# 令和2年度 博士論文

論	文	変形性膝関節症による大腿骨と脛骨間の
		相対的回旋角度変化および変性関節軟骨
題	目	の力学特性に関する研究

所属	新潟大学大学院自然科学研究科 材料生産システム専攻				
学籍番号	F18K006F	氏名	森隆裕		
指導教員	田邊 裕治 教授				

## 目次

第1章	緒論	1
1.1	変形性関節症とは:特徴とその課題	1
1.2	膝 OA の診断方法	2
1.3	縦断的疫学調查	4
1.4	関節軟骨の特性	4
1.5	膝 OA と下肢アライメント	8
1.6	本研究の目的	. 12
1.7	本論文の構成	. 13
第2章	立位膝前後 X線画像における大腿骨と脛骨間の相対的回旋評価手法の検討	. 15
2.1	緒言	. 15
2.2	回旋指標の定義	. 16
2.3	解析対象	. 17
2.4	三次元骨モデルを用いた回旋評価指標の検討	. 18
2.4.	1 三次元表面形状モデル構築および座標系設定	. 18
2.4.	2 解析方法	. 20
2.4.	3 結果	. 21
2.4.	4 考察	. 21
2.5	DRR 画像を用いた回旋評価指標の検討	. 24
2.5.	<ol> <li>1 立位アライメント評価および DRR 画像の取得</li> </ol>	. 24
2.5.	2 解析結果	. 28
2.5.	<ol> <li>3 回旋指標の妥当性検証</li> </ol>	. 33
2.5.	4 回旋指標の信頼性評価	. 34
2.5.	5 考察	. 35
2.6	松代膝検診への応用	. 37
2.6.	<ol> <li>対象および方法</li> </ol>	. 37
2.6.	2 統計学的解析	. 37
2.6.	3 結果	. 39
2.6.	4 考察	. 42
2.7	結言	. 44
第3章	ホプキンソン棒衝撃試験法を用いた関節軟骨の力学的特性評価	. 45
3.1	緒言	. 45
3.2	ホプキンソン棒法の原理	. 46
3.3	粘弾性棒内を伝ばするひずみ波の減衰特性	. 51
3.3.	1 ひずみ波形の測定	. 53

3.3.	2	ひずみ波形の補正	
3.3.	3	粘弾性定数の決定	
3.3.	4	粘弾性定数の導出	
3.3.	5	粘弾性棒内の一次元波動伝は	
3.3.	6	高速フーリエ変換(FFT)による数値ラプラス逆変換	
3.3.	7	ひずみ波形の誤差の検証	
3.4	応力	つの時間変化	
3.5	粘弹	単性ホプキンソン棒衝撃試験法の精度検証	
3.6	関領	節軟骨の機械的特性評価	
3.6.	1	試料	
3.6.	2	関節軟骨に対する準静的試験	
3.6.	3	関節軟骨に対するホプキンソン棒法衝撃試験	
3.6.	4	準静的試験とホプキンソン棒法衝撃試験の結果の比較	
3.7	関領	節軟骨の HE 染色	
3.8	結言		
第4章	結論	<u>م</u>	
参考文献			
謝辞	••••••		a

## 第1章 緒論

## 1.1 変形性関節症とは:特徴とその課題

現在、超高齢社会である日本において、整形外科領域では、骨粗鬆症や変形 性関節症(Osteoarthritis: OA)が問題となっている. 骨粗鬆症は骨密度の低下に伴 って骨強度が低下し骨折しやすくなる疾患であり, OA は長年にわたる関節への 負荷により関節軟骨の摩耗が進行し、やがて骨と骨同士が直接接触することに より痛みを生じる疾患である. 特に OA は関節疾患の中で最も発生頻度の高い 疾患のひとつであり、膝や股関節といった立位や歩行時に荷重がかかる関節に 多く発生する.2014 年の厚生労働省の調査によると、高齢者が要支援になる原 因の第1位および要介護になる原因の第4位が,OAを含む関節疾患であり [1], 運動器の障害が高齢者の生活の質(Quality of Life: QOL)を著しく阻害している. OA は全可動関節に発生しうるが、特に大きな負荷を受ける膝や股関節、また手 指などの関節においての発生率が高い. 2005 年に立ち上げられた変形性膝関節 症(膝 OA)を含む運動器疾患をターゲットにした縦断的疫学調査 ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) [2]によれば、立位膝 X 線画像で OA の進行度を評価する指標である Kellegren-Lawrence 分類 [3] grade2 以上と判定 された有病者数日本国内においては2.530万人,そのうち実際に痛みが発生して いる有症状態と診断される患者数は約800万人と推定されている[2]. 主な臨床 所見としては、関節軟骨の変性、軟骨下骨(軟骨直下の海綿骨)の硬化、骨棘 (骨の棘状になったもの)の形成などが挙げられ [4],症状としては疼痛や関節 腫脹,可動域制限が挙げられる [5].

OA は一度発症すると完治が非常に困難であり、その主な治療法として保存療法と手術療法の2つの方法が用いられる.症状が軽度の場合は、薬物投与、理学療法(リハビリ)を行い、症状の進行を遅延させ、痛みを軽減して回復を助ける [6].重度の場合には、高位脛骨骨切術、人工関節への置換など手術的療法が行われている[7].しかし、手術療法は心身ともに患者の負担が大きく、さらに、人工関節は置換後15年程度でゆるみが生じ、再置換が必要となる場合がある[8]. 患者の心身の負担を軽減し、QOL を一定の水準に保つためにも OA を早期段階で発見し、適切な治療を行うことが望ましい.

\*疫学調査:個人ではなく集団を対象とし、疾病の発生機序などを研究する調査.

## 1.2 膝 OA の診断方法

本研究では,OAの中でも最も高い有病率 [9]を示している膝OAに着目した. そこで本節では,従来の膝 OA の診断方法およびその課題について簡潔に述べ ることとする.

疫学調査や臨床現場において膝 OA を診断する場合は主に単純 X 線画像を撮影し,整形外科医の知識,知見に基づいて関節裂隙幅や骨棘の有無を判断する. Kellegren-Lawrence 分類に従って,grade 0:正常膝,grade 1:裂隙の狭小化を認めないが軟骨下骨硬化や骨棘などの所見を認めるもの,grade 2:裂隙の狭小化を認めるもの,grade 3:裂隙の著明な狭小化を認めるもの,grade 4:裂隙が消失しているものとし,grade 2 以上を膝 OA と判定する(図 1-1,表 1-1) [3].

単純 X 線による診断では、関節裂隙幅の狭小化や骨棘が認められるような場合には関節軟骨が構造的や力学的な破綻が起きていると考えられ治療は困難である.その場合は、全人工膝関節置換術(Total Knee Arthroplasty: TKA)などの侵襲的な治療を実施することが多い. TKA は変形性膝関節症や関節リウマチなどの関節疾患により変形した膝関節に金属やセラミックス、ポリエチレンなどでできた人工膝関節を挿入することで痛みを除去する手術療法である. 術後の成績が良好であるため OA 末期の患者に適用されることが多いが、患者が高齢である点や人工関節の摩耗が原因で術後 10 年から 15 年程度で再置換する必要が生じる点においてリスクも大きい. そこで、OA を早期に診断することによって歩行の改善や筋力の増強などを行うことで OA の予防や進行の緩和が期待されるため、OA の早期診断が必要不可欠とされている.

OAの早期診断として,非侵襲的であり体内の水素原子を捉えることが可能な 核磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging system : MRI)や細胞染色など分子学 的変化を捉えることが可能なバイオマーカーが注目されている [10] [11]. これ らは,骨の形態が変化する以前に原子,分子レベルでの変化を検知することが 可能とされている.しかし,費用や簡便性の点から,大規模な疫学調査や臨床 現場にて頻用することは非常に困難である.したがって,簡便かつ比較的低コ ストである単純X線画像を用いた評価が有用かつ必要であると考えられる.



Fig. 1-1 X-ray images of knee OA according to Kellegren-Lawrence classification; Grade 0 (upper left) to 4 (bottom right).

Table	1-1	Status	of knee	OA a	according	to Kell	legren-]	Lawrence	classification	1.
					0		0			

grade	Condition			
0	no radiographic features of OA are present			
1	doubtful joint space narrowing (JSN) and possible osteophytic lipping			
2	definite osteophytes and possible JSN on anteroposterior weight-bearing			
	radiograph			
3	multiple osteophytes, definite JSN, sclerosis, possible bony deformity			
4	large osteophytes, marked JSN, severe sclerosis and definite bony deformity			

## 1.3 縱断的疫学調查

膝 OA の主たる診断方法である単純 X 線画像評価において,関節軟骨の変性 は段階的に進行する.したがって,膝 OA の進行状況を知るうえで X 線画像を 用いた縦断的疫学調査(同一対象者の長期的経過に関する研究)は極めて重要 であると考えられる.縦断的疫学調査として,ROAD [12]や松代膝検診 [4]が行 われているが,本節では我々の研究グループがこれまで行ってきた松代膝検診 の概要について述べる.

松代膝検診は、1979 年から新潟県十日町市松代地区(旧東頚城郡松代町)で 行われている疫学調査である.当地に在住していた 40~65 歳の男女 1,844 名を 対象として第1回調査を行い、初回検診の受診率は 81%であった [13].その後7 年間隔で第2回(1986年)、第3回(1993年)、第4回(2000年)、第5回(2007 年)の調査が行われた.以降は3年間隔で第6回(2010年)、第7回(2013年)、 第8回(2016年)、第9回(2019年)に行われた.検診では受診者全員に対し て両膝の立位正面 X線画像撮影を行い、問診、全身および膝関節の診察を行っ ている.その他に歩行解析、大腿四頭筋訓練機による筋力測定、骨密度検査、 血中マーカーの測定などが途中から追加されている.通算の検診年数は 40 年に 及び、第7回までの検診受診者数は 3,266 人、延べ 8,698 人である [4].

#### **1.4 関節軟骨の特性**

前節までに述べたように OA は関節軟骨の摩滅による疼痛の発症と理解されるので,その軟骨の特性について述べる.

通常ヒト可動関節において,関節面の先端は,厚さ1~6 mmの関節軟骨と呼 ばれる密度の高い,白色半透明なやわらかい組織で覆われている.例えば膝関 節について示すと図1-2のようになる.生体の関節にとって,その構成要素の中 で最も重要なものは関節軟骨であると言われている.関節軟骨の主な役割は, 相対する関節面同士において極めて小さな摩擦係数(0.006前後)を有している ことから,関節の曲げ伸ばしするときに起こる骨と骨の摩擦を防ぐことである. さらには,関節面に作用する衝撃荷重を分散させることである[14][15].骨と 骨同士の接触が生じると衝撃が緩和されることがなく痛みや骨折の原因となり うるため,関節軟骨は生体内の運動において非常に重要な役割を果たしている といえる.

関節軟骨の質重量の 20~40%に達する固形基質はコラーゲン繊維(固形基質の約 60%)と、水に高い親和性を持つ細繊維間プロテオグリカンゲル(固形基質の約 40%)と、わずかな軟骨細胞から成っている.軟骨細胞は関節表面から深層に向かって、形状や配列が異なることが知られている(図 1-3) [16]. 湿重量の残りの 60~80%は水である.また、関節の裂隙にはヒアルロン酸と血漿透

析液を含んだ透明または淡黄色の滑液があり,軟骨の栄養および潤滑を担って いる.しかし,軟骨組織内には血管や神経,リンパ管は通っておらず,そのた め軟骨が損傷を受けると再生は困難であり,OAをはじめとする関節疾患におい ては,関節軟骨の変性(プロテオグリカンやコラーゲン繊維の変性)や摩耗が 見られる.つまり,関節軟骨の変性により機械的特性が低下し,摩擦を防ぐこ と,衝撃荷重を分散させることといった,関節そのものの機能が低下する.膝 OA発症のメカニズムとして,従来から加齢などの原因による関節軟骨の変性が 原因とされてきた.

表 1-2 には, 関節軟骨の機械的特性評価に関する研究をまとめ, 以下にその総 評を示す.

軟骨の変性をその機械的特性の変化として評価しようとするのがこれまで行われてきた膨大な数の軟骨のバイオメカニクスに関する研究である [17] [18]. これら従前の研究では,静的荷重試験(クリープ試験や応力緩和試験) [19] [20], 準静的荷重試験や動的荷重試験(DMA など交番荷重下での試験) [17-23]といっ た専ら低荷重速度下(あるいは低ひずみ速度領域)の力学試験が行われ,軟骨 の粘弾性特性が評価されている.関節軟骨が有する機能について今一度考えて みると,関節軟骨は荷重関節における関節運動において摩擦を低減しており, また,関節面に作用する衝撃荷重を吸収する役割がある [14] [15].したがって, OA では軟骨の変性により衝撃吸収能力が低下することが考えられ,衝撃荷重下 (ないし高ひずみ速度領域)における軟骨の機械的特性を調査することは重要 であり,かつ OA 発症機序解明および OA 治療の一助になると考えられる.しか し,関節軟骨の動的な機械的性質を計測,評価している研究は極めて少ない.

そこで本研究では、コラーゲンが変性した軟骨の機械的特性を評価することで、さらに膝 OA 発症や進行に関するメカニズムに寄与できると考えている.

試験方法	著者 (発表年)	概要
静的押込み試験	Hori RY, Mockros LF [19]	関節軟骨に対するインデン
	(1972)	テーション試験
	Mow VC, Kuei SC et. al. [20]	軟骨押込み試験によるクリ
	(1976)	ープと応力緩和
動的試験	Hayes WC, Bodine AJ [21]	貯蔵弾性率と損失弾性率の
	(1980)	測定
	Bader D. L., Kempson G. E et.	振動応答によるコラーゲン
	al. [22] (1992)	繊維変性が軟骨剛性に与え
		る影響
	Paul R, Melanie R et al. [17]	ウシ関節軟骨への圧縮疲労
	(2019)	特性の評価
	Maria D. Ana O. et al. [19]	ココードン学生の亦性故母
	Maria P, Ana O et al. $[18]$	コノークン繊維の変性取得
	(2019)	(これ」りるサイクル記録
	Dale I. Mariana F. et al. [23]	トト軟骨に対すス押込み試
	(2016)	いたい。 いたので、 いたので、 いたので、 いたので、 していたい。 したので、 してので、 してのでので、 してので、 してので、 してので、 してので、 してので、 してので、 してので、 してので、 してのでの
		の新しいモデル化
衝撃試験	Repo RU, Finlay JB [24]	落錘試験装置によるひずみ
	(1977)	速度 500~1000s <sup>-1</sup> の衝撃試験
	L. V. Burgin, L. Edelsten [25]	ヒト関節軟骨に対する静的
	(2014)	押込みと落錘試験装置によ
		る衝撃試験
シミュレーション	David C. Malaspina, Igal	シミュレーションソフトを
	Szleifer, et al. [26] (2017)	用いたコラーゲン繊維変性
		の影響

Table 1-2 Previous studies on mechanical properties of articular cartilage.



Fig. 1-2 Schematic of knee joint (frontal and sagittal view).



Fig. 1-3 Schematic of cross-section of articular cartilage with respect to cell arrangement.

## 1.5 膝 OA と下肢アライメント

前節では従来から膝 OA 発症のメカニズムとして関節軟骨の摩耗が原因であると述べてきたが,近年では膝 OA の進行と下肢アライメントや骨形態の変化の関係性が注目されている.特に,大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化は関節軟骨の摩耗に大きく影響することが考えられる.

表 1-3 に骨形態および下肢アライメント評価に関する研究をまとめ,以下に総評を示す.

膝 OA の進行と大腿骨と脛骨の相対的な位置や形状の変化(下肢アライメン ト変化)には関係性が報告されている [27] [28] [29]. 例えば,疫学調査による膝 OA の検討から,膝 OA の進行と膝の内反(O 脚)変形,股関節の内旋可動域の 制限,膝の屈曲拘縮など,下肢全体のアライメントが変化している可能性が示 唆されている [30]. さらに,OA 膝は健常膝と比較して大腿骨前捻角が減少し, 膝関節面では脛骨は外捻,遠位部で内捻することが確認されている [31].

また,三次元骨モデルを用いた下肢アライメント評価においては健常膝に比べ OA 膝では屈曲,内反,脛骨内旋が生じることが報告されている [32][37-43]

(図 1-4). このような骨自体のねじれ変形やアライメントの変化は, Screw-home movement [33]のような長期的な下肢の回旋運動やその変化の結果であると考えられ,膝 OA の進行に伴う内反変形との関係性が示唆される下肢アライメントの回旋変化は重要と考えられる.以上から,下肢アライメントの変化は関節軟骨が損傷する大きな要因の一つと考えられる.

現在, CT を用いた三次元評価では大腿骨と脛骨間の回旋変化を評価した報告 がある一方で [32] [34],疫学調査で用いられている二次元の X 線画像から大腿 骨と脛骨間の回旋を評価した研究はない.しかし,膝 OA の発症機序の解明に は横断的な三次元評価に加えて縦断的な疫学調査における検討が重要であると 考えられる.そこで,本研究では,疫学調査で用いられている二次元の X 線画 像から大腿骨と脛骨間の回旋を評価する手法を開発し,膝 OA 進行との関係性 を縦断的に評価することで,膝 OA の早期診断を行えるうえ,膝 OA の発症や進 行のメカニズムに新しい知見を提供できると考えている.



Fig. 1-4 Lower limb alignment: (a) varus-valgus (The angle between the femoral functional axis and the tibial functional axis in the coronal plane), (b): flexion (The angle between the femoral functional axis and the tibial functional axis in the sagittal plane), (c): rotation (The angle between the femoral clinical epicondylar axis and the Akagi line in the axial plane).

解析対象	著者(発表年)	概要
縦断研究	Sharama L, Song J, et al. [28]	長期縦断的研究から, 内外反
	(2001)	が膝OA進行に及ぼす影響に
		ついて
	Sharama L, Song J, et al. [29]	内反アライメントはOAの発
	(2010)	症と関連している
	Higano Y, Hayami T, et al. [27]	膝OAごとの脛骨関節面傾斜
	(2016)	や皮質骨厚さの検討
	Hanada M, Hoshino H, et al.	年齢とBMI が膝 OA の進行
	[35] (2017)	度との関係性
	Tanishi N. Vamaqiwa H. et al	膝 ∩₄ と生化学マーカー (軟
	[36] (2009)	骨と骨の分解について)の相
		関関係
	Omori G, Narumi K, et al. [37]	膝OAと大腿四頭筋筋力や可
	(2015)	動域などの機械的要因の関
		係性
	Takagi S, Omori G, et al. [38]	膝 OA と男女, 年齢, BMI
	(2018)	と大腿四頭筋強度の関係

Table 1-3 Previous studies on lower extremity alignment.

三次元下肢アライメント評	Mochizuki T, Tanifuji O, et al.	健常と膝 OA における大腿っ
価	[39] (2017)	骨の湾曲・大腿骨頸部の傾
		き・大腿骨のねじれの評価
	Mochizuki T, Tanifuji O, et al.	健常と膝 OA における脛骨の
	[40] (2017)	近位関節面と遠位関節面の
		ねじれ角
	Ariumi A, Sato T, et al. [32]	健常高齢者の屈曲,内外転,
	(2010)	回旋角度の評価
	Katsumi R, Mochizuki T, et al.	健常高齢者の下肢アライメ
	[41] (2018)	ントと性別, BMI との関係性
	T Yagi [42] (1994)	大腿骨および脛骨のねじれ
		角
	Uehara K, Kadoya Y, et al. [43]	TKA の回旋アライメントを
	(2002)	求めるための解剖学的構造
		の調査
		TUAによりよフで思わいれの
	Nagamine R, Miyanishi K, et	IKAにわりる腔管ねしれの
	al. [44] (2003)	影響について
	Mataui V Kadawa V at al [45]	内豆在市ゴレの十曜母レ豚
	(2005)	骨間の回旋変化
	(2003)	月间の回旋変化

#### **1.6 本研究の目的**

これまで,膝 OA 発症のメカニズムとして,関節軟骨の変性が原因とされて きていた.さらに近年では,膝 OA 進行に伴う骨形態や下肢アライメントの変 化が生じることも報告されている.特に,大腿骨と脛骨間の回旋変化は関節軟 骨の摩耗に大きく影響すると考えられる.このように,膝 OA は「関節軟骨の 変性による機械的特性の低下」や「下肢アライメントの変化」,「運動パターン の変化」などの様々な要因が複雑に絡み合い発症・進行することが考えられる.

本研究では、まず、下肢アライメントの変化に着目した.最新の臨床的知見 を考慮すれば大腿骨と脛骨間の回旋変化に注目することが重要であり、縦断的 疫学調査である松代膝検診の X 線画像から、その回旋変化を計測・評価するた めの実験的手法の開発が第一に必要である.そしてその次に、得られた回旋変 化と膝 OA 進行との関係を調べることが至当である.そこで、本研究では、疫 学調査や臨床現場において容易に取得することのできる二次元の立位膝 X 線画 像から大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化を評価する手法を確立することを一 つの目的とした.さらに、同手法で得られた結果に基づいて膝 OA 進行につい て検討した.

次に,関節軟骨の変性に伴う機械的特性,特に衝撃荷重に対する緩和能力に 関わる特性の変化に注目した.しかしながら,これまでの関節軟骨を対象とし た研究では,主に準静的荷重試験や交番荷重の動的試験が行われてきたのみで, 衝撃荷重速度(あるいは高ひずみ速度)での機械的特性はほとんど調べられて いない.そこで,本研究では,酵素処理によってコラーゲンを変性させた模擬 OA 軟骨と健常軟骨とを対象として,広いひずみ速度範囲での力学試験を行い, 両者の機械的特性の差異について明らかにした.

これらの,下肢アライメント評価と関節軟骨の機械的特性評価の 2 つの方向 からアプローチすることにより,膝 OA の発症や進行のメカニズムに対して新 たな知見を提供できると考えている.

## 1.7 本論文の構成

本論文は、「変形性膝関節症による大腿骨と脛骨間の相対的回旋角度変化および変性関節軟骨の力学特性に関する研究」と題して以下のように 4 章から構成 されている (図 1-5).

第1章「緒論」では本研究の背景として,高齢化社会が深刻である日本において,QOL を著しく低下させる原因の一つである「変形性膝関節症(膝 OA)」についてその診断方法や発生機序に関する従来の研究を総括し,本研究の背景と目的について述べた.

第2章「立位膝前後 X 線画像における大腿骨・脛骨間の相対的回旋評価手法 の検討」では、下肢アライメントの変化に着目し、松代膝検診などの疫学調査 における二次元 X 線画像から大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化を求めること が可能な手法を開発した.まず、二次元 X 線画像上で大腿骨と脛骨の解剖学的 特徴点を用いて大腿骨回旋指標および脛骨回旋指標を定義し、この回旋指標と 膝関節の回旋角度との相関関係を三次元骨モデルおよび Digitally Reconstructed Radiography (DRR) 画像を用いて評価した.さらに、この回旋指標と膝関節の 回旋角度における回帰式を算出することにより、二次元 X 線画像から大腿骨と 脛骨間の回旋変化を求めることが可能な実験的手法を開発した.また、この手 法を実際の疫学調査である松代膝検診の X 線画像に用いることにより、膝 OA の進行と大腿骨と脛骨間の回旋変化の関係性を明らかにした.

第3章「ホプキンソン棒法衝撃試験を用いた関節軟骨の力学的特性評価」では、関節軟骨の機械的特性の変化に着目し、関節軟骨の機械的特性を計測・評価することで検討した.特に関節軟骨が持つという衝撃吸収能を評価する観点から、高ひずみ速度領域で関節軟骨の機械的特性が計測可能な高分子(粘弾性)材料を入・出力棒に用いたホプキンソン棒法衝撃試験について検討した.そして、酵素処理によりコラーゲンを変性させた軟骨(変性軟骨)と健常軟骨とを対象として、広いひずみ速度範囲での力学試験を行い、両者の機械的特性の差異について明らかにした.

第4章「結論」では、本研究の結果を総括し結論として述べた.



Fig. 1-5 Overall structure of this study.

## 第2章 立位膝前後 X 線画像における大腿骨と脛骨間の相対的回旋

## 評価手法の検討

#### 2.1 緒言

本章では、下肢アライメントの変化に着目し、大腿骨と脛骨間の回旋変化を 評価可能な手法の開発を行い、回旋変化と膝 OA 進行との関係性を検討した. 近年、CT や MRI の導入により、より詳細で正確な測定が可能である三次元モデ ルを用いた研究が盛んであり、三次元モデルを用いた大腿骨と脛骨間の回旋変 化に対する横断的な評価が行われている.しかしながら、OA 発症の機序や進行 の要因を知るためには縦断的(同一対象者の経時的)な評価が必要である.一 方で、松代膝検診などの疫学調査では主に二次元 X 線画像から下肢アライメン トや骨形態を評価しているが、大腿骨と脛骨間の回旋変化を評価する手法はな い.そこで、疫学調査や臨床現場において用いられている二次元の立位膝 X 線 画像から大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化を評価する指標(回旋指標)を開 発し、膝 OA 進行との関係性を検討することで、膝 OA の早期診断および発症機 序や進行の要因に関する新しい知見を得ることを目的とした.

本章では、回旋指標と膝関節の回旋角度との相関関係を三次元骨モデルおよび Digitally Reconstructed Radiography (DRR)画像を用いて検討した結果について述べる.この研究は、新潟大学病院の倫理委員会(2015-2351)によって承認されたプロトコルに基づいて行った.

## **2.2** 回旋指標の定義

大腿骨の回旋を評価する項目として,同一対象者の長期的経過に関する「大腿骨回旋指標として大腿骨内側後顆長軸から膝蓋骨外側縁までの距離(P)」,脛骨の回旋を評価する項目として,「脛骨内側顆間隆起先端から腓骨頭外側縁までの距離(F)」,画像ごとの拡大率などを標準化する指標として,「大腿骨内側後顆長軸の長さ(M)」を用いて,大腿骨回旋指標(P/M)および脛骨回旋指標(F/M)を定義した(図 2-1).これらの特徴点は,大腿骨および脛骨の解剖学的特徴点であり,二次元のX線画像から目視で容易に検出が可能である.





The femoral rotational index, designated P, is the distance between the sphere center of the medial posterior femoral condyle and the lateral edge of the patella. The tibial rotational index, designated F, is the distance between the medial eminence of the tibia and the lateral edge of the fibula head. They are standardized by the diameter of the sphere of the medial posterior femoral condyle, designated M.

## 2.3 解析対象

対象は健常高齢ボランティア男女各 20 膝であり(年齢:70.6±6.0 歳, BMI: 21.3±2.5 (mean ±SD), K-L 分類 grade 0 および 1),経験のある整形外科医に よって両下肢に異常所見のないと判断されている.そして, CT 撮影(SOMATOM Sensation 16; Siemens Inc., Munich, Germany)および立位下肢二方向 X 線画像撮影 (図 2-2, 正面像と 60°斜角像撮影)を行った.



Fig. 2-2 0 (right)-60° (left) biplanar X-ray imaging of the lower limb at the standing position.

## **2.4** 三次元骨モデルを用いた回旋評価指標の検討

CT は X 線透過量をデータとして用いており,物体の断面画像の取得が可能で ある.単純 X 線と比べ被ばく量は増加するものの,高精度な画像を取得できる ことが大きなメリットである. MRI は被ばくの問題がなく,原理的に水の動態 を捉えられることから,生体軟部組織の in vivo 観測に向いている.しかし,骨 は組成の大部分をカルシウムが占めるため,CT に比べ MRI では画像解像度が低 下するため,本節では精度の高い CT データを用いて作成し,骨の三次元モデル を用いて回旋指標と解析ソフト上で回旋させた膝関節の回旋角度(以降,膝関 節の回旋角度)との相関関係を評価した.

#### 2.4.1 三次元表面形状モデル構築および座標系設定

CT データから,三次元モデル作成ソフトウェア(ZedView 10,株式会社レキシー,東京)を用いて大腿骨,脛骨および膝蓋骨の表面形状モデルを構築した.

三次元下肢アライメント評価として用いている方法 [15]に従い,大腿骨座標 系は内外側後顆を球近似した中心点結ぶ線の中点を原点として,内外側後顆を 球近似した中心点を結ぶ線をX軸(外側を正),大腿骨頭と内外側後顆近似球の 中心を結んだ平面に対して垂直な線をY軸(前方を正),X軸とY軸との外積に よって求められる方位をZ軸(上方を正)として定義した(図2-3(a)).

脛骨座標系については, 脛骨顆間隆起 2 点を結ぶ中点を原点として, 原点と talar dome の内外側頂点の中点を結ぶ線を Z 軸(上方を正), 原点と PCL 付着部 点を結ぶ線を Y 軸(前方を正), Y 軸と Z 軸との外積によって求められる方位 を X 軸(外側を正)として定義した(図 2-3(b)). 膝蓋骨の座標系については, 膝蓋骨の長軸と短軸の交点を原点とし, 長軸方向を X 軸(外側を正), 短軸方向 を Z 軸(上方を正), X 軸と Z 軸との外積によって求められる方位を Y 軸(前方 を正)と定義した.



Fig. 2-3 Definitions of the anatomical coordinate systems: (a) femur and (b) tibia. The femoral X-axis was defined as the line connecting the centers of the medial and lateral posterior femoral condyle spheres (laterally positive). The femoral Y-axis was defined as a line perpendicular to the plane connecting the centers of the femoral head and approximated medial and lateral posterior condyle spheres (anteriorly positive). The femoral Z-axis was defined as the cross product of the X- and Y-axes (superiorly positive). The tibial Z-axis was defined as the line connecting the midpoint of the tibial eminences and those of the medial and lateral tops of the talar dome (superiorly positive). The tibial Y-axis (anteriorly positive) was defined as the line connecting the Z-axis with the point of the tibial insertion at the posterior cruciate ligament. The tibial X-axis was defined as the cross product of the Z- and Y-axes (laterally positive).

## 2.4.2 解析方法

ZedView を用いて大腿骨および脛骨を大腿骨 Z 軸まわり(骨軸まわり)に内 旋 10°から外旋 20°まで 2.5°刻みで回旋を与えた(図 2-4).各回旋角度にお いて三次元表面形状モデル上の評価項目 P および F を測定し,冠状面(XZ 平面) に投影した長さを計測した.

回旋指標と回旋角度との関係は,正規分布または非正規分布のそれぞれの場合に応じて, Pearson's product moment と Spearman's rank-order correlations を用いて, また,回帰式は,線形回帰分析を用いて評価した. 有意水準は p<0.05 とした(SPSS version 21; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).



Fig. 2-4 3D bone models rotated ranging from internal 10° to external 20° at every 5°.

### 2.4.3 結果

回旋角度に伴う大腿骨回旋指標 (P/M) は膝関節の回旋に伴い強い正の相関を示した (女性:r=0.98,男性:r=0.99, p<0.001) (図 2-5). y を回旋指標 P/M の 値, x を回旋角度としたとき,回帰式は女性で $y_f = 0.0242x_f$ ,男性では $y_m = 0.0245x_m$ である.また,脛骨回旋指標 (F/M) も膝関節の回旋に伴い強い負の 相関を示した (女性:r=0.98,男性:r=0.99, p<0.001) (図 2-6).

#### 2.4.4 考察

大腿骨回旋指標(P/M)および脛骨回旋指標(F/M)は膝関節の回転に対して 強い相関を示した.これは、大腿骨内側顆長軸と脛骨内側顆間隆起先端が膝中 心位置に近く、膝蓋骨外側縁と腓骨頭外側縁がその中心から距離を持つ参照点 であるためと考える.特に大腿骨内側顆は medial pivot が起こるとされており [46]、大腿骨の回旋の中心点となることが考えられる.

回旋指標(*P/M, F/M*)が膝関節の回旋に対して直線的な関係性を示したことから,X線画像において回旋評価項目である「大腿骨内側顆長軸の長さ(*M*)」,「大腿骨内側顆長軸から膝蓋骨外側縁までの距離(*P*)」,「脛骨内側顆間隆起先端から腓骨頭外側縁までの距離(*F*)」の3つパラメータは回旋指標を算出するパラメータとして有用であることを示した [47].



Fig. 2-5 Relationships between femoral rotational index and rotational angles for 3D bone models: (a) female and (b) male



Fig. 2-6 Relationships between tibial rotational index and rotational angles for 3D bone models: (a) female and (b) male

## 2.5 DRR 画像を用いた回旋評価指標の検討

前節で述べた三次元骨モデルを用いた評価は、高精度な評価ができる一方で、 三次元上で作成した回旋指標が、二次元である X 線画像上において同様の傾向 を示すかは不明である.また、三次元骨モデルでは仰臥位での評価であったが、 実際の疫学調査で撮影される X 線画像は立位のものであるといった問題点が挙 げられた.そこで、これらの問題を解決するために本節では DRR 画像を用いた 回旋指標の検討を行った.DRR 画像とは、CT 撮影における Digital Imaging and Communication of Medicine (DICOM)データを基に、ビーム方向に CT 値を積分し た二次元の透過画像であり、主に治療計画などに用いられている.本研究にお いては、疫学調査に適用することを念頭に置き、松代膝検診となるべく近しい 立位姿勢を再現するために DRR 画像を用いた.

## 2.5.1 *立位アライメント評価および DRR 画像の取得*

まず、立位姿勢を再現するために、Kobayashi らの方法 [48]を用いて、二方向 X 線画像と骨の表面形状モデルとの自動イメージマッチングによりワールド座 標系における大腿骨、脛骨および膝蓋骨の位置を決定した(図 2-7).また、大 腿骨と脛骨の相対位置を推定する際の絶対誤差の中央値は並進で0.5 mm および 回転で0.6°以内であり [48]、高精度に立位姿勢を再現可能である.次に、3D-3D イメージマッチング [49]により表面形状モデルと CT データのレジストレーシ ョンを行うことで、ワールド座標系における各骨の位置に対応する CT データを 配置し DRR 画像を表示した(図 2-8).膝関節の回旋に伴う回旋指標の変化を検 討するために、ソフトウェア上で大腿骨 Z 軸周りに内旋 10° から外旋 10° まで 2.5° 刻みで回旋させた DRR 画像を取得した(図 2-9).



Fig. 2-7 3D-2D image registration technique in biplanar long leg radiographs at the standing positions. To obtain the positions of femur, tibia, and patella at the standing positions, 3D bone models and biplanar radiographs were matched using the semi-automatic 3D-2D image registration technique.



Fig. 2-8 3D-3D registration technique between 3D bone models and raw CT data. To obtain digitally reconstructed radiography (DRR) images, raw CT data was incorporated into each 3D bone model at each simulated rotational angle using the 3D-3D image registration technique. The DRR images of 3D bone models at every 2.5° of rotation were finally and successfully acquired.



Fig. 2-9 Simulation of knee rotation. 3D bone models were rotated around the femoral Z-axis from an internal rotation of  $10^{\circ}$  to an external rotation of  $10^{\circ}$  at every 2.5°.

## 2.5.2 解析結果

取得した各回旋角度の DRR 画像上で画像処理ソフトウェア(Image J, Wayne Rasband, U. S., National Institutes of Health)を用いて回旋指標を計測することにより, 膝関節の回旋角度と回旋指標の相関関係を検討した.

結果として, 膝関節の回旋角度に伴う「大腿骨内側顆長軸の長さ(*M*)」の変化は, 女性においては 41.7±0.2mm (平均値±標準偏差), 男性においては 45.2±0.3mm (平均値±標準偏差)であり (図 2-10), 内外旋が 10°の範囲ではほとんど変化はなかった.

膝関節の回旋角度に伴う大腿骨回旋指標 (*P/M*) は膝関節の回旋に伴い強い正の相関を示した (女性:r=0.98,男性:r=0.99, p<0.001) (図 2-11). *y* を回旋指 標 *P/M* の値, *x* を回旋角度としたとき,回帰式は女性で $y_f = 0.0233x_f$ ,男性では $y_m = 0.0247x_m$ である.また,脛骨回旋指標 (*F/M*) も膝関節の回旋に伴い強い負の相関を示した (女性:r=0.98,男性:r=0.99, p<0.001) (図 2-12).同様に回帰式は女性で $y_f = -0.0102x_f$ ,男性では $y_m = -0.0103x_m$ であることを示した[50].

以上から,回旋指標はそれぞれ次のように回旋角度の一次関数として式(2-1), 式(2-2)として表すことができる.

$$y_f = a_f x_f + b_f \tag{2-1}$$

$$y_t = a_t x_t + b_t \tag{2-2}$$

ここで、 $y_f \ge y_t$ は大腿骨および脛骨の回旋指標の値であり、xは回旋角度、aは回帰式の傾き、bは切片である.また、添え字の $f \ge t$ は、それぞれ大腿骨と脛骨を示している.

式(2-1)と式(2-2)から、回旋前後の大腿骨と脛骨間のそれぞれの回旋角度は $\delta_1$  と $\delta_2$ を用いて以下のように示された.

$$\delta_1 = \left(x_f - x_t\right)_1 \tag{2-3}$$

$$\delta_2 = \left(x_f - x_t\right)_2 \tag{2-4}$$

ここで、添え字の1と2はそれぞれ回旋前と回旋後の位置を示している.

さらに、式(2-3)と式(2-4)から、大腿骨と脛骨間の相対的な回旋角度( $\delta$ ) は次のように示された.

$$\delta = \delta_1 - \delta_2 \tag{2-5}$$

男女それぞれの回帰式の傾きを式(2-5)に代入することにより、大腿骨と脛骨の 相対位置角度δは男性において

$$\delta_m = \left(\frac{P_m/M_m}{0.0247} - \frac{F_m/M_m}{0.0103}\right)_1 - \left(\frac{P_m/M_m}{0.0247} - \frac{F_m/M_m}{0.0103}\right)_2 \tag{2-6}$$

と表すことができる. 女性では

$$\delta_f = \left(\frac{P_f/M_f}{0.0233} - \frac{F_f/M_f}{0.0102}\right)_1 - \left(\frac{P_f/M_f}{0.0233} + \frac{F_f/M_f}{0.0102}\right)_2$$
(2-7)

となる.ここで、添え字のmおよびfはそれぞれ男性と女性を示す.



Fig. 2-10 Index "*M*" plotted against rotational angles of every 2.5° from an internal rotation of 10° to an external rotation of 10° in a knee joint. The index "*M*" showed an almost constant value over the range of rotational angle from -10 (internal) to 10 (external) degrees in each male and female group, and the mean  $\pm$  SD values of *M* were  $41.7 \pm 0.2$  mm and  $45.2 \pm 0.3$  mm in female and male, respectively.



Fig. 2-11 Correlation between the standardized femoral rotational index "*P/M*" and the simulated rotational knee angle. In the simulation, the standardized femoral rotational index "*P/M*" linearly increased in proportion to the simulated rotational knee angle (male: r = 0.99, p < 0.0001; female: r = 0.98, p < 0.0001).



Fig. 2-12 Correlation between the standardized tibial rotational index "*F/M*" and the simulated rotational knee angle. The standardized tibial rotational index "*F/M*" linearly decreased with an increase of the simulated rotational knee angle (male: r = 0.99, p < 0.0001; female: r = 0.98, p < 0.0001).

#### 2.5.3 回旋指標の妥当性検証

健常高齢者の女性 1 名に対して,回旋指標の妥当性を検証した.まず,2.5.1 項と同様にソフトウェア上で大腿骨座標系 Z 軸周りに脛骨に対して大腿骨を内 外旋 2.5°回旋させ,3つの直交方向(正面,内側,外側)の DRR 画像を取得し (図 2-13),それぞれの画像に対して回旋指標を計測した.次に,導出した回帰 式(2-7)を用いて,大腿骨と脛骨間の相対的な回旋角度を算出した.最後に,真 値(内外旋 2.5°)に対する計算された大腿骨と脛骨間の相対的な回旋角度との 誤差を評価した.

その結果,回帰式を用いて計算した大腿骨と脛骨間の相対的な回旋角度と真値(内外旋 2.5°)との誤差は,0.45±0.26°(mean±SD)であり,最大誤差は 0.80°であった.以上から,撮影肢位の初期位置が異なっていても,大腿骨と脛骨間の相対的な回旋角度は約 1°未満の精度で評価できることが明らかになった.



Fig. 2-13 Verification of accuracy of regression equation: (a) external rotation and (b) internal rotation of femur to tibia. Two models were obtained, in which the femur was rotated around the femoral Z-axis to the tibia with internal and external rotations of 2.5°, and the DRR images in the three orientations (front, inside, and outside) were acquired.
# 2.5.4 回旋指標の信頼性評価

回旋指標の測定の信頼性を評価するために,検者間信頼性(計測結果の一致度) および検者内信頼性(計測結果の安定性)を検討した.検者間信頼性は検者 5 名が1回ずつ,検者内信頼性は検者1名が一週間おきに合計3回計測を行った. 信頼性の指標としては,検者内もしくは検者間における評価の一致度や安定性 を示すために用いることができる級内相関係数(Intraclass correlation coefficients: ICC)を用い,信頼性の判断基準としては,Landisら [51]による Kappa 係数を用 いた.

結果として, ICC は 0.9 以上の高い値を示し(表 2-1), Almost perfect と判断 され(表 2-2),指標としての信頼性の高さが示された.

Table 2-1 ICC of rotational indices			
	М	Р	F
Intra-class correlation coefficient	0.98	0.99	0.98
Inter-class correlation coefficient	0.98	0.98	0.98

Table 2-1 ICC of rotational indices

Table '	2-2	Strength	of the	agreement	ofICC
raule .	2-2	Suchgui	or the	agreement	UT ICC

ICC value	Strength of the agreement	
0.0 - 0.20	Slight	
0.21 - 0.40	Fair	
0.41 - 0.60	Moderate	
0.61 - 0.80	Substantial	
0.81 - 1.00	Almost perfect	

#### 2.5.5 考察

標準化指標(M)は、平均値に対して標準偏差が非常に小さく、Mを標準化の 指標として差し支えないと考えられた.三次元下肢アライメント評価システム においても大腿骨の解剖学的座標系設定の際に、このM値は球近似され用いら れていることから[7],M値は撮影肢位に依存しない値であることがいえる.つ まり、撮影肢位や画像の拡大率に対する標準化するためのパラメータとして有 用であるといえる.また、大腿骨回旋指標(P/M)および脛骨回旋指標(F/M) は回旋に対して強い相関を示した.これは、2.4節と同様に大腿骨内側顆長軸と 脛骨内側顆間隆起先端が膝中心位置に近く、膝蓋骨外側縁と腓骨頭外側縁がそ の中心から距離を持つ参照点であるためと考える.さらに、それぞれの特徴点 は二次元画像からでも容易に検出できることが高いICCを示したと考えられる.

二次元画像上で回旋指標を計測することは、三次元的に考えると指標を冠状面に投影することと同義である.すなわち、回旋指標の値は余弦関数状に変化すると考えられる.また、各回旋指標と冠状面とのなす角度は、大腿骨回旋指標で約 60°、脛骨回旋指標で約 30°である(図 2-14).また、実際の大腿骨と脛骨間の回旋では、内外旋で±10°の範囲を超える可能性はほとんどない.そこで本手法では、簡易的に回旋角度を評価するために、50° < $\theta_f$  < 70° および 20° < $\theta_t$  < 40°の範囲で、回旋指標が線形一次関数で近似良いかどうかを調べた.50° < $\theta_f$  < 70° および 20° <  $\theta_t$  < 40°の範囲で、回旋指標が線形一次関数で近似良いかどうかを調べた.50° < $\theta_f$  < 70° および 20° <  $\theta_t$  < 40°の範囲でれた。その結果、線形近似と余弦関数との間では、50° <  $\theta_f$  < 70° および 20° <  $\theta_t$  < 40°の範囲ではそれぞれ約0.5%および約0.9%と非常に小さな値を示した(図 2-14).したがって、回帰式は±10°の範囲で一次関数によって近似しても良いことが分かる.

以上から、本手法を用いて二次元画像から回旋角度を算出することが可能で あることを示した [52].また、本手法は二次元画像を計測するため、画像の解 像度やひずみ等、誤差の要因が考えられるが、評価指標が回旋に対して強い相 関を持つことや立位姿勢を考慮していることから、疫学研究へ適用する指標と して、精度を保持しながら、簡便かつ実用的な方法であるといえる.したがっ て、大規模集団検診 [13]の立位膝 X 線画像に適用することにより、大腿骨と脛 骨の相対的な回旋について縦断的な評価が行えると考えられる.



Fig. 2-14 Cosine wave-like changes of  $\theta_f$  and  $\theta_t$  and their linear approximations within the range of rotation angle of  $\pm 10^\circ$ . In the rotation between the femur and tibia, there is almost no possibility that the internal and external rotations exceed the range of  $\pm 10^\circ$ . Therefore, it was verified if the ranges of 50 °< $\theta_f$ <70 ° and 20 °< $\theta_t$ <40 ° could be approximated with a linear function at the rotational indices of rotation changes.

## 2.6 松代膝検診への応用

前節の2.4 および2.5 で明らかにされたように、二次元X線画像から取得できる本研究で提案した回旋指標の有用性がその精度とともに示された.そこで、その応用として、大規模集団検診である松代膝検診の立位膝前後X線画像に適用した.そして、早期膝OAにおける下肢アライメントや骨形態変化について検討することにした.

#### 2.6.1 対象および方法

フラットパネルディテクタを用いて立位膝前後 X 線画像の撮影を行った第 5 回から 8 回 (2007 年から 2016 年の 3 年間隔 9 年間)の松代膝検診のいずれかを 受診した 703 名 (延べ 2,004 名)のうち,立位膝前後 X 線画像で K-L 分類にお ける grade 0 および 1 から 2 へと進行した 142 名 237 膝 (男性 65 名 111 膝,女性 77 名 126 膝,平均年齢 74.0±8.0 歳,身長 152.4±8.8cm,体重 52.3±9.4kg, BMI 22.4±3.0)を対象とした.裂隙の狭小化が認められる grade 2 を膝 OA 発症時と して健常時 (grade 0 または 1)との評価項目について比較を行った.

評価項目は、1) 内外側関節裂隙幅比 (Medial and lateral joint space: *MJS*, *LJS*), 2) 脛骨関節面傾斜角度 (Inclined articular surface in the medial compartment of proximal tibia: *MCT*), 3) 大腿脛骨角度 (Femorotibial angle: *FTA*), 4) 大腿骨と脛 骨間の相対的な回旋角度 (Relative rotational angles between the femur and tibia: *RRA*) とした. 内外側関節裂隙幅 (*MJS*, *LJS*) は, 脛骨関節面幅 (*W*) の内外 側縁点から 1/6 の長さ (*W*/6) から大腿骨内外側顆遠位点に接する線分の長さと した (図 2-15(a)). さらに, 内外側関節裂隙幅(*MJS*, *LJS*) を脛骨関節面幅 (*W*) で標準化した値を内外側関節裂隙幅比 (*MJS*/*W*, *LJS*/*W*) として定義した (図 2-15(a)). 脛骨関節面傾斜 (*MCT*) は, 脛骨骨幅の中心を通る直線と脛骨関節面 とのなす角度とし (図 2-15(a)), 大腿脛骨角度 (*FTA*) は大腿骨と脛骨それぞれ の骨幅の中心を通る直線同士のなす角度とした (図 2-15(b)). 回旋角度は回旋評 価法 [52]に基づいて, 健常時から早期膝 OA へと推移する 2 枚の X 線画像につ いて大腿骨内側顆骨軸の長さ (*M*), 大腿骨内側顆長軸から膝蓋骨外側縁までの 距離 (*P*), 脛骨内側顆間隆起近位端から腓骨頭外側縁までの距離 (*F*) を計測 し求めた (図 2-15(c)).

#### 2.6.2 統計学的解析

統計学的解析として,各評価項目の grade 0 および 1 と grade 2 間の有意差検 定には Paired t-test (SPSS Statistics 26, IBM)を用い,男女間の性差については Student t-test を用いた. さらに,各評価項目間の相関関係については Pearson の 相関係数を用いた. 有意水準はそれぞれ 5 % とした. また,2.5節と同様に評価指標の信頼性評価として,任意で抽出した X 線画像 45枚90膝を対象に検者間および検者内信頼性を検討した.



Fig. 2-15 Definition of various evaluating indices: (a) Medial and lateral joint spaces (*MJS*, *LJS*) are the line segments perpendicular to the distal point of the medial-lateral condyle of the femur distant from the length of 1/6 (*W*/6) of the medial-lateral margin of the tibial joint plateau width (*W*) and the inclined articular surface in the medial compartment of proximal tibia are the angle between the tibial joint compartment of proximal tibia axis: *MCT*; (b) Femorotibial angle (*FTA*) is defined as the angle between the femoral axis and tibial axis; (c) Rotational indices to obtain the relative rotational angle between the femur and tibia: *RRA*.

## 2.6.3 結果

各評価項目の ICC は検者間で全てにおいて 0.85 以上の高い値を示し、検者内ではすべての項目で ICC が 0.9 以上の高い値を示した(表 2-3).

内側関節裂隙幅比(*MJS/W*)は grade 0 および 1 に対して grade 2 で男性は 0.058 ±0.010 (mean±SD)から 0.043±0.007,女性では 0.064±0.014 から 0.052±0.014 へと男女ともに有意に減少し (p<0.001,表 2-4),外側関節裂隙幅比 (*LJS/W*) は男性で 0.056±0.014 (mean±SD)から 0.071±0.009,女性で 0.079±0.012 から 0.083±0.014 へと有意に増加した (p<0.001,表 2-4). 脛骨関節面傾斜角度 (*MCT*) は grade 2 において男性では 83.7±2.2° (mean±SD)から 83.4±2.0°,女性では 86.0±2.8°から 85.8±3.0°へと有意に減少 (p<0.001,表 2-4),すなわち脛骨関 節面の内側傾斜の増加を示し,大腿脛骨角度 (*FTA*)は grade 2 において男性で は 176.7±1.8° (mean±SD)から 177.8±1.6°,女性では 177.2±3.7°から 178.2± 4.0°へと有意に増加した (p<0.001,表 2-4).大腿骨と脛骨間の相対的な回旋角 度 (*RRA*) は男性で 2.4±9.1° (mean±SD),女性では 3.8±8.5°であり,男女と もに大腿骨が脛骨に対して外旋する傾向を示した(表 2-4) [53].

男女間における性差については,内外側関節裂隙幅比が grade 0 および 1 と grade 2 の両方で男性に比べて女性で有意に大きな値を示したが(p<0.001,表2-4), その他の評価項目においては男女間に統計学的な有意差はみられなかった.

また,各評価項目間では,脛骨関節面傾斜角度と大腿脛骨角度間 (r = -0.513, p<0.001,図 2-16(a)),脛骨関節面傾斜角度と外側関節裂隙幅比間 (r = -0.426, p<0.001)で相関関係を示した (図 2-16(b)).その他の評価項目間では統計学的な相関関係はみられなかった.

Table 2-3 ICC of various evaluating indices				
	MJS	LJS	МСТ	FTA
Intra-class correlation coefficient	0.95	0.86	0.96	0.94
Inter-class correlation coefficient	0.96	0.95	0.98	0.97

grade 2 grade 0, 1  $0.043 \pm 0.007$ male  $0.058\!\pm\!0.010$ *MJS/W* [mm/mm] female  $0.064 \pm 0.014$  $0.052\!\pm\!0.014$  $0.071 \!\pm\! 0.009$ male  $0.056\!\pm\!0.013$ LJS/W [mm/mm] female  $0.079\!\pm\!0.012$  $0.083 \!\pm\! 0.014$  $83.7 \pm 2.2$ male  $83.4 \pm 2.0$  $MCT [^{\circ}]$  $86.0 \pm 2.8$ female  $85.8 \pm 3.0$ male  $176.7 \pm 1.8$  $177.8 \pm 1.6$  $FTA [^{\circ}]$  $178.2 \pm 4.0$ female  $177.2 \pm 3.7$ male  $2.4 \pm 9.1$ RRA [°]  $3.8 \pm 8.5$ female

Table 2-4 Results of various evaluating indices



(a) Between the *MCT* and *FTA* (r = -0.513, p < 0.001)



(b) Between the *MCT* and *LJS/W* (r = -0.426, p < 0.001) Fig. 2-16 Correlation between (a) the *MCT* and *FTA*; (b) the *MCT* and *LJS/W* 

## 2.6.4 考察

本研究で開発した大腿骨と脛骨間の相対的な回旋評価手法を用いた結果とし て、大腿骨が脛骨に対して外旋する傾向を示した.これは、CTを用いて健常群 (grade 0, 1) と進行期膝 OA 群 (grade 3, 4) を横断的に比較した三次元アライメ ント評価 [32] [34]と同様の傾向を確認した.本研究は健常時 (grade 0, 1) と早 期膝 OA (grade 2) との比較であり、かつ、縦断的な検討であることから、進行 期膝OAでみられた脛骨に対する大腿骨の外旋変化が早期膝OAでも生じること が明らかになった. つまり, 大腿骨と脛骨間の回旋変化を検出することにより, 膝 OA の早期診断が行える可能性を示唆した.また,早期膝 OA 患者の CT デー タは非常に少なく、早期膝 OA に対する大腿骨と脛骨間の回旋変化を評価した 研究はこれまでなかった点からも本研究の結果は膝 OA に対する新しい知見を 提供できたと考える [53]. 一方で,男性では SD が 9.1°,女性では SD が 8.5° と平均値に対して大きな値を示した.しかし、Kolmogorov-Smirnovの正規性の 検定から男女共に正規分布に従う結果(それぞれ p=0.056, p=0.060, 図 2-17) を示したことや, 詳細な研究である CT を用いた三次元アライメント調査におい ても、SD が 6.6°であり [32], 平均値に対して大きな値を示していることから, 本研究の結果は妥当であると考えられる.

その他の下肢アライメントや骨形態の測定の結果としては、内側関節裂隙の 狭小、外側関節裂隙の拡大、脛骨関節面の内側傾斜の増加、大腿脛骨角の増加 を示した. つまり、膝関節の内反(O脚)化を示したといえる. Higano らは本 検診における grade 0 からの7年間隔21年に及ぶ縦断的検討で、初めの検診時 のX線において膝 OA 進行群では脛骨の内側骨皮質が非進行群に対して有意に 厚いことや脛骨関節面の内側傾斜の増加を伴うことを報告している [27]. また、 大森らは同様に7年間隔の検討において、大腿脛骨角が男女ともに grade 2 で増 加することを報告している [13]. さらに、古賀らは内側関節裂隙幅の減少が外 側関節裂隙幅の増加を伴い、脛骨関節面の内側傾斜と大腿脛骨角の増加が生じ ること報告している [16]. 本研究においても、これらの報告と同様の結果を示 した. また、脛骨関節面傾斜角度が大腿脛骨角および外側関節裂隙幅比との相 関を示した. Mochizuki らは、脛骨近位関節面は荷重時において非荷重時に比べ て地面に対して水平化し、特に進行期膝 OA では冠状面での傾斜が関節面水平 化の主要因であることを示している [54]. これらの膝関節の内反化の一つの要 因として大腿骨と脛骨間の回旋が影響していることが考えられた.



(b) Female Fig. 2-17 Normal Q-Q plot for rotational angles (*RRA*).

#### 2.7 結言

本章では、下肢アライメントの変化、その中でも大腿骨と脛骨間の回旋変化 に着目した.近年、三次元モデルを用いた大腿骨と脛骨間の回旋変化に対する 横断的な評価が行われているが、発症機序の解明には縦断的な評価が必要であ った.そこで、疫学調査や臨床現場において容易に取得することのできる二次 元の立位膝 X 線画像から大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化を評価する手法を 確立し、引き続いて、同手法を実際の疫学調査の X 線画像に適用し、膝 OA 進 行との関係性を検討することで、膝 OA の早期診断および発症機序に対する新 しい知見を得ることを目的として検討を行った.本章で得られた結果は以下の 通りである.

- (1) 二次元 X 線画像から大腿骨と脛骨間の回旋変化を評価可能にするために, 大腿骨と脛骨の解剖学的特徴点を用いて大腿骨回旋指標(*P/M*)および脛骨 回旋指標(*F/M*)を定義した.
- (2) 大腿骨回旋指標(P/M) および脛骨回旋指標(F/M) が膝関節の回旋とどの ような関係性を示すのかを三次元骨モデルおよび DRR 画像を用いたシミュ レーション的検討から評価し,両指標が膝関節の回旋と強い相関を示すこと を明らかにした.
- (3) 回旋指標が線形一次関数として近似することができると判断し、二次元 X 線画像から大腿骨と脛骨間の回旋変化を算出可能な回帰式を導出した.
- (4) 本手法を実際の疫学調査である松代膝検診の立位膝前後 X 線画像に適用し, 早期膝 OA では健常状態に比べて大腿骨が脛骨に対して外旋する傾向を示 した.

本章の総括として、二次元 X 線画像から大腿骨と脛骨間の回旋変化を算出す る手法を開発し、膝 OA の早期診断が行える可能性を示唆した.本手法は、回 旋指標が回旋に対して強い相関を持つことや立位姿勢を考慮していることから、 疫学研究へ適用する指標として、精度を保持しながら、簡便かつ実用的な方法 であるといえた.また、早期膝 OA に対する大腿骨と脛骨間の回旋変化を評価 した研究はこれまでなかった点からも本研究の手法や定量的評価の結果によっ て膝 OA に対する新しい知見を提供できたと考える.今後、松代膝検診の検診 回ごとにおける大腿骨と脛骨間の回旋変化と下肢アライメント(FTA や関節裂 隙など)や骨形態(関節面傾斜や皮質骨幅など)との関連性を評価することで、 大腿骨と脛骨間の回旋変化がどのタイミングで発生するかを調査でき、膝 OA に対してさらなる知見を提供できると考えられる.

# 第3章 ホプキンソン棒衝撃試験法を用いた関節軟骨の力学的特性

## 評価

#### 3.1 緒言

第1章で述べたように, OA は加齢(Aging)に伴う軟骨の変性(コラーゲン 繊維の劣化・退化、Degeneration)によって関節軟骨が摩耗し、骨同士が接触す ることで痛みを引き起こすものであると理解されている。そして、軟骨の変性 をその機械的特性の変化として評価しようとするのがこれまで行われてきた膨 大な数の軟骨のバイオメカニクスに関する研究である [22] [18]. これら従前の 研究では、静的荷重試験(クリープ試験や応力緩和試験) [19] [20]、準静的荷 重試験や動的荷重試験(DMA など交番荷重下での試験)[17-23]といった専ら低 荷重速度下(あるいは低ひずみ速度領域)の力学試験が行われ、軟骨の粘弾性 特性が評価されている. 関節軟骨が有する機能について今一度考えてみると, 関節軟骨は荷重関節における関節運動において摩擦を低減しており、また、関 節面に作用する衝撃荷重を吸収する役割がある [14] [15]. したがって, OA では 軟骨の変性により衝撃吸収能力が低下することが考えられ,衝撃荷重下(ない し高ひずみ速度領域)における軟骨の機械的特性を調査することは重要であり、 かつ OA 発症機序解明および OA 治療の一助になると考えられる. しかし, 関節 軟骨の動的な機械的性質を計測,評価している研究は極めて少ない.そこで本 研究では、ホプキンソン棒衝撃試験法(Split-Hopkinson Pressure Bar Method,以 下 SHPB 法)を用いた動的試験により、正常軟骨(健常軟骨)とコラーゲン繊 維を酵素処理により変性させた模擬 OA 軟骨の機械的特性を調査し、動的ヤン グ率の違いを検討した.

本章では、まず本研究で用いた SHPB 法の原理について説明する. 続いて、 機械的インピーダンスの低い試料(本研究で対象とした関節軟骨はその典型例) に対して SHPB 法を適用する場合に必要な改善点についても言及する. その後、 実際の関節軟骨に対して SHPB 法および準静的試験を行うことによって、広い 範囲のひずみ速度における機械的特性の結果について述べる.

## 3.2 ホプキンソン棒法の原理

ここでは、軟骨を対象とした衝撃荷重速度(あるいは高ひずみ速度)下での 力学試験として適切と判断し、採用した SHPB 法について、その原理を簡単に 述べることにする.

一般的に、衝撃試験は落錘試験 [24] [25]に代表される試料に直接衝撃力を作 用させるタイプと、SHPB法 [55]のように試料に間接的に衝撃力を作用させるタ イプに分類される.多くの直接的測定法では打撃部と試料にそれぞれひずみゲ ージを貼付すれば衝撃力および試料のひずみを測定できる.しかしながら、厳 密にいえば試料と試験機の各部分は力の平衡状態にはなく、また不連続部があ ればひずみ波の反射や透過の影響が複雑に入り込むため、試験機側で測定した 衝撃力を試料に作用した荷重とはみなすことができず、試料の応力--ひずみ関 係を精度良く求めることはできない.一方で,SHPB法は,入力棒の一端に衝撃 を加えて間接的に試料の衝撃特性を評価する方法であり、材料に加わる衝撃荷 重と入・出力棒の試料側端面における変位速度が一次元波動伝ば理論に基づい て正確に求まる点や、小寸法の試験片が利用できるという利点を有する.本研 究では小寸法である関節軟骨に対して高精度な測定を必要としているため、こ れらの利点を有する SHPB 法を採用することとした. 従来, 主に金属材料を対 象として高ひずみ速度領域におけるその応力-ひずみ特性を計測・評価するた めに用いられてきた SHPB 法を,本研究では関節軟骨の衝撃特性を明らかにす るために、同衝撃試験法を改良し、粘弾性特性評価を行った.

SHPB 法は,試験機内の波動伝ばを合理的に解釈しており,材料の動的構成関係を精度よく測定できる試験法として 1949 年に Kolsky [56]により導入され,以降広く用いられてきた.本試験装置は基本的に,入力棒,出力棒,打撃棒の3本の弾性棒から構成されており,入力棒と出力棒の2本の弾性棒の間に試料を挟み,入力棒の左端に打撃棒を衝突させることによって衝撃ひずみ波を発生させる(図 3-1).このひずみ波が入射波として入力棒内を伝ばし,入力棒と試験片の境界面に達したとき,一部は反射し残りは試料を透過して試料を変形させる.試験片を透過したひずみ波はさらに出力棒を伝ばし,透過波として計測される.ひずみ波は,入力棒と出力棒の表面に貼付されたひずみゲージによって計測され,プリアンプで増幅した後,デジタルオシロスコープに記録される.

以下に弾性棒内における一次元波動伝ば理論に基づく SHPB 法の原理を示す.

まず,入力棒と出力棒が十分に細長く,ひずみ波の波長が棒の直径より十分 大きいと仮定すると,次の一次元波動伝ば理論が成り立つ [57].

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = c_0^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \tag{3-1}$$

ここで,*t*は時間,*x*は棒の長軸方向に取った座標,*u*は*x*方向の変位,*c*<sub>0</sub>は弾性 波の伝ば速度である.また,式(3-1)の一般解は

$$u(x,t) = f(x - c_0 t) + g(x + c_0 t)$$
(3-2)

で与えられる. ここで,  $f(x - c_0 t) \ge g(x + c_0 t)$ はそれぞれ x の正および負の方向 に速度 $c_0$ で伝ぱする波を表している. そのため, ひずみ $\epsilon$ および粒子速度 v は以 下の式で求められる.

$$\varepsilon = \frac{\partial u}{\partial x} = f'(x - c_0 t) + g'(x + c_0 t)$$

$$v = \frac{\partial u}{\partial t} = -c_0 f'(x - c_0 t) + c_0 g'(x + c_0 t)$$
(3-3)

ここで、添え字として入射波には I、反射波には R、透過波には Tを用いると、

$$u_{I} = f(x - c_{0}t), \quad v_{I} = -c_{0}f'(x - c_{0}t), \quad \varepsilon_{I} = f'(x - c_{0}t)$$

$$\therefore v_{I} = -c_{0}\varepsilon_{I} = -\frac{c_{0}}{E_{0}}\sigma_{I} = -\frac{\sigma_{I}}{\rho_{0}c_{0}}$$
(3-4)

同様に,

$$v_R = c_0 \varepsilon_R = \frac{\sigma_R}{\rho_0 c_0}$$

$$v_T = -c_0 \varepsilon_T = -\frac{\sigma_T}{\rho_0 c_0}$$

$$(3-5)$$

が得られる.ここで、 $E_0$ および $\rho_0$ はそれぞれ入・出力棒のヤング率および密度 である.これにより、入・出力棒と試料との境界における粒子速度 $v_1$ および $v_2$ が 以下のように与えられる.

$$v_1 = v_I + v_R = \frac{1}{\rho_0 c_0} (\sigma_R - \sigma_I)$$
(3-6)

$$v_2 = v_T = -\frac{1}{\rho_0 c_0} \sigma_T \tag{3-7}$$

また、測定する試料の長さを*l*とすれば、試料の平均ひずみ速度 $\dot{\epsilon}_s$ と平均ひずみ  $\epsilon_s$ はそれぞれ次式により求められる.

$$\dot{\varepsilon}_{s} = (v_{2} - v_{1}) = \frac{1}{\rho_{0}c_{0}l}(\sigma_{I} - \sigma_{R} - \sigma_{T})$$
(3-8)

$$\varepsilon_s = \int_0^\tau \dot{\varepsilon}_s dt = \frac{1}{\rho_0 c_0 l} \int_0^\tau (\sigma_l - \sigma_R - \sigma_T) dt \qquad (3-9)$$

一方, 試料の両端に作用する荷重 $F_1$ ,  $F_2$ は入・出力棒の断面積を $A_0$ とすれば,

$$F_1 = A_0(\sigma_I + \sigma_R) \tag{3-10}$$

$$F_2 = A_0 \sigma_T \tag{3-11}$$

で与えられるので, 求めたい試料の平均応力**の**」は

$$\sigma_s = \frac{F_1 + F_2}{2A} = \frac{A_0}{2A} (\sigma_I + \sigma_R + \sigma_T) \tag{3-12}$$

となる.ここで,*A*は試料の断面積である.また,試料の長さ*l*が十分短いと仮 定すると,試料の長さ方向において応力は一定とみなせるから,次の関係が成 立する.

$$\sigma_I + \sigma_R = \sigma_T \tag{3-13}$$

上式をそれぞれ式(3-8), 式(3-9)および式(3-12)に代入すれば,

$$\dot{\varepsilon_s} = \frac{2}{\rho_0 c_0 l} (\sigma_I - \sigma_T) \tag{3-14}$$

$$\varepsilon_s = \frac{2}{\rho_0 c_0 l} \int_0^\tau (\sigma_I - \sigma_T) dt \qquad (3-15)$$

$$\sigma_s = \frac{A_0}{A} \sigma_T \tag{3-16}$$

を得られる.したがって,式(3-9)と式(3-12)または式(3-15)と式(3-16)から求めた い試料の応力--ひずみ関係を評価することができる.





## 3.3 粘弾性棒内を伝ばするひずみ波の減衰特性

3.2節で述べた原理は SHPB 法における応力棒に弾性体を用いた場合のもので ある.一方で、同衝撃試験法においては入射波、反射波、透過波から求めたい 試料の応力-ひずみ関係を取得することから、入射波、反射波、透過波を精度 よく検出することが重要である.しかし、本研究で試料として用いる関節軟骨 は金属材料に比べて機械的インピーダンスが非常に低く、入・出力棒に金属材 料を用いている従来の試験機では、出力棒から透過ひずみ波を測定することは 困難であった.そこで、本研究では入・出力棒に金属材料と比べて機械的イン ピーダンスが低い Polymethyl methacrylate (PMMA)と呼ばれるアクリル材を用い た.表 3-1 に PMMA の機械的特性を示す.一方で、粘弾性材料である PMMA は弾性材料とは異なり、材料内を伝ばするひずみ波は減衰と分散により、伝ぱ 過程で波形がひずんでしまう.そこで、入・出力棒の試料側端面におけるひず み波を離れた位置で測定した入射波と反射波に基づいて推定する必要がある. すなわち、ひずみ波の伝ばに伴う減衰特性をまず明らかにしておく必要がある.

そこで、本研究では、波形のフーリエ変換から得られる複素コンプライアンスに基づく粘弾性同定手法 [55]からひずみ波の伝ばに伴う減衰と分散特性を明らかにし、ラプラス変換法と FFT を利用した数値ラプラス逆変換法を組み合わせた解法 [58]を用いて任意の位置におけるひずみ波の推定を行った. 試験の概略図を図 3-2 に示す.



Fig. 3-2 Experimental set-up for longitudinal impact test on PMMA rod.

Table 3-1Physical and mechanical properties of PMMA [55].

Density	Static Young's modulus	Poisson's ratio
$\rho \ [kg/m^3]$	E [GPa]	ν
1,187	3.57	0.37

# 3.3.1 ひずみ波形の測定

直径 10 mm, 長さ 1010 mm の 2 本の PMMA 棒 (棒 A, 棒 B) について, 衝撃 面から 200 mm の位置を原点として, 200 mm 間隔で 4 か所にひずみゲージを貼 付した. コンプレッサによる圧縮空気を用いてストライカ (直径 10 mm, 長さ 20 mm) を発射させ, 試験片の一端を打撃し, ひずみ波を発生させた.

図 3-3 に実験の結果得られたひずみ波形の原波形を示す. このとき,高周波数 のノイズ成分を減らすために 100 kHz でローパスフィルタを通した. 図 3-3 で, ひずみ波形にはピーク値の減少と持続時間の増加が認められ,伝ぱに伴う減衰 と分散の影響が現れていることがわかる. また,図 3-3 より波形の立ち上がりで の傾きを線形近似し横軸との交点を求め,隣り合うゲージ間の伝ぱ時間で距離 を割ることで伝ぱ速度の実測値を計算した結果,棒 A で $c_A = 2,189.3$  m/s,棒 B で $c_B = 2,181.5$  m/sとなった. この実測値に基づいて動的弾性係数 $E_{dA}$  (棒 A),  $E_{dB}$  (棒 B)を求めると $E_{dA} = \rho c_A^2 = 5.69$  GPa,  $E_{dB} = \rho c_B^2 = 5.65$  GPaとなり, 表 3-1 に示した静的弾性係数の約 1.6 倍となる.



Fig. 3-3 Typical records of strain pulses.

## 3.3.2 ひずみ波形の補正

本研究ではひずみ波形のフーリエ周波数解析から粘弾性モデルを決定する方法 [55]を利用して試料の材料特性を同定した.

まず,図 3-3 の各ゲージ位置で測定されたひずみ波形をフーリエ変換し,振幅 および位相スペクトルを求め,複素コンプライアンスの実数部(動的コンプラ イアンス) *J*<sub>1</sub>と虚数部(損失コンプライアンス) *J*<sub>2</sub>を算出した(図 3-4,図 3-5). その結果,周波数*f*が約 3 kHz 以下では距離が増加するにつれて振幅スペクトル が増加しており,物理的に不合理な結果が得られている.この原因として図 3-3 のひずみの 0 レベル付近で顕著にみられるノイズ成分の影響が考えられる.そ して図 3-4 の結果に基づいて複素コンプライアンスを求めると,図 3-5 に示すよ うに損失コンプライアンス*J*<sub>2</sub>は周波数*f*が 3 kHz 以下で負の値となり,損失正接

 $(\tan \delta = J_2/J_1)$ は負となった.ここで $\delta$ は応力とひずみの振動の位相差であり、 位相差は  $0 \sim 90^\circ$  の範囲内に現れる.これに関しても物理的に不合理な結果であ る.

そこで本研究ではノイズ成分の影響を取り除いたスペクトルを得るために, ひずみ波形を補正し,方法としてオフセット法 [59]を使用した.まず,図 3-5 において 3 kHz 以上の $J_1 \ge J_2$ の周波数特性を見ると,粘弾性モデルとして三要素 固体モデルと四要素固体モデルが適用できると考えられる.本研究では取り扱 いしやすく,一般的に要素数が少ない方が有利である [60]ことから三要素固体 モデル (図 3-6) が適用できるものとして仮定し,同モデルの特性に基づく波形 補正を試みた.衝撃面から最も離れたゲージ位置 (x = 600 mm)の観測波形に 注目し,ひずみの 0 レベル付近でのノイズを除去するために必要な最小ひずみ 値を決定し,その値を原波形から差し引いた.次にこのノイズを除去したx = 600 mmにおける波形を基準波形とし,他のゲージ位置における観測波形に対し ては各波形の振幅スペクトルが周波数f = 0 kHzで等しくなるようにそれぞれ原 波形からあるひずみ量をオフセット値として差し引いた.この操作はひずみ波 形の面積を一定に保つことに相当し,試料を三要素線形粘弾性固体として同定 するための処理である.

続いて、位相スペクトルを得る必要上、波の伝ば速度の実測値から各ゲージ 間を伝ばするのに必要な時間を算出し、オフセット後の各波形を始めのひずみ ゲージ(*x* = 0 mm)で測定された波形を基準にして、その時間分だけ時間軸に 沿って移動させた.以上の波形の処理手順を図 3-7 にフローチャートとして示す.



Fig. 3-4 Amplitude and phase angle spectrum of strain pulses.



Fig. 3-5 Complex compliances calculated from strain pulses.



Fig. 3-6 Three-element standard linear solid model.



#### 3.3.3 粘弹性定数**の**決定

粘弾性モデルを同定するために、まず複素コンプライアンスの実測値を計算 する必要があった.ここでは解析の流れを述べる [61].

まず,一次元縦波の運動方程式および線形粘弾性体の構成方程式より, εのxに 関する微分方程式

$$\left\{\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \rho \omega^2 J(\omega)\right\} \varepsilon(x,0) = 0 \qquad (3-17)$$

を得る.ここで、 $J(\omega)$ は粘弾性体の周波数応答特性を表す複素コンプライアンスであり、

$$J(\omega) = J_1(\omega) - iJ_2(\omega) \qquad (3-18)$$

のように表される.また、半無限長の粘弾性棒に対する解は以下の式で表される.

$$\overline{\varepsilon}(x,\omega) = \overline{\varepsilon}(0,\omega)e^{-(\alpha+if)x}$$
(3-19)

ここで、 $\alpha$ 、fはそれぞれ減衰係数、速度係数と呼ばれ、いずれも角周波数 $\omega$ の 関数である. すなわち、 $\omega$ の成分波は指数関数的に減衰していく. そして、式(3-19) を式(3-17)に代入することにより以下に示す $J_1(\omega)$ 、 $J_2(\omega)$ との関係式が導かれる.

$$f^2 - \alpha^2 = \rho \omega^2 J_1(\omega) \tag{3-20}$$

$$2\alpha f = \rho \omega^2 J_2(\omega) \tag{3-21}$$

続いて、縦衝撃実験を行い、各ひずみゲージ位置 $x_j$  ( $j = 1, 2, 3, 4 : x_1 = 0$ )に おいて測定されたひずみの時間記録を $\varepsilon_j(t) = \varepsilon(x_j, t)$ とする. それらのフーリエ 変換を $\overline{\varepsilon_j}(\omega)$ とすると、式(3-19)より

$$\overline{\varepsilon}_{j}(\omega) = \overline{\varepsilon_{0}}(0,\omega)e^{-(\alpha+if)x_{j}}$$
(3-22)

を得る. それぞれの絶対値 $|\bar{\epsilon}_j(\omega)|$ より $\alpha(\omega)$ を, 位相角 $\theta_j(\omega)$ より $f(\omega)$ を最小二乗 法を用いて次式のように定めた.

$$\alpha(\omega) = \frac{\sum x_j \sum \log |\overline{\varepsilon}_j| - 4 \sum x_j \log |\overline{\varepsilon}_j|}{4 \sum x_j^2 - (\sum x_j)^2}$$
(3 - 23)  
$$f(\omega) = \frac{\sum \theta_j \sum x_j - 4 \sum \theta_j x_j}{4 \sum x_j^2 - (\sum x_j)^2}$$
(3 - 24)

これを式(3-20)と式(3-21)に代入すれば,動的コンプライアンス $J_1$ と損失コンプラ イアンス $J_2$ の実験値が $\omega$ の関数として求まる.

#### 3.3.4 粘弹性定数の導出

オフセット法により図 3-3 の各ひずみ波形を補正した結果を図 3-8 に示す.また図 3-9 に図 3-8 の波形の振幅および位相スペクトルを,図 3-10 に図 3-8 から算出された複素コンプライアンスの実験値を破線で示す.図 3-10 から動的コンプライアンス $J_1$ は周波数の増加に伴い緩やかに減少している.また,損失コンプライアンス $J_2$ は $f \cong 7$  kHzまで増加し,その後は緩やかに減少していく,もしくはほぼ一定となる.

一方,三要素固体モデルの各粘弾性定数*E*<sub>1</sub>,*E*<sub>2</sub>,ηと*J*<sub>1</sub>,*J*<sub>2</sub>の関係は式(3-25) と式(3-26)で与えられる.

$$J_1(\omega) = \frac{1}{E_1} + \frac{E_2}{E_2^2 + (\omega\eta)^2}$$
(3 - 25)

$$J_{2}(\omega) = \frac{\omega\eta}{E_{2}^{2} + (\omega\eta)^{2}}$$
(3 - 26)

ここで、 $\omega$ は角周波数 $\omega = 2\pi f$ である. 続いて、図 3-10 の周波数 0~10 kHz のデ ータをもとに Bland-Lee 法 [62]を用いて粘弾性定数を求めた.

以下に, Bland-Lee 法について述べる.まず,式(3-25),式(3-26)より式変形を すると,次のように表される.

$$\frac{E_2}{\eta} J_1(\omega) = \frac{E_2}{E_1 \eta} + \frac{E_2^2}{(E_2^2 + \omega^2 \eta^2)\eta}$$
(3 - 27)  
$$\omega J_2(\omega) = \frac{\omega^2 \eta}{E_2^2 + \omega^2 \eta^2}$$
(3 - 28)

そして,式(3-27)と式(3-28)の和をとると

$$\frac{E_2}{\eta} J_1(\omega) + \omega J_2(\omega) = \frac{E_2}{E_1 \eta} + \frac{1}{\eta}$$
(3 - 29)

となる. したがって,式(3-29)より実験で求めた複素コンプライアンスをもとに して $J_1(\omega)$ と $\omega J_2(\omega)$ の関係は直線関係に回帰できる. そして最小二乗法により傾 き $\frac{E_2}{\eta}$ ,切片 $\frac{E_2}{E_1\eta} + \frac{1}{\eta}$ の値が求まる.

一方,式(3-25)を式変形すると

$$J_1(\omega) = \frac{1}{E_1} + \frac{1}{E_2} \left\{ 1 + \left(\frac{\eta}{E_2}\right)^2 \omega^2 \right\}^{-1}$$
(3-30)

となり、 $J_1(\omega) \geq \left\{1 + \left(\frac{\eta}{E_2}\right)^2 \omega^2\right\}^{-1}$ の関係も直線関係であることがわかる.また、 式(3-29)から $\frac{E_2}{\eta}$ の値は既知であるため $J_1(\omega) \geq \left\{1 + \left(\frac{\eta}{E_2}\right)^2 \omega^2\right\}^{-1}$ の関係より傾き $\frac{1}{E_1}$ と 切片 $\frac{1}{E_2}$ の値が求まる.以上から、 $\frac{E_2}{\eta}$ 、 $\frac{E_2}{E_1\eta} + \frac{1}{\eta}$ 、 $\frac{1}{E_1}$ 、および $\frac{E_2}{\eta}$ の4つの項目から粘 弾性定数 ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $\eta$ )を決定した (表 3-2).特に $E_2 \geq \eta$ では棒 A と棒 B との間 に差が見られるが、棒 B における損失正接は 0.109 となり、棒 A の 0.035 に比べ て大きいことから、棒 B は粘性が強い傾向にあると考えられる.

これらの値と式(3-25)と式(3-26)による粘弾性モデルの予測値を図 3-10 中に実線で示した.その結果,棒Aと棒Bともに実験値と予測値がJ<sub>1</sub>は全周波数領域で,J<sub>2</sub>は10 kHz以下の領域でほぼ一致している.一方で,15 kHz付近でJ<sub>2</sub>のみ実験値と予測値に差が生じている.これは振幅スペクトルにおいて高周波数領域の成分がひずみ波形にあまり含まれていないためと考えられる.また,高周波数領域では粘性の影響を強く受けるため,J<sub>1</sub>よりもJ<sub>2</sub>における差が顕著に表れると考えられる.今回,比較的容易に扱える三要素固体モデルを適用しているが実際の試料は複雑であり,高分子材である粘弾性体を完全に再現することは難しいということも挙げられる.しかしながら,本研究においては周波数領域よりも時間領域で理論値と予測値が一致していることがより重要であり,ここでの誤差はあまり影響がないものと考えた.

また,三要素固体モデルによる粘弾性波の伝ば速度は棒 A で $\sqrt{E_1/\rho}$  = 2,216.9 m/s,棒 B で2,226.2 m/sとなった.この結果と実測値との誤差を表 3-3 にまとめる.表 3-3 から,どちらも誤差は3%以下となり,ほぼ等しい結果となった.一方,同モデルにより予測される試料の静的弾性係数を求めてみると,

棒 A では $E_{1A}E_{2A}/(E_{1A}+E_{2A}) = 5.29$  GPa, 棒 B では $E_{1B}E_{2B}/(E_{1B}+E_{2B}) = 5.45$  GPa となり,表 2-1 で示した実験値 3.57 GPaに比べ,両者ともに大きい値が得られ た.これは動的負荷における粘性の影響が強く表れているものと考えられる. 本研究は衝撃試験であり,比較的速い速度のもとで得られた材料特性をそのま ま静的試験へ適用するのは困難であることからも,補正が必要であると考えら れる.



Fig. 3-10 Experimental and theoretical complex compliances for corrected strain pulse profiles.

	Bar A	Bar B
$E_{I}$ [GPa]	5.83	5.92
<i>E</i> <sub>2</sub> [GPa]	57.4	80.8
$\eta$ [MPa • s]	0.438	0.780

Table 3-2 Comparison of viscoelastic constants.

Table 3-3 Discrepancy between experimental and theoretical propagation velocity of

strain wave.			
	Bar A	Bar B	
Theoretical [m/s]	2,216.9	2,226.2	
Experimental [m/s]	2,189.3	2,175.5	
Error [%]	1.25	2.64	

#### 3.3.5 粘弾性棒内の一次元波動伝ぱ

粘弾性棒を用いた SHPB 法では,任意の位置で測定したひずみ波から,入・ 出力棒の試料側端面におけるひずみ波を算出する必要があるため,本項では, 粘弾性棒内の一次元波動伝ば理論について示す.

まず,弾性体における波動伝ば理論を粘弾性に置き換える必要があるため, 弾性-粘弾性における対応原理を用いた.弾性-粘弾性の対応原理は線形粘弾 性問題を解く上で有力な解法である.対応原理については,線形粘弾性体の場 の方程式,構成方程式,そして境界条件を時間に関してラプラス変換すること で粘弾性体を弾性体における方程式に類似させるものである[63].そのため, まずラプラス空間像での解を求めていく.以下にその過程を示す.

本研究の実験で試料として用いた粘弾性棒は打撃棒に比べて長く,またひず み波の波長より十分に長いことから,観測時間内では対象とするひずみ波と自 由端からのそのひずみ波の反射波とが重なることはない.また,解析では半無 限長の粘弾性棒を考えているため,一次元縦波の運動方程式および線形粘弾性 体の構成方程式はそれぞれ

$$\frac{\partial^2 \sigma(x,t)}{\partial x^2} = \rho \frac{\partial^2 \varepsilon(x,t)}{\partial t^2}$$
(3-31)  

$$P(D)\sigma(x,t) = Q(D)\varepsilon(x,t)$$
(3-32)

で与えられる.ここで、 $\sigma$ 、 $\epsilon$ 、tはそれぞれ応力、ひずみ、時間である.またDは時間に関する微分演算子 $D \equiv \partial/\partial t$ であり、 $P(D) \ge Q(D)$ はDの多項式となる線形 微分演算子である.ここで、式(3-31)と式(3-32)を時間tについてラプラス変換、

$$\overline{f}(s) = \int_0^\infty f(t) \, e^{-st} dt \qquad (3-33)$$

をすると,

$$\frac{\partial^2 \overline{\sigma}(x,s)}{\partial x^2} = \rho s^2 \overline{\varepsilon}(x,s) \tag{3-34}$$
$$\overline{\sigma}(x,s) = \overline{E}(s) \overline{\varepsilon}(x,s) \tag{3-35}$$

を得る. ここで
$$\overline{E}(s) = \overline{Q}(s)/\overline{P}(s)$$
である. 式(3-34), 式(3-35)から  
 $\frac{\partial^2 \overline{\epsilon}(x,s)}{\partial x^2} = \frac{\rho s^2}{\overline{E}} \overline{\epsilon}(x,s)$  (3-36)

が得られ,式(3-36)の一般解は式(3-37)で与えられる.

$$\overline{\varepsilon}(x,s) = C_1 e^{\Omega(s)x} + C_2 e^{-\Omega(s)x} \tag{3-37}$$

ここで $C_1$ ,  $C_2$ は積分定数, また $\Omega(s) = \sqrt{\rho s^2 / \overline{E}(s)}$ である. さらに, 無限遠方で ひずみが消失することを考慮すると $C_1 = 0$ となり, したがって

$$\overline{\varepsilon}(x,s) = C_2 e^{-\Omega(s)x} \tag{3-38}$$

となる.また,x = 0 mmのひずみゲージで測定されるひずみ波は $\bar{\epsilon}(0,s) = C_2$ より,式(3-38)は次のように示される.

$$\overline{\varepsilon}(x,s) = \overline{\varepsilon}(0,s)e^{-\Omega(s)x} \tag{3-39}$$

さらに, x = 0 mmのひずみゲージで測定されたひずみ波形のラプラス変換を境 界条件として与えれば,式(3-39)から任意の位置( $x = \xi \text{ [mm]}$ )でのひずみのラ プラス変換が

$$\overline{\varepsilon}(\xi, s) = \overline{\varepsilon}(0, s)e^{-\Omega(s)\xi} \tag{3-40}$$

で与えられることになる.本研究では試料に対して三要素固体モデルを仮定し ており、その構成方程式は

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial t} + \frac{E_2}{\eta} \varepsilon = \frac{1}{E_1} \frac{\partial \sigma}{\partial t} + \frac{E_2}{\eta} \left( \frac{1}{E_1} + \frac{1}{E_2} \right) \sigma \tag{3-41}$$

で与えられるので,式(3-35)中のĒ(s)の具体形は

$$\overline{E}(s) = \frac{E_1 E_2 + E_1 \eta s}{E_1 + E_2 + \eta s}$$
(3-42)

となる. つまり,式(3-30)を逆変換すれば任意の位置でのひずみ波形が得られる. その演算は次の項で述べる高速フーリエ変換を利用し,数値的な計算方法で行った.

#### 3.3.6 高速フーリエ変換(FFT)による数値ラプラス逆変換

これまで述べてきたのは、ラプラス空間像での計算であるため、逆変換する ことで原空間における解が得られることになる.対応原理によれば線形粘弾性 体の解は、ラプラス像空間においてこれと同じ形状、境界条件を有する弾性問 題に置換して解析し、その解をラプラス逆変換することにより所要の粘弾性問 題の解が得られる.しかしながら、一般に逆変換は困難である.また、構造系 が複雑になるほど弾性問題の解を得るためには数値解法による導出が必要とな る.そのため、対応する粘弾性問題の変換パラメータと像空間における解との 関係も数値的にしか求められない.そこで原空間の解を得るために数値ラプラ ス逆変換を用いる必要がある [64].

本研究では,任意の位置でのひずみ波形の予測には,以下に示す FFT を利用 したラプラス逆変換を用いる.

$$f(k\Delta t) = \frac{e^{\gamma k\Delta t}}{T^*} \sum_{n=0}^{N-1} \overline{f}_n e^{i2\pi nk/N} \qquad (k = 0, \dots, N-1) \qquad (3-43)$$

$$\overline{f}_n = \overline{f}(\gamma + in\Delta\omega), \quad \gamma = const., \quad i = \sqrt{-1}$$
$$\Delta t = T^*/N, \quad \Delta \omega = 2\pi/T^*$$

式(3-43)中の右辺の積分はフーリエ逆変換公式であり,  $e^{\gamma t}$ をかけることで結果 的にラプラス逆変換を行うことと同等になる.ここで,  $T^*$ は求める時間範囲で あり,本研究では,  $T^* = 0.0419$  s となった.FFT を利用することによりデータ 数Nは 2 のべき乗となる.本研究では計算時間と記憶容量の関係より,計算を効 率よく行うために $N = 2^{20}$ とした.また,  $\gamma$ は大きいほど精度は上がるが $e^{\gamma t}$ をか けるためtが大きいと発散してしまう.一方,  $\gamma$ を大きくとっても必ずしも精度 が向上するわけではないことから [64],  $\gamma = 5/T^*$ が適当であると考えた.

#### 3.3.7 ひずみ波形の誤差の検証

x = 0 mmの位置で測定されたひずみ波形を基準として、今まで述べてきた方 法に従って各ゲージ位置におけるひずみを計算した結果を実測値とともに図 3-11 に示す.図 3-11 から、すべてのゲージ位置において実測値と予測値がよく 一致していることがわかる.また、各ゲージ位置における実測値に対する予測 値の誤差を表 3-4 に示す.表 3-4 から、棒 A、棒 B すべての誤差の平均で 1.5%、 最大誤差は 2.5%となり高精度でひずみ波の最大値の減衰特性が予測できてい る.

次にひずみ波形全体の評価を考える.実測値に対する予測値の信頼度を示す 量として平均二乗誤差(RMSE)を算出する.式は以下に示すように与えられる.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (\varepsilon_{pre.}(i) - \varepsilon_{orig.}(i))^2}$$
(3-44)

ここで、 $\varepsilon_{pre.}$ はひずみの予測値、 $\varepsilon_{orig.}$ はひずみの実測値である.この結果を表 3-5 に示す.結果から、ひずみのオーダーは $10^{-4}$ であり、RMSE は最大でも $10^{-7}$ と非常に誤差が小さく波形全体の一致度も非常に高いことが分かる.このこと からもひずみ波形が非常に高精度で予測できているといえる.





Fig. 3-11 Experimental strain pulses and the corresponding predictions.

pulses.			
	Bar A [%]	Bar B [%]	
200 mm	2.29	2.50	
400 mm	0.25	0.21	
600 mm	1.94	1.86	

Table 3-4 Discrepancy between experimental and theoretical peak values of strain

Table 3-5 Mean square error between experimental and theoretical strain pulses.

	Bar A	Bar B
200 mm	$1.46 \times 10^{-5}$	$6.82 \times 10^{-6}$
400 mm	$1.87  imes 10^{-5}$	$6.82  imes 10^{-6}$
600 mm	$1.00 \times 10^{-5}$	8.53×10 <sup>-6</sup>

## 3.4 応力の時間変化

式(3-35)に対してたたみ込み積分を利用することで、数値的に応力を導出した.以下に式を示す.

$$\sigma(t) = L^{-1} \left[ \overline{E}(s) \frac{1}{s} \right] * \frac{\partial}{\partial t} \left( \varepsilon(t) \right)$$
(3-45)

ここで

$$\overline{E}(s)\frac{1}{s} = \frac{1}{p_1} \left\{ \frac{p_1 q_0}{s} + \frac{(-p_1 q_0 + q_1)}{s + \frac{1}{p_1}} \right\}$$
(3-46)  
$$p_1 = \frac{\eta s}{E_1 + E_2}, \quad q_0 = \frac{E_1 E_2}{E_1 + E_2}, \quad q_1 = \frac{E_1 \eta s}{E_1 + E_2}$$

であり、式(3-45)の逆ラプラス変換は

$$L^{-1}\left[\overline{E}(s)\frac{1}{s}\right] = \frac{p_1q_0}{p_1} + \left(-q_0 + \frac{q_1}{p_1}\right)e^{-\frac{1}{p_1}t}$$
(3-47)

となる. このため式(3-45)は比較的容易に計算ができることとなる. また, 導出 した応力の時間変化をした図 3-12 から, ひずみ波と類似した波形になっている ことがわかる. また, 応力--ひずみ線図を図 3-14 に示すと, 棒 A と棒 B ともに 線形的な特性であることがわかる.

さらに、応力とひずみの時間変化の波形を同じ時間軸上で重ねてみると、ひずみが応力に比べてわずかに遅れることとなった.応力の最大点に対するひずみの最大点の遅れを表 3-6 に示す.これより粘弾性の特徴を表していることが確認できる.

Table 3-6 The difference between the time of strain to stress.

	Bar A [ $\mu s$ ]	Bar B [µs]
0 mm	0.52	0.36
200 mm	0.64	0.40
400 mm	0.68	0.76
600 mm	0.80	0.88



Fig. 3-12 Calculation results of stress pulses


Fig. 3-13 Stress-strain diagrams

#### 3.5 粘弾性ホプキンソン棒衝撃試験法の精度検証

本節では,前節までに説明した原理に基づいて,SHPB 試験を行い,その測定 精度を検証した.

まず、粘弾性体である PMMA を入・出力棒に用いた SHPB 法の測定精度の検 証として、入・出力棒の試料側端面における力のつり合いを評価した.また、 試料に直接ひずみゲージを貼付し、ホプキンソン棒法による試料ひずみと直接 貼付したひずみゲージから得たひずみの値を比較した.試料には直径 8 mm、長 さ 20 mm の超高分子ポリエチレン (Ultra-high molecular weight polyethylene: UHMWPE)を用いた.コンプレッサによって圧縮した空気によって打撃棒(直 径 10 mm、長さ 50 mm)を発射し、入・出力棒の試料側からそれぞれ 360 mm、 250 mm の位置に貼付したひずみゲージで入射波、反射波および透過波を計測し た.得られた波形を式(3-8)および式(3-12)に対してフーリエ変換し、Eを入・出 力棒それぞれの複素コンプライアンス $J_i(\omega)$ および $J_o(\omega)$ に置き換えた以下の式 に適用し、逆フーリエ変換を施すことで、試料の応力、試料ひずみ速度および 試料ひずみを算出することができる.

$$\overline{\sigma}_{s}(\omega) = \frac{A}{A_{s}} \frac{\overline{\varepsilon}_{t}(\omega)}{J_{o}(\omega)}$$
(3 - 48)

$$\overline{\vec{\varepsilon}_s}(\omega) = \frac{2}{l_s} \sqrt{\frac{1}{\rho} \left( \frac{\overline{\varepsilon_i}(\omega)}{\sqrt{J_i}} - \frac{\overline{\varepsilon_t}(\omega)}{\sqrt{J_o}} \right)}$$
(3-49)

$$\varepsilon_{s}(t) = \int_{0}^{t} \dot{\varepsilon}_{s}(t) dt \qquad (3-50)$$

ここで、添え字のsは試料、iおよびoはそれぞれ入・出力棒を示している.

入・出力棒の試料側端面における力のつり合いは最大値の相対誤差は 4.9%, 波形全体の RMSE は 2.3×10<sup>0</sup>と誤差が小さく(図 3-14),入・出力棒の試料側端 面における力がつり合っていることを示した.また,SHPB 法による試料ひずみ と試料に直接貼付したひずみゲージから算出した試料ひずみにおける最大値の 相対誤差は 1.2%,波形全体の RMSE は 4.4×10<sup>-7</sup> と誤差が小さく(図 3-15),よ く一致していた.

以上の点から、本試験法は高い精度で試料の機械的特性を評価可能であるこ とが示唆された.



Fig. 3-14 Load balance between both ends of the specimen.



Fig. 3-15 Dynamic strain history at each end of input and output bars.

The difference was compared between the strain of specimen calculated by the SHPB method and the strain measurement by strain gauge glued on the specimen.

## 3.6 関節軟骨の機械的特性評価

本節では,前節までに説明した粘弾性応力棒を用いた SHPB 法を用いて,実際にウシ関節軟骨に対して衝撃試験を行った.また,正常軟骨(健常軟骨)と コラーゲン繊維を酵素処理により変性させた模擬 OA 軟骨の機械的特性を調査 し,動的ヤング率(割線弾性率)の違いを検討した.加えて,準静的試験(一 軸圧縮試験)を行い,広い範囲におけるひずみ速度における弾性率の違いを検 討した.

## 3.6.1 試料

ウシ脛骨近位内側関節面より円柱状に関節軟骨を採取し,健常軟骨と変性軟 骨(酵素処理によるコラーゲン繊維を変性させた模擬 OA 軟骨)を用意した(図 3-16).変性軟骨はコラゲナーゼ(ナカライテスク株式会社)を用い,リン酸緩 衝生理食塩水(KCI 不含, pH7.2)に溶解し,軟骨を浸した後,37℃の生理食塩 水中で15時間湯煎した.その後,リン酸緩衝生理食塩水で再度洗浄した後,生 理食塩水に浸し常温で1時間保存した後に実験を行った.コラゲナーゼは OA 模擬軟骨を作成する際によく用いられる手法の一つである [65].また,本研究 で用意したサンプル数および形状(平均直径および厚さ)は表 3-7 に示す通りで ある.



Fig. 3-16 Specimens (Normal and Decollagenized cartilage).

Table 3-7 Number of specimens (diameter, thickness (mean  $\pm$  SD, respectively)).

	Normal cartilage	Decollagenized cartilage
Quasi-static test	12(4816+0.24, 1.07+0.62)	12(47.00+0.42 - 1.77+0.22)
(1 mm/min)	$12 (\varphi 8.10 \pm 0.34, 1.97 \pm 0.02)$	13 ( $\psi$ /.90±0.42, 1.//±0.55)
Quasi-static test	15 (47.06+0.22 1.60+0.26)	11 (47 72+0.22 1 65+0.22)
(10 mm/min)	$15 (\psi 7.90 \pm 0.25, 1.00 \pm 0.50)$	11 ( $\psi$ 7.72±0.52, 1.03±0.52)
SHPB test	33 (\$8.09±0.36, 1.63±0.60)	32 (\$\phi7.94\pm 0.38, 1.48\pm 0.58)

#### 3.6.2 関節軟骨に対する準静的試験

準静的試験として小型卓上試験機(EZ-LX,島津製作所,図 3-17)を用いて, 試験機一軸圧縮試験を行った.変位速度は1 mm/min および 10 mm/min の 2 つの 試験速度で行い,変位量は試料厚さの 10%とした.荷重と変位を計測し,応力 とひずみを算出した.応力-ひずみの関係から,ひずみが 10%の場合の割線弾 性率を求めた.

図 3-18 に試験結果の一例を示す.また,表 3-8 に 1 mm/min と 10 mm/min の 場合の健常と変性軟骨の割線弾性率および student t-test (有意水準 5%, SPSS version 21; SPSS, Inc., Chicago, IL, US)の結果をそれぞれ示す.結果として, 1 mm/min および 10 mm/min の両方で健常軟骨に比べ変性軟骨で静的弾性率が有 意に (p<0.001 および p<0.05)減少した.これは、コラゲナーゼによるコラーゲ ン繊維変性の影響である.コラーゲン繊維は関節軟骨の構造強度や形状を保つ 役割を担っているといわれているため [22]、コラーゲン繊維の変性に伴い構造 強度が低下したと考えられた.一方で、1 mm/min と 10 mm/min 間では、健常軟 骨および変性軟骨の両方で有意な弾性率の変化はみられなかった.しかし、値 としては1 mm/min に比べ10 mm/min で健常軟骨および変性軟骨の両方で弾性率 が増加する傾向が見て取れたため、母数を増やすことで統計的有意差がみられ る可能性はある.



Fig. 3-17 Experimental set-up of quasi-static test.



Fig. 3-18 Typical stress-strain curve of quasi-static test (normal and decollagenized cartilage).

Displacement	Normal cartilage	Decollagenized cartilage	Statistical
rate	$E_{sn}$ [MPa] (mean $\pm$ SD)	$E_{sd}$ [MPa] (mean±SD)	value <i>p</i>
1 mm/min	$1.46 \pm 0.78$	$0.39 \pm 0.44$	**0.001
10 mm/min	$1.91 \pm 1.56$	$0.80 \pm 0.28$	*0.034
Statistical value p	0.385	0.075	-

Table 3-8 Results of static secant Young's moduli.

※student t-test (有意水準 5%, SPSS version 21; SPSS, Inc., Chicago, IL, US)

### 3.6.3 関節軟骨に対するホプキンソン棒法衝撃試験

健常軟骨および変性軟骨に対してホプキンソン棒法衝撃試験を行った. 試験 装置の概略図を図 3-19 に示す.

波形信号は、入・出力棒に貼付したひずみゲージ (KFP-2-120-C1-65L1M2R、共和電業株式会社) で測定し、プリアンプ (AS2603、エー・アンド・デイ株式会社) で増幅した後、デジタルオシロスコープ (WavePro 7Zi, LeCroy Corporation) に記録し、PC で計算処理を行った. 試験の妥当性を検証するために入・出力棒の試料側端面における力のつり合いを算出した (図 3-20). その後、試料の応力、試料のひずみ速度、試料のひずみを、入・出力棒の試料側端面におけるひずみ 波形のフーリエ変換、すなわち入射波 $\bar{\epsilon}_i(\omega)$ 、反射波 $\bar{\epsilon}_r(\omega)$ および透過波 $\bar{\epsilon}_t(\omega)$ を式(3-48)~式(3-50)に適用することで算出した. 図 3-21 にホプキンソン棒法衝撃 試験の入・出力棒の試料側端面におけるひずみ波を示す. また、図 3-22 に本試験結果の応力–ひずみ関係の一例を示す. 得られた応力–ひずみ関係からひず みが 10%のときの割線弾性率を算出した (表 3-9). さらに、健常軟骨と変性軟骨間の違いをみるために統計学的検定として前項と同様に student t-test を行った.

結果として,健常軟骨 (20.97±8.86 MPa) に比べて変性軟骨 (13.88 ±7.67 MPa) で動的割線弾性率が有意に (p<0.01) 減少した.これは静的試験と同様に,コラーゲン繊維の変性に伴い関節軟骨の構造強度の低下によるものと推察される.また,ひずみ速度は健常軟骨で 3,122±1,314 S<sup>-1</sup>,変性軟骨で 4,225±1,514 S<sup>-1</sup>であった.健常軟骨および変性軟骨の両方で同じ試験条件であるにも関わらず,変性軟骨のひずみ速度が大きくなったことは,式(3-49)における透過波 $\epsilon_t(\omega)$ が小さくなったためであると考えられる.っまり,変性軟骨では機械的インピーダンスが低下すると推察され,健常軟骨に比べ弾性率が低下した結果も合理的であるといえた [66].



Fig. 3-19 SHPB set-up for impact compression test.



Fig. 3-20 Load balance between both ends of the specimen (Normal and Decollagenized cartilage).



	Normal cartilage	Decollagenized cartilage	Statistical value p			
	$E_{dn}$ [MPa] (mean $\pm$ SD)	$E_{dd}$ [MPa] (mean±SD)				
SHPB test	$20.97 \pm 8.86$	13.88±7.67	*0.008			

Table 3-9 Results of dynamic secant Young's moduli.

## 3.6.4 準静的試験とホプキンソン棒法衝撃試験の結果の比較

準静的試験とホプキンソン棒法衝撃試験における弾性率の値を両対数グラフ で表した結果(図 3-22),ホプキンソン棒法衝撃試験における動的弾性率は,準 静的試験(1 mm/min および 10 mm/min)における静的弾性率に比べ有意に増加 した(p<0.001).また,累乗近似を行った結果,健常軟骨と変性軟骨で弾性率と ひずみ速度は有意な正の相関を示した(健常:p<0.001, r=0.920,変性:p<0.001, r=0.927).つまり,健常および変性軟骨の両方でひずみ速度依存性がみられた. また,回帰式はそれぞれ以下のようになった.

> $y_n = 2.99 x_n^{0.2325}$  $y_d = 1.11 x_d^{0.2877}$ (3 - 51)

ここで, 添え字の n は normal cartilage, d は decollagenized cartilage を示している.

一方で,高ひずみ速度領域にのみ焦点を当てると,健常軟骨(1,200~6,200 s<sup>-1</sup>) では有意な正の相関(p<0.005, r=0.474,図2-23)を示したが,変性軟骨(1,600 ~7,400 s<sup>-1</sup>)では相関はみられなかった(p=0.423, r=-0.147,図2-23).この結果 から,静的負荷および動的負荷に対する抵抗力の低下に加えて,高ひずみ速度 下における粘性の低下が示唆された.biphasic 理論においては高ひずみ速度ほど 間質水の流動が抑制されようとするため,高ひずみ速度領域で弾性率が増加す るものと考えらえる.つまり,本研究の結果は,軟骨中のコラーゲン繊維の変 性は,軟骨内の水の流れに対する抵抗を低下させ,静的および動的負荷に対す る抵抗力を低下させる可能性が考えられた.

ひずみ速度の増加に伴い弾性率が上昇することは Radin ら [14], Lai ら [67] および Oloyede ら [68]の報告と一致する. Radin らはひずみ速度が 0.05 s<sup>-1</sup>, 10% ひずみでの弾性率を約 23 MPa と報告している. また, Oloyede らはインデンテ ーション試験によりひずみ速度が  $5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-1}$  s<sup>-1</sup> の範囲では圧縮弾性率は 急激に上昇するが,  $5 \times 10^{-2} \sim 5 \times 10^{3}$  s<sup>-1</sup>では微増に留まったことを報告している. つまり, 関節軟骨の変形挙動は低ひずみ速度域では圧密型であるが,高ひずみ 速度域では弾性体の挙動に近くなると述べている.本研究での高ひずみ速度領域(健常で 3,122±1,314 s<sup>-1</sup>,変性軟骨で 4,225±1,514 s<sup>-1</sup>)での割線弾性率は,健常で約 20 MPa とこれらの報告に対して合理的な結果であるといえる.



Fig. 3-22 Relationship between the secant Young's moduli and strain rate.



Fig. 3-23 Relationship between the secant Young's moduli and strain rate in high strain rate region.

## 3.7 関節軟骨の HE 染色

本章の最後に, Hematoxylin and Eosin (HE)染色を行うことで, 関節軟骨内の組 織を観察した. HE 染色は [69]組織病理学で最も一般的な染色技術として知られ ている.本研究では光学顕微鏡を用いてコラーゲン繊維の変性を観察するため に用いた.本染色は, ヘマトキシリンは細胞核を濃青紫色に,エオジンが細胞 質を赤色に染める.これは, ヘマトキシリンは酸化されるとヘマテインになり, これと染色液中の金属が結合する.この錯体が正に電化しているため,細胞核 などを結合して紫色に染色される.本研究ではマイヤーのヘマトキシリン溶液 (コスモ・バイオ株式会社)を用いて染色を行った.

図 3-24 に HE 染色後にシステム生物顕微鏡(BX51,オリンパス株式会社)を 用いて,組織観察を行った.それぞれ画像上部から下部にかけて表層,中間層, 深層となっている.濃青紫色の点が関節軟骨の細胞核である.また,細胞核は コラーゲン繊維間のわずかな間隙に平行に配列しているため,細胞核の配列は コラーゲン繊維の配向方向を表していると考えられる [70].

図 3-24 から,健常軟骨では細胞核は表層で関節面と平行に,中間層でランダムに,深層では表面と垂直といったように細胞核が規則的に並んでいることが確認できる.一方で,変性軟骨では細胞核の配向方向に規則性はみられないことが明らかになった.さらに,健常軟骨に比べて変性軟骨で細胞核が減少していることが見て取れる.本研究で行ってきた機械的特性評価において,変性軟骨では健常軟骨に比べて弾性率が低下したことは,このコラーゲン繊維の減少と,それに伴う配向方向の規則性が失われたことに起因している可能性を示唆した.

82



(a) Normal cartilage



(b) Decollagenized cartilage

Fig. 3-24 Tissue observation of articular cartilage by HE stain.

### 3.8 結言

本章では、関節軟骨の衝撃荷重下における機械的特性を評価するために、ウシ関節軟骨を対象として準静的および SHPB 試験を行った結果について述べた. また、SHPB 試験については、機械的インピーダンスの低い関節軟骨に適用できるように、入・出力棒に PMMA を用い、この改良によって生起するひずみ波の減衰と分散を補正する方法についても検討した.本章で得られた結果は以下の通りである.

- (1) まず,粘弾性体に対するホプキンソン棒法衝撃試験の実験的理論解析を行い, 本手法の精度・妥当性の検証を行った.
- (2) 準静的試験とホプキンソン法衝撃試験を用いて関節軟骨の機械的特性を評価し,健常軟骨と模擬 OA 軟骨における弾性率の変化を明らかにした.
- (3) 健常軟骨および変性軟骨の両方で静的弾性率に比べ動的弾性率が増加した ことから、ひずみ速度依存性を確認した.
- (4) 健常軟骨では高ひずみ領域においてもひずみ速度の増加に伴う弾性率の増加がみられた一方で、変性軟骨では高ひずみ領域のみでは弾性率の増加はみられなかった.

本章を総括すると、本研究では機械的インピーダンスの低い試料(関節軟骨) に対して SHPB 法を適用し、その高ひずみ速度領域での機械的特性を評価可能 であることを示した.つまり、低インピーダンス材料であるその他の生体組織 等への応用も可能であることが示唆された.

また,機械的特性評価の結果から、コラーゲン繊維の変性は衝撃荷重に対す る抵抗力を低下させることを示唆した.したがって、この関節軟骨の機能の低 下は、関節軟骨の摩耗の進展に影響を及ぼす可能性が考えられた.

## 第4章 結論

本研究では、まず、下肢アライメントの変化に着目し、最新の臨床的知見を 考慮し、大腿骨と脛骨間の回旋変化に注目した.そしてその回旋変化を計測、 評価するための実験的手法の開発を目的とした.その次に、開発した手法を実 際の疫学調査に適用することにより、回旋変化と膝 OA 進行との関係を調べる ことが必要であると考え検討を行った.

次に,関節軟骨の変性に伴う機械的特性の変化に着目し,関節軟骨の変性に 伴う機械的特性,特に衝撃吸収能に関わる特性の変化に注目した.そこで,本 研究では,酵素処理によってコラーゲンを変性させた変性軟骨と健常軟骨とを 対象として,広いひずみ速度範囲での力学試験を行い,両者の機械的特性の差 異に関して検討を行った.

得られた結果については各章の末尾で「結言」として述べたが,ここではそ れらを総括して,本研究の結論とする.

第1章では、高齢化社会が深刻である日本において、QOL を著しく低下させる原因の一つである変形性膝関節症(膝 OA)についてその診断方法や発生機序に関する従来の研究を総括し、本研究の背景と目的について述べた.

第2章では、下肢アライメントの変化に着目し、縦断的な疫学調査に用いる ことを念頭に置き、二次元X線画像から大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化を 求めることが可能な手法を開発した.まず、二次元X線画像上で大腿骨と脛骨 の解剖学的特徴点を用いて大腿骨回旋指標および脛骨回旋指標を定義し、この 回旋指標と膝関節の回旋角度との相関関係を三次元骨モデルおよびDRR画像を 用いて評価した.その結果、大腿骨回旋指標および脛骨回旋指標は膝関節の回 旋角度と強い相関を示した.さらに、この回旋指標と膝関節の回旋角度におけ る回帰式を算出することにより、二次元X線画像から大腿骨と脛骨間の回旋変 化を求めることが可能な実験的手法を開発した.

そして、この手法を実際の疫学調査である松代膝検診の立位膝前後 X 線画像 に適用した.その結果、早期膝 OA では健常状態に比べて大腿骨が脛骨に対し て外旋する傾向を示した.つまり、早期膝 OA 時点で大腿骨と脛骨間に回旋変 化が生じており、膝 OA の発症や進行に影響を及ぼすパラメータであることが 示唆された.

第3章では、関節軟骨の変性に伴う機械的特性の変化に着目し、関節軟骨の 機械的特性を計測、評価することで検討した.特に関節軟骨が持つという衝撃 吸収能を評価する観点から,高ひずみ速度領域で関節軟骨の機械的特性が計測 可能な高分子(粘弾性)材料を入・出力棒に用いたホプキンソン棒法衝撃試験 について検討した.一次元波動伝ば理論と線形粘弾性体の構成方程式から,粘 弾性棒内を伝ばするひずみ波の減衰特性を求め,本試験法を関節軟骨に適用で きることを示した.

また、実際にウシ関節軟骨に対して準静的試験とホプキンソン棒法衝撃試験 を行うことで、関節軟骨の 10%ひずみ時の弾性率(割線弾性率)のひずみ速度 依存性を確認した.さらに、酵素処理によって作成したコラーゲン繊維変性軟 骨(模擬 OA 軟骨)と健常軟骨との機械的特性の違いを明らかにした.結果と して、準静的および衝撃試験の両方で、健常軟骨に比べて変性軟骨では弾性率 の低下を示した.また、健常軟骨では高ひずみ速度領域内(1200~6200 s<sup>-1</sup>)に おいてもひずみ速度の増加に伴う弾性率の増加がみられた一方で、変性軟骨で は高ひずみ速度領域内(1600~7400 s<sup>-1</sup>)ではひずみ速度の増加に伴う弾性率の 増加はみられなかった.この結果は関節軟骨中のコラーゲン繊維の変性は、軟 骨内の水の流れに対する抵抗を低下させ、静的および動的負荷に対する抵抗力 を低下させる可能性が示唆された.

以上を総括すると、まず、最新の臨床的知見を考慮し、大腿骨と脛骨間の回 旋変化に注目し、実際の疫学調査や臨床現場において容易に取得することので きる二次元の立位膝 X 線画像から大腿骨と脛骨間の相対的な回旋変化を評価す る手法を確立した.加えて、同手法を実際の疫学調査に適用し、早期膝 OA 時 点で大腿骨と脛骨間の回旋変化が生じていることを明らかにした.早期膝 OA に対する大腿骨と脛骨間の回旋変化を評価した研究はこれまでなかった点から も本研究の手法や定量的評価の結果によって膝 OA に対する新しい知見を提供 できたと考える.今後、松代膝検診の検診回ごとにおける大腿骨と脛骨間の回 旋変化と下肢アライメント(FTA や関節裂隙など)や骨形態(関節面傾斜や皮 質骨幅など)との関連性を評価することで、大腿骨と脛骨間の回旋変化がどの タイミングで発生するかを調査でき、膝 OA に対してさらなる知見を提供でき ると考えている.

次に,関節軟骨の変性に伴う機械的特性の変化,特に衝撃吸収能に関わる特 性の変化に注目した.OAでは軟骨の変性により衝撃荷重に対する抵抗力が低下 することが考えられるため,高ひずみ速度領域における関節軟骨の機械的特性 が計測可能な高分子(粘弾性)材料を入・出力棒に用いたホプキンソン棒法衝 撃試験について検討し,その高ひずみ速度領域での機械的特性を評価可能であ ることを示した.つまり,低インピーダンス材料であるその他の生体組織等へ の応用など,学術上においても有用であると考える.また,機械的特性評価の 結果から、コラーゲン繊維の変性は衝撃荷重に対する抵抗力を低下させること を示唆した.したがって、この関節軟骨の機能の低下は、関節軟骨の摩耗の進 展に影響を及ぼす可能性が考えられた.今後、関節軟骨がどの程度の変性状態 から機械的特性が低下するのかをバイオマーカーや MRI といった知識を併せて 検討したいと考えている.最後に、本研究で行ってきたように、下肢アライメ ントの評価と関節軟骨の機械的特性評価を併せて研究を行っていくことにより、 OA の発症や進行にさらなる知見を提供できるようになると考える.

## 参考文献

- [1] 厚生労働省, "平成 25 年国民生活基礎調査の概要: https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html," 2013.
- [2] Yoshimura, N., Muraki, S., Oka, H., Mabuchi, A., En-Yo, Y., Yoshida, M., Saika, A., Yoshida, H., Suzuki, T., Yamamoto, S., Ishibashi, H., Kawaguchi, H., Nakamura, K., and Akune, T., "Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study," J. Bone Miner. Metab., 27(5), 620-628, 2009.
- [3] Kllegren, J. H., and Lawrence, J. S., "Radiological assessment of osteo-arthrosis," Ann. Rheum. Dis., 6(4), 494-502, 1957.
- [4] 古賀 寛, 大森 豪, and 古賀 良生, "縦断研究による X 線所見の変化―大規模集団 検診による疫学調査から―," Bone Joint Nerve 6(3), 481-484, 2016.
- [5] 阿漕 孝治 and 池内 昌彦, "早期·初期膝 OA と疼痛," Born Joint Nerve, 6(3), 527-531, 2016.
- [6] Masuko, K., Murata, M., Yudoh, K., Kato, T., and Nakamura, H., "Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity," Int. J. Gen. Med., 2(1), 77-81, 2009.
- [7] Sato, T., Koga, Y., and Omori, G., "Three-dimensional lower extremity alignment assessment system: application to evaluation of component position after total knee arthroplasty," J. Arthroplasty, 19(5), 620-628, 2004.
- [8] Postler, A., Lutzner, C., Beyer, F., Tille, E., and Lutzner, J., "Analysis of Total Knee Arthroplasty revision causes," BMC Musculoskeletal Disorders, 19(1), Article number: 55, 2018.
- [9] 村木 重之, "膝 OA 進行を予測する Xp・MRI 所見," Bone Joint Nerve, 6(3), 485-490, 2016.
- [10] Attur, M., Krasnokutsky-Samuels, S., Samuels, J., and Abramson, B. S., "Prognostic biomarkers in osteoarthritis," Curr. Opin. Rheumatol., 25(1), 136-144, 2013.
- [11] Peterfy, C. G., Guermazi, A., Zaim, S., Tirman, P. F. J., Miaux, Y., White, D., Kothari, M., Lu, Y., Fye, K., Zhao, S., and Genant, H. K., "Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis," Osteoarthritis Cartilage, 12(3), 177-190, 2004.
- [12] Oka, H., Muraki, S., Akune, T., Mabuchi, A., Suzuki, T., Yoshida, H., Yamamoto, S., Nakamura, K., Yoshimura, N., and Kawaguchi, H., "Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs," Osteoarthritis Cartilage, 16(11), 1300-1306, 2008.

- [13] 大森 豪,古賀 良生,遠藤 和男,渡辺 博史,西野 勝敏 and 速水 正,"大規 模集団検診の縦断的調査による変形性膝関節症の発生要因と危険因子," THE BONE, 23(1), 27-30, 2009.
- [14] Radin, E. L., Paul, I. L., and Lowy, M., "A comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage," J. Bone. Joint. Surg., 52(3), 444-456, 1970.
- [15] Radin, E. L., and Paul, I. L., "Does cartilage compliance reduce skeletal impact loads? The relative force-attenuating properties of articular cartilage, synovial fluid, periarticular soft tissues and bone," Arthritis Rheum., 13(2), 139-144, 1970.
- [16] 古賀 良生, 変形性膝関節症一病態と保存療法--, 南江堂, 2008.
- [17] Riemenschneider, P. E., Rose, M. D., Giordani, M., and McNary, S. M., "Compressive fatigue and endurance of juvenile bovine articular cartilage explants," J. Biomech., 95(1), Article number: 109304, 2019.
- [18] Pastrama, M. I., Ortiz, A. C., Zevenbergen, L., Famaey, N., Gsell, W., Neu, C. P., Himmelreich, U., and Jonkers, I., "Combined enzymatic degradation of proteoglycans and collagen significantly alters intratissue strains in articular cartilage during cyclic compression," J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 98(1), 383-394, 2019.
- [19] Hori, R. Y., and Mockros, L. F., "Indentation tests of human articular cartilage," J. Biomech., 9(4), 259-268, 1976.
- [20] Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M., and Armstrong, C. G., "Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments," J. Biomech. Eng., 102(1), 73-84, 1980.
- [21] Hayes, W. C., and Bodine, A. J., "Flow-independent viscoelastic properties of articular cartilage matrix," J. Biomech., 11(8-9), 407-419, 1978.
- [22] Bader, D. L., Kempson, G. E., Egan, J., Gilbey, W., and Barrett, A. J., "The effects of selective matrix degradation on the short-term compressive properties of adult human articular cartilage," Biochim. Biophys. Acta., 1116(2), 147-154, 1992.
- [23] Robinson, D. L., Kersh, M. E., Walsh, N. C., Ackland, D. C., de Steiger, R. N., and Pandy, M. G., "Mechanical properties of normal and osteoarthritic human articular cartilage," J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 61(1), 96-109, 2016.
- [24] Repo, R. U., and Finlay, J. B., "Survival of articular cartilage after controlled impact," J. Bone and Joint Surg. Am., 59(8), 1068-1076, 1977.
- [25] Burgin, L. V., Edelsten, L., and Aspden, R. M., "The mechanical and material properties of elderly human articular cartilage subject to impact and slow loading," Med. Eng. Phys., 36(2),

226-232, 2014.

- [26] Malaspina, D. C., Szleifer, I., and Dhaher, Y., "Mechanical properties of a collagen fibril under simulated degradation," J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 75(1), 549-557, 2017.
- [27] Higano, Y., Hayami, T., Omori, G., Koga, Y., and Endo, K., "The varus alignment and morphologic alterations of proximal tibia affect the onset of medial knee osteoarthritis in rural Japanese women: Case control study from the longitudinal evaluation of Matsudai Knee Osteoarthritis Survey," J. Orthop. Sci., 21(2), 166-171, 2015.
- [28] Sharma, L., Song, J., Felson, D. T., Cahue, S., Shamiyeh, E., and Dunlop, D. D., "The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis," JAMA., 286(2), 188-195, 2001.
- [29] Sharma, L., Song, J., Dunlop, D., Felson, D., Lewis, E. C., Segal, N., Torner, J., Cooke, T. D. V., Hietpas, J., Lynch, J., and Nevitt, M., "Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis," Ann. Rheum. Dis., 69(11), 1940-1945, 2010.
- [30] Koga, Y., "Three-dimensional motion analysis and its application in total knee arthroplasty: what we know, and what we should analyze," J. Orthop. Sci., 20(2), 239-249, 2015.
- [31] Yagi, T., and Sasaki, T., "Tibial torsion in patients with medial-type osteoarthritic knee," Clin. Orthop. Relat., (213), 177-182, 1986.
- [32] Ariumi, A., Sato, T., Kobayashi, K., Koga, Y., Omori, G., Minato, I., and Endo, N., "Three-dimensional lower extremity alignment in the weight-bearing standing position in healthy elderly subjects," J. Orthop. Sci., 15(1), 64-70, 2010.
- [33] Kim, H. Y., Kim, J. K., Yang, D. S., Jeung, S. W., Choi, H. G., and Choy, W. S., "Screw-Home Movement of the Tibiofemoral Joint during Normal Gait: Three-Dimensional Analysis," Clin. Orthop. Surg., 7(3), 303-309, 2015.
- [34] Fujii, T., Sato, T., Watanabe, S., and Endo, N., "Three-dimensional Lower Extremity Alignment In The Weight-bearing Standing Position In Osteoarthritis Subjects," Orthopaedic Research Society Annual Meeting, Abstract number: 0784, 2015.
- [35] Hanada, M., Hoshino, H., Koyama, H., and Matsuyama, Y., "Relationship between severity of knee osteoarthritis and radiography findings of lower limbs: A cross-sectional study from the TOEI survey," J. Orthop., 14(4), 484-488, 2017.
- [36] Tanishi, N., Yamagiwa, H., Hayami, T., Mera, H., Koga, Y., Omori, G., and Endo, N., "Relationship between radiological knee osteoarthritis and biochemical markers of cartilage and bone degradation (urine CTX-II and NTX-I): the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey," J. Bone Miner. Metab., 27(5), 605-612, 2009.
- [37] Omori, G., Narumi, K., Nishino, K., Nawata, A., Watanabe, H., Tanaka, M., Endoh, K., and

Koga, Y., "Association of mechanical factors with medial knee osteoarthritis: A cross-sectional study from Matsudai Knee Osteoarthritis Survey," J. Orthop. Sci., 21(4), 166-171, 2016.

- [38] Takagi, S., Omori, G., Koga, H., Koga, Y., Nawata, A., and Endo, N., "Quadriceps muscle weakness is related to increased risk of radiographic knee OA but not its progression in both women and men: the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey," Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc., 26(9), 2607-2614, 2018.
- [39] Mochizuki, T., Tanifuji, O., Koga, Y., Sato, T., Kobayashi, K., Nishino, K., Watanabe, S., Ariumi, A., Fujii, T., Yamagiwa, H., Omori, G., and Endo, N., "Sex differences in femoral deformity determined using three-dimensional assessment for osteoarthritic knees," Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc., 25(2), 468-476, 2017.
- [40] Mochizuki, T., Tanifuji, O., Koga, Y., Hata, R., Mori, T., Nishino, K., Sato, T., Kobayashi, K., Omori, G., Sakamoto, M., Tanabe, Y., and Endo, N., "External torsion in a proximal tibia and internal torsion in a distal tibia occur independently in varus osteoarthritic knees compared to healthy knees," J. Orthop. Sci., 22(3), 501-505, 2017.
- [41] Katsumi, R., Mochizuki, T., Sato, T., Kobayashi, K., Watanabe, S., Tanifuji, O., and Endo, N., "Contribution of sex and body constitution to three-dimensional lower extremity alignment for healthy, elderly, non-obese humans in a Japanese population," J. Exp. Orthop., 5(1), Article number: 32, 2018.
- [42] Yagi, T., "Tibial torsion in patients with medial-type osteoarthrotic knees," Clin. Orthop. Relat. Res., 302(1), 52-56, 1994.
- [43] Uehara, K., Kadoya, Y., Kobayashi, A., Ohashi, H., and Yamano, Y., "Bone anatomy and rotational alignment in total knee arthroplasty," Clin. Orthop. Relat. Res., 402(1), 196-201, 2002.
- [44] Nagamine, R., Miyanishi, K., Miura, H., Urabe, K., Matsuda, S., and Iwamoto, Y., "Medial torsion of the tibia in Japanese patients with osteoarthritis of the knee," Clin. Orthop. Relat. Res., 408(1), 218-224, 2003.
- [45] Matsui, Y., Kadoya, Y., Uehara, K., Kobayashi, A., and Takaoka, K., "Rotational deformity in varus osteoarthritis of the knee: analysis with computed tomography," Clin. Orthop. Relat. Res., 433(1), 147-151, 2005.
- [46] Hoshino, Y., and Tashman, S., "Internal tibial rotation during in vivo, dynamic activity induces greater sliding of tibio-femoral joint contact on the medial compartment," Knee Syrg. Sports. Traumatol. Arthrosc., 20(7), 1268-1275, 2012.
- [47] 森 隆裕,田邊 裕治,古賀 寛,望月 友晴,小林 公一,and 古賀 良生,"膝前後X 線画像における大腿骨・脛骨回旋評価手法の開発,"臨床バイオメカニクス,38,313-318,

2017.

- [48] Kobayashi, K., Sakamoto, M., Tanabe, Y., Ariumi, A., Sato, T., Omori, G., and Koga, Y., "Automated image registration for assessing three-dimensional alignment of entire lower extremity and implant position using bi-plane radiography," J. Biomech., 42(16), 2818-2822, 2009.
- [49] 桐本 喬晴, 佐藤 卓, 小林 公一, プラムディタ ジョナス, and 田邊 裕治, "3D-3D image matching 手法の自動化による人工膝関節設置位置の精度向上," 臨床バ イオメカニクス, 37, 257-260, 2016.
- [50] 森 隆裕, 古賀 良生, 小林 公一, 古賀 寛, 望月 友晴, 勝見 亮太, 大森 豪, Pramudita, J. A., and 田邊 裕治, "DRR 画像を用いた二次元画像上の大腿骨・脛骨間の 回旋評価法の精度検証," 臨床バイオメカニクス, 39, 125-129, 2018.
- [51] Landis, J. R., and Koch, G. G., "The mesurement of observer agreement for categorical data," Biometrics, 33(1), 159-174, 1977.
- [52] Mori, T., Mochizuki, T., Koga, Y., Koga, H., Kobayashi, K., Katsumi, R., Sakamoto, M., Omori, G., and Tanabe, Y., "New evaluation indices for rotational knee angles in standing anteroposterior knee radiographs," Biomed. Mater. Eng., 1, 1-15, 2020.
- [53] 森 隆裕, 古賀 良生, 大森 豪, 望月 友晴, 古賀 寛, 小林 公一, Pramudita, J. A., and 田邊 裕治, "早期変形性関節症の立位膝 X 線画像における大腿骨・脛骨間の相対 的回旋変化の縦断的評価," 臨床バイオメカニクス, 40, 107-111, 2019.
- [54] Mochizuki, T., Koga, Y., Tanifuji, O., Sato, T., Watanabe, S., Koga, H., Kobayashi, K., Omori, G., and Endo, N., "Effect on inclined medial proximal tibial articulation for varus alignment in advanced knee osteoarthritis," J. Exp. Orthop., 6(1), Aarticle number: 14, 2019.
- [55] 曽我部 雄次,岸田 敬三, and 中川 憲治,"応力波伝ばにより高減衰能合金の減衰特 性の研究," 日本機械学会論文集 A 編, 47(419), 748-756, 1985.
- [56] Kolsky, H, "An Investigation of the Mechanical Properties of Materials at very High Rates of Loading," Proceedings of the Physical Society. Section B, 62(11), 676-700, 1949.
- [57] Gong, J. C., Malvern, L. E., and Jenkins, D. A., "Dispersion investigation in the split Hopkinson pressure bar," J. Eng. Mater. Technol., 112(3), 309-314, 1990.
- [58] Tanabe, Y., Kobayashi, K., Sakamoto, M., Hara, T., and Takahashi, H., "Identification of the dynamic properties of bone using the split-Hopkinson pressure-bar technique," Biomaterials' Mechanical Properties, ASTM STP1173, 127-141, 1994.
- [59] 中山 昇, 涌井 隆, 田邊 裕治, and 武石 洋征, "DAP 帯板内を伝ばするひずみ波の 減衰特性," 日本機械学会論文集 A 編, 63(616), 2548-2553, 1997.
- [60] 小笠原 誠, 佐久間 淳, 田富 司, 柳澤 瑛一, and 谷 充博, "3 要素固体モデルの

非線形物性値の同定法とその生体軟組織への適用,"日本機械学会論文集 A 編, 75(750), 251-258, 2009.

- [61] 曽我部 雄次, and 都築 正之, "波動伝ばによる線形粘弾性体の材料特性の同定," 日本機械学会論文集 A 編, 51(472), 2738-2746, 1985.
- [62] Bland, D. R., Theory of Linear Viscoelasticity, Pergamon Press, 1960.
- [63] 草間 孝志,三井 康司, and 吉田 俊弥, "数値ラプラス逆変換法による線形粘弾性解 析," 土木学会論文報告集, 1979(292), 41-52, 1979.
- [64] Cost, T. L. and Becker, E. B, "A multidata method of approximate Laplace transform inversion," Int. J. Numer. Methods Eng., 2(2), 207-219, 1970.
- [65] Nirmal, P. S., Jagtap, S. D., Narkhede, A. N., Nagarkar, B. E., and Harsulkar, A. M., "New herbal composition (OA-F2) protects cartilage degeneration in a rat model of collagenase induced osteoarthritis," BMC Complement. Altern. Med., 17(1), Article number: 6, 2017.
- [66] Mori, T., Sakurai, H., Kobayashi, K., Sakamoto, M., and Tanabe, Y., "Experimental Determination of Dynamic Mechanical Properties of Normal and Decollagenized Bovine Articular Cartilage Using the Split Ho pkins on Pressure Bar Method," The Abstracts of ATEM : International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics : Asian Conference on Experimental Mechanics, Session ID: 1008D1415, 2019.
- [67] Lai, W. M., Mow, V. C., and Roth, V., "Effects of nonlinear strain-dependent permeability and rate of compression on the stress behavior of articular cartilage," J. Biomech. Eng., 103(2), 61-66, 1981.
- [68] Oloyede, A., Flanchsmann, R., and Broom, N. D., "The dramatic influence of loading velocity on the compressive response of articular cartilage," Connect. Tissue Res., 27(4), 211-224, 1992.
- [69] Li, C., and Chen, T., "A novel hematoxylin and eosin stain assay for detection of the parasitic dinoflagellate Amoebophrya," Harmful Algae, 62(1), 30-36, 2017.
- [70] Anthony, L. M., Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill Education, 2010.

# 謝辞

本研究を行うにあたり,主指導教官である新潟大学自然科学研究科の田邊裕治 教授には深甚なる御指導,御校閲の労を賜りました敬意を表し,ここに深く感 謝いたします.

また、本論文の作成にあたり、大変貴重な御意見や御指導を頂きました、副 指導教官の鳴海敬倫教授、新田勇教授、審査委員の坂本信教授、小林公一教授 に深く感謝を申し上げます.

また,臨床的な御助言,御指導等をいただきました整形外科医の古賀良生, 大森豪先生,望月友晴先生,古賀寛先生をはじめとする小針・松代研究グルー プの皆様に感謝いたします.

最後に,共に実験を行ってくれた修士2年の櫻井嘉人君をはじめとする研究 室の皆様に感謝いたします.