示された。

各 Region 1~3 におけるファブリック楕円を図 A.4(b) に示す。異方性の程度  $H_1/H_2$  は、一方向の骨梁群が形成された Region 1 および Region 3 において、それぞれ 1.65 および 1.30 となり、直交網の骨梁群が形成された Region 2 においては 1.06 となった。また、見かけの主応力は、図 A.4(c) に示すように、一方向の骨梁群が形成された Region 1 および Region 3 においては、2つの主応力の絶対値の比  $|\sigma_1|/|\sigma_2|$  がそれぞれ 13.1 および 15.3 と大きく、単軸圧縮の応力状態であった。また、直交網の骨梁群が形成された Region 2 においては、2つの主応力の絶対値の比  $|\sigma_1|/|\sigma_2|$  が 2.19 であり、引張-圧縮の応力状態であった。

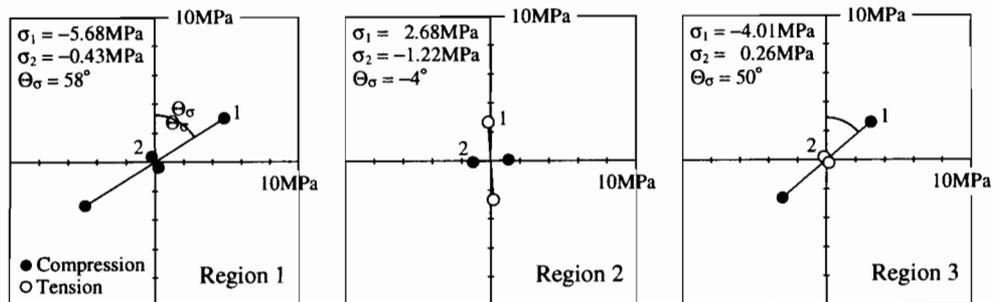
以上のように、単一荷重を受ける大腿骨近位部において、外転時および内転時の荷重条件にそれぞれ応じた特徴的な骨梁構造が得られた。いずれの荷重条件の場合についても、得られた骨梁構造の主方向は、見かけの応力の主方向に良く一致し、構造の異方性の程度は、2つの見かけの主応力値の比の大きさに対応することが分かる。



(a) 海綿骨形態



(b) ファブリック楕円



(c) 見かけの主応力

図 A.4 内転時 (L3) の単一荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーション (16th step)

## A.5 ヒト大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造

実際のヒト大腿骨近位部海綿骨においては，図 A.5 に示すように，外側部から骨頭首部にかけて伸びる骨梁群や，骨頭部において関節面から伸びる骨梁など，特徴的な骨梁構造が観察される．また，この骨梁構造は，明確な直交網ではなく，ややばらつきのある構造であることが分かる．第 5.4 節で示した複合荷重を受ける大腿骨近位部海綿骨のリモデリングシミュレーションは，このような実際に観察される骨梁構造の形成を良く表現している．

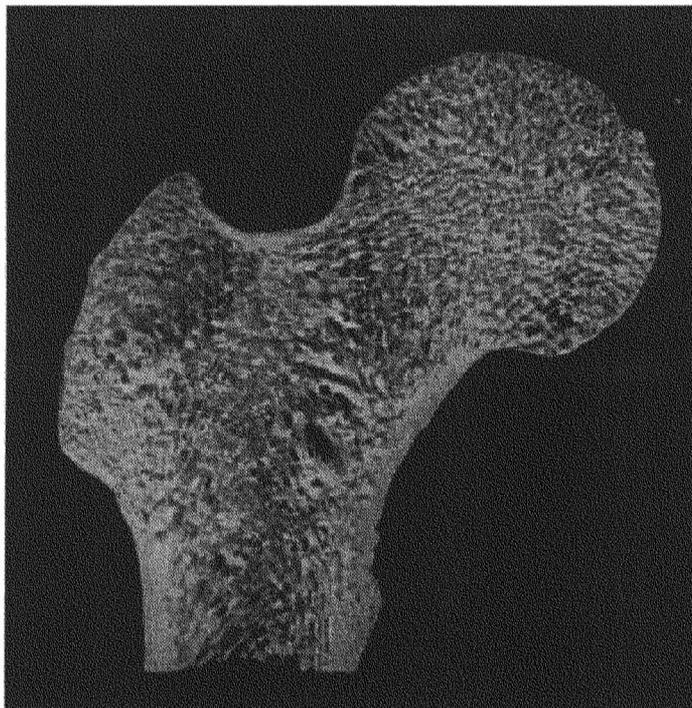


図 A.5 ヒト大腿骨近位部海綿骨の骨梁構造 (田中, 1992)

## A.6 リモデリングによる海綿骨の弾性係数テンソルの変化

海綿骨の骨梁構造の特性は、付録 A.2 に示す形態特徴量および付録 A.3 に示すファブリックテンソルなどにより定量的に評価される。一方、力学特性については、均質化法 (Guedes and Kikuchi, 1990) を用いることにより、弾性係数テンソルの評価が可能である。ここでは、ファブリックテンソルと弾性係数テンソルを用いて、骨梁表面リモデリングによる海綿骨の構造特性と力学特性の変化について検討する。

### 海綿骨の弾性係数テンソル

ここでは、均質化法 (Guedes and Kikuchi, 1990) を用いて、海綿骨の巨視的な弾性係数テンソル  $\bar{\mathbf{E}}$  を求め、直交異方性近似を行う (van Rietbergen *et al.*, 1996)。

均質化法は、微視的変数と巨視的変数を結びつける理論であり、図 A.6 に示すように、全体構造を記述する巨視的な座標系  $\mathbf{x}$  と微視構造を記述する微視的な座標系  $\mathbf{y}$  が導入される。この際、微視構造は巨視構造に対して十分小さく、また微視構造は周期

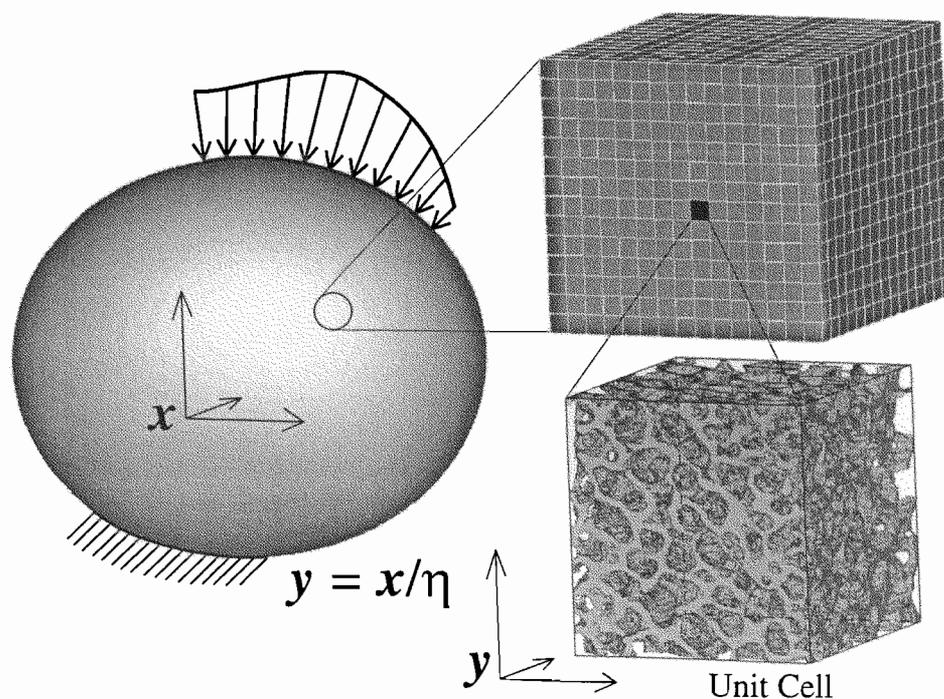


図 A.6 均質化法における全体構造と微視構造の関係

性を有するものと仮定される。すなわち，巨視的な座標系  $\boldsymbol{x}$  と微視的な座標系  $\boldsymbol{y}$  の比  $\eta$ ：

$$\boldsymbol{y} = \boldsymbol{x}/\eta \quad (\text{A.35})$$

が十分小さく，また，ある場の関数  $\phi$  が，微視構造と同一の周期を持つものとする。この周期性を，Y-periodic と呼ぶ。

ここでは，着目する海綿骨試料が，図 A.6 に示すように  $\boldsymbol{y}$  座標系において周期的に配置される場合について， $\boldsymbol{x}$  座標系における均質化された海綿骨の弾性係数テンソル  $\bar{\boldsymbol{E}}$  を求める。

$\bar{\boldsymbol{E}}$  は Local Structure Tensor  $\boldsymbol{L}$ ，微視構造レベルの弾性係数テンソル  $\boldsymbol{E}$ ，および代表体積要素  $V$  より

$$\bar{E}_{ijkl} = \frac{1}{|V|} \int_V E_{ijpm} L_{pmkl} dV \quad (\text{A.36})$$

と求められる (Hollister *et al.*, 1991; Hollister and Kikuchi, 1992)。ここで， $\boldsymbol{L}$  は，巨視的ひずみ  $\bar{\boldsymbol{\varepsilon}}$  と微視的ひずみ  $\boldsymbol{\varepsilon}$  を

$$\varepsilon_{ij} = L_{ijkl} \bar{\varepsilon}_{kl} \quad (\text{A.37})$$

として関連付ける 4 階のテンソルである。この 4 階のテンソル  $\boldsymbol{L}$  は，均質化法では，

$$L_{ijkl} = \frac{1}{2} (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) - \varepsilon_{ij}^{*kl} \quad (\text{A.38})$$

$$\int_V E_{ijpm} \varepsilon_{ij}(\boldsymbol{v}) \varepsilon_{pm}^{*kl}(\boldsymbol{u}) dV = \int_V \varepsilon_{ij}(\boldsymbol{v}) \sigma_{ij}^{*kl}(\boldsymbol{u}) dV \quad (\text{A.39})$$

の 2 式を解くことにより求められる。ここで，式 (A.39) は，微視領域における変位  $\boldsymbol{u}$ ，仮想変位  $\boldsymbol{v}$  に対する平衡方程式であり， $\varepsilon_{ij}^{*kl}$  は特性ひずみ， $\varepsilon_{ij}(\boldsymbol{v})$  は微視領域における仮想ひずみ， $\sigma_{ij}^{*kl}(\boldsymbol{u})$  は特性応力をそれぞれ表す。

式 (A.36) で表される  $\bar{\boldsymbol{E}}$  は，完全異方性の弾性係数テンソルであり，以下のマトリクスで表される 21 個の独立な成分を持つ。

$$[\bar{\boldsymbol{E}}] = \begin{bmatrix} \bar{E}_{1111} & \bar{E}_{1122} & \bar{E}_{1133} & \bar{E}_{1123} & \bar{E}_{1131} & \bar{E}_{1112} \\ \bar{E}_{2211} & \bar{E}_{2222} & \bar{E}_{2233} & \bar{E}_{2223} & \bar{E}_{2231} & \bar{E}_{2212} \\ \bar{E}_{3311} & \bar{E}_{3322} & \bar{E}_{3333} & \bar{E}_{3323} & \bar{E}_{3331} & \bar{E}_{3312} \\ \bar{E}_{2311} & \bar{E}_{2322} & \bar{E}_{2333} & \bar{E}_{2323} & \bar{E}_{2331} & \bar{E}_{2312} \\ \bar{E}_{3111} & \bar{E}_{3122} & \bar{E}_{3133} & \bar{E}_{3123} & \bar{E}_{3131} & \bar{E}_{3112} \\ \bar{E}_{1211} & \bar{E}_{1222} & \bar{E}_{1233} & \bar{E}_{1223} & \bar{E}_{1231} & \bar{E}_{1212} \end{bmatrix} \quad (\text{A.40})$$

ここでは、海綿骨の力学特性が直交異方性であると考え (Cowin and Mehrabadi, 1989),  $\bar{\mathbf{E}}$  を任意の座標系  $\mathbf{X}^\alpha$  で記述した  $\bar{\mathbf{E}}^\alpha$  :

$$\bar{\mathbf{E}}^\alpha = \begin{bmatrix} \bar{E}_{1111}^\alpha & \bar{E}_{1122}^\alpha & \bar{E}_{1133}^\alpha & \delta_{1123}^\alpha & \delta_{1131}^\alpha & \delta_{1112}^\alpha \\ \bar{E}_{2211}^\alpha & \bar{E}_{2222}^\alpha & \bar{E}_{2233}^\alpha & \delta_{2223}^\alpha & \delta_{2231}^\alpha & \delta_{2212}^\alpha \\ \bar{E}_{3311}^\alpha & \bar{E}_{3322}^\alpha & \bar{E}_{3333}^\alpha & \delta_{3323}^\alpha & \delta_{3331}^\alpha & \delta_{3312}^\alpha \\ \delta_{2311}^\alpha & \delta_{2322}^\alpha & \delta_{2333}^\alpha & \bar{E}_{2323}^\alpha & \delta_{2331}^\alpha & \delta_{2312}^\alpha \\ \delta_{3111}^\alpha & \delta_{3122}^\alpha & \delta_{3133}^\alpha & \delta_{3123}^\alpha & \bar{E}_{3131}^\alpha & \delta_{3112}^\alpha \\ \delta_{1211}^\alpha & \delta_{1222}^\alpha & \delta_{1233}^\alpha & \delta_{1223}^\alpha & \delta_{1231}^\alpha & \bar{E}_{1212}^\alpha \end{bmatrix} \quad (\text{A.41})$$

において、 $\delta_{ijkl}^\alpha$  が十分小さくなる座標系を  $\mathbf{X}^{ORT}$  とし、この座標系における  $X_i^{ORT}$  軸方向 ( $i = 1, 2, 3$ ) を直交異方性の主軸方向とする (van Rietbergen *et al.*, 1996). また、座標軸  $X_i^{ORT}$  は、弾性係数テンソル  $\bar{\mathbf{E}}^{ORT}$  の成分が、 $\bar{E}_{1111}^{ORT} > \bar{E}_{2222}^{ORT} > \bar{E}_{3333}^{ORT}$  となるように決定する.

#### ファブリックテンソルおよび弾性係数テンソルの変化

第 6.3 節に示したリモデリングシミュレーションにおいて、イメージベーストモデルの分解能を  $50 \mu\text{m}$  とした場合に得られる骨梁構造変化を対象とし、ファブリックテンソルおよび弾性係数テンソルの変化を検討する. 立方体海綿骨モデルの初期形態は、図 A.7(a) に示す通りであり、モデル全領域の分割数は  $100^3 = 1,000,000$  個、骨梁部の要素数は 289,294 個とした. また、海綿骨モデルの大きさ、境界条件、およびモデルパラメータの値など、その他のシミュレーション条件は第 6.3 節と同じとした.

リモデリングシミュレーションを行った結果、50th step においては、図 A.7(b) に示すように圧縮方向に配向する骨梁構造が得られた. この際、海綿骨の形態特徴量の変化は、図 A.8 に示すように、第 6.3 節に示した結果と定性的には同じ傾向を示したが、シミュレーションの 1 step における変化量は、増加することが分かる. これは、Voxel 要素の除去および付加により骨梁表面の移動を表現していることから、イメージベーストモデルを構成する Voxel 要素が大きくなると、1 step あたりの骨梁表面移動量が増加するためである. 骨梁の平均体積分率  $BV/TV$  について図 A.8(a) に示すシミュレーション結果と表 6.1 に示す実験結果を比較すると、本シミュレーションの 15 steps が 24 週間に対応することが分かる.

各計算 step において得られた海綿骨形態に対して、解析領域の境界を除外した海綿骨内部中央の一辺  $4.0 \text{ mm}$  の立方体領域に着目し、弾性係数テンソル  $\bar{\mathbf{E}}$  を求めた. 任

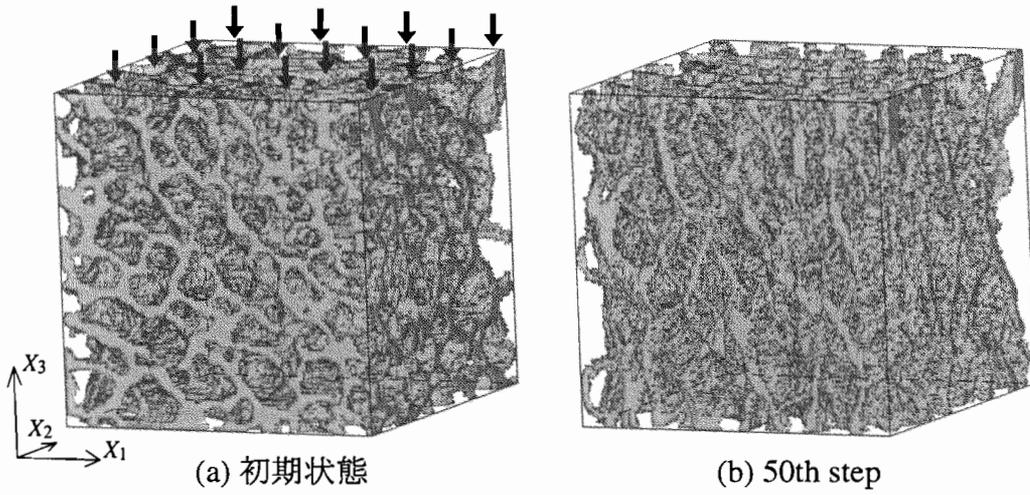


図 A.7 圧縮負荷を受ける海綿骨の骨梁構造の変化

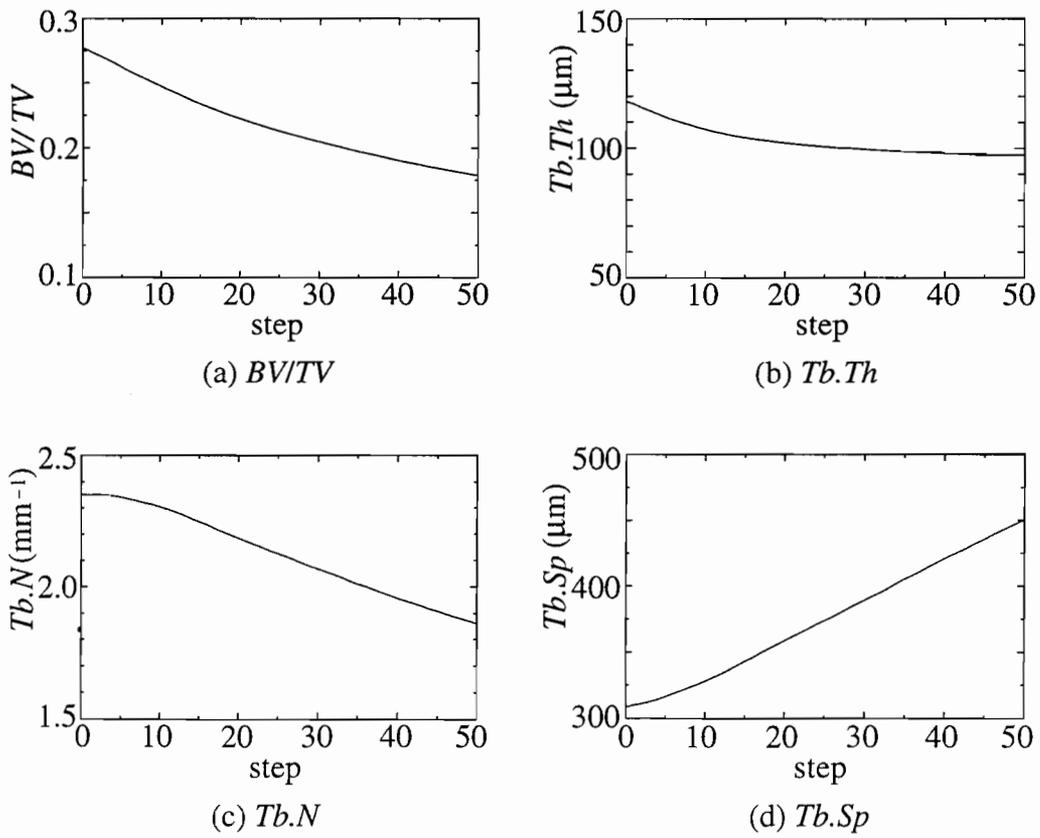


図 A.8 海綿骨の形態特徴量の変化

意の方向に対する垂直応力と垂直ひずみを関連付ける成分  $\bar{E}_{1111}$  の極座標表示および直交異方性の主軸を図 A.9(a) に示す. 異方性の最大主方向は, 初期状態では圧縮負荷を与えた  $X_3$  軸方向と垂直に近い方向であったが, リモデリングにより変化し, 50th step においては  $X_3$  軸方向 とほぼ一致することが示された. また, ファブリック楕円体は, 図 A.9(b) に示すように変化し, 力学特性の主軸の変化と同じように, 楕円体の最大主方向が  $X_3$  軸方向に変化することが示された.

弾性係数テンソル  $\bar{\mathbf{E}}$  の直交異方性の主軸方向  $n_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) と  $X_3$  軸方向とのなす角度  $\Phi_{i3}$ , およびファブリック楕円体の主軸方向  $\mathbf{n}_i$  と  $X_3$  軸方向とのなす角度  $\Theta_{i3}$  は, それぞれ図 A.10 (a) および (b) に示すように,  $\Phi_{13}$  と  $\Theta_{13}$  は  $0^\circ$  方向へ,  $\Phi_{23}$ ,  $\Phi_{33}$  と  $\Theta_{23}$ ,  $\Theta_{33}$  は  $90^\circ$  方向へそれぞれ変化した. このように,  $\Phi_{i3}$  と  $\Theta_{i3}$  は, ほぼ一致しながらリモデリングにより変化することが分かる. また, この結果は, Wolff の仮説について Cowin ら (Cowin, 1986; Cowin *et al.*, 1992) が示した数理モデルの妥当性を示すものと考えられる. 直交異方性の弾性係数  $E_{iii}^{ORT}$  ( $i = 1, 2, 3$ ,  $i$  not summed) は, 図 A.10(c) に示すように, 初期状態から 20th step 前後にかけて,  $E_{1111}^{ORT}$  および  $E_{3333}^{ORT}$  は減少した. 一方で,  $E_{2222}^{ORT}$  は増加したことから,  $E_{1111}^{ORT}$  と  $E_{2222}^{ORT}$  との差が減少する結果となった. また, 20th step 以降では,  $E_{1111}^{ORT}$  が一定値を保ち  $E_{2222}^{ORT}$  および  $E_{3333}^{ORT}$  が減少したため,  $E_{1111}^{ORT}$  と  $E_{2222}^{ORT}$  および  $E_{3333}^{ORT}$  との差が増加する結果となった. この際, ファブリック楕円体の主値  $H_i$  については, 図 A.10(d) に示すように,  $H_1$  と  $H_3$  は 20th step 前後までほぼ一定であった. これに対して  $H_2$  は増加したため,  $H_1$  と  $H_2$  との差は減少する結果となった. また, 20th step 以降では, いずれの  $H_i$  も増加したが,  $H_1$  の増加速度が  $H_2$  および  $H_3$  を上回り, 結果として  $H_1$  と  $H_2$  および  $H_3$  との差は増加した. このように,  $E_{iii}^{ORT}$  と  $H_i$  の値の変化から, 異方性の程度の増減について, 弾性係数テンソルがファブリックテンソルに良好に対応することが分かる.

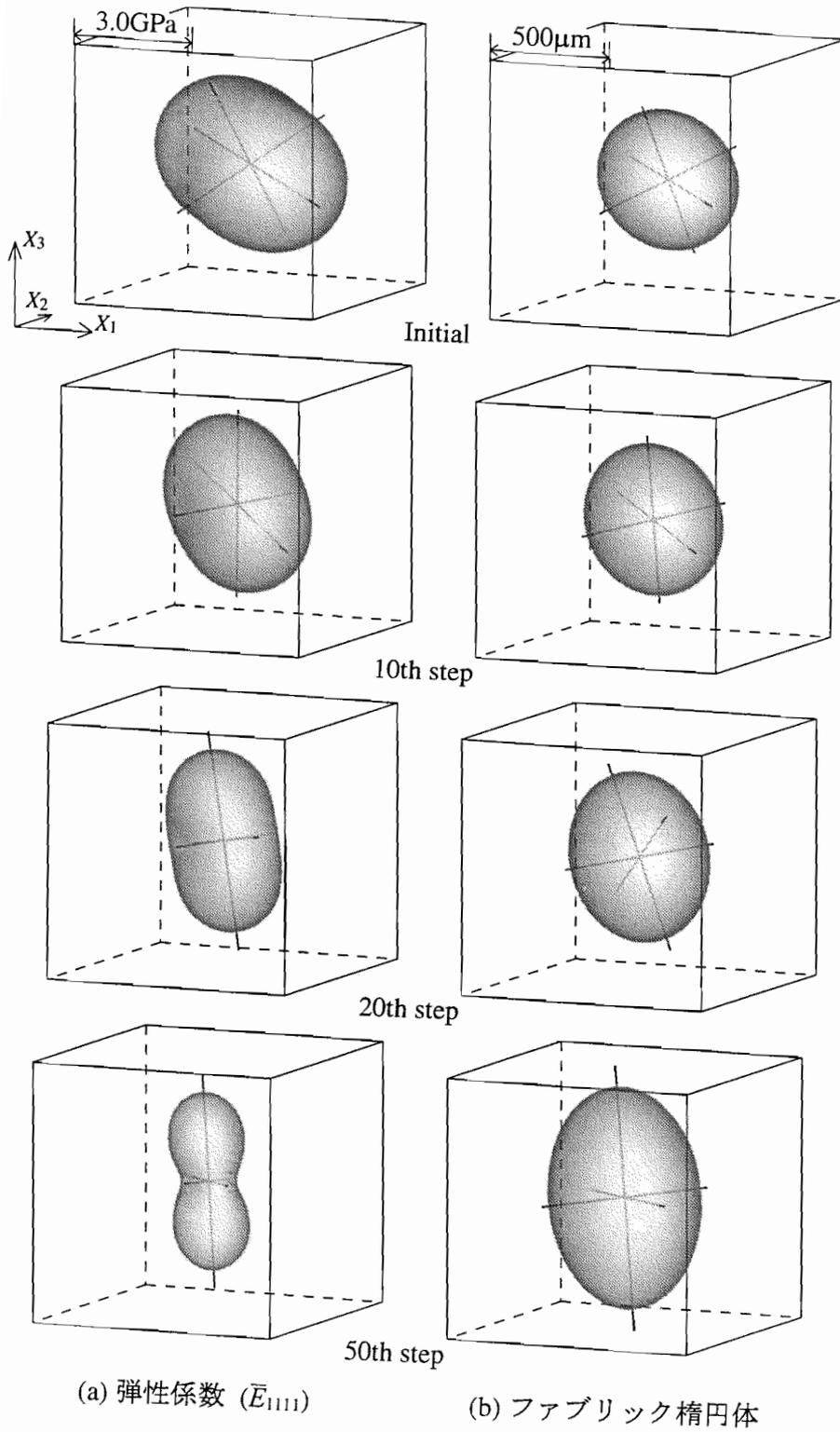
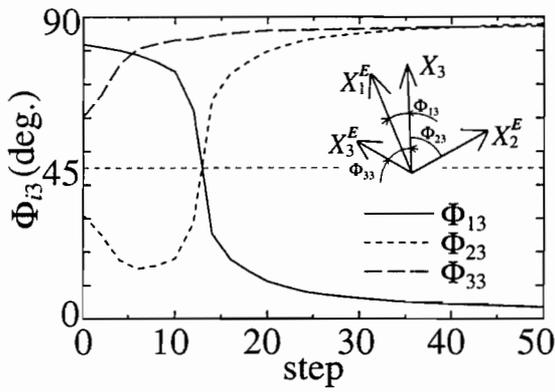
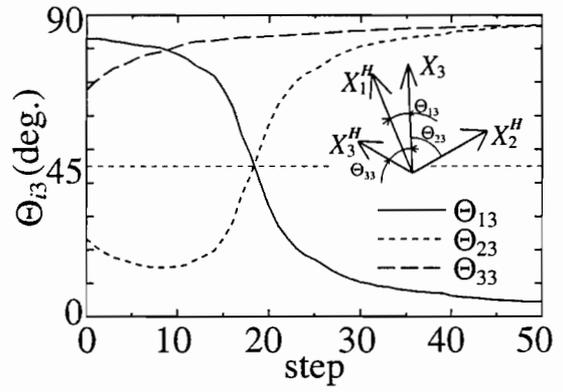


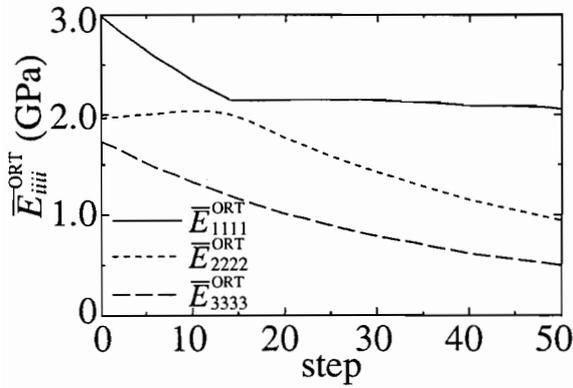
図 A.9 海綿骨のファブリック楕円体および弾性係数  $\bar{E}_{1111}$  の変化



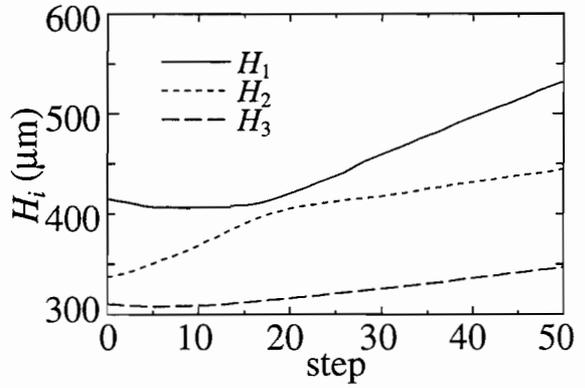
(a) 弾性特性の主方向  $\Phi_{i3}$



(b) ファブリック楕円体の主軸方向  $\Theta_{i3}$



(c) 弾性係数  $\bar{E}_{iii}^{ORT}$



(d) ファブリック楕円体の主値  $H_i$

図 A.10 ファブリック楕円体と弾性係数テンソルの比較

## A.7 圧縮荷重を受けるヒト椎体海綿骨の形態変化

ヒト椎体の海綿骨では、体重による圧縮荷重を主に支持するように、骨梁が体幹軸方向に配向する。しかしながら、加齢に伴い皮質骨の形態が変化すると、海綿骨の骨梁形態も変化することが知られている (Mosekilde, 1990)。ここでは、椎体の皮質骨形態が健常な場合 (case N)、および加齢に伴い変性した場合 (case A) の2通りを想定して、海綿骨の骨梁表面リモデリングシミュレーションを行う。

### 椎体の Pixel モデル

ヒト椎体の矢状断面について、図 A.11 に示す Pixel モデルを作成した。骨梁の初期形態は、等方性を仮定し、外径 2.0~2.5 mm、内径 1.0~1.5 mm の円環状の骨梁をランダムに配置して作成した。この際、海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  を 0.63 とした。皮質骨突起部の形態については、健常な場合 (case N) と変性した場合 (case A) では異なることを考慮して、図 A.11 に示す突起部の長さ  $a$  を case N で 3.0 mm、case A で

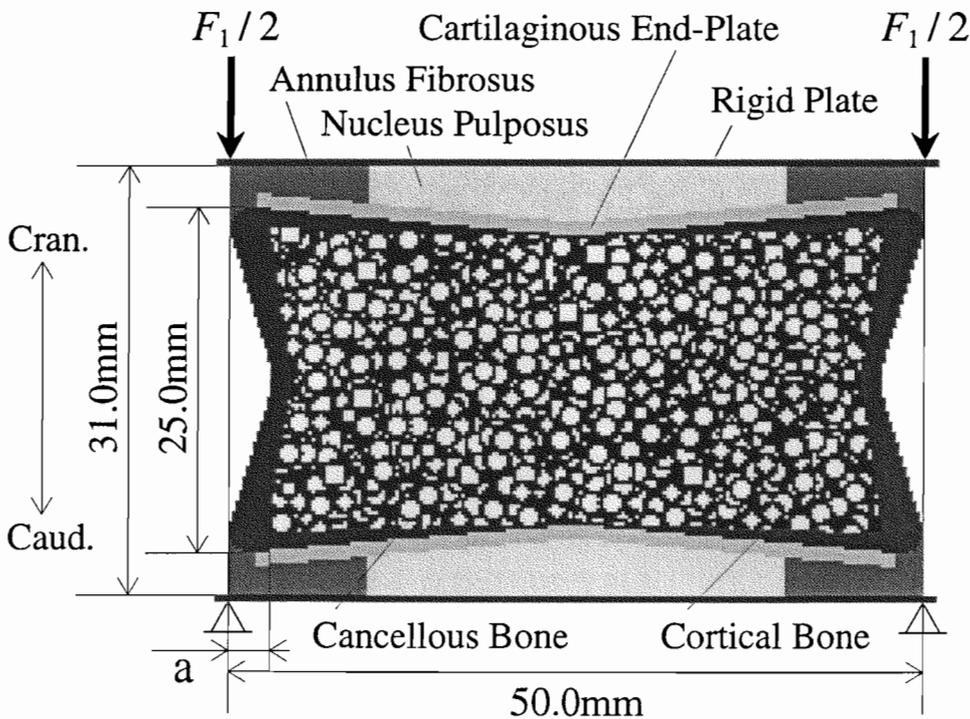


図 A.11 ヒト椎体 Pixel モデル

6.5 mmとした。また、第7.2節と同様に、実際の荷重状態を模擬するため、椎体には髓核と線維輪からなる椎間板および軟骨終板を考慮した。椎間板および軟骨終板は、等方線形弾性体と仮定し、それぞれのヤング率  $E$  およびポアソン比  $\nu$  は、表7.1に示す値とした (Belytschko *et al.*, 1974; 西澤ら, 1994; 池淵ら, 1995)。

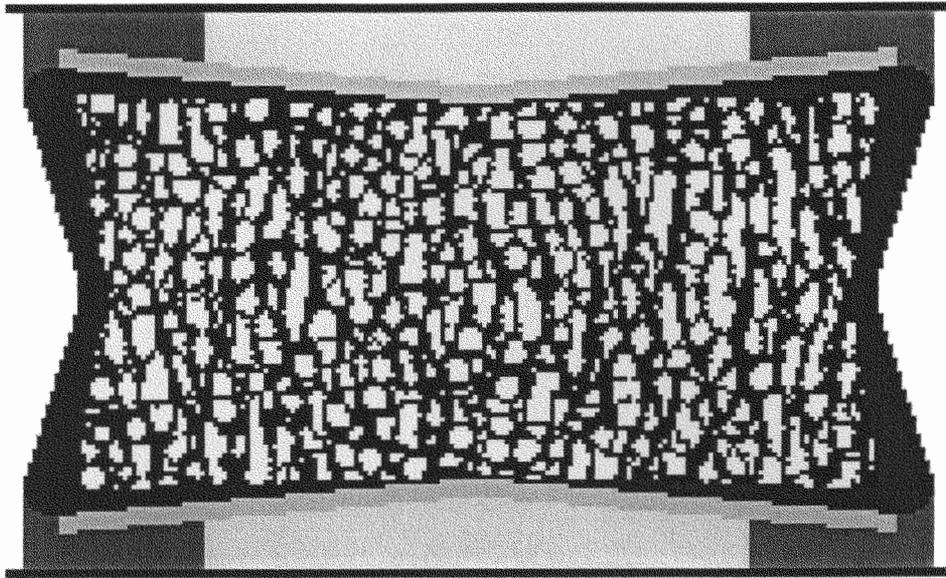
体重による圧縮荷重を想定した境界条件として、椎体には体幹軸方向の圧縮荷重  $F_1 = 588 \text{ N}$  を仮想的な剛体板を介して与えた。また、モデルの下端面は固着とした。全解析領域の要素分割数は、縦128個 × 横208個、Pixel要素の大きさは一辺  $250 \mu\text{m}$  とした。応力解析は、厚みを  $1.0 \text{ mm}$  とし、二次元平面ひずみ問題として行った。リモデリング則に含まれるモデルパラメータは、図3.3中の感知半径を  $l_L = 1.0 \text{ mm}$ 、図3.4中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 4.0$ 、 $\Gamma_l = -5.0$  とした。

#### 皮質骨形態の違いに対する海綿骨形態変化

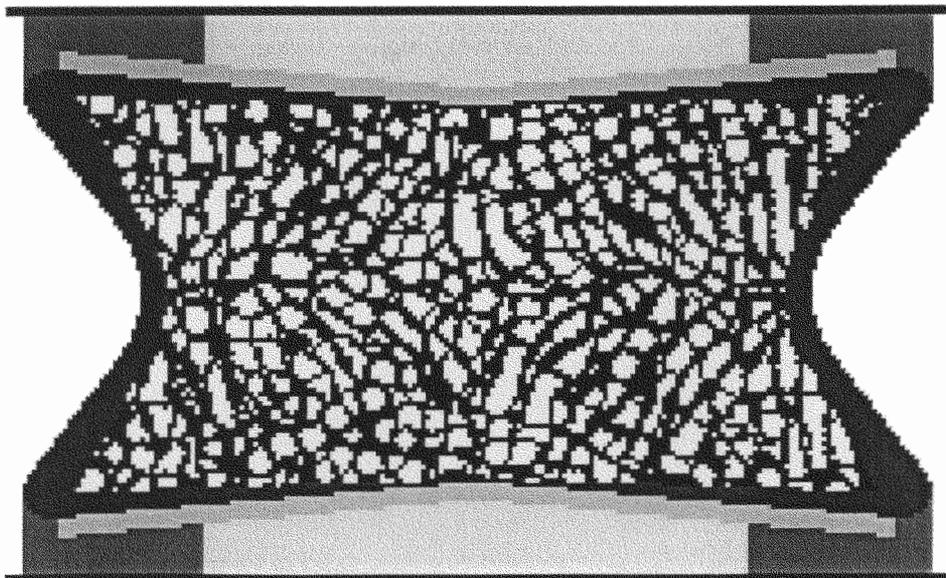
リモデリングシミュレーションにより得られた16th stepにおける骨梁形態を図A.12に示す。健常椎体を想定した場合 (case N) においては、図A.12(a)に示すように、海綿骨全域で体幹軸方向に骨梁が太く形成され、また体幹軸方向と垂直な方向の骨梁は吸収されて細くなることが示された。一方、皮質骨が変性した椎体を想定した場合 (case A) においては、図A.12(b)に示すように、椎体の弓状部から放射状に伸びる骨梁が形成された。また、放射状の骨梁と直交網をなすように、弓状部を中心とする同心円状の骨梁も形成された。なお、第7.2節では、スクリューを装着した海綿骨モデルの初期骨梁形態として、case Nの16th stepにおいて得られた図A.12(a)に示す骨梁形態を用いている。

このように、椎体の皮質骨形態の違いに応じた骨梁形態が得られた。シミュレーションにより得られた図A.12に示す健常椎体および皮質骨が変性した椎体の骨梁形態は、それぞれ図A.13に示す実際の骨梁形態 (Mosekilde, 1990) の特徴をよく表現しており、本シミュレーションの妥当性を示すものである。

また、骨梁形態の変化により、海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  は、図A.14(a)に示すように減少し、16th stepにおいては、case Nおよびcase Aの両者について、初期形態に対して9%の減少となった。また、海綿骨と皮質骨を併せた骨部の全ひずみエネルギーは、図A.14(b)に示すようにcase N、case Aの両者について減少し、16th stepにおいては、初期形態に対してcase Nで6%、case Aで3%の減少となった。したがっ

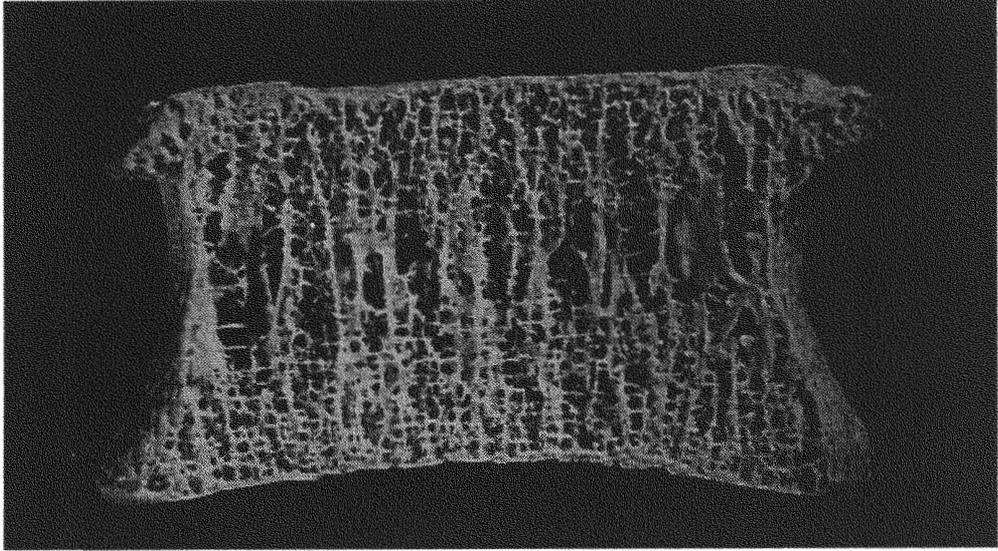


(a) 健常椎体 (case N)

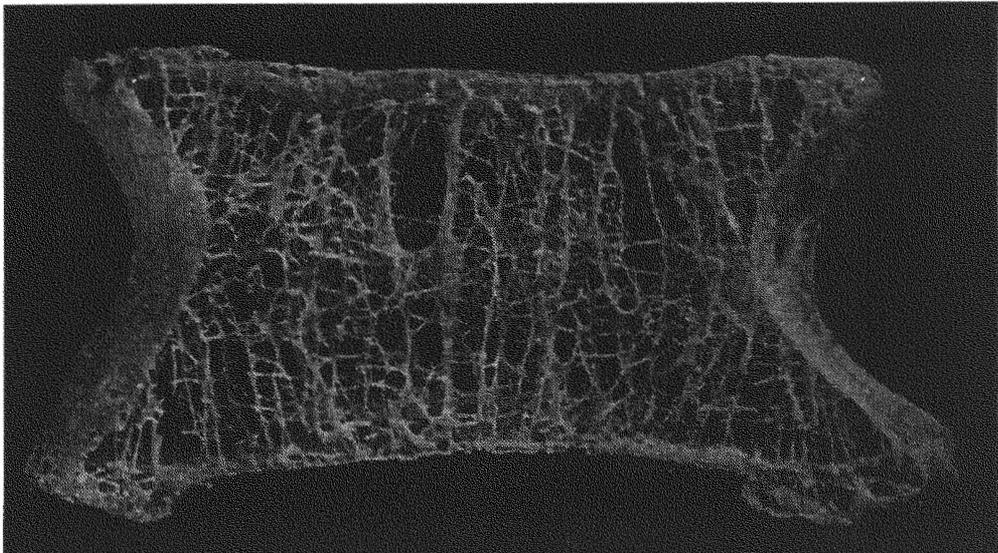


(b) 変性椎体 (case A)

図 A.12 皮質骨形態の違いに応じた椎体海綿骨の形態変化 (16th step)

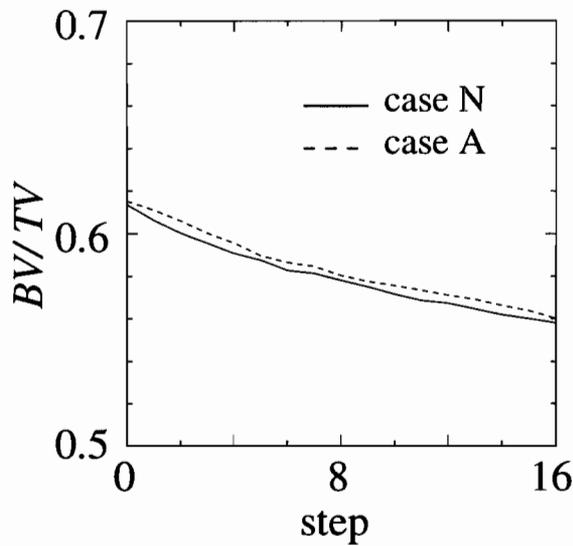


(a) 健全椎体 (case N)

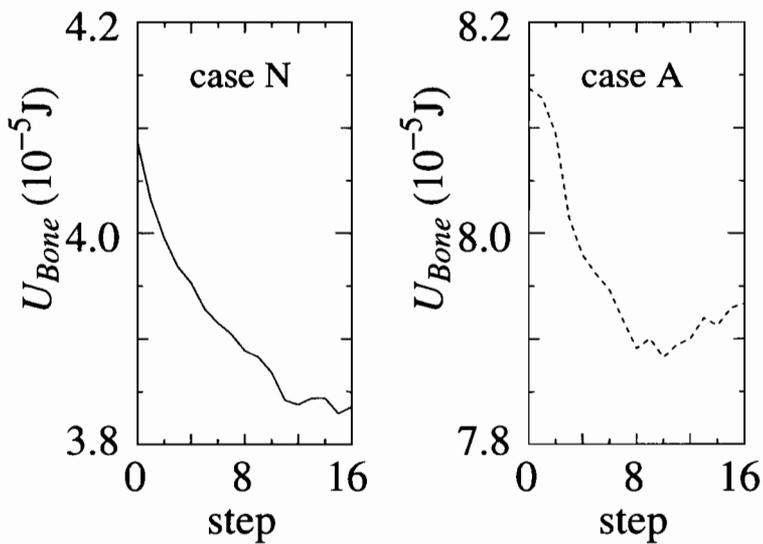


(b) 変性椎体 (case A)

図 A.13 実際のヒト椎体海綿骨 (Mosekilde, 1990)



(a) 海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$



(b) 骨部の全ひずみエネルギー  $U_{Bone}$

図 A.14 case N および A における海綿骨の平均体積分率  $BV/TV$  および骨部の全ひずみエネルギー  $U_{Bone}$  の変化

て、一定の荷重が負荷される状態でひずみエネルギーが減少したことから、リモデリングにより骨部の変形量は減少し、構造としての剛性が増加したことが分かる。このように、 $BV/TV$  の減少に関わらず、骨梁配向の変化により骨構造の剛性が増加したことは、第 6.4 節で示した骨梁表面リモデリングによる機能的適応現象を示すものである。

## A.8 ヒト椎体海綿骨の三次元リモデリングシミュレーション

ここでは、付録A.7に示した健常椎体 (case N) の骨梁表面リモデリングシミュレーションを三次元問題に拡張する。

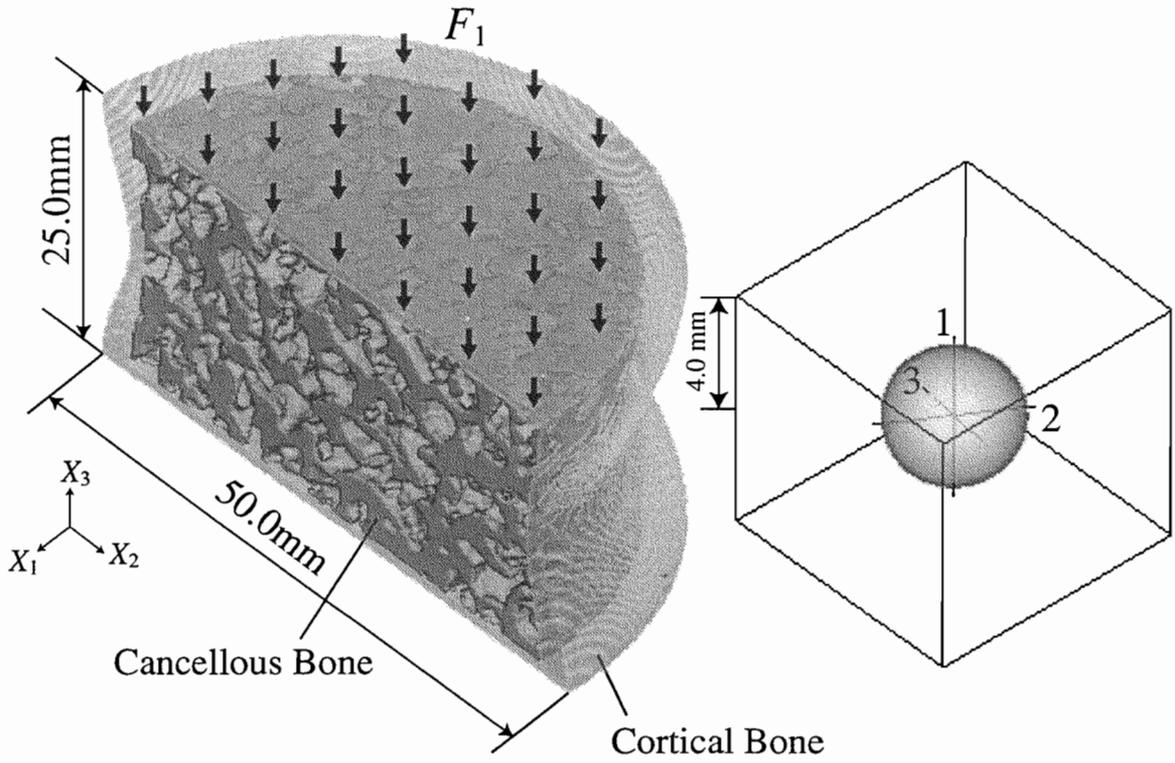
### 椎体の Voxel モデル

ヒト椎体について、図A.15(a)に示す Voxel モデルを作成した。椎体は、前後軸および左右軸方向について直径 50 mm，体幹軸方向について高さ 25.0 mm とした。また、左右軸を  $X_1$  軸，前後軸を  $X_2$  軸，体幹軸を  $X_3$  軸とし，矢状面に関する対称性を仮定して，1/2 領域のみを解析対象とした。骨梁の初期形態は，等方性を仮定し，図A.11(a)に示すように外径 4.25 mm，内径 3.25 mm のドーナツ状の骨梁をランダムに配置して作成した。海綿骨の異方性の程度を示すファブリック楕円体の長径と短径の比  $H_1/H_3$  は 1.04 とした。図A.11(b)に示す  $X_2$ - $X_3$  断面および  $X_1$ - $X_3$  断面についてそれぞれ厚み 1.5  $\mu\text{m}$  で切り出した像から，骨梁構造の等方性が確認される。骨梁構造の形態特徴量 (付録A.2) は，骨梁の平均体積分率  $BV/TV = 0.48$ ，骨梁の平均厚さ  $Tb.Th = 1.19 \text{ mm}$ ，単位長さあたりの骨梁数  $Tb.N = 0.40 \text{ mm}^{-1}$ ，および骨梁間の平均距離  $Tb.Sp = 1.29 \text{ mm}$  とした。

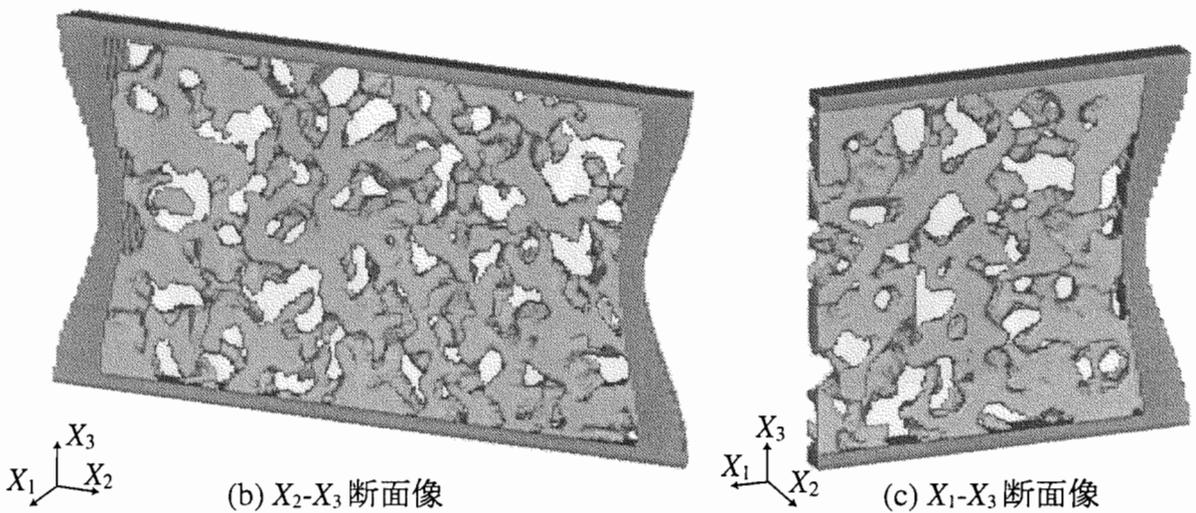
体重による圧縮荷重を想定した境界条件として，図A.15に示すように，モデルの上面には体幹軸方向の圧縮荷重  $F_1 = 294 \text{ N}$  と等価な  $X_3$  軸方向の一様圧縮変位  $U_3$  を，各計算 step で調節して与えた。また，モデルの下面は固着とした。全解析領域の要素分割数は， $X_1 \times X_2 \times X_3$  軸方向を  $100 \times 200 \times 100$  個とし，Voxel 要素の大きさは一辺 250  $\mu\text{m}$  とした。骨部の要素数は約 85 万個とした。リモデリング則に含まれるモデルパラメータは，図3.3中の感知半径を  $l_L = 2.5 \text{ mm}$ ，図3.4中の不感帯の閾値を  $\Gamma_u = 2.0$ ， $\Gamma_l = -2.5$  とした。

### リモデリングによる海綿骨形態変化

リモデリングシミュレーションにより得られた 16th step における骨梁形態を図A.16に示す。リモデリングの進行に伴い，海綿骨全域で体幹軸方向に骨梁が太く形成されることが示された。海綿骨全体のファブリック楕円体の主軸方向は，ほぼ体幹軸方向



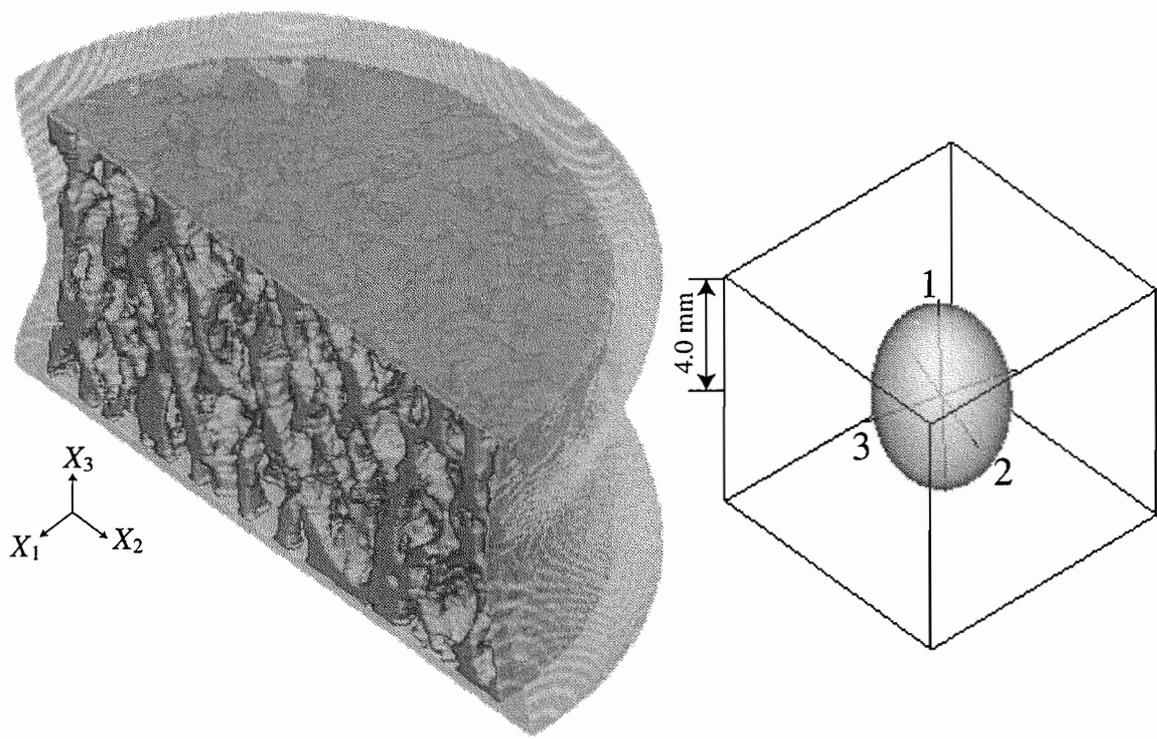
(a) 境界条件および海綿骨のファブリック楕円体



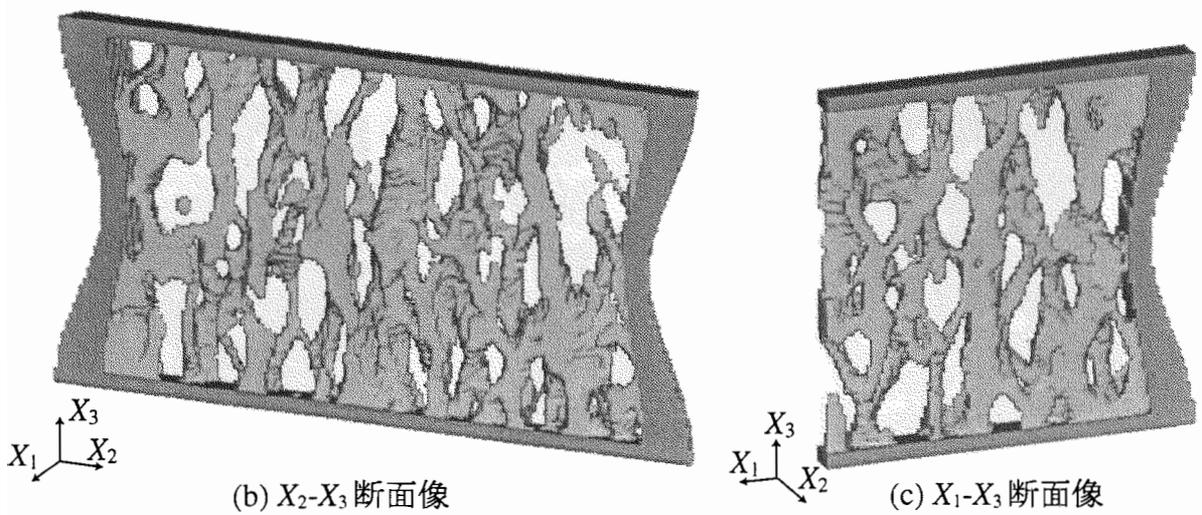
(b)  $X_2$ - $X_3$  断面像

(c)  $X_1$ - $X_3$  断面像

図 A.15 ヒト椎体 Voxel モデル



(a) 海綿骨の三次元像およびファブリック楕円体



(b)  $X_2$ - $X_3$  断面像

(c)  $X_1$ - $X_3$  断面像

図 A.16 椎体海綿骨の三次元形態変化 (16th step)

と一致しており，異方性の程度を示す長径と短径の比  $H_1/H_3$  は 1.47 となった．なお，第 7.4.1 項では，スクリューを装着した海綿骨モデルの初期形態として，図 A.16 に示す 16th step における海綿骨形態を用いている．得られた骨梁構造は，圧縮方向に配向しており，また，図 A.16(b) および (c) に示す  $X_2$ - $X_3$  断面像および  $X_1$ - $X_3$  断面像から，個々の骨梁が三次元的に連結していることが分かる．

以上のように，体重による圧縮荷重に応じて椎体海綿骨の骨梁構造が体幹軸方向に配向することが示された．これは，図 A.12(a) に示す二次元シミュレーションで得られた結果と同じ傾向を示すものである．しかしながら，実際の椎体で作用する，前後屈などによる三次元的な荷重下における骨梁構造の変化を検討する際は，ここで示した三次元リモデリングシミュレーションが必要となる．



## 参考文献

- 安達泰治, 富田佳宏, 坂上拓, 田中正夫, (1997), 応力の局所不均一性による骨梁表面再構築モデルと形態変化シミュレーション, 日本機械学会論文集, **63C**-607, 777-784.
- Adachi, T., Tanaka, M. and Tomita, Y., (1998), Uniform Stress State in Bone Structure with Residual Stress, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **120**-3, 342-347.
- Adachi, T., Tomita, Y. and Tanaka, M., (1999), Three-Dimensional Lattice Continuum Model of Cancellous Bone for Structural and Remodeling Simulation, *JSME Int. J.*, **42C**-3, 470-480.
- Bagge, M., (2000), A Model of Bone Adaptation as an Optimization Process, *J. Biomech.*, **33**-11, 1349-57.
- Beaupré, G. S., Orr, T. E. and Carter, D. R., (1990a), An Approach for Time-Dependent Bone Modeling and Remodeling — Application: Theoretical Development, *J. Orthop. Res.*, **8**-5, 651-661.
- Beaupré, G. S., Orr, T. E. and Carter, D. R., (1990b), An Approach for Time-Dependent Bone Modeling and Remodeling — Application: A Preliminary Remodeling Simulation, *J. Orthop. Res.*, **8**-5, 662-670.
- Belytschko, T., Kulak, R. F., Schultz, A. B. and Galante, J. O., (1974), Finite Element Stress Analysis of an Intervertebral Disc, *J. Biomech.*, **7**, 277-285.
- Bendsøe, M. P. and Kikuchi, N., (1988), Generating Optimal Topologies in Structural Design Using a Homogenization Method, *Compt. Methods Appl. Mech. & Eng.*, **71**, 192-224.
- Bouvier, M., (1989), The Biology and Composition of Bone, In: *Bone Mechanics*, (Eds.: Cowin, S. C.), 1-13, CRC Press.

- Buckley, M. J., Banes, A. J., Levin, L. G., Sumpio, B. E., Sato, M., Jordan, R., Gilbert, J., Link, G. W. and Tran. Son. Tay., R., (1988), Osteoblasts Increase Their Rate of Division and Align in Response to Cyclic, Mechanical Tension *in vitro*, *Bone & Mineral*, **4-3**, 225-236.
- Burr, D. B., Martin, R. B., Schaffer, M. B. and Randin, E. L., (1985), Bone Remodeling in Response to *in Vitro* Fatigue Microdamage, *J. Biomech.*, **18-3**, 189-200.
- Buskirk, W. C. V., Cowin, S. C. and Ward, R. N., (1981), Ultrasonic Measurement of Orthotropic Elastic Constants of Bovine Femoral Bone, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **103**, 67-72.
- Carter, D. R. and Hayes, W. C., (1977), The Compressive Behavior of Bone as a Two-Phase Porous Structure, *J. Bone & Joint Surg.*, **59A**, 954-962.
- Carter, D. R., (1984), Mechanical Loading Histories and Cortical Bone Remodeling, *Calcif. Tissue Int.*, **36**, S19-S24.
- Carter, D. R., Fyhrie, D. P. and Whalen, R. T., (1987), Trabecular Bone Density and Loading History: Regulation of Connective Tissue Biology by Mechanical Energy, *J. Biomech.*, **20-8**, 785-794.
- Carter, D. R., Orr, T. E. and Fyhrie, D. P., (1989), Relationships between Loading History and Femoral Cancellous Bone Architecture, *J. Biomech.*, **22-3**, 231-244.
- Chambers, T. J., Evans, M., Gardner, T. N., Turner-Smith, A. and Chow, J. W. M., (1993), Induction of Bone Formation in Rat Tail Vertebrae by Mechanical Loading, *Bone & Mineral*, **20**, 167-178.
- Charras, G. T. and Guldberg, R. E., (2000), Improving the Local Solution Accuracy of Large-Scale Digital Image-Based Finite Element Analyses, *J. Biomech.*, **33-2**, 255-259.
- Cheal, E. J., Snyder, B. D., Nunamaker, D. M. and Hayes, W. C., (1987), Trabecular Bone Remodeling around Smooth and Porous Implants in an Equine Patellar Model, *J. Biomech.*, **20-11/12**, 1121-1134.

- Cowin, S. C. and Hegedus, D. H., (1976), Bone Remodeling I: Theory of Adaptive Elasticity, *J. Elasticity*, **6-3**, 313-326.
- Cowin, S. C. and van Buskirk, W. C., (1978), Internal Bone Remodeling Induced by a Medullary Pin, *J. Biomech.*, **11**, 269-275.
- Cowin, S. C. and van Buskirk, W. C., (1979), Surface Bone Remodeling Induced by a Medullary Pin, *J. Biomech.*, **12**, 269-276.
- Cowin, S. C. and Firoozbakhsh, K., Bone Remodeling of Diaphyseal Surfaces Under Constant Load: Theoretical Predictions, *J. Biomech.*, **14** (1981), 471-484.
- Cowin, S. C., (1985), The Relationship Between the Elasticity Tensor and the Fabric Tensor, *Mechanics of Materials*, **4**, 137-147.
- Cowin, S. C., Hart, R. T., Balsler, J. R. and Kohn, D. H., (1985), Functional Adaptation in Long Bones: Establishing In Vivo Values for Surface Remodeling Rate Coefficients, *J. Biomech.*, **18-9**, 665-684.
- Cowin, S. C., (1986), Wolff's Law of Trabecular Architecture at Remodeling Equilibrium, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **108**, 83-88.
- Cowin, S. C. and Mehrabadi, M., (1989), Identification of the Elastic Symmetry of Bone and Other Materials, *J. Biomech.*, **22-6/7**, 503-515.
- Cowin, S. C., (1990), Structural Adaptation of Bones, *Appl. Mech. Rev.*, **43-5**, Part 2, S126-S133.
- Cowin, S. C., Moss-Salentijn, L. and Moss, M. L., (1991), Candidates for the Mechanosensory System in Bone, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **113-2**, 191-197.
- Cowin, S. C., Sadegh, A. M. and Luo, G. M., (1992), An Evolutionary Wolff's Law for Trabecular Architecture, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **114**, 129-136.
- Cowin, S. C., (1993), Bone Stress Adaptation Models, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **115-4(B)**, 528-533.

- Cowin, S. C., Arramon, Y. P., Luo, G. M. and Sadegh, A. M., (1993), Chaos in the Discrete-Time Algorithm for Bone-Density Remodeling Rate Equations, *J. Biomech.*, **26**-9, 1077-1089.
- Cowin, S. C., Luo, G. M., Sadegh, A. M. and Harrigan, T. P., (1994), On the Sufficiency Conditions for the Stability of Bone Remodeling Equilibrium, *J. Biomech.*, **27**-2, 183-186.
- Donahue, H. J., McLeod, K. J., Rubin, C. T., Andersen, J., Grine, E. A., Hertzberg, E. L. and Brink, P. R., (1995), Cell-to-Cell Communication in Osteoblastic Networks: Cell Line-Dependent Hormonal Regulation of Gap Junction Function, *J. Bone & Mineral Res.*, **10**-6, 881-889.
- Doty, S. B., (1981), Morphological Evidence of Gap Junction Between Bone Cells, *Calcif. Tissue Int.*, **33**, 509-512.
- Eckstein, F., Jacobs, C. R. and Merz, B. R., (1997), Mechanobiological Adaptation of Subchondral Bone as a Function of Joint Incongruity and Loading, *Med. Eng. Phys.*, **19**-8, 720-728.
- Engh, C. A., Bobyn, J. D. and Glassman, A. H., (1987), Porous Coated Hip Replacement: The Factors Governing Bone Ingrowth, Stress Shielding, and Clinical Results, *J. Bone Joint Surg.*, **69B**, 45-55.
- Feldkamp, L. A., Goldstein, S. A., Parfitt, A. M., Jesion, G. and Kleerekoper, M., (1989), The Direct Examination of Three-Dimensional Bone Architecture In Vitro by Computed Tomography, *J. Bone & Mineral Res.*, **4**-1, 3-11.
- Fernandes, P., Rodrigues, H. and Jacobs, C., (1999), A Model of Bone Adaptation Using a Global Optimisation Criterion Based on the Trajectorial Theory of Wolff, *Compt. Methods Biomech. & Biomed. Eng.*, **2**, 125-138.
- Frost, H. M., (1966), *The Bone Dynamics in Osteoporosis and Osteomalacia*, Charles C. Thomas, Springfield.

- Frost, H. M., (1987), The Mechanostat: A Proposed Pathogenic Mechanism of Osteoporoses and the Bone Mass Effects of Mechanical and Nonmechanical Agents, *Bone & Mineral*, **2**, 73–85.
- Frost, H. M., (1988), Structural Adaptations to Mechanical Usage: A Proposed ‘Three-Way Rule’ for Bone Modeling, *Veterinary Comparative Orthopaedics Traumatology*, **1**, pp. 7–17.
- Fung, Y. C., (1984), *Biodynamics: Circulation*, 64, Springer.
- Fyhrie, D. P. and Carter, D. R., (1986), A Unifying Principle Relating Stress to Trabecular Bone Morphology, *J. Orthop. Res.*, **4-3**, 304–317.
- Genant, H. K., Gordon, C., Jiang, Y., Lang, T. F., Link, T. M. and Majumdar, S., (1999), Advanced Imaging of Bone Macro and Micro Structure, *Bone*, **25-1**, 149–152.
- Goldstein, S. A., Matthews, L. S., Kuhn, J. L. and Hollister, S. J., (1991), Trabecular Bone Remodeling: an Experiment model, *J. Biomech.*, **24**, Suppl. 1, 135–150.
- Goodship, A. E., Lanyon, L. E. and McFie, J. H., (1979), Functional Adaptation of Bone to Increased Stress, *J. Bone Joint Surg.*, **61A**, 539–546.
- Guedes, J. M. and Kikuchi, N., (1990), Preprocessing and Postprocessing for Materials Based on the Homogenization Method with Adaptive Finite Element Methods, *Compt. Methods Appl. Mech. & Eng.*, **83**, 143–198.
- Guldberg, R. E., Richards, M., Caldwell, N. J., Kuelske, C. L. and Goldstein, S. A., (1997a), Trabecular Bone Adaptation to Variations in Porous-Coated Implant Topology, *J. Biomech.*, **30-2**, 147–153.
- Guldberg, R. E., Caldwell, N. J., Guo, X. E., Goulet, R. W., Hollister, S. J. and Goldstein, S. A., (1997b), Mechanical Stimulation of Tissue Repair in the Hydraulic Bone Chamber, *J. Bone & Mineral Res.*, **12-8**, 1295–1302.

- Guldberg, R. E., Hollister, S. J. and Charras, G. T., (1998), The Accuracy of Digital Image-Based Finite Element Models, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **120**-2, 289-295.
- Hart, R. T., Davy D. T. and Heiple K. G., (1984), A Computational Method for Stress Analysis of Adaptive Elastic Materials with a View toward Applications in Strain-Induced Bone Remodeling, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **106**, 342-350.
- Harrigan, T. P. and Mann, R. W., Characterization of Microstructural Anisotropy in Orthotropic Materials Using a Second Rank Tensor, *J. Materials Science*, **19** (1984), 761-767.
- Harrigan, T. P. and Hamilton, J. J., (1992), An Analytical and Numerical Study of the Stability of Bone Remodelling Theories: Dependence on Microstructural Stimulus, *J. Biomech.*, **25**-5, 477-488.
- Harrigan, T. P. and Hamilton, J. J., (1994), Bone Remodeling and Structural Optimization, *J. Biomech.*, **27**-3, 323-328.
- Hegedus, D. H. and Cowin, S. C., (1976), Bone Remodeling II: Small Strain Adaptive Elasticity, *J. Elasticity*, **6**-3, 337-352.
- Hestenes, M. R. and Stiefel, E., (1952), Method of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems, *J. Res. NBS*, **49**, 409-436.
- Hollister, S. J., Fyhrie, D. P., Jepsen, K. J. and Goldstein, S. A., (1991), Application of Homogenization Theory to the Study of Trabecular Bone Mechanics, *J. Biomech.*, **24**-9, 825-839.
- Hollister, S. J. and Kikuchi, N., (1992), A Comparison of Homogenization and Standard Mechanics Analyses for Periodic Porous Composites, *Compt. Mechanics*, **10**, 73-95.
- Hollister, S. J., Kikuchi, N. and Goldstein, S. A., (1993), Do Bone Ingrowth Processes Produce a Globally Optimized Structure?, *J. Biomech.*, **26**-4/5, 391-407.

- Hollister, S. J. and Kikuchi, N., (1994), Homogenization Theory and Digital Imaging: A Basis for Studying the Mechanics and Design Principles of Bone Tissue, *Biotechnol. & Bioeng.*, **43**-7, 586-596.
- Hollister, S. J., Brennan, J. M. and Kikuchi, N., (1994), A Homogenization Sampling Procedure for Calculating Trabecular Bone Effective Stiffness and Tissue Level Stress, *J. Biomech.*, **27**-4, 433-444.
- Hughes, T. J. R., Ferencz, R. M. and Hallquist, J. O., (1987), Large-Scale Vectorized Implicit Calculations in Solid Mechanics on a Cray X-MP/48 Utilizing EBE Preconditioned Conjugate Gradients, *Compt. Methods Appl. Mech. & Eng.*, **61**, 215-248.
- Huiskes, R., Weinans, H., Grootenboer, H. J., Dalstra, M., Fudala, B. and Slooff, T. J., (1987), Adaptive Bone-Remodeling Theory Applied to Prosthetic-Design Analysis, *J. Biomech.*, **20**-11/12, 1135-1150.
- Huiskes, R., Weinans, H. and Dalstra, M., (1989), Adaptive Bone Remodeling and Biomechanical Design Considerations for Noncemented Total Hip Arthroplasty, *Orthopedics*, **12**, 1255-1267.
- Huiskes, R., Weinans, H. and van Rietbergen, B., (1992), The Relationship Between Stress Shielding and Bone Resorption Around Total Hip Stems and the Effects of Flexible Materials, *Clin. Orthop. & Rel. Res.*, **274**, 124-134.
- Huiskes, R. and Hollister, S. J., (1993), From Structure to Process, From Organ to Cell: Recent Developments of FE-Analysis in Orthopaedic Biomechanics, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **115**-4(B), 520-527.
- Huiskes, R., Ruimerman, R., van Lenthe, G. H. and Janssen, J. D., (2000), Effects of Mechanical Forces on Maintenance and Adaptation of Form in Trabecular Bone, *Nature*, **405**, 704-706.
- Hung, C. T., Allen, F. D., Pollak, S. R. and Brighton, C. T., (1996), Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  Stores and Extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  Are Required in the Real-Time  $\text{Ca}^{2+}$  Response of

Bone Cells Experiencing Fluid Flow, *J. Biomech.*, **29**-11, 1411-1417.

池淵公博, 川原範夫, 末吉泰信, 富田勝郎, 尾田十八, 坂本二郎, (1995), 脊椎全摘術後モデルの安定性に関する生体力学的検討 (多層構造体解析の有限要素法を用いて), 日本臨床バイオメカニクス学会誌, **16**, 273-276.

Imamura, K., Ozawa, H., Hiraide, T., Takahashi, N. Shibsaki, Y., Fukuhara, T. and Suda, T., (1990) Continuously Applied Compressive Pressure Induces Bone Resorption by a Mechanism Involving Prostaglandin E2 Synthesis, *J. Cell Physiol.*, **144**-2, 222-228.

岩井喜典, 斎藤雄督, 今里悠一 編, (1988), 医用画像診断装置 — CT, MRI を中心として —, コロナ社.

Jacobs, C. R., Levenston, M. E., Beaupré, G. S., Simo, J. C. and Carter, D. R., (1995), Numerical Instabilities in Bone Remodeling Simulations: The Advantages of a Node-Based Finite Element Approach, *J. Biomech.*, **28**-4, 449-459.

Jacobs, C. R., Simo, J. C., Beaupré, G. S. and Carter, D. R., (1997), Adaptive Bone Remodeling Incorporating Simultaneous Density and Anisotropy Considerations, *J. Biomech.*, **30**-6, 603-613.

Jara, H., Wehrli, F. W., Chung, H. and Ford, J. C., (1993), High-Resolution Variable Flip Angle 3D MR Imaging of Trabecular Microstructure in vivo. *Magnet Res. Med.*, **29**, 528-539.

Jaworski, Z. F. and Lok, E., (1972), The Rate of Osteoclastic Bone Erosion in Haversian Remodeling Sites of Adult Dog's Rib, *Calcif. Tissue Res.*, **10**, 103-112.

Kerner J., Huiskes R., van Lenthe, G. H., Weinans H., van Rietbergen B., Engh, C. A. and Amis A. A., (1999), Correlation between Pre-Operative Periprosthetic Bone Density and Post-Operative Bone Loss in THA Can Be Explained by Strain-Adaptive Remodelling, *J. Biomech.*, **32**-7, 695-703.

- Klein-Nulend, J., van der Plas, A., Semeins, C. M., Ajubi, N. E., Frangos, J. A., Nijweide, P. J. and Burger, E. H., (1995), Sensitivity of Osteocytes to Biomechanical Stress *in vitro*, *FASEB J.*, **9**, 441–445.
- Kuiper, J. H. and Huiskes, R., (1997), Mathematical Optimization of Elastic properties: Application to Cementless Hip Stem Design, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **119**–2, 166–174.
- Kummer, B. K. F., (1972), Biomechanics of Bone: Mechanical Properties, Functional Structure, Functional Adaptation, In: *Biomechanics: Its Foundations and Objectives*, (Eds.: Fung, Y. C., Perrone, N. and Anliker, M.), 237–271, Prentice Hall.
- Lanyon, L. E., Goodship, A. E., Pye, C. J. and MacFie, J. H., (1982), Mechanically Adaptive Bone Remodeling, *J. Biomech.*, **15**–3, 141–154.
- Lanyon, L. E. and Rubin, C. T., (1984), Static vs. Dynamic Loads as an Influence on Bone Remodeling, *J. Biomech.*, **17**–12, 897–905.
- Levenston, M. E., Beaupré, G. S., Jacobs, C. R. and Carter, D. R., (1994), The Role of Loading Memory in Bone Adaptation Simulations, *Bone*, **15**–2, 177–186.
- Levenston, M. E. and Carter, D. R., (1998), An Energy Dissipation-Based Model for Damage Stimulated Bone Adaptation, *J. Biomech.*, **31**–7, 579–586.
- Lu, W. W., Zhu, Q., Holmes, A. D., Luk, K. D., Zhong, S. and Leong, J. C., (2000), Loosening of Sacral Screw Fixation under in Vitro Fatigue Loading. *J. Orthop. Res.*, **18**–5, 808–814.
- Luo, G., Cowin, S. C., Sadegh, A. M. and Arramon, Y. P., (1995), Implementation of Strain Rate as a Bone Remodeling Stimulus, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **117**, 329–338.
- Luo, G., Sadegh, A. M., Alexander, H., Jaffe, W., Scott, D. and Cowin, S. C., (1999), The Effect of Surface Roughness on the Stress Adaptation of Trabecular Architecture around a Cylindrical Implant, *J. Biomech.*, **32**–3, 275–284.

- Manolagas, S. C., (1995), Role of Cytokines in Bone Resorption, *Bone*, **17**-2, 63S-67S.
- Martin, B. R., Burr, D. B. and Sharkey, N. A., (1998), *Skeletal Tissue Mechanics*, Springer.
- McLain, R. F., Sparling, E. and Benson, D. R., (1993), Early Failure of Short-Segment Pedicle Instrumentation for Thoracolumbar Fractures. A Preliminary Report, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **75**-2, 162-167.
- McNamara, B. P., Prendergast, P. J. and Taylor, D., (1992), Prediction of Bone Adaptation in the Ulnar-Osteotomized Sheep's Forelimb Using an Anatomical Finite Element Model, *J. Biomed. Eng.*, **14**, 209-216.
- McNamara, B. P., Taylor, D. and Prendergast, P. J., (1997), Computer Prediction of Adaptive Bone Remodelling around Noncemented Femoral Prosthesis: the Relationship between Damage-Based and Strain-Based Algorithms, *Med. Eng. Phys.*, **19**-5, 454-463.
- Miyamoto, H., Shiratori, M. and Miyoshi, T., (1971), Analysis of Stress and Strain Distribution at the Crack Tip by Finite Element Method, In: *Recent Advances in Matrix Methods of Structural Analysis and Design*, (Eds.: Gallagher, R. H., Yamada, Y. and Oden, J. T.), 317-341, The University of Alabama Press.
- Moalli, M. R., Caldwell, N. J., Patil, P. V. and Goldstein, S. A., (2000), An In Vivo Model for Investigations of Mechanical Signal Transduction in Trabecular Bone, *J. Bone & Mineral Res.*, **15**-7, 1346-1353.
- Mosekilde, L., (1990), Age-Related Loss of Vertebral Trabecular Bone Mass and Structure: Biomechanical Consequences, In: *Biomechanics of Diarthrodial Joints II*, (Eds.: Mow, V. C., Ratcliffe, A. and Woo, S. L-Y.), 84.
- Mosley, J. R. and Lanyon, L. E., (1998), Strain Rate as a Controlling Influence on Adaptive Modeling Response to Dynamic Loading of the Ulna in Growing Male Rats, *Bone*, **23**-4, 313-318.

- Mullender, M. G., Huiskes, R. and Weinans, H., (1994), A Physiological Approach to the Simulation of Bone Remodeling as a Self-Organizational Control Process, *J. Biomech.*, **27**-11, 1389-1394.
- Mullender, M. G. and Huiskes, R., (1995), Proposal for the Regulatory Mechanism of Wolff's Law, *J. Orthop. Res.*, **13**-4, 503-512.
- Mullender, M. G., van Rietbergen, B., Rügsegger, P. and Huiskes, R., (1998), Effect of Mechanical Set Point of Bone Cells on Mechanical Control of Trabecular Bone Architecture, *Bone*, **22**-2, 125-131.
- 永田直一, (1987), 骨代謝とカルシウムホメオスタシス, *生体の科学*, **38**-2, 137-142.
- Niebur, G. L., Feldstein, M. J., Yuen, J. C., Chen, T. J. and Keaveny, T. M., (2000), High-Resolution Finite Element Models with Tissue Strength Asymmetry Accurately Predict Failure of Trabecular Bone, *J. Biomech.*, **33**-12, 1575-1583.
- 西澤隆, 高畑武司, 六馬信之, 藤村祥一, (1994), 有限要素法による腰椎椎間板の力学的解析 (負荷条件が及ぼす影響について), *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, **15**, 123-126.
- O'Connor, J. A., Lanyon, L. E. and MacFie, H., (1982), The Influence of Strain Rate on Adaptive Bone Remodelling, *J. Biomech.*, **15**-10, 767-781.
- Orr, T. E., Beaupré, G. S., Carter, D. R. and Schurman, D. J., (1990), Computer Predictions of Bone Remodeling around Porous-Coated Implants, *J. Arthroplasty*, **5**-3, 191-200.
- Ozawa, H., Imamura, K., Abe, E., Takahashi, N. Shibsaki, Y., Fukuhara, T. and Suda, T., (1990), Effect of Continuous Applied Compressive Pressure on Mouse Osteoblasts-like Cells(MCT3T3-E1) *in vitro*, *J. Cell Physiol.*, **142**-1, 177-185.
- Parfitt, A. M., (1984), The Cellular Basis of Bone Remodeling: The Quantum Concept Reexamined in Light of Recent Advances in the Cell Biology of Bone, *Calcif. Tissue Int.*, **36**, S37-S45.

- Parfitt, A. M., Drezner, M. K., Glorieux, F. H., Kanis, J. A., Malluche, H., Meunier, P. J., Ott, S. M. and Recker, R. R., (1987), Bone Histomorphometry: Standardization of Nonmenclature, Symbols, and Units, *J. Bone & Mineral Res.*, **2-6**, 595-610.
- Parfitt, A. M., (1992), Bone-Forming Cells in Clinical Conditions, *Bone*, **1**, CRC Press.
- Parfitt, A. M., (1993), Morphometry of Bone Resorption: Introduction and Overview, *Bone*, **14**, 435-441.
- Parfitt, A. M., (1994), Osteonal and Hemi-Osteonal Remodeling: The Spatial and Temporal Framework for Signal Traffic in Adult Human Bone, *J. Cellular Biochem.*, **55**, 273-286.
- Pauwels, F., (1980) *Biomechanics of the Locomotor Apparatus*, Springer.
- Prendergast, P. J. and Taylor, D., (1992), Design of Intramedullary Prostheses to Prevent Bone Loss: Predictions Based on Damage-Stimulated Remodelling, *J. Biomed. Eng.*, **14**, 499-506.
- Prendergast, P. J. and Taylor, D., (1994), Prediction of Bone Adaptation Using Damage Accumulation, *J. Biomech.*, **27-8**, 1067-1076.
- Prendergast, P. J., (1997), Finite Element Models in Tissue Mechanics and Orthopaedic Implant Design, *Clin. Biomech.*, **12-6**, 343-366.
- van Rietbergen, B., Huiskes, R., Weinans, H., Sumner, D. R., Turner, T. M. and Galante, J. O, (1993), The Mechanism of Bone Remodeling and Resorption around Press-Fitted THA Stems, *J. Biomech.*, **26-4/5**, 369-382.
- van Rietbergen, B., Weinans, H., Huiskes, R. and Odgaard, A., (1995), A New Method to Determine Trabecular Bone Elastic Properties and Loading Using Micromechanical Finite-Element Models, *J. Biomech.*, **28-1**, 69-81.

- van Rietbergen, B., Odgaard, A., Kabel, J. and Huiskes, R., (1996), Direct Mechanics Assessment of Elastic Symmetries and Properties of Trabecular Bone, *J. Biomech.*, **29**-12, 1653-1657.
- van Rietbergen, B., Müller, R., Ulrich, D., Rügsegger, P. and Huiskes, R., (1999), Tissue Stress and Strain in Trabeculae of a Canine Proximal Femur Can Be Quantified from Computer Reconstruction, *J. Biomech.*, **32**-4, 443-451.
- Sadegh, A. M., Luo, G. M. and Cowin, S. C., (1993), Bone Ingrowth: An Application of the Boundary Element Method to Bone Remodeling at the Implant Interface, *J. Biomech.*, **26**-2, 167-182.
- 佐藤克也, 星合壮大, 安達泰治, 富田佳宏, (2000a), 力学的刺激の負荷により生じる培養骨芽細胞間のカルシウムイオン波伝播の観察, 日本機械学会 2000 年度年次大会講演論文集 (II), **00**-1, 251-252.
- 佐藤健司, 笹田直, 系重, 笹生豊, 青木治人, (2000b), Pedicle Screw System を用いた腰椎固定術の力学的評価, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, **21**, 33-36.
- Siffert, R. S., Luo, G. M., Cowin, S. C. and Kauman, J. J., (1996), Dynamic Relationships of Trabecular Bone Density, Architecture, and Strength in a Computational Model of Osteopenia, *Bone*, **18**-2, 197-206.
- Smith, T. S., Martin, R. B., Hubbard, M. and Bay, B. K., (1997), Surface Remodeling of Trabecular Bone Using a Tissue Level Model, *J. Orthop. Res.*, **15**-4, 593-600.
- 須田立雄, 小澤英浩, 高橋栄明, (1985), 骨の科学, 医歯薬出版.
- 周藤安造, (1995), 医学における三次元画像処理 — 基礎から応用まで —, コロナ社.
- Takamizawa, K. and Hayashi, K., (1987), Strain Energy Density Function and Uniform Strain Hypothesis for Arterial Mechanics, *J. Biomech.*, **20**-1, 7-17.
- 田中正夫, (1992), 骨の力学的リモデリングと適応, システム/制御/情報, **36**-4, 226-235.

- Tanaka, M., Adachi, T. and Tomita, Y., (1993), Bone Remodeling Considering Residual Stress: Preliminary Experimental Observation and Theoretical Model Development, In: *Computational Biomedicine IV*, (Eds.: Held, K. D., Brebbia, C. A., Ciskowski, R. D. and Power H.), 239–246, Computational Mechanics Publications.
- Tanaka, M., Adachi, T. and Tomita, Y., (1997), Simulation Model of Surface Remodeling in Cancellous Bone by Lattece Continuum Concept, In: *Simulations in Biomedicine IV*, (Eds.: Power H., Brebbia, C. A. and Kenny, J.), 189–198, Computational Mechanics Publications.
- 戸川隼人, (1977), 共役勾配法, 教育出版.
- Turner, C. H., Anne, V. and Pidaparti, M. V., (1997), A Uniform Strain Criterion for Trabecular Bone Adaptation: Do Continuum-Level Strain Gradients Drive Adaptation?, *J. Biomech.*, **30**-6, 555–563.
- Uthoff, H. K. and Jaworski, Z. G. F., (1978), Bone Loss in Response to Long Term Immobilization, *J. Bone Joint Surg.*, **60B**, 420–429.
- Wang, L., Fritton, S. P., Cowin, S. C. and Weinbaum, S., (1999), Fluid Pressure Relaxation Depends upon Osteonal Microstructure: Modeling an Oscillatory Bending Experiment, *J. Biomech.*, **32**-7, 663–672.
- Weinans, H., Huiskes, R. and Grootenboer, H. J., (1992a), Effects of Material Properties of Femoral Hip Components on Bone Remodeling, *J. Orthop. Res.*, **10**, 845–853.
- Weinans, H., Huiskes, R. and Grootenboer, H. J., (1992b), The Behavior of Adaptive Bone-Remodeling Simulation Models, *J. Biomech.*, **25**-12, 1425–1441.
- Weinans, H., (1998), Is Osteoporosis a Matter of Over-Adaptation?, *Technol. & Health Care*, **6**, 299–306.
- Weinbaum, S., Cowin, S. C. and Zeng, Y., (1994), Excitation of Osteocytes by Mechanical Loading-Induced Bone Fluid Shear Stress, *J. Biomech.*, **27**-3, 339–360.

- Whitehouse, W. J., (1974), The Quantitative Morphology of Anisotropic Trabecular Bone, *J. Microscopy*, **101**, 153–168.
- Wolff, J., (1869), Ueber die Bedeutung der Architectur der Spongösen Substanz für die Frage vom Knochenwachsthum, *Zentralblatt für die Medizinischen Wissenschaften*, **6**, 223–234.
- Wolff, J., (1892), Das Gesetz der Transformation der Knochen, Hirschwald, Berlin.
- Wolff, J., (1986), The Law of Bone Remodeling, (Trans.: Maquet, P. and Furlong, R.), Springer.
- Xia, S. L. and Ferrier, J., (1992), Propagation of a Calcium Pulse between Osteoblastic Cells, *Biochem. & Biophys. Res. Commun.*, **186**-3, 1212–1219.



# 関連発表論文

## 学術雑誌

- (1) 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, (1997), 椎体海綿骨形態に及ぼす固定具の影響 (直接シミュレーションによる検討), 日本臨床バイオメカニクス学会誌, Vol. 18, pp. 153-157.
- (2) Adachi, T., Tsubota, K. and Tomita, Y., (1999), Surface Remodeling Simulation of Trabecular Bone Using Microstructural Finite Element Models, IUTAM Symposium Synthesis in Bio Solid Mechanics, (Eds.: Pedersen, P. and Bendsøe, M. P.), pp. 309-320, Kluwer Academic Publishers.
- (3) 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, (1999), 骨梁表面再構築による海綿骨の力学的適応シミュレーション, シミュレーション, Vol. 18, No. 4, pp. 251-259.
- (4) 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, (2000), デジタルイメージモデルを用いた海綿骨の力学的再構築シミュレーション, 日本機械学会論文集, Vol. 66A, No. 648, pp. 1640-1647.
- (5) Adachi, T., Tsubota, K., Tomita, Y. and Hollister, S. J., (2000), Trabecular Surface Remodeling Simulation for Cancellous Bone Using Microstructural Voxel Finite Element Models, Transactions of the ASME, Journal of Biomechanical Engineering, (submitted).
- (6) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), 固定用スクリュー近傍の三次元骨梁リモデリングシミュレーション, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, (投稿中).

## 国際会議論文集, 抄録集

- (1) Tsubota, K., Adachi, T. and Tomita, Y., (1998), Simulation Study on a Rate Equation for Trabecular Surface Remodeling Using Microstructural Finite Element Model. Abstracts of the Third World Congress of Biomechanics, (Eds.: Matsuzaki, Y., Nakamura, T. and Tanaka, E.), pp. 254a.
- (2) Adachi, T., Tsubota, K., Tomita, Y. and Hollister, S. J., (1999), Microstructural Changes in Cancellous Bone Predicted by Trabecular Surface Remodeling Sim-

- ulation, Proceedings of the 1999 Bioengineering Conference, (Eds.: Goel, V. K., Spilker, P. L., Ateshian, G. A. and Soslowky, L. J.), ASME BED-Vol. 42, pp. 699-700.
- (3) Adachi, T., Tsubota, K. and Tomita, Y., (2000), Simulation Study on Mechanical Adaptation in Cancellous Bone by Trabecular Surface Remodeling, Proceedings of the RIKEN Symposium on Computational Biomechanics, pp. 115-124.
- (4) Tsubota, K., Adachi, T. and Tomita, Y., (2000), Computational Simulation of Cancellous Bone Remodeling Using Digital Image-Based Model, Proceedings of the RIKEN Symposium on Computational Biomechanics, pp. 133-145.
- (5) Adachi, T., Shibutani, K., Tsubota, K. and Tomita, Y., (2000), Three-Dimensional Simulation of Trabecular Bone Remodelling in Vertebral Body with Fixation Screw, Proceedings of the 12th Conference of the European Society of Biomechanics, pp. 57, Royal Academy of Medicine in Ireland.
- (6) Tsubota, K., Adachi, T. and Tomita, Y., (2000), Simulation Study on Model Parameters of Trabecular Surface Remodeling Model, Proceedings of the 4th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Gordon and Breach Publishing Group (in press).
- (7) Adachi, T., Tsubota, K., Hollister, S. J. and Tomita, Y., (2000), Digital Image-Based Finite Element Model for Trabecular Surface Remodeling in Cancellous Bone, Proceedings of the 4th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Gordon and Breach Publishing Group (in press).

### 講演論文集

- (1) 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, (1996), 椎体海綿骨の骨梁再構築シミュレーション, 日本機械学会第7回バイオエンジニアリング学術講演会・夏季セミナー講演論文集, No. 96-29, pp. 46-47.
- (2) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1996), 海綿骨形態に及ぼす固定具の影響 (直接シミュレーションによる検討), 日本機械学会第74期全国大会講演論文集(I), No. 96-15, pp. 203-204.

- (3) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1997), 骨梁再構築シミュレーションによるスクリー近傍の海綿骨形態の検討, 日本機械学会第9回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 96-48, pp. 61-62.
- (4) 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, (1997), 骨梁形態に及ぼす表面再構築則のモデルパラメータの影響, 日本機械学会第8回バイオエンジニアリング学術講演会・夏季セミナー講演論文集, No. 97-4, pp. 38-39.
- (5) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1998), 表面再構築モデルに基づく骨梁形態変化の三次元シミュレーション, 日本機械学会第10回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 97-72, pp. 563-564.
- (6) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1998), 力学的適応性を有する海綿骨の再構築シミュレーション, 日本材料学会併設企画/ポスター展示研究交流会塑性工学の新しい流れ, 展示内容概要集, pp. 4.
- (7) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1998), 骨梁表面再構築による海綿骨の残留応力生成シミュレーション, 日本機械学会第9回バイオエンジニアリング学術講演会・夏季セミナー講演論文集, No. 98-9, pp. 87-88.
- (8) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1998),  $\mu$ CT データを用いた海綿骨の三次元再構築シミュレーション, 日本機械学会第11回計算力学講演会講演論文集, No. 98-2, pp. 193-194.
- (9) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1998), 骨再構築の計算力学(モデルの構築とアプリケーション), 第22回NCP研究会・機械の強度と形態研究懇話会シンポジウム論文集, pp. 37-40.
- (10) 富田佳宏, 安達泰治, 坪田健一, 松下富春, 土居憲司, 前原克彦, (1999), 骨の再構築のモデル化と人工装具設計への応用, 神戸大学産学官技術交流会/平成10年度中小企業産学官技術交流会予稿集, pp. 40-44.
- (11) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1999), 海綿骨の力学特性変化に及ぼす骨梁構造変化の影響 (Voxel モデルを用いた再構築シミュレーション), 日本機械学会第11回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 99-3, pp. 162-163.
- (12) 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, (1999), 骨リモデリングの計算バイオメカニクス(階層的モデルとその応用), 理研シンポジウム「生体力学シミュレーション研究」予稿集, pp. 64-68.

- (13) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1999),  $\mu$ CT デジタルイメージを用いた骨梁構造の三次元モデルと再構築シミュレーション, 理研シンポジウム「生体力学シミュレーション研究」予稿集, pp. 69-76.
- (14) 渋谷基, 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1999), Voxel モデルを用いた椎体海綿骨の再構築シミュレーション, 日本機械学会第 10 回バイオエンジニアリング学術講演会・秋季セミナー講演論文集, No. 99-36, pp. 15-16.
- (15) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (1999), 大規模計算モデルを用いた骨梁リモデリングシミュレーション, 日本機械学会第 12 回計算力学講演会講演論文集, No. 99-5, pp. 711-712.
- (16) 坪田健一, 河野雄二, 安達泰治, 富田佳宏, (1999), 骨の生体組織工学における力学的再構築シミュレーションの役割, 第 23 回 NCP 研究会・機械の強度と形態研究懇話会シンポジウム論文集, pp. 83-84.
- (17) 坪田健一, 渋谷基, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), 固定用スクリューを装着した椎体海綿骨の三次元形態変化シミュレーション, 日本機械学会第 12 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 99-37, pp. 259-260.
- (18) 渋谷基, 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), スクリュー近傍の椎体海綿骨形態変化(再構築シミュレーションによる評価), 日本機械学会関西支部第 75 期定時総会講演会講演論文集, No. 004-1, pp. 11.51-11.52.
- (19) 坪田健一, 渋谷基, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), 固定用スクリュー近傍の三次元骨梁リモデリングシミュレーション, 第 27 回日本臨床バイオメカニクス学会抄録集, pp. 202.
- (20) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), 複合荷重下におけるヒト大腿骨近位部海綿骨の表面再構築シミュレーション, 第 21 回バイオメカニズム学術講演会講演予稿集, pp. 475-476.
- (21) 渋谷基, 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), 骨梁表面再構築シミュレーションのインプラント形状設計への応用, 日本機械学会第 13 回計算力学講演会講演論文集, No. 00-17, pp. 207-208.
- (22) 坪田健一, 安達泰治, 富田佳宏, (2000), イメージベースト FEM による骨梁リモデリング駆動力の検討, 日本機械学会第 13 回計算力学講演会講演論文集, No. 00-17, pp. 209-210.

# 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、終始懇切丁寧なるご教授、ご指導を賜った神戸大学工学部富田佳宏教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文の作成に際して、有益なご教示とご校閲を賜った神戸大学工学部上田完次教授、多田幸生教授、ならびに大阪大学大学院基礎工学研究科田中正夫教授に深く感謝の意を表します。本論文をまとめるに至るまで、終始丁寧かつ熱心なご指導とご鞭撻を賜った神戸大学工学部安達泰治助教授に心から感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言、ご討論を賜った神戸大学工学部渋谷陽二助教授(現大阪大学大学院工学研究科教授)ならびに屋代如月助手に深く感謝致します。また、研究設備の使用に際して丁寧なご指導をいただいた古宇田由夫技官に感謝致します。理化学研究所において研究活動を行うにあたり、牧野内昭武主任研究員ならびに横田秀夫研究協力員には有益なご助言、ご討論をいただきました。神戸大学共同研究開発センター松下富春客員教授((株)神戸製鋼所理事)には臨床面から貴重なご意見をいただきました。ここに記して感謝致します。本研究は一部、理化学研究所ジュニア・リサーチ・アソシエイト制度による援助のもとに行われました。ここに記して謝意を表します。

神戸大学工学部機械工学科固体力学研究室の諸氏には今日に至るまで多大なるご援助をいただきました。先輩として有益なご討論と暖かい激励をいただいた坂上拓氏(現富士通(株))、良き同輩であった釘宮哲也氏(現大阪大学大学院工学研究科)、清水正治氏(現東芝(株))、中村浩二郎氏(現松下電器産業(株))、山下高広氏(現石川島播磨重工業(株))、山下洋正氏(現(株)タダノ)、研究に協力いただいた澁谷基氏、河野雄二氏、西海征志氏をはじめ、研究室諸氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、大学における9年間の学生生活を終えるにあたり、常に暖かい理解と限りない援助をいただいた父義徳ならびに母國子に心から感謝の意を表し、ここに記します。

2001年1月

坪田 健一