【公開版】

平成２８年度
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業
戦略的基盤技術高度化支援事業

「新超音波２波法・皮質骨骨強度測定法による若年からの骨強度診断システムの開発」

研究開発成果等報告書

令和元年５月

担当局　近畿経済産業局
補助事業者　一般財団法人大阪科学技術センター

【公開版】

目　次

第１章　研究開発の概要----------1
１－１　研究開発の背景・研究目的及び目標----------1
１－２　研究体制----------2
１－３　成果概要----------2
１－４　当該研究開発の連絡窓口----------3

第２章　本論----------4
【１】新超音波２波法（若年含む全世代対応）骨強度診断システムの開発（LD-101）----4
【１―１】超音波２波センサ（口径可変タイプ）の開発----------4
【１－２】若年用超音波波形解析アルゴリズムの開発----------4
【１－３】解析アルゴリズムの検証・最適化----------5
【１－４】若年被験者背景と骨パラメータとの関連性調査----------6
【１－５】製品システム検証----------7
【１－６】測定精度向上----------7
【２】皮質骨強度測定法の開発----------8
【２－１】皮質骨骨強度測定用センサの開発----------8
【２－２】皮質骨骨強度解析アルゴリズムの開発----------9
【２－３】骨試料での皮質骨強度データと骨の機械的圧縮試験との相関評価--------10
【３】新超音波２波法＋皮質骨強度測定法による骨強度診断システムの検証（LD-111）-11
【３－１】他測定法との臨床比較----------11
【３－２】疾患毎の臨床評価法設定----------11

最終章　全体総括----------12
（１）研究開発成果----------12
（２）事業化展開----------12

【公開版】

第１章　研究開発の概要

１－１　研究開発の背景・研究目的及び目標

人口の高齢化に伴い骨粗鬆症が急増している。骨粗鬆症は骨の強度低下により骨折のリスクが増大しやすくなる疾患である。女性の骨密度は 18 歳までに増加するが、その後は横ばいとなり高齢化と共に減少するため、老後の骨粗鬆症の予防には 18 歳までの骨量確保が極めて重要である。18 歳までの骨成長が 50 年後の骨量に深く関わっていることを周知するとともに、若年期の骨成長を定期的にモニタし、問題があれば生活習慣等の改善が必要である。

しかし、骨粗鬆症の診断基準とされる X 線 DXA 法は X 線被曝が懸念され、若年期の定期モニタには使用出来ない。この問題を解決するため、我々は既に超音波２波骨評価システム LD-100 を開発し、非荷重骨の橈骨遠位（手首部）を測定部位とする成人向け骨密度測定装置として薬事承認を得ているが、若年層向けの骨密度測定装置としては課題を残している。

本開発の第 1 段階では、成長過程の小さな骨に対応できるセンサとその波形解析アルゴリズムを開発し、若年期の骨成長を定期的にモニタ出来る全世代対応の超音波２波骨評価システム（LD-101）の開発を行う。

近年、骨関連の学会において「皮質骨劣化」が問題視され始めた。女性は閉経と共に内側の海綿骨の減少が進み、概ね 70 歳以降に外側の皮質骨が減少するとされてきた。しかし最近の研究で、生活習慣病、様々な疾患に対するステロイドの使用、ホルモン療法などの影響で、比較的若い世代から男女を問わず皮質骨の菲薄化や多孔化が発生し骨折に至ることが判明してきた。これらの研究は高精細な X 線 CT 装置を用いて行われており、X 線被曝無しで定期モニタできる手法が求められてきている。また菲薄化や多孔化に伴って皮質骨の骨質も低下していると予想されるが、X 線 CT 装置では原理的に「骨質」を測定することは不可能である。

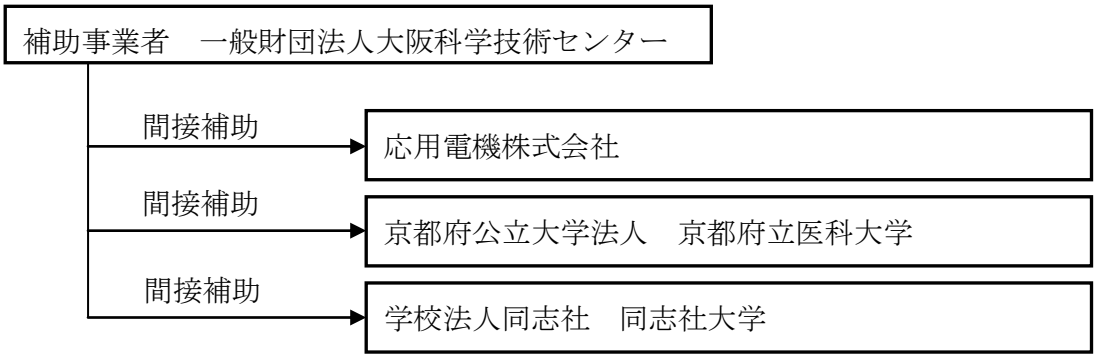
我々が開発した超音波２波骨評価システムでは、海綿骨骨密度に加えて海綿骨骨質や皮質骨厚を定量的に測定することが可能であるが、皮質骨骨密度と皮質骨骨質の測定は困難である。

本開発の第 2 段階では、皮質骨骨密度と皮質骨骨質を測定する機能を開発し、超音波２波骨評価システムに付加することにより、皮質骨と海綿骨双方において骨密度と骨質

の両方を正確に評価出来る全世代対応の世界初のシステム（LD-111）を完成させる。

１－２　研究体制

（１）研究組織図



（２）研究体制

・プロジェクトリーダー　　：米田　勇太郎　（応用電機株式会社）

・サブリーダー　　：真野　功　　（応用電機株式会社）

１－３　成果概要

【１】新超音波２波法（若年含む全世代対応）骨強度診断システムの開発（LD-101）

口径可変タイプセンサとその解析アルゴリズムを考案することにより、１種類のセンサで、成人から若年期の小径骨（断面長径：15mm）まで測定可能な超音波２波センサを開発した。開発したセンサとその周辺回路を搭載した超音波２波骨評価システムを用いて、中高生 1677 名の骨測定を行い、12～18 歳の骨データベース（海綿骨骨密度、海綿骨骨質、皮質骨厚、橈骨厚）を構築した。更に、骨成長に関連する被験者背景（食生活、生活習慣、運動習慣、体格、既往症、骨折歴など）のアンケート調査、体脂肪率測定及び尿採取を行い骨成長との関連性を調べた。統計解析の結果、被験者背景が中高生の骨代謝に影響していることが判明した。

測定精度向上を目指して、センサの口径、手やセンサの固定方法、超音波ゲルの塗布方法を変更しながら効果確認を行った。また、ヒト生体手首を模擬した骨ファントムを LD-101 に装着して精度悪化要因を絞り込み、その対策を講じることにより、測定精度（CV 値）約 3%を実現した。

【２】皮質骨強度測定法の開発

皮質骨伝搬音速の測定に用いる送波センサとアレイ状の受波センサを設計・試作し、性能確認を行った。受波センサに漏洩信号が重畳する問題が発生したが、センサ構造を分離タイプに変更し問題解決を図った。

このセンサによる音速測定の妥当性を確認するため、晒骨の HR-pQCT（長崎大学所有の高精細 X 線 CT）データから作成した 3D のパイプ状皮質骨ディジタルモデルを用いて音波伝搬解析を行い、測定手法に問題がない事を確認した。

また、皮質骨音速測定用センサを用いて牛大腿骨皮質骨プレートの伝搬音速測定を行い、引張試験から求めた同一試料の機械的破壊強度と比較し、両者間に相関があることを確認した。

更に、反射波センサを設計・試作し、牛大腿骨の皮質骨プレートとヒト生体橈骨皮質骨の皮質骨骨密度を測定した。測定した皮質骨骨密度は、文献値と同等の値が得られ、皮質骨骨強度測定法の開発に見通しを得た。

【３】新超音波２波法＋皮質骨強度測定法による骨強度診断システムの検証（LD-111）

HR-pQCT と LD-101 を用いてヒト生体橈骨の測定を行った。HR-pQCT と LD-101 の測定結果には有意な正の相関があり、LD-101 を用いて若年層の骨密度を測定することの妥当性が確認できた。

１－４　当該研究開発の連絡窓口

担当者　　：応用電機株式会社　メディカルチーム　米田勇太郎

電話　　：0774-55-1101

FAX　　：0774-55-5353

E-mail　　：yyoneda@oyoe.jp

第２章　本論

【１】新超音波２波法（若年含む全世代対応）骨強度診断システムの開発（LD-101）

【１―１】超音波２波センサ（口径可変タイプ）の開発

成人骨（成人女性骨断面長径：23mm 程度）から若年期の小径骨（断面長径：15mm 程度）までの測定を可能にするため、センサ素子を同心円状に 4 分割（φ20～φ7）し、骨径に応じて切り替えるセンサを設計・試作した。また、センサの曲率及び入力波形の周波数や形状は成人用と同一とし、開発済みの成人測定法との互換性を確保した。

試作センサを用いて中高生と成人を測定したところ、最も小さいセンサ口径（φ7）でも超音波透過波の解析に必要な振幅が得られ、同心円状に 4 分割したセンサの口径を切り替えることで若年から成人までの骨測定が可能となった。

【１－２】若年用超音波波形解析アルゴリズムの開発

超音波２波センサ（4 分割口径可変タイプ）の大口径と小口径での測定結果の互換性を確保するため、大学関連施設、精華町、木津川市の中高生と成人の測定を実施した。大口径と小口径の 2 種類のセンサで測定し回帰分析した結果、「透過波減衰[dB]」で相関係数 $r > 0.9$ が（図 1)、「海綿骨骨質[GPa]」で相関係数 $r > 0.8$ が得られ（図 2)、成人用と若年用センサの互換性が確保できた。

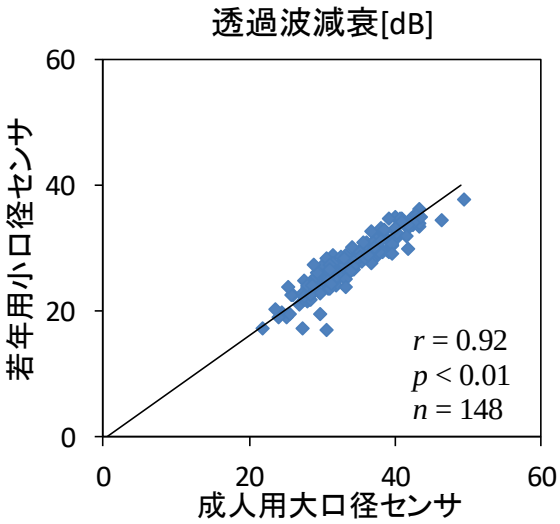


図１　透過波減衰 回帰分析結果

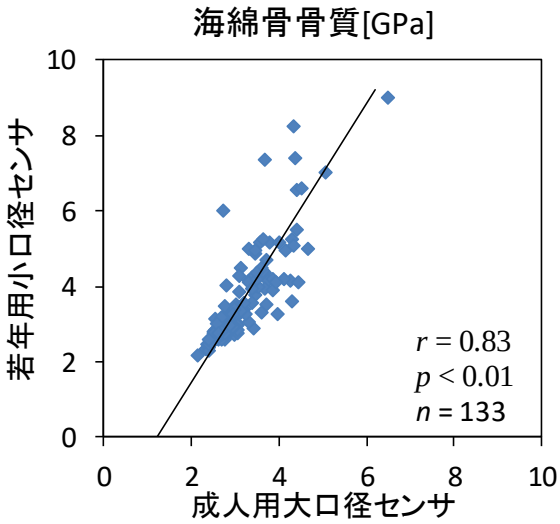
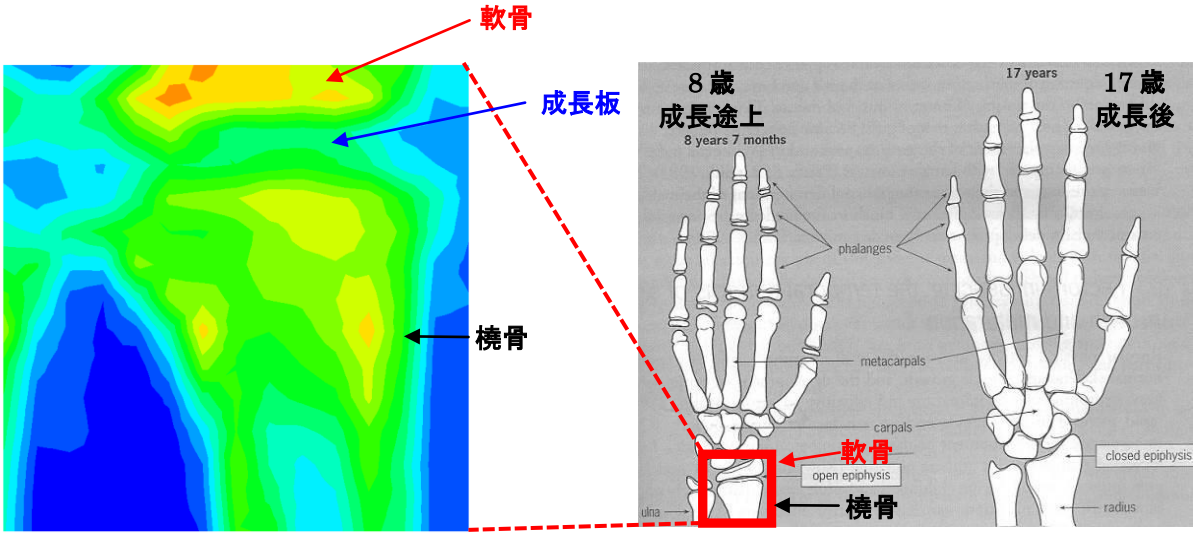


図２　海綿骨骨質 回帰分析結果

身長が伸びる成長過程の橈骨端部には「成長板」と呼ばれる軟骨が存在するが、身長

の伸びが止まる頃には成長板が骨に変化する。本システムで非侵襲に成長板を画像化できれば、若年期の成長度合いの確認が可能となり、医療現場での有用性が高まる。1st スキャンの超音波透過波波形に成長板識別に適した周波数制限フィルタを適用し、減衰量に応じて色分けした骨マップを作成した結果、成長板が認識できることを確認した（図 3）。



LD-101 による若年層の骨マップ
成長板が認識できている

子供と成人の骨比較（[1]引用修飾）
[1] http://www.heightdb.com/blog/growth-plates-height-increase

図 3　LD-101 減衰マップによる成長板認識

【１－３】解析アルゴリズムの検証・最適化

中高生の各年齢男女の平均値と標準偏差を算出し、若年期のデータベースを作成するため、京都府教育庁、八幡市、京田辺市、精華町、木津川市、同志社大学に関連する学校の協力を得て中高生 1677 名（女子 860 名／男子 817 名）の骨を測定した。測定は開発した LD-101 を用いて行い、骨パラメータ（海綿骨骨密度、海綿骨骨質、皮質骨厚、橈骨厚）を収集した。LD-101 の測定状況と測定結果の例を図 4 に、被験者の年齢男女別測定数を図 5 に示す。

解析に必要な年齢、骨パラメータが揃った 1588 名（女子 848 名／男子 740 名）のデータから 12～18 歳の男女各年齢のデータベース（平均値、標準偏差）を作成した。これにより、LD-101 での若年層の骨評価が可能となった。

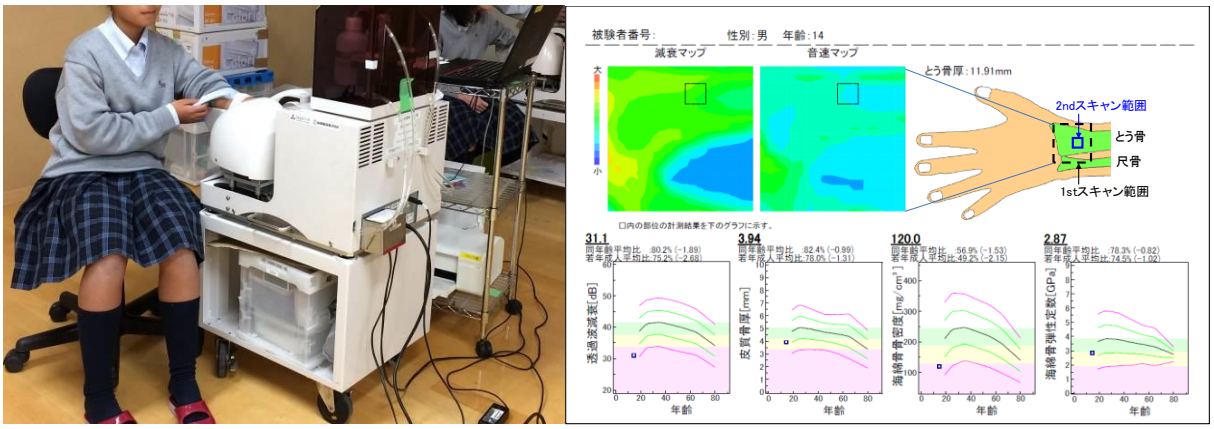


図４　LD-101 測定状況と結果例

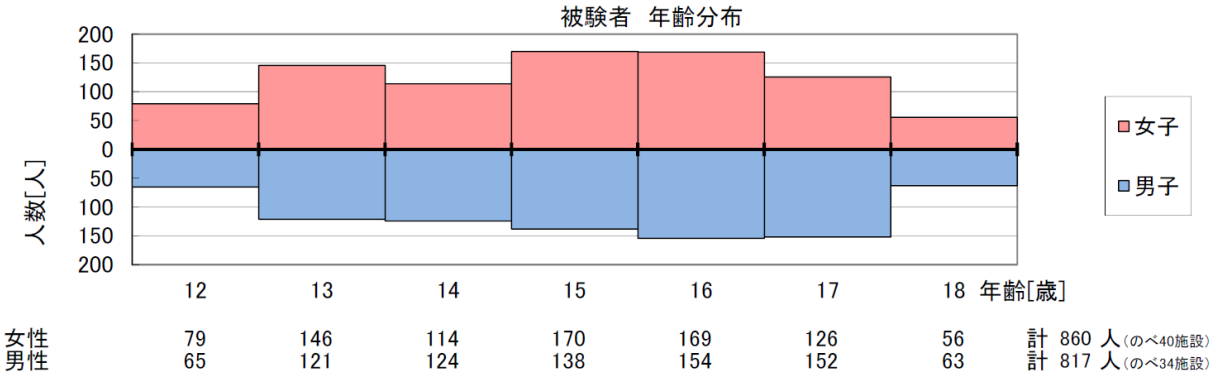


図５　中高生被験者人数分布

【１－４】若年被験者背景と骨パラメータとの関連性調査

健全な骨成長に必要な被験者背景を見出し、今後の教育機関、行政機関、医療機関での若年骨検診の際に指導に活用できるデータベースとするため、骨の成長に関連する要素のアンケート調査（食生活、生活習慣、運動習慣、体格、既往症、骨折歴など）と体脂肪測定を骨測定と同時に実施した。解析の結果、体格や運動などが骨形成に影響を与えることが示唆された。

また、尿採取の協力が得られた約 200 名の骨代謝マーカー（尿中ペントシジン）を測定した。ペントシジンは成長期で健全な骨代謝回転が行われている小児の場合は、ほとんど存在しないとの報告がある。骨測定を実施した生徒たちの尿中ペントシジン結果は基準値 4.0-9.9[pmol/mg･Cr]の範囲以下であったことから、健全な骨成長をしていると思われる。このことから今回の骨測定値は「子どもの骨のデータベース」として用いることができると考えられる。

【１－５】製品システム検証

医療機器としての基礎安全及び基本性能を満足させるため、LD-101 試作機の電気的安全性試験を行い、規格値をクリアーした。これにより医療機器としての電気安全性が確保できた。

LD-101 の薬事認可取得に先駆け、pmda の薬事全般相談を行った。LD-100 からの変更点を整理し、再度、薬事全般相談、薬事開発前相談を行うようご指導頂いた。

【１－６】測定精度向上

LD-101 の測定精度を改善するため、センサ固定機構、指固定方法、握り棒、超音波ゲル塗り込み回数の 4 項目について検討した。超音波ゲル塗り込み回数を増やすことにより、若干の効果が見られた（CV 値：4% → 3～4%程度)。現在、ゲルの塗布方法やゲルに代わる材料を検討中である。

上記以外の要因を検討するため、手首を模擬した骨ファントム（長崎大学の HR-pQCT データ利用）を作製し（図 6)、LD-101 に装着してデータの変動要因を調べた。音軸方向の被験体の位置ズレは測定精度に影響しないが、手首の回転方向（回内回外）の被験体のズレは測定精度悪化の一因である事が判明した。

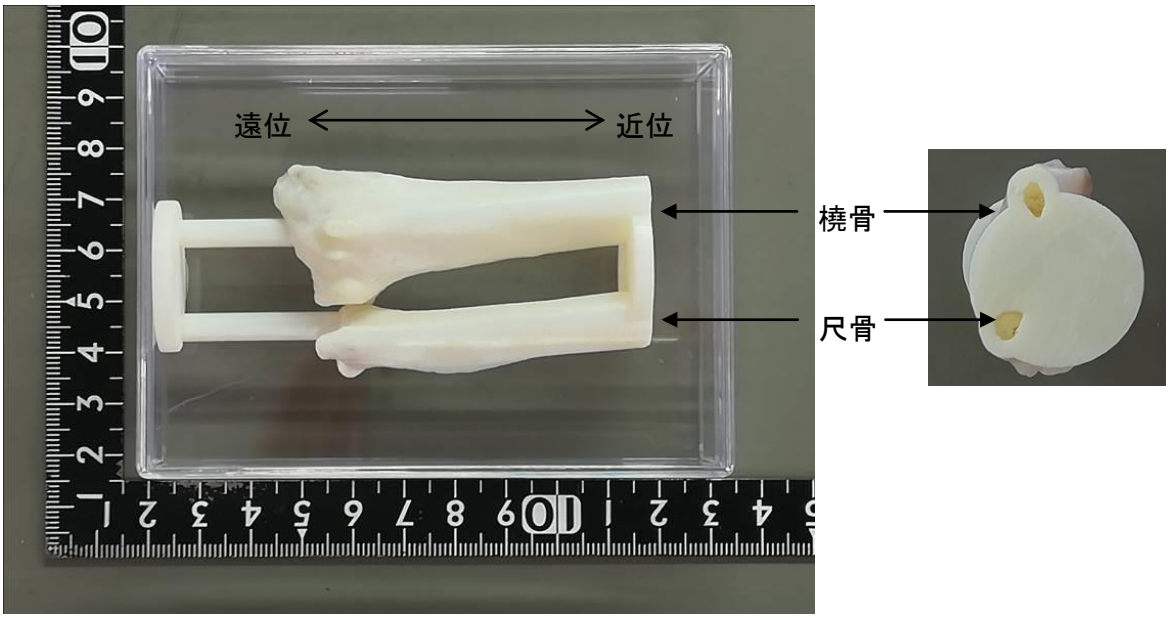


図６　骨ファントム

また臨床データから、橈骨周囲の軟組織（筋肉や脂肪）を透過する超音波の減衰量変動が橈骨の測定精度に影響していることが判明した。軟組織のみを透過する 1st スキャンの透過波減衰量を利用して骨部分の透過波減衰量を補正することにより、軟組織の超音波減衰量変動が大きい被験者で精度改善を図った。更に、骨密度が高い被験者で、周回波が橈骨の透過波に重畳し透過波波形が変化する現象が多く認められたため、周回波の到達時間帯を除外して波形解析を行うことにより、測定精度の改善を図った。

上記の対策を講じた結果、測定精度（CV 値）3%程度が実現できた。

【２】皮質骨強度測定法の開発

【２－１】皮質骨骨強度測定用センサの開発

皮質骨骨密度、皮質骨骨質を導出するために、皮質骨音速測定用センサ（橈骨長軸方向に送波センサと受波センサを配列）と皮質骨反射波センサを設計・試作した。

試作した皮質骨音速測定用センサの性能・動作確認を行った。動作確認の結果、送波センサの駆動信号が受波センサに漏洩し、皮質骨表面付近を長軸方向に伝搬する超音波に重畳することが判明した。センサの筐体部分を送波と受波に分離し、コードにシールドを施す仕様に変更し（図 7)、S/N 比 26dB 以上を確保した。これにより皮質骨表面付近を長軸方向に伝搬した超音波が取得可能となった。

送波用

受波用

図 7　皮質骨音速測定用センサ（皮質骨骨強度測定用センサ）

試作した皮質骨反射波センサの性能・動作確認を行った。動作確認の結果、送波信号

に起因する圧電素子の低周波変動ノイズの、反射信号への重畳が認められた。センサの前面に、皮質骨測定に適した厚みの音響レンズを設けた皮質骨反射波センサを作製し（図 8)、反射波受波波形とノイズを分離することで、S/N 比 26dB 以上を実現した。これにより、安定した皮質骨の反射波測定が可能となった。

図８　皮質骨反射波センサ（皮質骨骨強度測定用センサ）

【２－２】皮質骨骨強度解析アルゴリズムの開発

皮質骨骨強度測定用センサで測定した超音波波形の解析アルゴリズムを開発するため、不均一・異方性骨ディジタルモデルを作成し、自作の FDTD（時間領域有限差分法）ソフトを用いて皮質骨中の音波伝搬解析を進めた。アレイ状センサを仮定して、皮質骨からの初期漏洩波と後続の弾性波を評価する手法を開発し、波形解析から皮質骨中の縦波及び横波の伝搬音速をシミュレートした。更に音波伝搬シミュレーションの妥当性を検証するため、牛などの動物の骨を用いて音波伝搬を実験的に確認し、シミュレーション通り、音波の侵入角度により縦波あるいは横波の伝搬を制御できることを確認した。

更に、長崎大学で測定した晒骨の HR-pQCT データからパイプ状の 3D 骨ディジタルモデルを作成し、FDTD ソフトを用いてディジタルモデル中の音波伝搬解析を進めた。アレイ状受波センサを仮定して、皮質骨からの初期漏洩波と後続の弾性波、パイプ内を周回する弾性波、パイプ側壁を透過し対壁で反射された弾性波などを評価する手法を開発し、波形解析から皮質骨中の縦波及び横波の伝搬音速を推定した。これらの 3D シミュレーション結果より、開発した皮質骨音速測定用の送波センサとアレイ状の受波センサでの音速測定の妥当性が確認できた。

開発した皮質骨音速測定用の送波センサと受波センサで、ヒト生体橈骨と、牛大腿骨

から切出した皮質骨プレート試料 6 枚（図 9）の体表側と内（骨髄）側の骨軸方向音速を測定した（図 10）。音速を決定する波形到達時間の取得方法に改良を加えた結果、得られた皮質骨の音速は文献値と一致し、皮質骨プレート音速の測定精度（CV 値）2%以下を確保した（図 11）。

反射波センサで牛皮質骨プレートとヒト生体の橈骨を測定して得られた骨密度と骨の音響インピーダンスは文献値と概ね一致した。しかし、現状では反射波の振幅値の変動が大きく、測定精度（CV 値）は 2%を超える場合があり、今後の課題となっている。

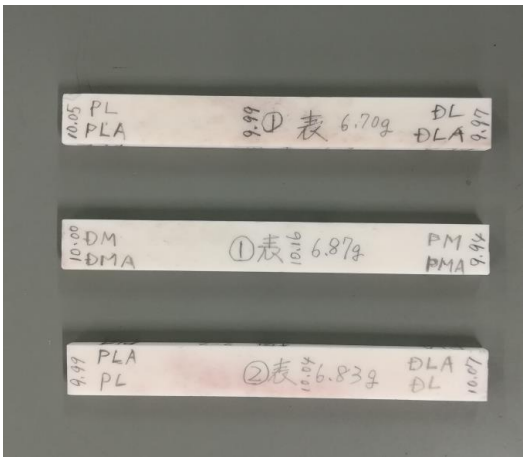


図 9　牛皮質骨プレート（3/6 枚）

図 10　皮質骨音速測定用センサによる測定風景

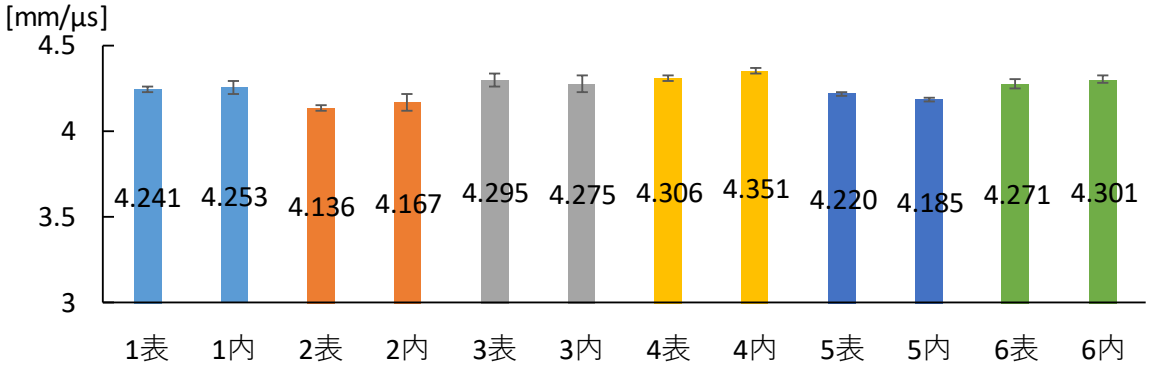


図 11　牛皮質骨プレート 6 枚の骨軸方向音速（体表側と内（骨髄）側）

【２－３】骨試料での皮質骨強度データと骨の機械的圧縮試験との相関評価

皮質骨の骨軸方向音速と機械的な皮質骨強度を比較するため、牛大腿骨から切出した

皮質骨プレートの骨軸方向音速を測定した。参考に、皮質骨プレートを水槽内に設置し、LD-100 のセンサを用いた骨軸方向の音速測定も行った。音速測定終了後、引張試験を行い皮質骨プレートの破壊強度を求めた。

皮質骨プレートの表側音速と引張破壊強度には正の相関（$r \fallingdotseq 0.7$）が、皮質骨プレートの内側音速と引張破壊強度には有意な正の相関（$r > 0.8$, $p < 0.05$）が見られ、皮質骨音速測定用センサが皮質骨の強度評価に有用であることが示された。

水槽内に設置した皮質骨プレートの骨軸方向の音速と引張破壊強度には有意な非常に強い正の相関（$r > 0.9$, $p < 0.01$）が見られた。これは、皮質骨音速測定用センサが皮質骨の表面付近の評価をしているのに対し、水槽内での測定は皮質骨の内部も含めた全体を評価していることが要因と考えられる。これらの結果から、超音波を用いて骨の破壊強度を正確に評価可能であることが示唆された。

皮質骨音速測定用センサを用いたシステムでは、最初に到達する皮質骨表面を伝搬した超音波を用いて評価するアルゴリズムを採用している。後に続く超音波は皮質骨内部を伝搬した波であることがシミュレーションにより判明しており、これらの波を用いることで、開発した皮質骨音速測定用センサで、より正確な骨強度評価が期待できる。

【３】新超音波２波法＋皮質骨強度測定法による骨強度診断システムの検証（LD-111）

【３－１】他測定法との臨床比較

LD-101 の信頼性を確認するため、長崎大学において LD-101 と HR-pQCT を用いて、ヒト生体橈骨の皮質骨厚と海綿骨密度の測定を実施し、約 100 例の測定結果を解析した。

皮質骨厚、海綿骨骨密度の双方において両装置間で有意な正の相関（$r > 0.6$, $p < 0.01$）が認められ、LD-101 の有効性、信頼性が確認できた。

皮質骨骨強度測定用センサと X 線装置との臨床比較試験を実施する予定であったが、皮質骨骨強度測定用センサの漏洩信号対策に時間を要したため、実施には至らなかった。

【３－２】疾患毎の臨床評価法設定

疾患毎の臨床評価法を設定するため LD-111 の臨床試験を実施する予定であったが、皮質骨骨強度測定用センサの漏洩信号対策に時間を要したため、実施には至らなかった。

最終章　全体総括

（１）研究開発成果

若年含む全世代対応の新超音波２波法骨強度診断システム（LD-101）を開発した。中高生の測定データから 12～18 歳の男女別各年齢のデータベースを作成し、同時に収集した被験者背景から、若年層の健全な骨成長に必要となる要素も特定した。これにより中高生の骨評価、栄養・運動指導が可能となった。

皮質骨強度測定用センサとその解析アルゴリズムを開発し、皮質骨試料の測定データが実際の機械的骨破壊強度と高い相関が有る事を確認した。これにより、新超音波２波法と皮質骨強度測定法を融合した骨強度診断システム（LD-111）開発の見通しを得た。引き続き、測定精度向上や臨床試験を進め、早期の薬事認可の取得を目指す。

（２）事業化展開

新超音波２波法（若年含む全世代対応）骨強度診断システム（LD-101）は、X 線被曝がなく、簡易かつ安全に若年層の骨測定が可能である。また、骨測定データを作成した若年骨データベースと比較することで、骨成長を評価することも可能であり、必要に応じて栄養指導や運動指導につなげることも期待できる。学術発表を通じて本システムの特徴を発信し、中高生の骨検診への採用を目指す。

また、新超音波２波法と皮質骨強度測定法を融合した骨強度診断システム（LD-111）は、海綿骨骨密度、海綿骨骨質及び皮質骨厚に加え、皮質骨骨密度と皮質骨骨質を測定することが可能である。骨強度はその大部分が皮質骨に依存するため、本システムの特性を活かし、スポーツ選手等の骨折（特に女子アスリートの疲労骨折）予防を目的とした骨診断システムとして関連分野での市場開拓を目指す。