

博士学位論文審査要旨

2016年 2月 17日

論文題目： 超音波によるヒト橈骨骨強度測定法の研究

学位申請者： 眞野 功

審査委員：

主 査： 同志社大学理工学研究科 教授 松川 真美

副 査： 同志社大学理工学研究科 准教授 小山 大介

副 査： 同志社大学スポーツ健康科学研究科 教授 北條 達也

要 旨：

本論文では、長骨遠位部内部の海綿骨中を伝搬する縦波超音波が2波に分離伝搬する現象を利用して、ヒト生体骨を評価する手法（超音波2波法）を検討している。

骨粗鬆症は、骨質の劣化により骨強度が低下する疾患である。原発性骨粗鬆症においては、内部の海綿骨骨梁や、外周の皮質骨の減少が報告されている。また続発性骨粗鬆症では、皮質骨の厚みの低下や多孔化、海綿骨部の顕著な骨量低下が報告されている。従って、臨床では骨を構成する皮質骨と海綿骨各々の骨密度や骨質と厚さや形状を知ることが望まれる。しかし、現在臨床で用いられる2重エネルギーエックス線吸収測定法（DXA）やスクリーニングに使用されている超音波踵骨計測手法では、皮質骨と海綿骨個別の評価は原理的に不可能である。

この問題点を解決するため、本論文では超音波2波法を利用してヒト橈骨評価手法の研究を行っている。まず、複雑な形状の生体の骨を伝搬する超音波の特長を示し、骨内部の海綿骨を伝搬した2波に加えて、外周の皮質骨や軟組織を伝搬する周回波の存在を指摘している。臨床測定ではこの周回波が2波に重畳して観測される可能性がある。そこで、この周回波の伝搬メカニズムを実験的に明らかにし、その影響を受けずに2波を計測できる橈骨超音波測定システムを開発している。また同システムを用いて皮質骨形状の評価手法を提案し、臨床試験でその妥当性を検証している。

第1章では、骨粗鬆症について説明し、その診断方法の現状を述べると共に、本研究の目的について述べている。

第2章では、超音波2波法に基づいて開発されたヒト橈骨測定システムの測定手法と測定パラメータについて述べ、臨床試験で得られた海綿骨骨密度を、末梢骨用定量的X線コンピュータ断層撮影（pQCT）により得られた海綿骨骨密度と比較検討している。両者の高い相関関係（ $r = 0.87$ ）を示し、測定互換性が成り立つことを確認している。また2波法で得られた海綿骨弾性定数はX線測定では測定できない骨質を評価できることを示唆している。

第3章では、*in vitro* のヒト海綿骨試料を用いて2波を観測し、骨密度や骨梁構造が2波に及ぼす影響を調べている。その結果、2波（低速波と高速波）伝搬速度や振幅が骨密度に大きく依存することを見出している。

第4章と第5章では、橈骨遠位の海綿骨を評価する際に問題となる皮質骨周囲の周回波に着目し、その伝搬メカニズムを検討している。まず第4章では、ウシ骨を加工してヒト小児の橈骨模擬試料を作成し評価している。その結果、骨サイズに合わせて最適なトランスデューサ直径を選択することにより、小さな骨でも海綿骨を伝搬した2波と周回波の重畳を回避できることを示している。

第5章では、皮質骨と海綿骨が自然に結合したブタ尺骨遠位端を用いて、ヒト成人の橈骨モデルを作成し検討している。皮質骨と海綿骨が結合した状態でも、2波が観測できることを確認し、皮質骨周囲を伝搬する周回波が2波に重畳しないこと、2波の解析が実現できることを示している。

第6章と第7章では、ヒト橈骨の皮質骨厚さの評価方法を検討している。第6章では、ヒト橈骨測定システムの反射波測定機能を用いて、臨床試験で前腕骨断面Bモード画像を取得し、皮質骨と軟組織や海綿骨の境界の評価が可能であることを報告している。また皮質骨の表面や内部からの反射波を用いて推定した皮質骨の厚みは、同一部位のpQCT画像から得られた値とほぼ一致し、橈骨の皮質骨厚が臨床計測可能であることを示している。

第7章では、皮質骨からの反射波と超音波2波の計測を組み合わせ、皮質骨厚の高精度推定法を提案し、ヒト橈骨を模擬したウシの骨モデルを用いて検討している。実験的に推定された皮質骨厚は実際のモデルの骨の厚さと一致し、推定手法の適用可能性を示している。またこの手法を用いて、臨床試験で複数の被験者の橈骨皮質骨厚を推定し、同一測定部位のpQCT画像から得られた皮質骨厚と高い相関関係($r = 0.76$)が得られることを確認している。

第8章では、本研究全体のまとめを行っている。

臨床で正確に骨強度を評価するためには、骨を構成する皮質骨と海綿骨それぞれの骨密度や骨質と、厚さや形状を知ることが必要である。本研究で開発された臨床用ヒト橈骨測定システムでは、海綿骨の骨密度と骨質に関連する弾性定数の測定を世界で初めて実現している。また、正確な皮質骨厚と皮質骨外径も取得可能となり、骨強度評価の実現を可能にしている。本システムにより、骨粗鬆症やそれに伴う骨折リスクの正確な評価が期待できる。一方で女性の骨量のピークは16歳との報告があり、16歳以前に十分な骨量取得が必要であることが指摘されている。被曝のない本システムで若年層の骨の発育状態を評価し、結果を栄養摂取や運動指導に反映させることにより、将来の骨折患者や骨粗鬆症患者数の削減も期待できる。

以上より、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認める。

学力確認結果の要旨

2016年 2月 17日

論文題目： 超音波によるヒト橈骨骨強度測定法の研究

学位申請者： 眞野 功

審査委員：

主 査： 同志社大学理工学研究科 教授 松川 真美

副 査： 同志社大学理工学研究科 准教授 小山 大介

副 査： 同志社大学スポーツ健康科学研究科 教授 北條 達也

要 旨：

本論文の提出者は、島根大学工学部電子工学科を1990年3月に卒業し、オンキヨー株式会社を経て、2002年より応用電機株式会社に勤務し、超音波骨密度測定装置の研究開発業務に従事している。

本論文の主たる内容はJapanese Journal of Applied Physics 誌などに6件掲載され、すでに十分な評価を得ている。

2016年1月9日午後3時より2時間にわたり、提出論文に関する学術講演会が開かれ、種々の質疑討論が行われたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により、論文に関連した諸問題につき口頭試験を実施した結果、本人の十分な学力を確認することができた。なお、提出者は海外国際会議での講演、6件の英語論文の発表などから十分な語学力を有しているものと認められる。以上より、本論文提出者の専門分野に関する学力および語学力は十分であると認められる。よって、学力試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目： 超音波によるヒト橈骨骨強度測定法の研究

氏 名： 眞野 功

要 旨：

本論文では超音波 2 波法のヒト生体骨測定への適用について報告した。

骨粗鬆症は、骨吸収と骨形成の平衡状態の破綻による骨量減少（骨密度低下）と、酸化ストレスの蓄積などによる骨質の劣化により骨強度が低下する疾患である。原発性骨粗鬆症において女性には 30 代から内部の海綿骨の骨梁が減少し始め閉経後にその減少が加速する一方、外側を取り囲む皮質骨は閉経後から減少していくことが報告されており、海綿骨と皮質骨は異なった変化をたどる。一方、続発性骨粗鬆症では、皮質骨の厚みの低下や多孔化が糖尿病や副甲状腺機能亢進症が要因となって早期から起こる一方で、海綿骨部の骨量低下がリウマチが要因となって顕著に進行することが判っている。これらの事より、被験者個人の背景に合わせて正確に骨減少の度合いや骨強度を評価する為には、骨を構成する皮質骨と海綿骨それぞれにおいて、組織特性である骨密度や骨質と、構造特性である厚さや形状を知ることが理想的である。

しかし、現在ヒト生体骨評価に最も広く用いられている X 線 DXA は、単位面積当たりの骨量（面積骨密度）を結果として出力し、その値には皮質骨と海綿骨の双方が含まれており、皮質骨と海綿骨個別の評価は原理的に不可能である。既存の超音波法は、その安全性や手軽さから、検診用途で広く普及しているが、これも DXA 同様に皮質骨と海綿骨の分離評価は不可能である。X 線 pQCT は皮質骨と海綿骨の分離測定が可能なシステムであるが、測定時間や被曝などの問題から普及には至っていない。

これらの問題点を解決するため、超音波 2 波法を用いたヒト生体骨測定手法の研究を行った。過去の研究において、*in vitro* での骨試料の測定では、試料を測定に適した形状に加工することにより、超音波 2 波の検出を実現できることが報告されてきた。しかし、生体の骨においては様々なサイズや形状が存在するため、超音波の伝搬経路が複雑となり、海綿骨を伝搬した 2 波以外に、海綿骨を通らず海綿骨の周囲に存在する皮質骨や軟組織を伝搬した周回波が重畳し、2 波の解析が困難になる問題がある。この周回波の存在を明らかにし、周回波の影響を受けない手法を検討した。また、開発した超音波測定システムを用いて、海綿骨だけではなく皮質骨の評価を実現するため、エコー波の B モード画像にて皮質骨形状の評価を試み、更には超音波 2 波の特性を生かした皮質骨形状の評価方法を検討し、臨床試験にてその方法の妥当性を検証した。

第 1 章では、現在特に高齢女性で多く発症している骨粗鬆症について説明し、その診断方法の現状を述べると共に、本研究の目的について述べた。

第 2 章では、超音波 2 波法に基づいて研究開発されたヒト生体測定システムについて、その測定手法、測定パラメータについて説明した。その後、臨床試験による海綿骨骨密度と海綿骨弾性定数を、pQCT の海綿骨骨密度と比較検討した。海綿骨骨密度においては pQCT と同じパラメータである体積密度 (mg/cm^3) において、高い相関関係 ($r = 0.87$) が得られ、他の複数の臨床試験でも同様の値 ($r = 0.83$ 以上) が得られたことにより、互換性が確認された。また海綿骨弾性定数は 2.3 から 6.7 GPa の間に分布し、最低値の 2.3 GPa は水の弾性定数 (2.2 GPa) や骨髄の弾性定数 (2.0 GPa) と比較しても妥当な値であった。弾性定数は、非破壊で物質の強度に関連する唯一のパラメータであり、生体骨測定においては現在本システムのみが取得可能である。骨密度では表せない骨質や骨強度を評価できる可能性が示唆された。

第 3 章では、*in vitro* にて、低骨密度の骨髄を含んだ状態のヒト海綿骨試料を用いて超音波 2

波を観測し、骨密度や骨梁構造の2波への影響を調べた。動物の海綿骨試料にて、その間隙を水で満たした過去の研究と同様に、低速波の伝搬速度は骨密度に依存せずほぼ一定であり、高速波の伝搬速度、高速波と低速波の振幅は骨密度に大きく依存していた。超音波の伝搬速度や振幅の変動は、骨髄を含んだままのヒト海綿骨試料における骨密度と骨梁構造の双方を反映していることが確認できた。

第4章と第5章では、ヒト生体海綿骨測定の際に超音波2波解析の妨げになる周回波について、*in vitro*にて、ヒト橈骨遠位を模擬した動物の骨試料を用いて検討した。第4章では、ウシ海綿骨と皮質骨試料をサイズの小さいヒト小児の橈骨遠位端に模擬して測定を行った。皮質骨周囲の水（生体測定においては軟組織に該当）を伝搬する周回波とトランスデューサ直径との関係を調査した結果、骨サイズに合わせてトランスデューサの直径を小さくすることにより、周回波が2波に重畳することを回避できることが確認された。予備スキニング（1st スキャン）にて骨サイズを確認し、最適なトランスデューサの直径を選択する手法が有効と考えられた。

第5章では、皮質骨と海綿骨が自然に結合したままの状態のブタ尺骨遠位端を用いて、よりヒト成人の生体に近い状態を模擬して測定を行った。試料を伝搬した超音波透過波形は、皮質骨を削り取った後の海綿骨のみの試料を伝搬した超音波2波波形とよく一致していた。これにより皮質骨と海綿骨が自然に結合した状態でも超音波2波現象が存在することが確認できた。また皮質骨と海綿骨が自然に結合した状態で、周囲の皮質骨を伝搬する周回波が2波に影響を及ぼすことはなかった。これらから、骨サイズを確認し、最適なトランスデューサの直径を選択することにより、周回波を回避しながら2波解析が実現できると考えられた。

第6章と第7章では、ヒト生体の皮質骨評価方法を検討した。第6章では、研究開発したヒト生体測定システムのエコー波測定機能を用いて、*in vivo*にて前腕骨断面Bモード画像を取得した結果、超音波が皮質骨表面への垂直入射する場合は、トランスデューサ側の皮質骨の外側の境界と内側の境界に加え、反対側の皮質骨の内側の境界と外側の境界がエコー画像で認識できた。またエコー波形の到達時間より算出した皮質骨の厚みは、おおよそpQCT画像の値と一致した。超音波エコー波を用いて、手首の断面画像化と皮質骨厚の取得が可能であることが確認できた。但し、*in vivo* ヒト生体測定において、両トランスデューサからの超音波を骨表面に垂直入射させる事は、困難が予想された。

第7章では、第6章と別手法による皮質骨厚評価を試みた。エコー波と超音波2波測を組み合わせた手法について詳細な原理を記載し、*in vitro*でのウシ骨試料をその原理を用いて測定した結果を実際にノギスで測定した値と比較することにより、その性能を確認した。その後 *in vivo*でのヒト臨床試験により、複数の被験者の橈骨を、この手法で測定し、同一被験者の同一部位で得られたpQCT画像より抽出した皮質骨厚と比較したところ、高い相関関係（ $r = 0.76$ ）が得られた。本手法によりヒト生体において、安定して皮質骨厚を評価できることが確認された。

第8章では、本研究全体を総括した。正確に骨強度を評価する為には、骨を構成する皮質骨と海綿骨それぞれの組織特性である骨密度や骨質と、構造特性である厚さや形状を知ることが理想的である。開発したヒト生体骨測定システムは、海綿骨において、骨密度と骨質に関連する海綿骨弾性定数を取得し、皮質骨においては皮質骨厚と皮質骨外径を取得することにより、理想に近い骨強度評価が可能となった。これにより骨粗鬆症やそれに伴う骨折リスクの評価が、より正確に実現できると考える。一方で女性の骨量のピークは16歳との報告があり、それ以前の十分な骨量取得が重要視されている。安全な超音波法で骨状態をモニターし、若年層の骨検診を栄養摂取や運動指導に反映させることで、健全な骨成長を促し、将来の骨折患者や骨粗鬆症患者削減に貢献できると考える。