231 力学的刺激による骨の適応的リモデリングに関する研究

—荷重波形が骨形成に及ぼす影響—

Adaptive Remodeling of Bone under Mechanical Stimuli

—Effects of Load's Waveform on Bone Formation—

○永嶋勝也(中大院), 松本裕子(東医歯大), 高久田和夫, 宮入裕夫, 小泉堯(中大)

Katsuya NAGASHIMA, Hiroko MATSUMOTO, Kazuo TAKAKUDA, Hiroo MIYAIRI, Takashi KOIZUMI

Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo

緒言

骨は力学的刺激に対する自己適応機能を有しており, 荷重状況の変化に応じて適応的に形状を変化させている。骨の自己適応機能は臨床的にもしばしば観察され, 最も顕著な例としては, 大腿骨などが骨折し一旦は曲がった形状に修復してしまったものが, 時間の経過と共に本来の真直な形状に変化することが知られている。このような適応的形狀変化が生じるには, 骨の圧縮応力側では骨形成が, 引張応力側では骨吸収が生じる必要がある。しかし, これまでに行われた骨に規定の荷重を負荷し骨形成を観察する動物実験においては, 引張応力側と圧縮応力側の両方で骨の形成が観察されており, 引張と圧縮で骨形成に顕著な差異は認められていない。このように動物実験結果と臨床経験の間に大きな食い違いがあることは, 動物実験での実験条件の設定に問題があることを示唆している。

そこで本研究では, 皮膚の上からラットの脛骨に3点曲げ荷重を加える実験系を開発し, 脛骨を標識して非脱灰連続切片を作製して骨形成状況を脛骨全体にわたって観察し, 骨形成の様相が力学的刺激によってどのような影響を受けるか, そして応力と骨形成との間にどのような関係があるかを調べた。特に動的刺激が骨形成に大きく影響することが知られていることから, 繰返し矩形波状の荷重を与え, 荷重の時間間隔および荷重の回数, 骨形成へ及ぼす影響について検討した。

実験材料および方法

力学刺激による骨形成実験 Fig.1に示すように, 成長期にある8週齢SD系雄性ラットの後肢を固定し, エアアクチュエータにより脛骨の内側面から3点曲げ荷重を負荷した。荷重はFig.2に示すような, 大きさ $P=36\text{N}$, 荷重時間 $T_L=0.5\text{sec}$ のパルス状であり, 実験では刺激回数 N および荷重間隔時間 T_F を変化させた。この刺激を週2回, 2週間負荷した。実験期間中に蛍光色素 (calcein, alizarin red, xylene orange) にて新生骨を標識し, 摘出後1mm間隔の切片を作成し, 共焦点レーザー顕微鏡(ライカ TCS-4D)にて骨形成の様相を観察した。

Fig.1 three-point bending of tibia

ひずみ測定 応力と骨形成との関係を調べるため, Fig.3に示すようにラット脛骨の荷重点直下断面内の3ヶ所に1軸歪ゲージ(共和電業 KFG-02-120)を貼り, 動物実験で使った装置により大, 中, 小の3種の荷重を加えて骨に生じる歪を測定した。
有限要素解析 脛骨の有限要素モデルを作成し(Fig.4), 脛骨に生じる応力を有限要素法によって求めた。脛骨モデルには線形8節点ブリック要素を用い, 節点数は3600, 要素数は2510である(Fig.4)。プリポストにFEMAP (Enterprise Software Products), ソルバーにABAQUS (Hibbit, Karlsson & Sorensen)を用いた。骨の材料特性は, 縦弾性係数 $E=15.8\text{GPa}$, ポアソン比 $\nu=0.3$ とした。

Fig.2 Waveform of load

Fig.3 Measured area of new bone and location of gages

Fig.4 FEM model

実験結果

荷重波形および繰り返し数が骨形成におよぼす効果 Fig.5 に荷重点直下における脛骨断面の蛍光観察像の代表例を示す。カルセイン標識された新生骨が明るく表示されている。骨形成が最も顕著であった荷重点直下領域 (Fig.3) における、各波形による新生骨の面積の測定結果を Fig.6 に示す。なお control は刺激なしの場合であり、統計的有意差の検定にはニューマン・クルーズ検定を用いている。

Fig.5 New bone formation ($T_F=39.5$, $N=36$)

Fig.6 (a) Influence of T_F on bone formation ($N=36$)

Fig.6 (b) Influence of N on bone formation ($T_F=39.5$)

歪ゲージによる骨の歪測定結果 測定結果を Table.1 に示す。

Table.1 Measured longitudinal strains

	Load (N)	Gage1 (μs)	Gage2 (μs)	Gage3 (μs)
Strong	36.0	3100	350	-1400
Medium	18.6	1680	72	-564
Weak	12.4	1136	36	-359

有限要素法による応力解析結果 歪測定時の負荷荷重値である 36N 負荷について解析を行った結果、最大ひずみは、3 点曲げ荷重の荷重点直下に生じ、 $-3800\mu\text{s}$ の大きさであった。荷重点直下断面内でのひずみ分布を Fig.7 に示す。

Fig.7 FEA result of longitudinal strain

考察

著者らは Fig.8 に示すような荷重波形でラット脛骨を 3 点曲げることにより、Fig.9 に示すように動的な圧縮応力が繰返し生じる部位で特異的に骨形成が生じることを見出した。動的な圧縮応力状態とは、荷重サイクルを通じての平均的な応力状態と比較して短時間のみ圧縮応力が作用する状態である。骨形成がこのような動的圧縮応力に依存するものであるならば、圧縮応力が作用する状態のみならず、非荷重状態もが骨形成に影響するはずである。そこで本研究では、荷重サイクルのうち荷重パルス間の非荷重時間を変えて骨形成量を調べた結果、非荷重時間の増大とともに骨形成量が増すことが示され、適応的骨形成には骨組織が非荷重状態を認識することが必須であることが分かった。

Fig.8 Waveform of load

(i) wave 1

(ii) wave 2

Fig.9 New bone formation under load indicated in Fig.8

一方、3つのゲージ位置でひずみの測定値は、有限要素解析結果とほぼ一致しており、脛骨に生じるひずみ分布は Fig.7 に示すようなものと思われる。動物実験結果と対応させると、顕著に適応的な骨形成が生じる位置は、およそ $2000\mu\text{s}$ 以上の圧縮ひずみが生じる領域に対応することが分かった。