317 代替物の吸収と骨形成過程における構造剛性変化のシミュレーションによる評価

Computational Prediction of Change in Stiffness of Bone-Scaffold Structure in Regeneration Process

○ 正 安達 泰治 (神戸大) 学 河野 雄二 (神戸大)
正 富田 佳宏 (神戸大)

Taiji ADACHI, Department of Mechanical Engineering, Kobe University, Nada, Kobe
Yuji KAWANO, Graduate School of Science and Technology, Kobe University, Nada, Kobe
Yoshihiro TOMITA, Department of Mechanical Engineering, Kobe University, Nada, Kobe

Key Words: Computational Biomechanics, Tissue Engineering, Scaffold Degradation, Bone Regeneration

1. はじめに

生分解性材料により作成された骨代替物(Scaffold)を用いて、欠損した骨組織の再生⁽¹⁾を行なう場合、骨代替物の形状や微視構造の設計は、重要な課題の一つである。骨代替物の劣化・吸収と新たな骨の形成が同時に進行し、再生が完了するまでの間、両者からなる骨一代替物系には、構造体としての力学的機能が求められる。そのため、骨代替物の構造設計を行なう上で、初期の構造特性のみならず、再生過程における骨一代替物系の力学特性を考慮することが必要となる。本報では、代替物の劣化・吸収と骨形成を同時に表現し得るシミュレーションモデルを用いて、骨の再生過程における構造剛性の変化を評価する。

2. 骨構造再生シミュレーションモデル

2.1 骨代替物の劣化・吸収モデル

骨代替物の劣化・吸収は、生分解性ポリマーの加水分解⁽²⁾に伴う分子量の低下に起因する。また水分は、骨代替物の表面だけでなく内部にも浸透し、その力学特性を低下させる⁽³⁾。そこで、骨代替物の力学特性の変化は、局所の分子量および水分量により記述されると仮定し、骨代替物の局所含水率 c の変化を拡散方程式 $\partial c / \partial t = D \nabla^2 c$ を用いて表現する。ここで、 D は拡散係数である。さらに、分子量 W の分解速度 $\dot{W}$ を、含水率 c の単調減少関数とした。骨代替物は等方線形弾性体と仮定し、ヤング率を E_s 、ポアソン比を ν_s とした。また、 E_s は、分子量 W の一次増加関数として近似した。

2.2 骨形成モデル

骨一代替物系において、新たな骨は、代替物表面ならびに骨表面に形成されると仮定し、骨梁表面再構築モデル⁽⁴⁾を援用する。骨形成を担う骨芽細胞に対する力学的な刺激量として、代替物表面局所における応力 σ_c と、その近傍の応力の代表値 σ_d との比 $\Gamma = \ln(\sigma_c / \sigma_d)$ を骨形成の駆動力とする。骨代替物表面における骨の形成速度 $\dot{M}$ は、 $\Gamma > 0$ で $\dot{M} > 0$ 、 $\Gamma \leq 0$ で $\dot{M} = 0$ とする。新たに形成される骨は、等方線形弾性体と仮定し、ヤング率を E_b 、ポアソン比を ν_b とした。

2.3 骨一代替物系の構造剛性変化

代替物の劣化・吸収と新たな骨の形成が同時に進行する骨の再生過程における、骨一代替物系の構造体としての剛性変化の概略図を Fig.1 に示す。力学的な機能として、骨一代替物系のひずみエネルギーを示すと、初期においては、骨の形成が十分に発達していないため、骨代替物がひずみエネルギーを負担し、同図中に示すように、劣化に伴うひずみエネルギーの増加が見られる。その後、骨代替物の吸収による体積減少に伴い、骨代替物の受け持つひずみエネルギーが、破線で示すように減少し、骨代替物は、荷重支持機能を失っていく。その一方で、骨部では、点線で示すように、骨再生に伴い、ひずみエネルギーの負担が増加し、最終的には、骨代替物の劣化・吸収の完了により、全ひずみエネルギーと等しくなる。この間、

実線でしめす全ひずみエネルギーは、増加と減少を繰り返しながら、最終的に一定の値へと収束する。すなわち、構造体内部では、骨代替物から骨へと主たる荷重支持体の置換が生じているものの、系全体としては、剛性をほぼ維持している。

実際の骨代替物の構造設計においては、Fig.1 に示すように、骨一代替物系の骨再生シミュレーションを通じて、再生過程および新たな骨形成後の構造体としての剛性を評価し、これが、目的とする値になるよう、初期の骨代替物形状を修正する手続きをとる。

Fig.1 Computational simulation of bone regeneration process

3. 単純骨構造の再生シミュレーションと剛性評価

3.1 シミュレーションモデル

二次元単純骨構造モデルを作成し、骨構造の再生シミュレーションを行う。Fig.2 (a) に示すように、一辺 5.0 mm、厚さ 1.0 mm の領域を、有限要素 50×50 を用いて離散化し、そこに、幅 W の骨代替物部材を角度 θ に配置した。上下端に仮想的な剛体板を介して一定荷重 340N の条件下で一様変位 u を与え、下端面は固定とした。材料定数は、 $E_s = 20\text{GPa}$ 、 $\nu_s = 0.3$ および $E_b = 20\text{GPa}$ 、 $\nu_b = 0.3$ とし、応力解析は、二次元平面ひずみ問題とした。各要素に対して、含水率 c の発展は差分法を用い、相当応力 σ は有限要素法を用いて求めた。

(a) Simple scaffold model

(b) Change in strain energy

Fig.2 Simulation of bone regeneration process for simple model

3.2 剛性の評価

骨構造の再生シミュレーションを用い、初期形状が再生過程における構造体の剛性変化に及ぼす影響を力学的に検討する。ここでは、骨代替物の部材幅 W および角度 θ が初期の骨代替物形状を決定する。例えば、初期形状 $W = 2.0 \text{ mm}$, $\theta = 9.10^\circ$ に対して、骨の再生過程における骨一代替物系の全ひずみエネルギー $U(t)$ は、Fig.2(b)に実線で示すように、時間的に変化する。また、同図において、破線は理想的な骨組織の同荷重下におけるひずみエネルギー U_b を示している。本報では、理想的な骨組織を、 $\theta = 0^\circ$, $W = 1.0 \text{ mm}$ の骨要素とした。これらのひずみエネルギーの値を、構造体としての剛性評価の指標として用いるものとし、次の二つの評価関数

$$\Phi_p = \int_0^T \frac{|U(t) - U_b|}{T} dt \quad (1)$$

$$\Phi_f = |U(\infty) - U_b| \quad (2)$$

を定義する。ここで、 T は骨代替物の劣化・吸収が完了し、骨構造が再生するまでの時間を表す。また、 $U(\infty)$ は、再生完了後における骨構造のひずみエネルギーを表す。すなわち、 Φ_p は骨構造の再生過程における骨一代替物系の剛性を評価する関数であり、 Φ_f は、再生が完了した骨組織の剛性を評価する関数である。

3.3 初期形状パラメータの影響

骨代替物の初期形状パラメータである角度 θ を 0 から 20° まで、骨代替物の幅 W を 0.5 mm から 3.0 mm まで変化させ、骨構造再生シミュレーションを行った。形状パラメータ θ および W に対する評価関数 Φ_p 値を、Fig.3(a)に示す。角度 θ 一定の断面を見ると、Fig.3(b)に示すように、 Φ_p は、初期部材幅 W に対して下に凸となり、極小値を持つことがわかる。Fig.3(a)に示す Φ_p の曲面から、その最小値を探索すると、初期形状パラメータ $W = 1.7 \text{ mm}$, $\theta = 1.15^\circ$ が得られた。このことは、 $\theta = 0^\circ$, $W = 1.0 \text{ mm}$ と仮定した理想骨と等しい代替物の初期形状が、必ずしも再生過程を考慮した評価関数 Φ_p の最小値を与えないことを示している。

(a) Objective function for W (0.5-3.0 mm) and θ (0-20°)

(b) Objective function for constant $\theta = 1.15, 5.71, \text{ and } 11.3^\circ$
Fig.3 Objective function Φ_p for simple bone regeneration

評価関数 Φ_p の最小値が得られた初期形状パラメータ $W = 1.7 \text{ mm}$, $\theta = 1.15^\circ$ および、それらとは異なるパラメータの一例として、 $W = 0.7 \text{ mm}$, $\theta = 1.15^\circ$ に対する再生過程におけるひずみエネルギーの変化を Fig.4 にそれぞれ示す。最小値を与える初期形状を用いた Fig.4(a)では、初期から再生が完了するまでの間、常に骨一代替物系の全ひずみエネルギーが、理想骨のひずみエネルギー U_b に近い値をとっており、再生過程を通じて、力学的な機能が保たれることが期待できる。一方これに対して、Fig.4(b)においては、代替物の劣化・吸収と新たな骨の形成に時間的なずれが生じ、両者間の力学的機能の移行がスムーズに行なわれていないことがわかる。例えば、同図において、90~100 step あたりでは、全ひずみエネルギーが、理想骨の約2倍まで増加しており、構造体としての剛性の低下が避けられないことが予想される。

(a) $W = 1.7 \text{ mm}$, $\theta = 1.15^\circ$

(b) $W = 0.7 \text{ mm}$, $\theta = 1.15^\circ$

Fig.4 Change in strain energy in bone regeneration process

4. 結 言

本報では、骨代替物の吸収・劣化および骨形成を同時に表現するシミュレーションモデルを単純骨構造モデルに適用し、骨構造再生過程における力学的な機能の変化として、構造体としての剛性の評価を行なった。今後、三次元の複雑形状に本手法を適用し、より詳細な検討を行なう。

参考文献

- (1) Langer, R. and Vacanti, J. P., *Science*, **260** (1993) 920-26.
- (2) Hutmaachar, D. et al., *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, **11** (1996) 667-78.
- (3) Wong, W. H. and Mooney, D., In: *Synthetic Biodegradable Polymer Scaffold*, (Eds. Atala, A. et al), (1997), Chap. 4: 51-82, Brikhauser Boston.
- (4) 安達ら, 機論, **63C-607** (1997) 777-784.