

超音波による骨強度の定量測定

長岡 洋樹，須崎 琢而，大谷 隆彦，真野 功，堀井 薫

近年、急速な高齢化の進展に伴い骨粗鬆症が重大な社会問題となっている。骨粗鬆症による骨折は、寝たきり状態の直接的原因となり、老人医療費高騰の一因となっている。骨粗鬆症は発症後の治療が困難なため、早期発見と症状の進行抑制が治療の要点とされている。このような社会的背景に基づいて、骨粗鬆症の初期病態を高感度に検出するための骨密度並びに骨強度の超音波による定量測定技術と骨粗鬆症診断システムの開発を目的とした研究成果の概要を紹介する。

はじめに

日本は現在、人口の高齢化が急速に進行している世界一の長寿国である。国内の老年人口(65歳以上)は1950年代より一貫して増加傾向にあり、総人口比は2001年時点で約18%(2500万人)、2005年には20%(3100万人)、2010年から2015年には25%を超える見込みである^[1]。

このような社会の高齢化に伴い、アルツハイマー病や骨粗鬆症患者の増加が社会問題となっている。特に骨粗鬆症による骨折は、脳卒中と共に高齢者の寝たきり状態の直接的原因となり、老人医療費高騰の一因となっている。骨粗鬆症は発症後の治療が困難なため、早期発見と症状の進行抑制が治療の要点とされている。このような社会状況を背景に、骨粗鬆症の早期発見と早期治療と共に若年世代からの予防が要求されている。現在、骨粗鬆症の診断は骨密度を測定することにより骨質の変化を推定して行われている。骨密度の測定には放射線法と超音波法の2通りがあり、測定値の再現性、信頼性が高いことから放射線による骨塩定量測定法が広く用いられている。

本報告では従来の測定法とその問題点について述べると共に、骨粗鬆症の初期病態を高感度に検出するための超音波による新しい骨強度定量計測技術と骨粗鬆症診断システムの開発に関する研究成果の概要を紹介する。

骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症は、「低骨量と骨組織の微細構造の劣化により特徴づけられ、骨の脆弱性が亢進し、骨折を起こしやすい状態にある全身的な骨疾患」と定義され^[2]、その特徴は、以下の通りである。

- ・ 骨塩量の減少
- ・ 骨微細構造の崩壊
- ・ 骨脆弱性の増大
- ・ 易骨折性の増大

骨粗鬆症は骨量が低下する原因によって、他の疾患と無関係に発症する原発性骨粗鬆症と、他の疾患が原因で発症する続発性骨粗鬆症に分類される。近年、高齢化に伴って深刻化しているのは原発性骨粗鬆症であり、主にタイプ(閉経後)骨粗鬆症とタイプ(老人性)骨粗鬆症に分類される。

タイプ(閉経後)骨粗鬆症は、骨吸収を抑えるエストロゲンの欠乏により、骨の代謝回転が亢進(high turnover)して骨吸収が骨形成を上回る結果、骨量が減少する病態で、閉経後の女性に見られる。胸椎・腰椎などの海綿骨に骨萎縮(骨量の吸収)を生じるタイプ(閉経後)骨粗鬆症は、老化による腎・腸機能の低下に伴う活性型ビタミンDの産生低下や、骨の代謝回転の低下(low turnover)により、骨形成の低下が骨吸収の低下よりも進行する病態で、胸椎・腰椎だけでなく、手足の長管骨を構成する皮質骨(cortical bone)にも骨萎縮を生じる。

骨の代謝回転は全身の至るところで行われるが、代謝回転の進行は骨の表面積に比例することから、骨萎縮が最初に始まるのは多孔性網目構造で表面積の広い海綿骨(cancellous bone)である。従って、海綿骨の豊富な部位、例えば大腿骨頭部、踵骨、前腕骨(橈骨・尺骨)の遠位部分などの海綿骨の減少が骨粗鬆症の診断によく用いられる。図1に大腿骨頭部の断面写真を示す。

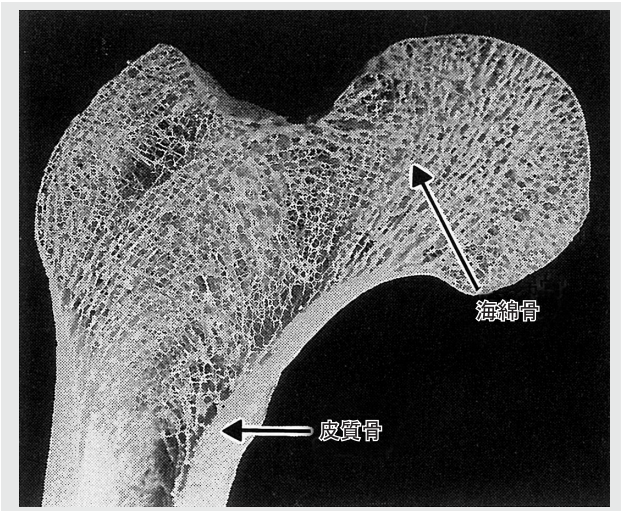


図1 ヒトの大腿骨頭部断面写真^[3]

従来の測定法とその問題点

骨粗鬆症は加齢に伴って骨が脆弱化する病態であることから、その診断には骨折のリスクを非侵襲で測定することが理想である。しかし、現状ではこのような測定法は実現していないため、骨の強度と密接に関係する骨密度または骨塩量を測定して診断を行っている。測定法としては、主として放射線法と超音波法がある。放射線法は、生体組織での放射線の透過・吸収を定量測定できることから、骨粗鬆症の臨床において中心的役割を果たしている。放射線法の代表的な測定法は次の2種類である。

2重エネルギーX線吸収法 (Dual energy X-ray Absorption, DXA)

2種の異なるエネルギーのX線を用いて、その吸収割合から骨塩量(面積密度)を測定する。全身骨の測定が可能であり、再現性が非常に良いことから広く診断に利用されている。

定量X線CT (Quantitative Computed Tomography, QCT)

骨密度の2次元分布を定量測定できるため、皮質骨と海綿骨を分離して測定することができる。局所測定のため、再検時の位置再現性が問題となることがある。

これら放射線測定の問題点として、以下の項目が挙げられる。

- ・ 測定量が骨塩(主としてリン酸カルシウム)量であるため、力学的骨強度には必ずしも対応しない。
- ・ 放射線被爆への対応として、専門技術者と施設が必要。
- ・ 装置(施設)が大型・高価。
- ・ 上記専門技術者と施設の問題より集団検診によるスクリーニング検査に不適。

一方、超音波法の代表的な測定法は次の2種類である。

超音波伝播速度(Sound Of Speed, SOS)

海綿骨部位を透過する超音波の伝搬速度を測定する。一般に踵骨の海綿骨部位で測定される。図2に示すように超音波の伝搬距離 χ [m] と伝搬時間 t [s] を計測し、伝搬速度 c を、

$$c = \frac{\chi}{t} \text{ [m/s]} \quad (1)$$

によって求める。この時体積弾性定数 K は、

$$K = \rho c^2 \text{ [N/m}^2\text{]} \quad (2)$$

として与えられる。ここで ρ は海綿骨部位の骨質と骨髄を合わせた体積密度である。 K は骨の弾性すなわち固さを表す。

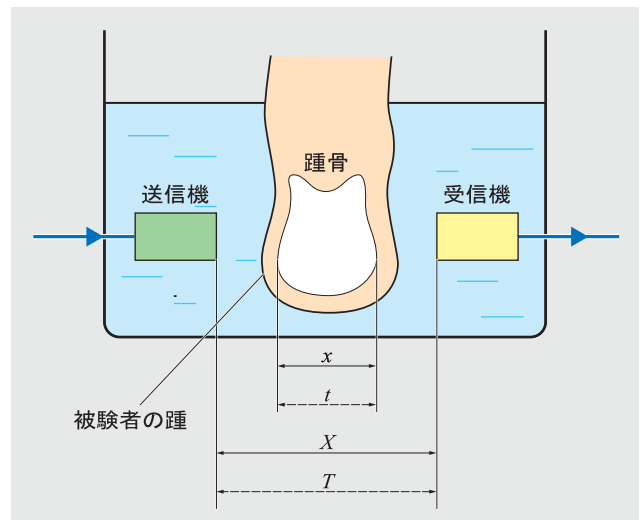


図2 SOSとBUAの測定系

超音波減衰定数 (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA)

水中で超音波送受波器を対向させ、超音波の周波数を0.1 MHzから2 MHzの範囲で変化させた時の受波超音波の振幅 P_0 を測定する。次に踵骨部を送受波器間に挿入して踵骨透過超音波の振幅 P を測定する(図3(a))。各周波数における振幅 P_0 と P の比によって、海綿骨内の減衰量 Attenuation [dB] が得られる。

$$\text{Attenuation} = 20 \log_{10} \frac{P}{P_0} \text{ [dB]} \quad (3)$$

この減衰量を周波数0.1 MHzから2 MHzの範囲で図示すると図3(b)のように周波数に対して直線的に増加し、その傾きが骨量に依存する。傾きは骨量が多いほど急になり、この傾きをBUA[dB/MHz]と呼ぶ^[4]。BUAは一般に広帯域パルス波を送波し、透過波をスペクトル解析することで測定される。

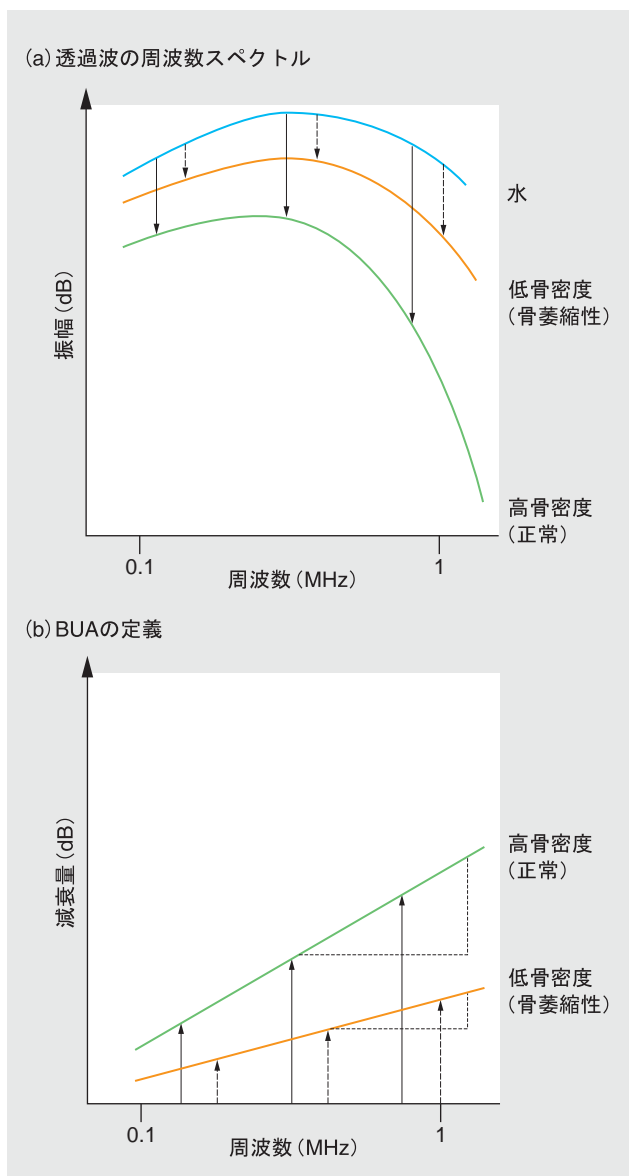


図3 海綿骨透過超音波の周波数特性とBUAの定義

超音波法は弾性振動を利用するため、以下のような特徴があり、骨の評価手法として原理的には多くの可能性を有している。

- 骨の弾性的性質(力学的強度)が評価できる。
- 被爆の危険性がない。
- 装置が小型・軽量(放射線測定と比較して)安価。
- 被爆の危険性がなく、小型・軽量、安価であるため、スクリーニング検査に適切。

しかし、現状はその信頼性が十分でないことから、臨床分野での評価基準は放射線法に依存している。

海綿骨内の超音波伝搬特性

物質の弾性振動(超音波)の音速と減衰、及びそれらの周波数特性は物質の基礎的定数であり、この定数を用いて物質の内部構造や性質を評価する手法は物性研究において重要な解析手法の一つである。

生体組織においても、軟組織は比較的均質と見なせるため、SOSとBUAを用いて組織の状態を定量的に評価することは非常に有効な方法である。他方、骨粗鬆症の診断によく用いられる海綿骨部位は多孔性網目構造の骨質部とその内部を満たす骨髄で構成された混合媒体である。このような多孔性媒質内の超音波伝搬現象についてはまだ十分に解明されていない。

近年、海綿骨内では速度の異なる2種類の縦波(高速波、低速波)が同時に伝搬するという特異現象が報告され^{[5][9]}、各国の研究者によってこの現象が研究されている^{[10][14]}。高速波は主に海綿骨の骨質部分に依存して伝搬し、低速波は骨髄部分に依存して伝搬する音波である。高速波、低速波を利用した骨の測定方法は“骨の超音波診断方法及び骨の診断装置(特許第2863886号)”として権利化されている。

図4に超音波パルスの水中伝搬波形を、図5にウシの大腿骨下端部から切り出した海綿骨試料(厚さ10mm)を透過した超音波パルスを示す。骨密度の違いにより、高速波と低速波の時間間隔及び振幅が変化することがわかる。これら2種類の音波を考慮すると、現在のSOSとBUAを用いた海綿骨部位の骨量または骨質の評価法には次のような問題点があることがわかる。

- 音速で骨量または骨質を評価するためには、高速波成分の音速を用いるべきであるが、従来法では高速波と低速波の2波を分離せずに音速を計測しているため、SOS値は高速波の伝搬速度(約2200~2700 m/s)よりかなり低い値(約1500 m/s)になっている。

- ・ 海綿骨を透過する超音波の振幅は、媒質の吸収減衰量だけでなく、海綿骨と他の媒質との境界面における透過係数にも依存する。また、減衰量と透過係数は高速波と低速波では全く異なる特性を持っている。現在のBUAではこれらの現象が考慮されていない。

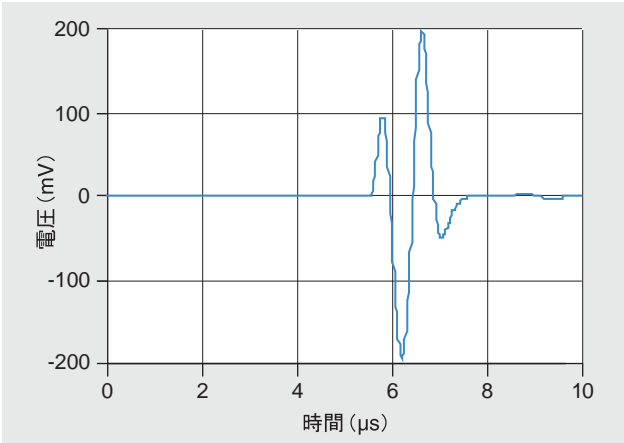


図4 中心周波数1 MHzの超音波パルスの水中伝搬波形^[9]

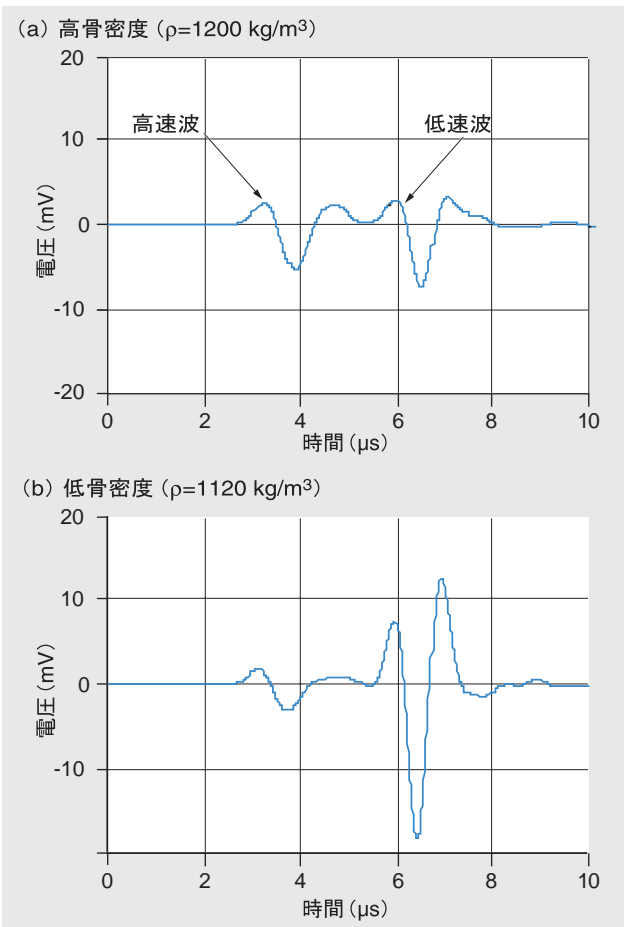


図5 海綿骨透過音波の波形^[9]

骨密度(骨塩密度)の異なるさまざまな海綿骨試料の高速波と低速波の振幅及び音速の実測値と、X線QCT装置で計測した骨量体積比との関係を図6に示す。

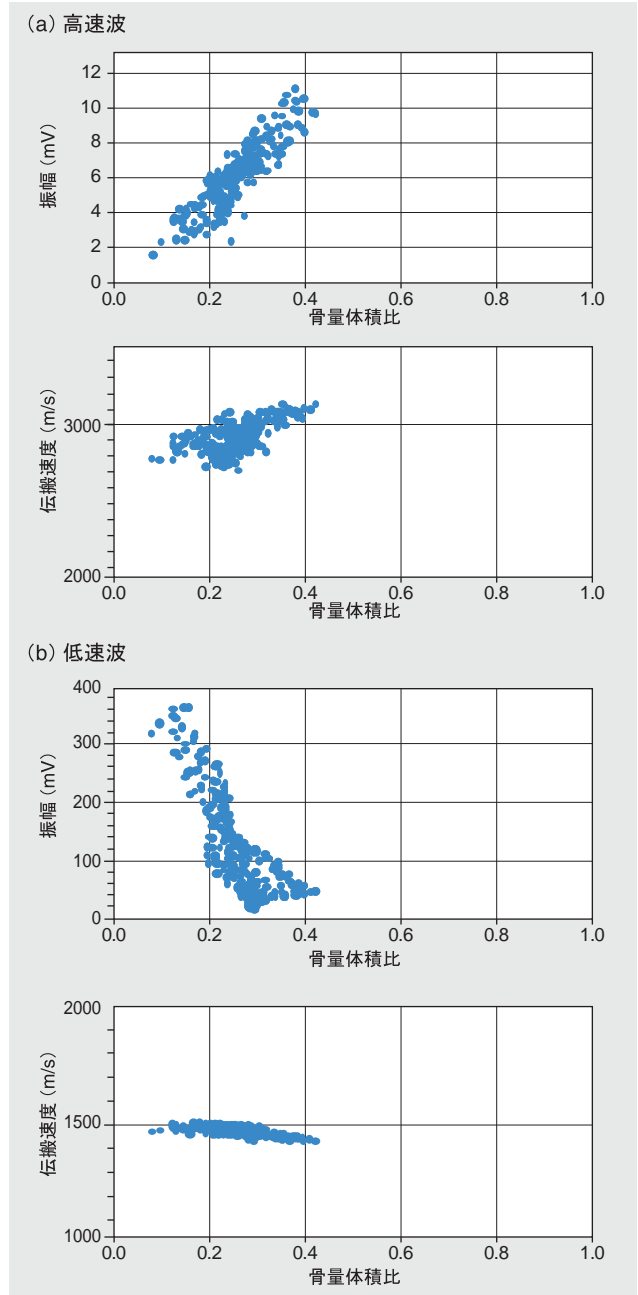


図6 高速波と低速波の振幅及び伝搬速度と骨量体積比の関係^[9]

高速波の振幅は骨量の増加に伴って比例的に増加しており、これは現在のBUAと逆の現象である。すなわち、現在の超音波法では“骨量が多いほど減衰(BUA)は大”と考えられているが、図6(a)では“高速波成分では骨量が多いほど振幅が増加(減衰は小)”となる。他方、低速波の振幅は骨量の増加に伴って減少しており、BUAと同様の傾向を示す。低速波は主として骨髄を伝搬する音波であることから、BUAは本質的に骨髄量を評価していると考えられる。

また音速は、高速波では骨量の増加と共に増加し、低速波ではほとんど変化しない。

骨構造を考慮した骨の定量測定

前章で述べたように、高速波と低速波の振幅及び音速と骨量の間には明確な因果関係が存在する。従って、高速波と低速波の振幅及び音速から、骨塩量や弾性定数を求めることが可能である。

骨粗鬆症による骨量の変化は海綿骨部位で顕著に現れ、皮質骨部位での変化は無視できるとされている。

従って、超音波伝搬経路の海綿骨以外の媒質(水、軟組織、皮質骨)の音響パラメータ(音速、減衰定数、音響インピーダンスまたは透過係数)は定数として扱うことができる。これらの定数を実験によりあらかじめ決定しておけば、高速波と低速波の音速及び減衰定数から *in vivo*(生体内)で骨量の定量計測が可能である。

従来の超音波法は、放射線法で測定される骨塩量と相関の高いISOS及びBUAのみを用いて骨量を相対的に評価してきた。そのため、骨の弾性的性質を評価可能であるという超音波法の長所が生かされておらず、放射線法と比較して計測値の信頼性に欠ける点が臨床的側面から指摘されている。また、医用超音波の研究者からも従来法の問題点に対する指摘と検討が行われている^[15]。

我々はこのような問題に対処し、超音波の長所を生かした新たな骨量測定法を開発中である。現在、臨床試験用装置でデータを収集中である。図7に、そのイメージ図を示す。



図7 臨床試験用装置イメージ図

おわりに

骨粗鬆症は大腿骨や脊椎の骨折を引き起こし、高齢者の寝たきり状態の大きな原因となる。近年、骨粗鬆症の初期病態を高感度に検出可能な測定法が望まれている。

我々が開発中の測定法は超音波による骨量の定量測定が可能であり、更に海綿骨部位の弾性的性質を測定できることから、骨の弾性的性質を考慮した新たな骨粗鬆症の診断・治療が可能になると期待している。今後、臨床評価を重ねて早期に製品化し、人々のQuality of Lifeに貢献したい。

参考文献

- [1] 厚生統計要覧(厚生労働省統計表データベースシステム) 第1編, 第1章, 第1-4表(2004)
- [2] Consensus Development of Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis, The American Journal of Medicine, 94, 646-650(1993)
- [3] 松本俊夫, 中村利孝, 骨粗鬆症 分子メカニズムから病態・診断・治療まで, 13, 羊土社(1995)
- [4] C. M. Langton, S. B. Palmer and R. W. Porter, The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone, Engineering in Medicine, 13, 89-91, MEP Ltd.(1984)
- [5] A. Hosokawa and T. Otani, Ultrasonic wave propagation in bovine cancellous bone, Journal of the Acoustical Society of America, 101, 558-562(1997)
- [6] A. Hosokawa, T. Otani, T. Suzaki, Y. Kubo and S. Takai, Influence of Trabecular Structure on Ultrasonic Wave Propagation in Bovine Cancellous Bone, Japanese Journal of Applied Physics, 36, Pt. 1, 3233-3237(1997)
- [7] A. Hosokawa and T. Otani, Acoustical anisotropy in bovine cancellous bone, Journal of the Acoustical Society of America, 103, Pt. 1, 2718-2722(1998)
- [8] 大谷隆彦, 骨粗鬆症の進行と超音波の応答, Osteoporosis Japan, 11, 311-316(2003)
- [9] 大谷隆彦, 超音波による生体内海綿骨の骨量評価, US2003-95, 信学技報(2004)
- [10] T. J. Haire and C. M. Langton, Biot Theory: A Review of Its Application to Ultrasound Propagation Through Cancellous Bone, Bone, 24, 291-295, Elsevier Science Inc.(1999)
- [11] E. R. Hughes, T. G. Leighton, G. W. Petley and P. R. White, Ultrasonic propagation in cancellous bone: A new stratified model, Ultrasound in Medicine and Biology, 25, 811-821, Elsevier Science Inc.(1999)
- [12] T. Otani, R. Takatsu and S. Tanaka, Modelization of acoustic path of cancellous bone and quantitative estimation of bone density, Proceedings of Ultrasonics World Congress 2003, 1165-1168, ISBN 2-9521105-0-6, Societe Francaise d 'Acoustique(2003)
- [13] L. Cardoso, A. Meunier and C. Oddou, Theoretical and experimental ultrasonic characterization of anisotropic properties in cancellous bone, Proceedings of Ultrasonics World Congress 2003, 1169-1172, ISBN 2-9521105-0-6, Societe Francaise d 'Acoustique (2003)
- [14] R. Barkmann, W. Timm, R. Scheffczyk, E-M. Lochmuller and C-C. Gluer, Fast wave propagation in the epiphysis of human finger phalanges-associations between ultrasound variables and structure of trabecular bone, Proceedings of Ultrasonics World Congress 2003, 1173-1176, ISBN 2-9521105-0-6, Societe Francaise d 'Acoustique(2003)
- [15] P. H. F. Nicholson, Quantitative ultrasound of bone: Myth and reality, Proceedings of Ultrasonics World Congress 2003, 883-889, ISBN 2-9521105-0-6, Societe Francaise d 'Acoustique(2003)



長岡洋樹
Hiroki Nagaoka
医用システム開発部



須崎琢而
Takuji Suzaki
開発センター
バイオ関連プロジェクト
マネージャー
理学博士



大谷隆彦
Takahiko Otani, DSc.
同志社大学
工学部
教授



真野 功
Isao Mano
応用電機株式会社
技術本部
メディカルプロジェクト



堀井 薫
Kaoru Horii
応用電機株式会社
技術本部
メディカルプロジェクト