

博士学位論文審査要旨

2020年7月2日

論文題目: Evaluation of ultrasonic shear wave propagation in cortical bone by axial transmission technique
(アキシアルトランスミッション法による骨中を伝搬する横波超音波の評価)

学位申請者: BUSTAMANTE DIAZ LESLIE VANESSA

審査委員:

主査:	理工学研究科 教授	松川 真美
副査:	理工学研究科 教授	馬場 吉弘
副査:	理工学研究科 教授	小山 大介

要旨:

高齢者に多い原発性骨粗鬆症では、骨中のカルシウム量が有意に低下するため、その診断は二重エネルギーX線吸収法 (DXA 法) 等による骨のミネラル量の密度 (BMD) が基盤となっている。しかし、実際に骨折で問題となる骨強度の評価では、材料特性を総合的に反映した「骨質」の把握も重要であり、粘弾性を臨床計測できる超音波も注目されている。

本研究では体荷重を支える大腿骨や橈骨、脛骨などの長骨を対象に Axial Transmission (AT) 法を応用した横波超音波音速の計測手法を検討している。まず、大型動物の皮質骨でヒトの橈骨皮質骨を模擬した板状試料を作成し、MHz 域のパルス超音波を用いて伝搬音速を計測した。音波の送受波器の角度を変化させて、骨試料中を伝搬する超音波音速を計測した結果、横波の臨界角に近い入射角度では、波が再現性良く計測されることを見出した。また計測した超音波信号の2次元フーリエ解析により、計測された波は板波ではなく、横波であることを確認した。

次に骨粗鬆症患者の橈骨を模擬した円管状の骨試料を用いて AT 法により骨試料中を伝搬する超音波音速を実験的に検討し、管状試料においても高い入射角度で安定して横波が計測できることを示した。この結果は、試料表面に軟組織を模擬したゲルを設置した場合も同様であった。また、複雑な実際の骨形状の影響を確認するため、ヒト橈骨に近いサイズのブタ脛骨を用いて計測を行った結果、同様に安定して横波が計測されることを確認できた。実験では骨外形がわずかに凸あるいはわずかに凹形状で変化するが、計測への影響は小さかった。これらの結果は3次元骨デジタルモデルを用いた音波伝搬シミュレーション結果からも確認できた。

現在、臨床用骨診断でせん断弾性が評価できる装置は上市されていない。また長骨は骨軸方向には高い強度を有するが、せん断、ねじり方向の弱さが指摘されている。安全かつ簡便な超音波法により実現する新しい骨診断法として、次のステップでは AT 法による臨床用横波音速測定装置の実現が期待される。

よって、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られる。

総合試験結果の要旨

2020年7月2日

論文題目： Evaluation of ultrasonic shear wave propagation in cortical bone by axial transmission technique
(アキシアルトランスミッション法による骨中を伝搬する横波超音波の評価)

学位申請者： BUSTAMANTE DIAZ LESLIE VANESSA

審査委員：

主査：	理工学研究科 教授	松川 真美
副査：	理工学研究科 教授	馬場 吉弘
副査：	理工学研究科 教授	小山 大介

要 旨：

本論文の提出者は2017年9月に本学理工学研究科電気電子工学専攻博士課程後期課程 ISTC コースに入学し、現在在籍中である。

本論文の主たる内容は Japanese Journal of Applied Physics, Vol.58, art. no. SGGE20 及び Japanese Journal of Applied Physics, Vol.59, art. no. SKKB05 に掲載済みであり、すでに十分な評価を得ている。2020年7月2日午後1時30分より1時間45分にわたり、提出論文に関する博士論文公聴会が開かれた。講演後種々の質疑が行われたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。公聴会終了後、審査委員による学力確認のための口頭試験を実施したところ、論文提出者の十分な学力を確認することができた。また、提出者は第一著者として国際会議で2件の英語の発表を行っており、高い英語能力を有するものと認められる。

以上より、論文提出者の専門分野における学力ならびに語学力は十分であることが確認された。よって総合試験の結果は合格と認める。

博士學位論文要旨

論文題目： Evaluation of ultrasonic shear wave propagation in cortical bone by axial transmission technique
(アキシアルトランスミッション法による骨中を伝搬する横波超音波の評価)

氏名： BUSTAMANTE DIAZ LESLIE VANESSA

要旨：

高齢化が急速に進む先進国では、糖尿病 (DM) や慢性腎臓病 (CKD) などによる続発性骨粗鬆症や原発性骨粗鬆症による骨折が増加している。2015年の段階で国内の骨粗鬆症患者数は1280万人を超える。また、骨粗鬆症による高齢者の骨折は「寝たきり」「要介護」の要因の多くを占めており、その医療費・介護費の合計は年間7,000億円に達している。骨折は身体機能の低下を誘発する。それも運動機能だけでなく、内臓機能にも影響を及ぼし、骨代謝回転の低下を伴う例もある。このように骨粗鬆症は最終的には生活の質 (QOL) を著しく低下させる可能性が高い。そこで、「健康寿命の延伸」を実現するためにはより正確な「骨の強度・硬さ」の診断が必要とされている。

高齢者に多い原発性骨粗鬆症では、骨中のカルシウム量が有意に低下するため、その診断は二重エネルギーX線吸収法 (DXA法) 等による骨のミネラル量の密度 (BMD) が基盤となっている。しかし、実際に骨折で問題となる骨強度は、骨中に含まれる骨ミネラル量だけで決まるものではない。米国国立衛生研究所 (NIH) が指摘するように、骨強度の評価では骨のしなやかさ、微小骨折などの骨の材料特性を総合的に反映した「骨質」の概念も重要となる。そして、この「骨質」に関連する材料特性の多くは、X線法で評価することができない。また、骨粗鬆症の初期は無自覚であり、医療機関でのみ実施可能なX線法では、スクリーニングが難しい。加えて、X線法では被曝が避けられないため、骨粗鬆症の進行度の評価、治療効果の確認など、繰り返し測定が不可能である。そこで、初期症状から評価可能で、かつスクリーニング用途にも適した、簡便で安全な骨の評価手法が望まれる。

非侵襲で骨の弾性評価が可能な超音波法は、被曝もなく、簡便で安価という特長を生かして、体内の診断に多く用いられている。超音波は密度や弾性が異なる境界で反射するため、超音波診断は主に軟組織が対象であるが、近年は微弱な信号解析が容易になったこともあり、踵骨を対象とした超音波骨診断装置が健康診断用に用いられている。また、橈骨対象の装置も市販されている。これらの超音波を用いた骨診断手法は定量的超音波法 (QUS) と称されることが多いが、現在臨床で用いられる QUS はすべて骨中を体荷重 (骨軸) 方向に直交する方向に伝搬する超音波の測定である。これに対して長骨などの荷重骨の骨軸方向に伝搬する縦波超音波を測定するアキシアルトランスミッション法 (AT法) は、骨軸方向の骨の弾性に関する情報を引き出すことができる。AT法は欧州を中心に臨床計測装置が実現しつつある。ただし、長骨のせん断弾性、ねじりに対する剛性を計測することができない。骨の強度を把握するには、せん断やねじりに対する強さ、弾性を評価することも重要である。

このような背景のもと、本研究では体荷重を支える大腿骨や橈骨、脛骨などの長骨を対象に簡便なAT法を応用した横波計測手法を検討する。将来の臨床応用を念頭に簡便な構造とし、長骨の皮質骨を伝搬した横波超音波の音速値を計測して、せん断弾性の評価が可能となる手法の確立を目指す。またこの目的のため、二次元または三次元の骨中の超音波伝搬シミュレーション手法を利用し、骨中の超音波伝搬挙動の把握と評価システム構築の支援技術とする。

本研究の内容は以下の通りである。

第一章では導入として本研究の背景や目的について紹介する。特に骨の超音波診断・計測手法の現状とともに、診断手法開発の支援技術として使用されているシミュレーション手法について概略を説明する。

第二章では、骨の構造、物性の概略を説明するとともに、骨粗鬆症を骨構造や弾性の劣化としてみた場合の取り扱いについて述べる。本研究で対象とする長骨に着目し、骨の弾性の異方性や、周囲の皮膚などの軟組織の弾性についても述べ、本研究の重要性をまとめる。

第三章では骨中の超音波伝搬を検討する際に必要となる固体中の超音波伝搬の基礎について述べる。骨を含む生体組織は軟組織（皮膚、筋肉、脂肪など）と硬組織が共存する複雑な媒質である。皮質骨の多くの部位は異方性をもつ層状構造からなるが、このような板や層状構造を伝搬する超音波縦波、横波や表面波、Lamb 波の挙動について述べる。また、超音波がどのように軟組織から固体の骨に入射するかについて、入射角依存性とモード変換についても簡単に触れる。

第四章では、現在の骨計測用超音波法について、踵骨計測手法や、橈骨計測手法の概略を説明したのち、長骨の体荷重方向に伝搬する音波が計測可能な AT 法について説明する。すでに報告されている縦波用 AT 法に加えて、本研究で初めて取り扱う横波用 AT 法のアイデアについて触れ、その利点とシステムの概要を説明する。また、AT 法で計測された超音波信号から骨中を伝搬する横波超音波速度を算出するための信号処理手法の概要についても説明する。本研究では 2次元フーリエ解析により、音波伝搬の分散マップをもとめ、計測した超音波のモードや音速の算出を行った。この手法の概略を示す。

次に第五章では、超音波計測の支援技術として用いた有限差分時間領域法（Finite-Difference Time-Domain Method）を紹介するとともに、AT 法を念頭においた超音波計測システムを模擬したシミュレーションモデルの構築を行う。境界条件、時間・空間の分解能について触れ、実際の実験システムが十分シミュレーション可能であることを示す。

第六章では、準備段階の検討として、ウシなどの大型動物の皮質骨からプレート上の長手方向を骨軸とする一軸異方性の板状試料を作成した。この試料中を長手方向に伝搬する超音波音速を計測し、測定時の超音波の試料への入射角の影響を実験的に検討した。臨床の骨診断で使用される MHz 域のパルス超音波を用いて AT 法で音速を計測した結果、異方性の軸から 20° ずれた方向に音波が伝搬する場合も、軸方向に伝搬した場合と同程度の横波音速値を計測できることを確認した。この結果は、臨床診断時の AT 法で、超音波伝搬方向が骨軸からわずかにずれた場合も、横波計測が十分可能であることを示している。

第七章では、骨粗鬆症患者や健常者の橈骨皮質骨厚を模擬した皮質骨プレート試料を作成し、超音波の送受波器の角度を変化させて、AT 法により骨試料中を伝搬する超音波音速を実験的に検討した。2D の FDTD シミュレーションにより、音波の伝搬を可視化し、各波の伝搬状況を確認した結果、横波の臨界角に近い入射角が $50\text{-}60^\circ$ の条件では、骨試料を伝搬した波が正確に計測されることを見出した。また AT 法のアレイ状の受波センサで計測した超音波信号の 2次元フーリエ解析により、計測した波が板波ではなく、横波であることも確認できた。本研究で使った MHz の周波数帯域で、想定される橈骨皮質骨厚のサイズでは、Lamb 波の励起も想定されるが、実験結果より観測波形には S_0 モード、 A_0 モードともに含まれないことを確認した。つまり、臨床に近い厚さの骨でも十分横波計測が可能であることを指摘した。

第八章では、より現実の骨形状に近づけるため、大型動物の骨を用いて橈骨を模擬した円管状の試料を作成し、超音波の送受波器の角度を変化させて、AT 法により骨試料中を伝搬する超音波音速を実験的に検討した。また実験と同じ条件で 3D の FDTD シミュレーションも行い、音速計測値の比較検討を行った。臨床計測可能な管状長骨の中でも、橈骨がもっとも管径や皮質骨厚が小さく計測が困難と考えられる。従って、橈骨で横波測定が可能となれば、大きな脛骨、大腿骨にも本手法が適用可能となる。結果より、曲率の高い管状試料においても、高い入射角度で超

音波を照射した場合、安定して横波が計測できることを示した。また、試料表面に軟組織を模擬したゲルを設置した場合も、同様に安定して横波を計測できた。これらの結果は実験とシミュレーションで同様な傾向を示しており、低入射角での縦波測定より、再現性も優れるものであった。しかし、実際の臨床計測で対象とする骨の形状は複雑で、外径や内径が一定の円管ではない。そこで、第九章では、ヒト橈骨に近いサイズのブタ脛骨を用い、加工することなく、そのままの形状で試料として計測を行った。また、測定試料を高解像度末梢骨用定量的CTで計測して3次元画像化し、そのデータから3次元骨デジタルモデルを構築した。このデジタルモデルを3DのFDTDシミュレーションに利用することにより、複雑な形状の骨中の音波伝搬シミュレーションを実現した。この骨試料、モデルでは外径が変化だけでなく、皮質骨厚も部位によって変化する。これは実際の長骨と同様である。2種類のブタ骨試料の計測とシミュレーションを行った結果、やはり、 50° 以上の高入射角で超音波を照射した場合、AT法で安定して横波が計測されることを確認できた。これは骨外形がわずかに凸あるいはわずかに凹形状で変化する場合においても見出された。なお比較的低角度の超音波の入射では、Lamb波と横波が混合して音波伝搬する可能性も指摘された。

第十章では各章の総括と今後の展望について述べた。

本研究では、将来の臨床応用を念頭に、AT法による横波超音波音速計測の検討を行った。MHz域のパルス超音波を用いたAT法による実際の骨の計測とFDTD法による骨中の超音波伝搬シミュレーションにより、高入射角で超音波が骨に侵入した場合、皮質骨を骨軸方向に伝搬する横波超音波を計測でき、また測定結果のばらつきも少ないことが確認された。このように本研究ではAT法による骨中の横波音速計測の基礎が確立された。

現在、臨床用骨診断でせん断弾性が評価できる装置は上市されていない。長骨は骨軸方向には高い強度を有するが、せん断、ねじり方向の弱さが指摘されている。安全かつ簡便な超音波法が実現する新しい骨診断として、次のステップではAT法による横波音速測定装置の実現が期待される。