

骨の再生・リモデリングの生体力学シミュレーションと インプラント設計への応用

安達 泰治^{*}, 富田 佳宏[†]

神戸大学工学部機械工学科
神戸市灘区六甲台町 1-1

理化学研究所 情報基盤研究部 情報環境室
埼玉県和光市広沢 2-1

^{*} e-mail: adachi@mech.kobe-u.ac.jp

[†] e-mail: tomita@mech.kobe-u.ac.jp

1. はじめに

生体の複雑な形態や機能的な適応変化を考慮したインプラントの設計を行う場合、デジタルイメージモデリング技術や力学シミュレーション技術の活用が益々期待される。近年、医療用画像技術の進歩により、生体の詳細な三次元構造や機能情報が、デジタル化されるようになってきた。一方、生体に用いられるインプラント等の設計も、CAD 技術や CAE 技術の進歩により、デジタル化が進められている。その結果として、生体に適合するインプラント等の設計や製造を考える際、これら 2 つのデジタル情報をコンピュータ内で融合することが可能となりつつあり、それらを元に行われる様々な生体内の力学現象のシミュレーションにより、益々有用な設計の指針が得られるものと考えられる。

ここでは、骨の再生・リモデリングの数理モデル化とその生体力学シミュレーションについて検討した例として、ラット海綿骨に作成した欠損モデル内の骨再生過程、海綿骨再生過程における骨梁パターンの形成、骨欠損部に対して細胞活動の足場となるポーラス Scaffold を挿入した場合の骨再生過程、および応力一様化を目指す Voxel 有限要素法を用いたインプラントの形状設計手法について述べる。

2. ラット海綿骨の欠損モデルの作成と再生骨の力学的評価

骨欠損部の再生過程に及ぼす様々な因子の影響を実験的に検討する際、複雑な *in vivo* 環境において欠損領域形状やその環境を可能な限り操作可能な実験モデルが必要となる (Guldborg et al. 1997)。また、骨形成過程における骨形態の観察や形成された骨の環境と力学特性との関連を探ることは、骨再生過程を理解する上で、重要である。そこで本研究では、ラット大腿骨の遠位骨幹端部に人工的な骨欠損を作成し、その欠損内に形成される新たな骨構造を X 線マイクロ CT により観察した (西海ら 2003)。さらに、形成された骨の力学特性と CT 値との関連を検討した。

2.1 実験方法

実験には、15 週零の雄 SD ラットを用いた。まず、ペントバルビタールナトリウム液 (50 mg/ml) の腹腔内注射による麻酔下において、左大腿骨遠位端の内側面皮膚を切開し、大腿骨表面を露出させた。次に、ドリルを用いて Fig.1(a)に示す大腿骨骨幹端部の膝関節面から 10 mm の位置に直径 2 mm の貫通孔を Fig.1(b)に示すように左右軸方向に作成し、Fig.1(c)あるいは(d)に示すスリット／孔付きのピンを挿入した。一定期間経過後、大腿骨を摘出し、スリット／孔内部に形成された骨構造を X 線マイクロ CT により観察した。

2.1.1 欠損内の骨形成観察 スリット／孔付きピンは、骨構造観察用にはスチロール樹脂を、骨の力学試験用には、ステンレスを用いて作成した。実験において、炎症などの特に顕著な生体適合性の問題は生じなかった。ピンに作成されたスリット／孔の形状は、任意に設定可能であるため、スリット／孔の形状やサイズ、骨孔内への挿入の角度などを変化させることで、異なる力学環境下における骨形成を観察することが期待できる。また、スチロール樹脂を用いてピンを作成した場合、X 線マイクロ CT 装置によるスリット／孔内部の骨構造観察が可能である。

スリット／孔内部に形成される骨は、コーンビーム型 X 線マイクロ CT 装置 (MCT-CB100MF, Hitachi Medico) を用いて観察した。画像の分解能は 18.3 μm 、1 回転あたり 200 枚の画像を取得した。X 線マイクロ CT により得られた画像データに対して、3 次元骨梁構造計測ソフト TRI/3D-Bon (Ratoc System Eng.) を用いて、形成された骨の微細構造を観察した。

スリット付きピン (Fig.1(c)) を骨幹端部に作成した直径 2 mm の孔に挿入し、骨内部に人工的な骨欠損空間を作成した。術後、4, 9, 11 および 14 日後に骨を摘出し、X 線マイクロ CT を用いて、スリット内に形成された骨構造を観察し、その形成過程について検討した。

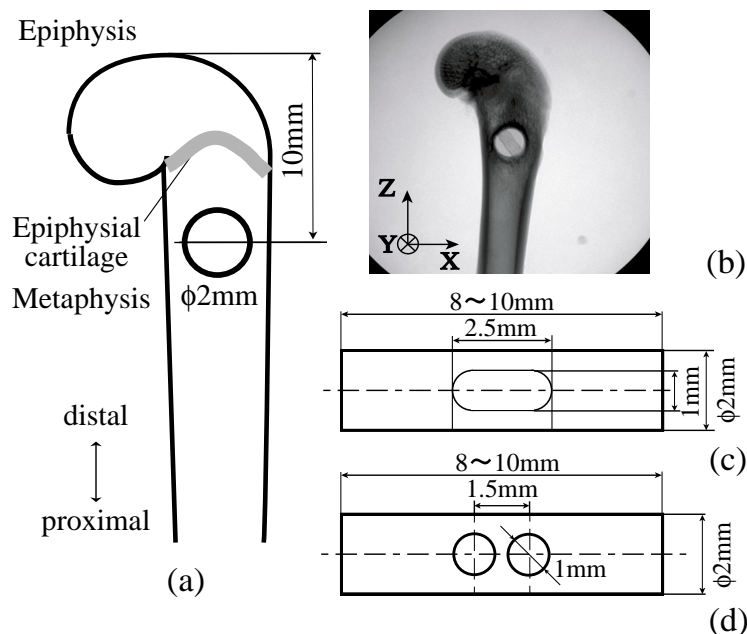


Fig. 1: Bone defect model in rat femur.

2.1.2 形成骨の圧縮試験 孔付きピン (Fig.1(d)) を骨幹端部に挿入し、その孔内に形成される 2 週間後の骨の力学試験を行った。骨摘出後、ステンレス製の孔付きピンを大腿骨から取り出し、さらに、1 mm の孔に挿入された新生骨を取り出した。これにより、Fig.2(a)に示す直径 1 mm、長さ 2 mm の円柱状の新生骨試験片を作成することができる。

骨梁の微小 3 点曲げ試験用に作成したマイクロ力学試験機 (坪田ら 2002) の改良により、Fig.2(b)に示す微小圧縮試験機を試作した。試験片に与えた荷重は、圧縮座下部のロードセル (LVS-50GA, 共和電業) を用いて、変位は、ローディングヘッドと圧縮座との間に設置した LVDT (D22-2.5, 新光電子) を用いて、それぞれ測定した。測定分解能は、荷重 0.13 mN, 変位 0.12 μm であった。また、試験時におけるローディングヘッドの変位速度は、ステッピングモーターにより制御した。まず、試験片に圧縮速度 2.5 $\mu\text{m/s}$ にて変位 10 μm のプレコンディショニングを 5 回行った後、同速度において、変位 100 μm まで圧縮した。

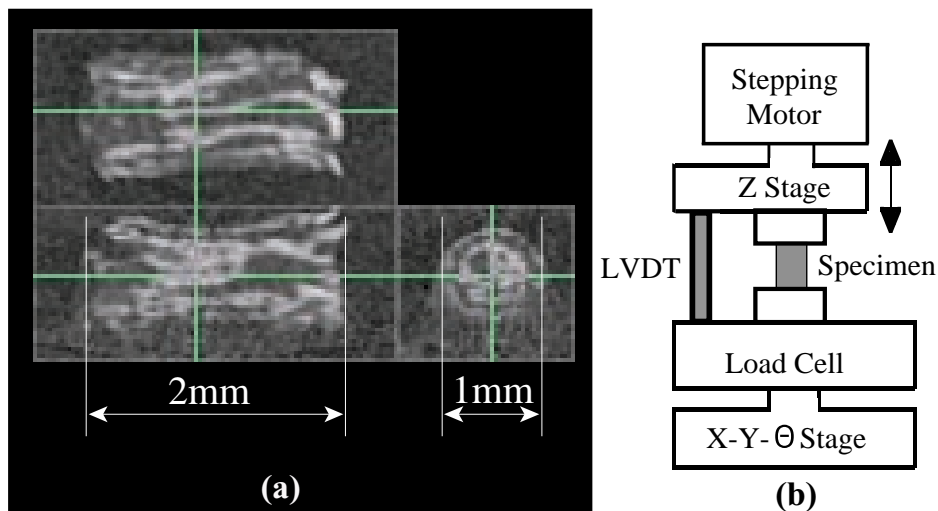


Fig.2: Compression test for newly formed bone

2.2 実験結果および考察

2.2.1 骨の形成過程の観察 スリット付きピンを大腿骨に埋め込んだ場合、術後、4, 9, 11 および 14 日後のスリット内部の X 線マイクロ CT 像を Fig.3 に示す。同図において、ピン内の孔の方向が異なるのは、実験個体が異なるためである。

術後 4 日の段階では、Fig.3(a)に示すように、ほとんど骨形成は見られなかったが、9 日経過すると、Fig.3(b)に示すように、スリット端部に骨形成が認められた。さらに、術後 11 日経過すると、Fig.3(c)に示すように、スリット端部からの骨形成に加えて、スリット内壁に新たな骨の形成が確認された。術後 14 日を経過すると、スリット内は、Fig.3(d)に示すように、新たに形成された骨で満たされた。この形成された骨の CT 値が、周囲の既存骨のそれと比較して低いことから、未熟な石灰化度の低い骨であることが分かる。

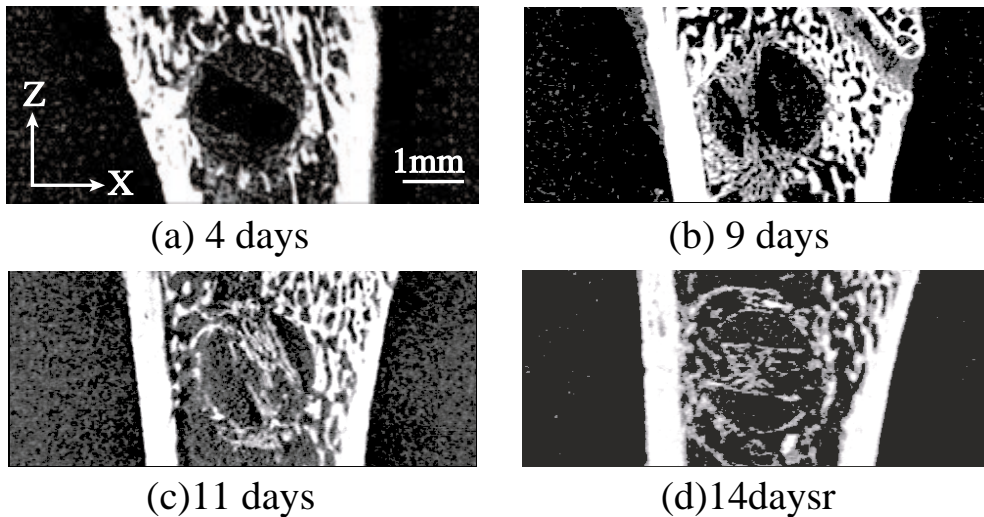


Fig. 3: Process of new bone formation in a defect.

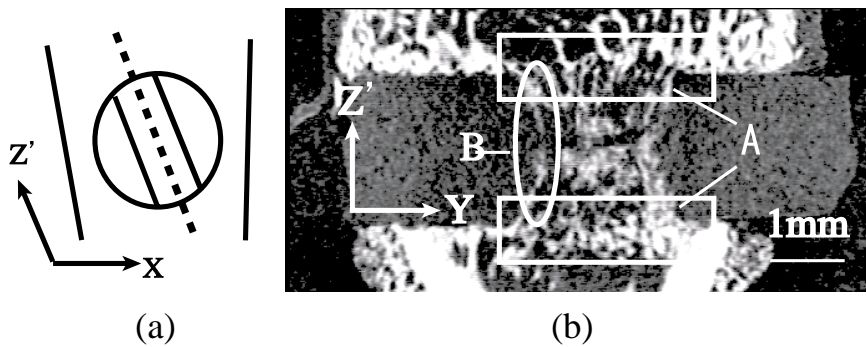


Fig. 4: Cross section of newly formed bone in a slit.

特に Fig.3(c)に示す 11 日後の骨形成の様子に着目し、その模式図および同図中に破線で表す位置における断面像を Fig.4 に示す. Fig.4(a)中の破線は、スリットの貫通方向に平行な面を示している. Fig.4(b)の領域 A で示すスリット両端部において、既存の骨の表面から新たな骨が形成されている様子が観察される. また、領域 B では、スリット内壁面に骨が形成されていることが確認される.

2.2.2 形成骨の圧縮力学特性 新たに欠損内に形成された骨の力学特性を評価するため、圧縮試験を行った. 得られた荷重 P と変位 σ の関係の一例を Fig.5 に示す. 5 回のプレコンディショニングを行った後、荷重と変位の関係が良好な直線関係を示していることが分かる. 断面積 A と試験片初期長 l_0 を計測することで、見かけの弾性係数が、 $E = Pl_0 / A\delta$ と求められる. 試験片数 $n = 19$ に対して、圧縮試験によって得られた弾性係数は、 $E = 14.1 \pm 8.0$ (MPa)であり、骨形成期間が 14 日と同じであっても、ばらつきが大きいことがわかる. これは、骨欠損として作成した孔の入り口近傍の組織状態や欠損内への骨髄の流入状態など、実験条件のばらつきが原因として考えられる. また、術後 14 日後は、Fig.3(d)からも分かるように、初期の骨組織が形成された段階であり、石灰化などを含めた骨の評価には至っておらず、初期状態の影響がばらつきとなって現れたものと考えられる.

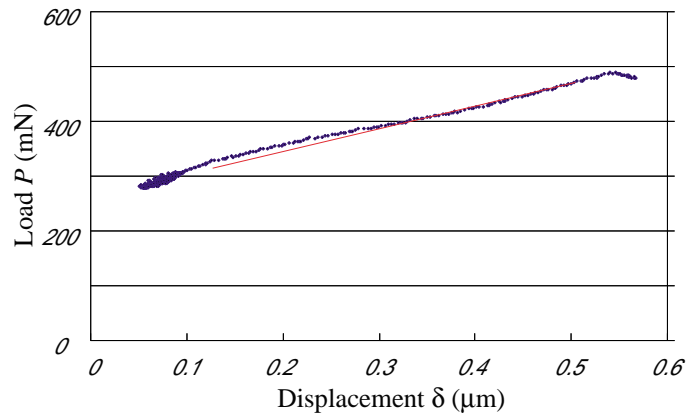


Fig. 5: Load-displacement curve under compressive loading.

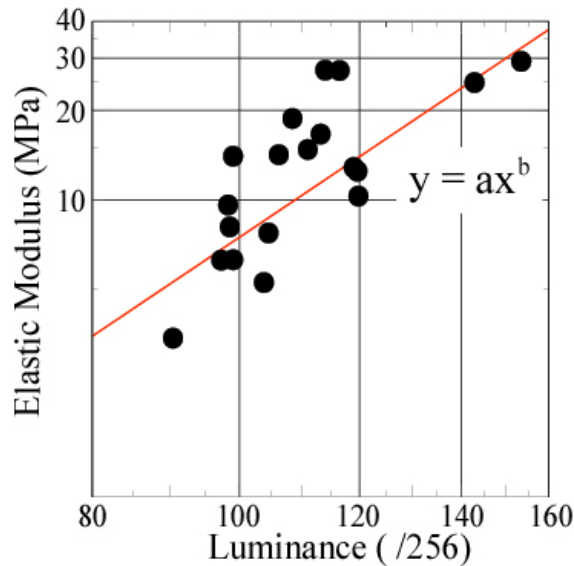


Fig.6: Relation between CT value and elastic modulus.

そこで、欠損内に形成された新生骨を X 線マイクロ CT により撮影し、試験片中央の 1 辺 0.5 mm の立方体内の平均 CT 値を計測した。得られた平均 CT 値とその試験片の圧縮試験により得られた弾性係数の関係を Fig.6 に示す。同図からわかるように、CT 値と弾性係数の間に正の相関 ($r = 0.75$) が認められた。また、弾性係数 E を CT 値のべき乗側で近似すると、その指数 (両対数グラフ Fig.6 の直線の傾き) が、 $b = 3.4$ と求められた。これは、骨の弾性係数と骨密度との関係として経験的に求められるべき乗側の指数が、通常、およそ 3 であることを考慮すると、新生骨においてもほぼ妥当な値を示しているものと考えられる。

以上のように、ラット大腿骨の骨欠損モデルを作成し、欠損内に形成される新たな骨の様子を X 線 CT により観察した。また、欠損内に形成された骨の圧縮試験を行うことにより、CT 値と弾性係数との相関が示された。今後、これらの手法の動物実験モデルを用いた骨再生実験への適用について検討を進める。

3. 海綿骨の三次元骨梁パターン形成シミュレーション

海綿骨の骨梁構造は、作用する力学状態に応じて、あたかも主応力線に一致するかのような直交曲線網様の形態を有しており (Wolff 1986), その構造が、リモデリングと呼ばれる改変メカニズムにより、適応的に変化していくことが古くから知られている (林ら 2003). このような、骨の機能的な適応能力を理解し、それを構造物の最適形状設計やスマート材料・構造物創成の考え方に応用することは、工学的にも大変興味深い。

骨梁構造のリモデリングについては、様々な数理モデルの提案や計算力学シミュレーションによる検討がなされてきた (Cowin 1993, Adachi et al. 2001). しかしながら、リモデリングと同様に工学的、医学的にも関心の高い、欠損部における骨梁構造の修復・再生、あるいは新たな骨の形成過程については、力学的にこれらを扱った研究例は数少ない。そこで、生物におけるパターン形成モデルとして用いられる反応拡散系モデル (Kondo and Asai 1995) に対して、力学因子による骨形成の活性効果を考慮する (手塚ら 2003) ことで、海綿骨の骨梁パターン形成モデルを提案し、計算力学シミュレーションにより、そのメカニズムについて力学的側面から検討する。

3.1 海綿骨欠損内部の骨梁パターン形成の数理モデル化

第2章で示したように、ラット大腿骨遠位部の骨幹端部に作成した骨欠損内部には、まず、欠損内部には骨髄等が侵入し、その4, 5日後には、ランダムな島状組織が形成され、さらに術後10日程度経つと、その島状組織が互いに、あるいは周囲の既存の骨梁と連結することで、三次元的に複雑な骨梁パターンが形成された。

欠損部における骨梁パターン形成の数理モデルに骨梁の局所における力学刺激の影響を考慮するため、そのスカラ値関数 σ を力学刺激感知項 $F(\sigma)$ および $R(\sigma)$ として、骨形成因子 u および骨吸収因子 v の反応拡散系モデルに付与した。

計算機シミュレーションでは、差分解析により時刻 t における各因子 $u(t)$ および $v(t)$ を求め、十分時間が経過した状態における u_{\max} との比を取ることで、密度 $\rho(t) = u(t)/u_{\max}$ を定義した。次に、得られた密度分布をもとに、その値に応じた骨組織をVoxel有限要素により離散的に表現する。この時、各要素のヤング率 E は、成熟骨のヤング率 E_m と密度 ρ を用いて、 $E = E_m \rho^3$ とした。さらに、Voxel有限要素法により応力解析を行うことで力学刺激 σ を求め、これを力学刺激感知項 $F(\sigma)$ および $R(\sigma)$ に代入することで再び反応拡散系方程式を解き、これらを繰り返すことにより、骨梁パターンの形成過程を表現する。

3.2 シミュレーションモデルと結果

シミュレーション領域は、1辺2.0 mmの立方体とし、全体を辺長50 μm のVoxel要素で分割した。骨組織は、等方線形弾性体と仮定し、ヤング率は、石灰化の完了した骨を $E_m = 20\text{GPa}$ 、石灰化過程の骨を $0 < E < E_m$ 、ポアソン比は0.3とした。境界条件は、巨視的主応力($\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3 = -0.1\text{MPa}$)に対応した垂直及びせん断応力を、引張-圧縮 (Case A)、および圧縮-圧縮 (Case B) 状態で与えた。

骨梁パターンの形成過程を Fig.7 に示す。ここでは、密度 $\rho = 0.6$ 以上の領域を新生骨と仮定し、その等値面を示した。いずれの境界条件においても、初期においてまず

密度の低い海綿骨様のパターンが形成され、徐々に骨梁が石灰化することで骨梁構造が形成された。これは、初期に形成された骨梁パターンを足場として応力が増加し、この部分において骨形成がより活性化されたためであると考えられる。

引張-圧縮の主応力場にある **Case A** においては、圧縮主応力が最大である σ_2 方向の骨梁が成長し、その断面積が増加するに従い、主応力方向 σ_1 方向の骨梁にも成長が見られた。その結果、骨梁に作用する主応力の比がほぼ断面積比と対応する直交格子状の形態となった。一方、圧縮-圧縮の主応力場にある **Case B** においては、主応力が最大となる σ_2 方向に骨梁が成長し断面積が増加するが、主応力 σ_1 方向の骨梁の断面積は減少し、その結果、枝分かれ状の形態となった。これは、**Case A, B** における巨視的な垂直応力分布の絶対値に応じた骨梁が形成されているためと考えられる (安達ら 1997)。また、両 **Case** ともに、主応力方向に連結性の良い骨梁が相対的に太くなっているのは、この骨梁が有効に荷重を支持することで応力値が増加し、骨形成が促進されたためであると考えられる。

以上のように、反応拡散系モデルに力学因子を導入することで骨梁パターン形成モデルを表現し、Voxel 有限要素法と差分法を同じ格子構造内に適用することにより、三次元的に複雑な骨梁パターン形成の様子を表現することができた。今後、本モデルと細胞レベルあるいは遺伝子レベルの現象との関連を対応付けることで、より実際の骨梁パターン形成現象を表現するモデルへの拡張を目指す。

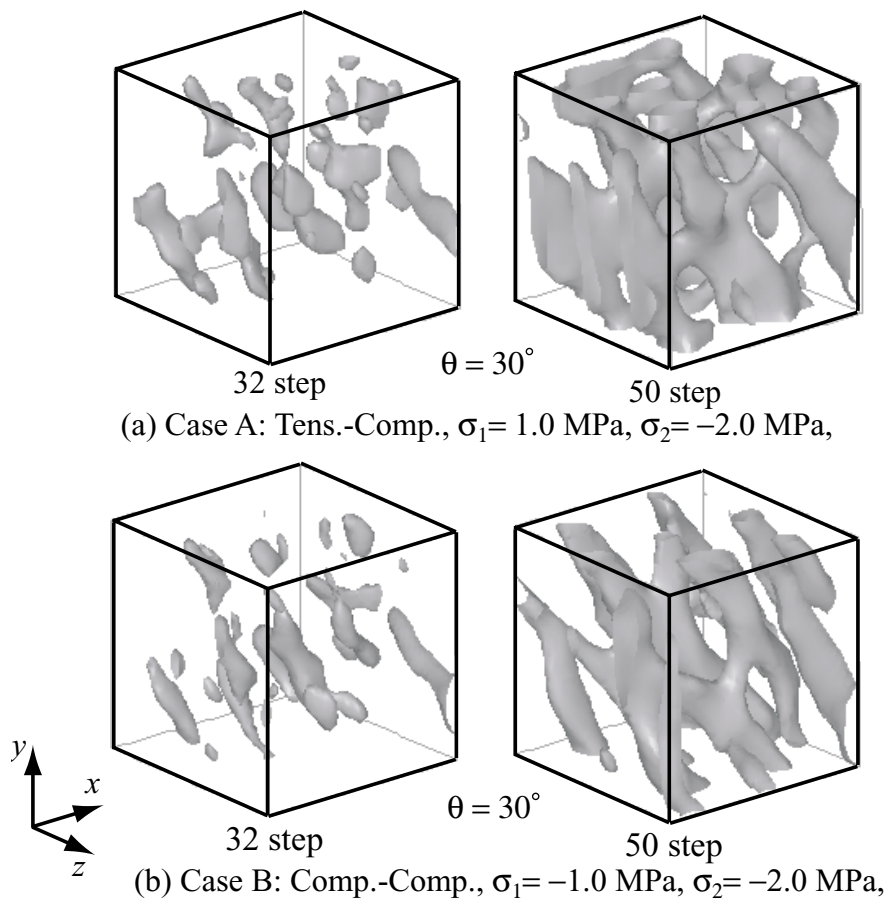


Fig. 7: Computational simulation for trabecular pattern formation.

4. 三次元ポーラス Scaffold の劣化と骨形成シミュレーション

骨組織再生の手法の一つとして、欠損部に生分解性材料で作成される Scaffold を移植し、そのポーラス構造の内部に骨形成などの細胞活動を促す手法がある。ここでは、骨の再生過程において、骨の吸収・形成および Scaffold の劣化・吸収により構造体としての力学特性が変化するため、Scaffold の初期の構造決定は重要な課題となる。再生過程において力学特性が変化することから、Scaffold の初期構造決定の際には、再生完了時の力学特性だけでなく、再生過程における骨-Scaffold 系の力学特性の変化を評価する必要がある。また、Scaffold は細胞活動の足場として、生化学物質の流入出および細胞群の移動などを妨げないように、三次元ポーラス構造を有する必要がある。そこで本研究では、ポーラス Scaffold を用いた骨再生過程を表現する三次元骨再生モデルを構築し、骨再生過程における骨-Scaffold 系の力学特性の変化を評価する。

4.1 骨構造再生モデル

4.1.1 骨代替物の劣化・吸収モデル Scaffold は生分解性ポリマー等で作成され、加水分解によりその分子量が低下することで劣化し、生体内で吸収される。水分子は Scaffold 材料内部まで十分に浸透することが可能であるため、材料内部からも分解が生じる。このとき、水分子を多く含む個所ほど分子量の減少が大きくなる。

本研究では、局所の含水率を $c(0 \leq c \leq 1)$ とし、水分の浸透を拡散方程式を用いて、 $\partial c / \partial t = \alpha \Delta c$ と表現する。ここで α は拡散係数である。さらに分子量の減少速度 \dot{W} を、含水率の単調減少関数とし、 $\dot{W} = -\beta c$ により表した。ここで、 β は分子量の減少速度を決定する定数とした。さらに、分子量の減少により力学特性が低下すると仮定し、Scaffold のヤング率 E_s は、分子量 W の一次式で表した。

4.1.2 骨形成・吸収モデル 新たな骨は、Scaffold および骨量表面において形成されると仮定した。さらに、力学的な刺激により骨形成・吸収が生じると仮定し、力学的な骨再構築の数理モデルを援用した。力学的な刺激量として、Scaffold の局所表面における応力 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・吸収の駆動力とした。また、Scaffold および骨表面における骨表面移動速度 \dot{m} は、 $\Gamma > \Gamma_u$ で $\dot{m} > 0$ 、 $\Gamma < \Gamma_l$ で $\dot{m} < 0$ とした。さらに、新生骨の成熟過程は、成熟によりその力学特性が変化するものと仮定し、ヤング率 E を時間 t の単調増加関数で表現した。

4.2 骨構造再生シミュレーション

4.2.1 シミュレーションモデル 三次元ポーラス Scaffold モデルを作成し、単軸応力下における三次元骨構造再生シミュレーションを行う。Scaffold は周期的な構造を持つと仮定し、その単位構造をシミュレーション対象とした。単位構造は一辺 3.0 mm の立方体とし、一辺 100 μm の Voxel 要素を用いて、 $30 \times 30 \times 30$ に分割した。Scaffold 及び骨の材料定数はそれぞれ、初期ヤング率 $E_s = 20\text{GPa}$ 、 $\nu_s = 0.3$ 、 $E_b = 20\text{GPa}$ 、 $\nu_b = 0.3$ とし、1.0 MPa の圧縮応力を作用させた。構造の違いが再生過程に与える影響を検討するため、空孔率 62.45 % (空孔径 $D = 3.2\text{ mm}$)、および 79.80 % ($D = 3.6\text{ mm}$)を用いた。

4.2.2 骨-Scaffold系の形態変化 Fig.8に示すように、どちらの初期構造においても、最初の骨形成は応力が最も高くなる中央部分の2箇所から生じた。その後、応力軸と垂直な方向に沿って成長するとともに太さを増した。再生中期になると、太さを増す方向へは成長が緩やかになり、160 daysに見られるように、Scaffoldの形態変化により生じた空間を埋めるように荷重軸方向への成長を続け、上下端面に接触した。その結果、空孔率 62.4 % のものは 8 本の柱状の骨組織となった。一方、空孔率 79.8 % のものは再生初期における骨形成量が多かったため 4 本の柱状組織が上下対称な 2 組の梁状組織により連結されたような構造となった。

また、骨形成速度の違いによる Scaffold の劣化・吸収への影響も見られた。空孔率 62.4 % のものは 8 本の柱状組織となったため、柱の隙間から水分が浸透したため、中央部分の劣化・吸収が早く、上下に分断される形となった。一方、空孔率 79.8 % のものは初期の形成量が多く、中央部分が骨組織により完全に覆われ新たな水分の供給が絶たれたため、中央部分よりも上下端の劣化・吸収速度が速くなった。

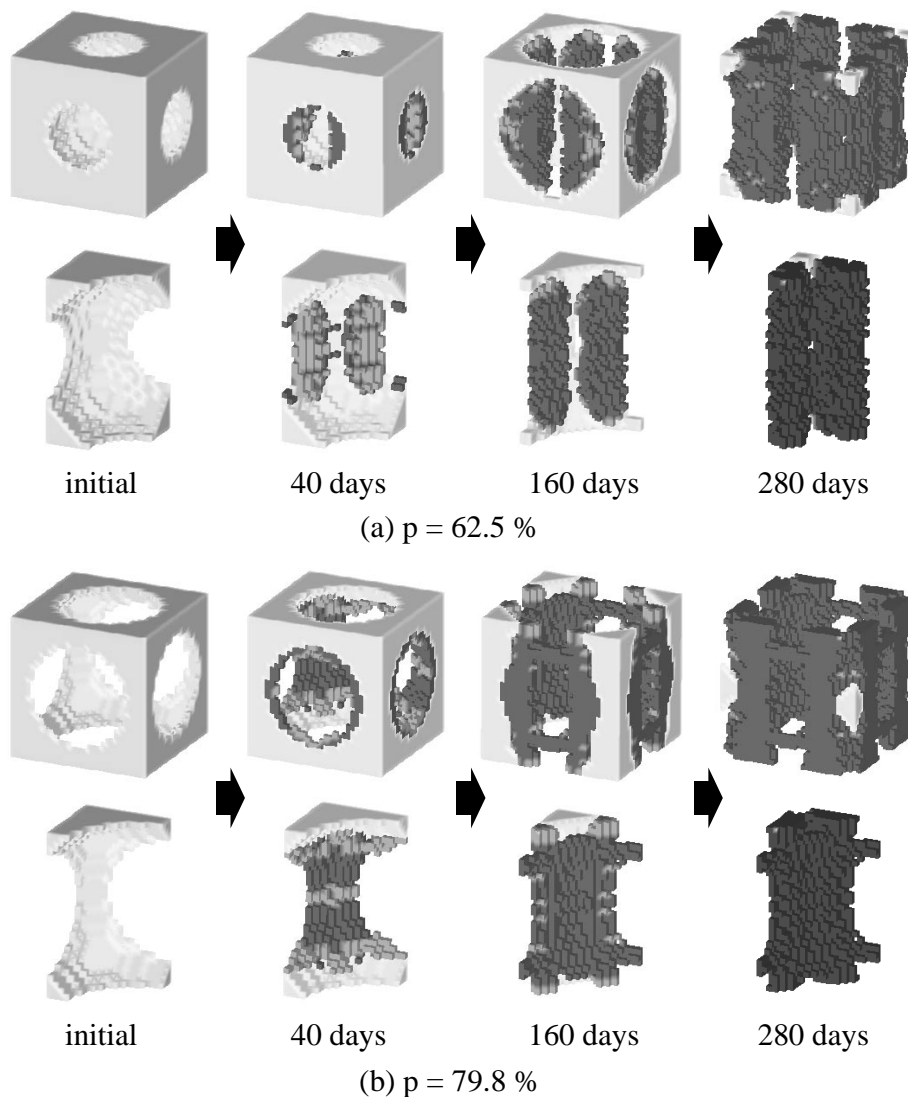


Fig.8: Bone regeneration simulation using a porous scaffold.

4.2.3 骨量および Scaffold 総分子量の変化 Fig.9(a)に示すように、再生初期における骨形成速度は応力の差により、空孔率 79.8 % がわずかに大きくなっている。しかしながら、その後の Scaffold に浸透する水分量の違いにより、Fig.9(b)に示すように空孔率 62.4 % の方が Scaffold の分子量減少速度が速いことから、骨形成速度が上がり 120 days 付近で空孔率 62.4 % の方が骨量が多くなった。

空孔率の違いにより Scaffold の分子量減少速度に差が生じる時期と、骨形成速度に差が生じる時期が異なるのは、Scaffold はある程度分子量が減少してから形態変化が生じるため、骨形成に必要となる空間の確保が遅れるためである。このように骨再生過程において、Scaffold の初期構造が骨形成に影響を与えるだけでなく、Scaffold の劣化・吸収と骨形成が相互に複雑に影響を与え合うことが示された。

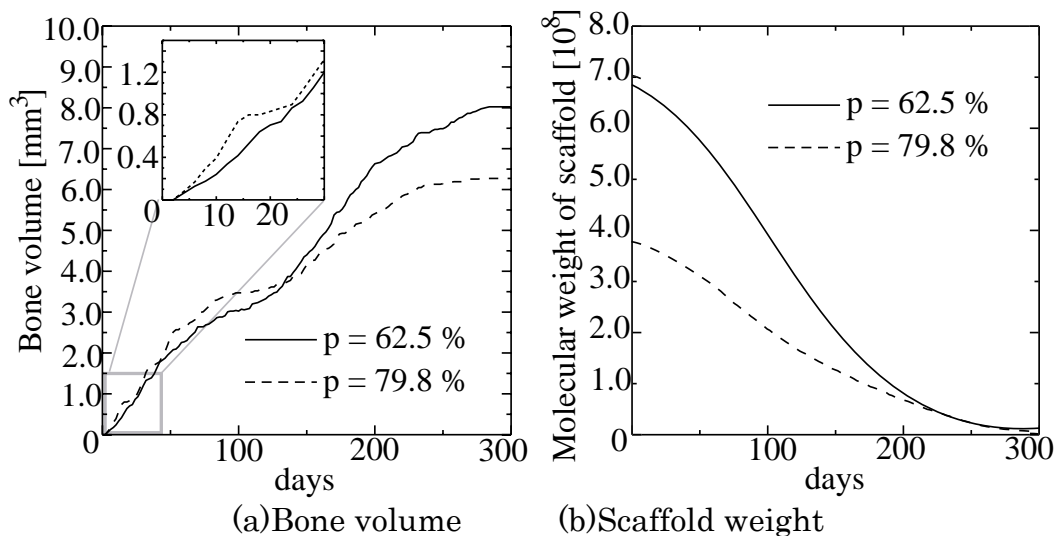


Fig. 9: Change in bone volume and scaffold weight.

4.2.4 骨—Scaffold 系の力学特性の変化 力学特性の変化を Fig.10 に示すように、ひずみエネルギーの変化によって評価する。どちらの初期構造においても、Scaffold から骨組織へひずみエネルギーの占有が移り、荷重支持機能の入れ替わりが生じていることがわかる。

先に述べたように、空孔率 79.8 % の方が再生初期の骨形成速度が速いことから、ひずみエネルギーの急激な減少が生じた。再生中期からは Scaffold の劣化・吸収速度および骨形成速度が緩やかなため、ひずみエネルギーにも大きな変化は見られなかった。一方、空孔率 62.4 % においては、再生中期における Scaffold の分子量の急激な減少に骨形成が間に合わず、ひずみエネルギーが上昇した。

以上のように、Scaffold の初期構造が Scaffold の劣化・吸収および骨形成を通じて力学特性の変化に影響を与えることが示された。

4.3 考察

ポーラス Scaffold の三次元的な特性および再生過程における力学特性の変化に着目し、Scaffold の劣化・吸収および骨の形成・吸収過程を同時に表現するモデルを作成し、ポーラス Scaffold を用いた骨再生過程をシミュレートした。

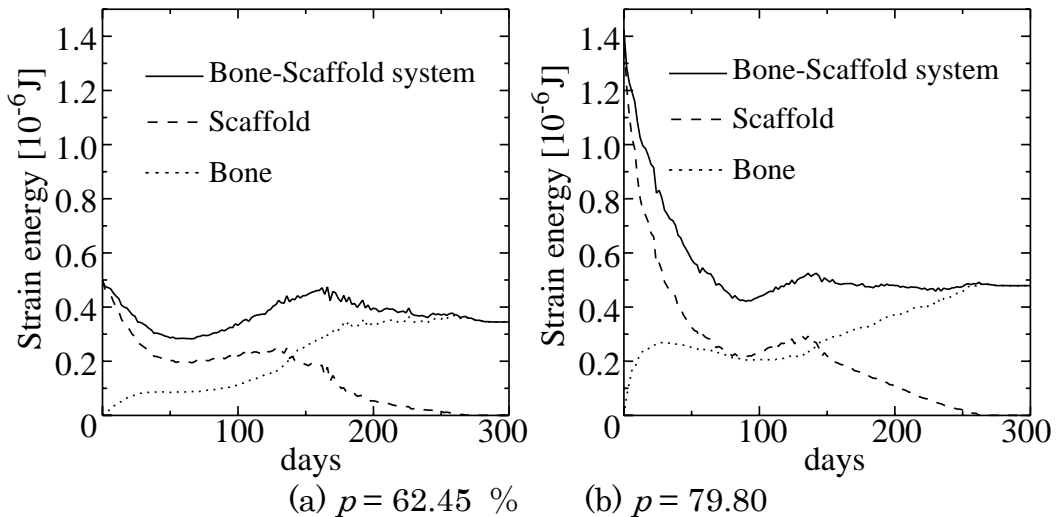


Fig.10: Change in strain energy.

その結果, Scaffold の初期構造が再生過程に影響を与えるだけでなく, 再生過程における骨形成および Scaffold の劣化・吸収が相互に影響を及ぼすことが示された. さらに骨形成および Scaffold の劣化・吸収の影響が, 力学特性の変化に強く影響することが示された. さらに本モデルが, 三次元における骨再生過程を表現し得ること, また Scaffold の初期構造による再生過程への影響や力学特性の変化を表現し得たことにより, 設計変数および評価関数の設定により, 3次元骨構造再生シミュレーションによる Scaffold の構造決定の可能性が示唆された.

5. Voxel-FEM を用いたインプラントの力法形状最適化の試み

線形弾性体の境界形状を設計変数とする領域最適化問題は, 構造最適設計における重要な問題であり, これまで数多くの研究がなされてきた. その実用的な数値解法の一つとして, 領域変動の支配方程式を線形弾性問題の境界値問題に置き換えて解く, 力法が挙げられる (畔上 1994, 畔上ら 1994). この手法では, 設計変数である境界形状を分布関数のまま扱うため, 有限要素法を用いた多自由度な形状設計を行うことができる. これまで, この手法の有用性が, 形状最適化問題の一解法として, 多くの報告により示されてきた (井原ら 1996, 下田ら 1996).

一方, 複雑な外部形状や内部構造を有する物体の力学解析を行う場合, CAD モデルや X 線 μ CT 等の断面画像 (Feldkamp et al. 1989) をもとに直接 3 次元 Voxel モデルを作成し, これを用いて力学解析を行う Voxel-FE (Hollister and Kikuchi 1994, 鈴木 2002) が有用である. この手法は, 同一形状の有限要素を用いた計算効率上の利点を生かして, より詳細な 3 次元形状を有するモデルの作成や大規模な力学解析に有利である. さらに, メッシュ再分割等の問題を考慮する必要がないため, 設計モデルの作成だけでなく, 設計変更との統合が可能となる.

骨に埋め込まれるインプラントの力学解析や形状設計を行う場合, X 線 μ CT から得られた骨のデータを直接 Voxel モデルへと変換することで, 複雑な形状や材料特性の非均質性を反映したモデルの作成が可能である (Keyak et al., 1990). さらに, この骨のモデルと CAD データを直接用いたインプラントの形状モデルを Voxel ベースで

重ね合わせた力学解析が可能である。さらに、その形状設計においては、Voxel 要素の直接的な付加/除去による形状修正が可能となる (安達ら, 2000, 2002)。

著者らは、設計モデルの作成と設計変更とを統合した、実際的な形状最適化手法の一つとして、Voxel-FEM を用いた力法による形状最適化手法を提案した (國本ら 2002)。ここでは、その概要を示す。

まず、形状最適化の基準として、応力の不均一性を表す目的汎関数の最小化 (応力一様化) を定める。これに対して力法を適用し、最適性条件、および形状勾配関数を導出し、領域変動量の解析を行う。次に、力法により得られる連続的な領域変動を、離散的な Voxel-FEM モデルへ適用する手法を示す。さらに、この離散的手法の妥当性を検証するため、切欠き板を用いたシミュレーションを行い、実際の構造物への適用例として、片持ち梁を用いたシミュレーションを行う。

5.1 力法に基づく応力一様化

領域最適化問題の一解法である力法 (畔上 1994) に基づいて、状態方程式、および体積一定の制約条件の下、応力一様化を目指す線形弾性体の形状決定を試みる。まず、応力の不均一性を表す目的汎関数を定め、ラグランジュ乗数法を適用することで、最適性条件、および形状勾配関数を導出する。これに対して力法を適用し、形状勾配関数を擬似外力として弾性問題に適用することで、領域変動を行う変位場を求めることができる。

5.1.1 応力一様化 初期領域、およびその境界は、それぞれ、 Ω in R^3 , $\Gamma \equiv \partial\Omega$ であるとし、領域変動を与えることで、領域 Ω_s , および境界 $\Gamma_s \equiv \partial\Omega_s$ に変化すると仮定する。その際、応力の評価を行う領域、および境界は、それぞれ、 Ω_c , $\Gamma_c \equiv \partial\Omega_c$ から、領域 Ω_{cs} , および境界 $\Gamma_{cs} \equiv \partial\Omega_{cs}$ に変化する。なお、物体力 f は Ω_s に作用するものとし、表面力 P が作用する境界面を Γ_1 とする。

領域 Ω_{cs} 内の任意の点 x_c における相当応力値を $\sigma_c(x_c)$, 領域 Ω_{cs} の相当応力の平均値を $\bar{\sigma}$ とし、この領域内における応力不均一性を

$$\Delta\sigma = \sigma_c(x_c) - \bar{\sigma} \quad (1)$$

として表わす。この $\Delta\sigma$ の領域 Ω_{cs} における二乗積分値 J を用いて、応力不均一性を大域的に評価し、その最小化により領域内の応力一様化を目指す。

5.1.2 最適性条件と形状勾配関数 状態方程式と体積制約に対するラグランジュ乗数をそれぞれ $w(x)$, Λ とすると、ラグランジュ汎関数 L は、

$$L(\Omega_s, \mathbf{u}, \mathbf{w}, \Lambda) = \int_{\Omega_{cs}} (\Delta\sigma)^2 d\Omega + l(\mathbf{w}) - a(\mathbf{u}, \mathbf{w}) + \Lambda(m - m_0) \quad (2)$$

と表される。ここで、 m および m_0 は、領域の体積とその制約値をそれぞれ表わす。また、変分ひずみエネルギーを与える双一次形式 $a(\mathbf{u}, \mathbf{w})$, および外力による変分ポテンシャルエネルギーを与える一次形式 $l(\mathbf{w})$ を表す。なお、 \mathbf{u} , \mathbf{w} は、それぞれ変位ベクトル、変分変位ベクトルを表す。

ラグランジュ汎関数 L の領域変動 $\Omega \rightarrow \Omega_s$ に対する導関数 \dot{L} を求めた後、表面力の作用する境界は法線方向には変動しない、材料は均質不変である、外力 \mathbf{P} は空間固定である、および物体力は無視できるとして整理すると、ラグランジュ汎関数 L の停留条件は、

$$a(\mathbf{u}, \mathbf{w}') = l(\mathbf{w}') \quad (3)$$

$$a(\mathbf{u}', \mathbf{w}) = \int_{\Omega_{cs}} 2\Delta\sigma \frac{\partial\sigma_c}{\partial\sigma_{ij}} \frac{\partial\sigma_{ij}}{\partial u_k} u_k' d\Omega \quad (4)$$

$$l_G(\mathbf{V}) = 0 \quad (5)$$

$$\Lambda(m - m_0) = 0, \quad m - m_0 \leq 0, \quad \Lambda \geq 0 \quad (6)$$

のように表すことができる。これらの条件を満足する \mathbf{u} , \mathbf{w} および Λ を用いると、ラグランジュ汎関数 L の導関数は、

$$\dot{L} = l_G(\mathbf{V}) \quad (7)$$

のように単純になる。

以上をもとに、方法を適用し、境界に負の形状勾配関数 $-\mathbf{G}$ を作用させた時の変位分布として \mathbf{V} を求め、これに応じた領域変動を行うことで形状最適化を行う。

5.2 Voxel-FEM を用いたシミュレーション手法

方法により、形状最適化を行う際の領域変動量 \mathbf{V} は、形状勾配関数 \mathbf{G} を弾性問題の擬似外力として作用させたときの変位場として求められる。本報では、この連続的な領域変動量を \mathbf{V} 離散的な近似値 $\dot{\mathbf{M}}$ として求め、Fig.11 に示すように、Voxel 要素に適用する。これにより、形状最適化に伴う形状変動を、物体表面での Voxel 要素の付加/除去による表面の外向き/内向き方向への移動として表す。これにより、本手法では、形状修正に伴う有限要素メッシュ再分割が不要となる。

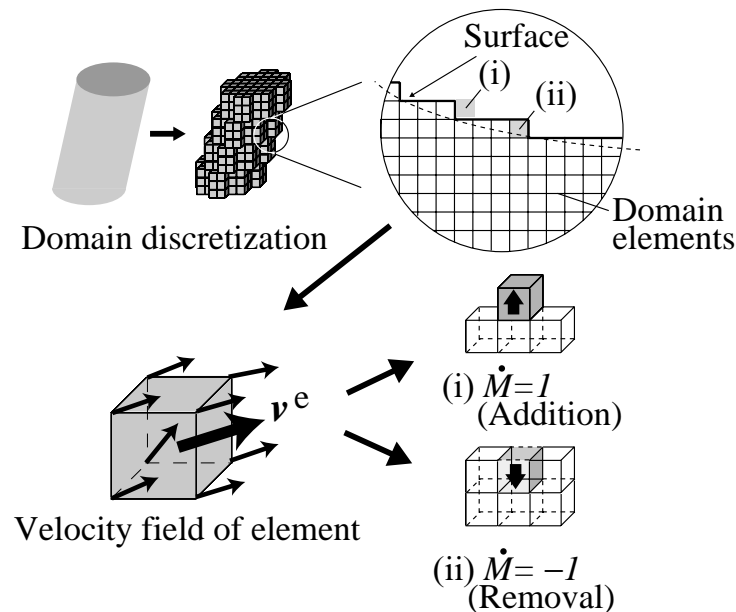


Fig.11: Discretized model of domain.

まず、法により節点変位ベクトルとして求められる速度場 \mathbf{V} を用いて、Fig.11に示すように、Voxel要素が有する8節点の平均値として、要素の速度場 \mathbf{v}^e を求める。ここでは、形状変動を物体表面の移動により表すため、形状修正に関する要素を物体表面、およびその隣接要素に限定する。このため、形状修正に関する要素は、Fig.11に(i)および(ii)で示すように、要素を付加する際は物体に面で接する要素となり、要素を除去する際は物体の表面要素となる。

Voxel-FEMを用いた、法に基づく物体の形状最適化の手順を示す。

- (1) 設定された解析領域内で物体の初期形状を Fig.11 に示すように Voxel 要素を用いて離散化し、材料定数を与える。
- (2) 境界条件を与え、EBE-PCG法を用いた応力解析を行うことで、各要素の変位ベクトル \mathbf{u} 、および相当応力 σ を求める。また、得られた σ をもとに、式(1)の応力の不均一性 $\Delta\sigma$ を求める。
- (3) 式(4)に示す随伴解析を行うことで、各要素の随伴変位ベクトル \mathbf{w} を求める。なお、 \mathbf{w} は、領域 Ω_s に $2\Delta\sigma(\partial\sigma_c/\partial\sigma_{ij})$ の初期ひずみを与えた際の変位場として求められる。
- (4) 得られた各要素の変位ベクトル \mathbf{u} 、応力の不均一性 $\Delta\sigma$ 、および、随伴変位ベクトル \mathbf{w} を用いて、式(8)中の形状勾配関数 \mathbf{G} を求める。
- (5) 法に基づく速度解析を行うことで、領域変動量 \mathbf{V} を求める。
- (6) 得られた \mathbf{V} をもとに、表面要素の表面移動速度を求め、領域変動量 \dot{M} を決定する。また、これにより要素の付加・除去により物体表面の移動を行う。
- (7) 物体表面の移動による形状修正が得られない場合、あるいは同様の形状修正を繰り返す場合は、形状が最適化されたものと判断して計算を終了する。

なお、応力解析、および随伴解析を行う際は、同一の境界条件を与え、速度解析では、領域変動の制約に応じた境界条件を与える。以下では、上記(2)~(7)の一連の手順を1 stepとし、その繰り返し回数をstep数とする。

5.3 片持ち梁を用いたシミュレーション

本手法の実際の構造物への適用例として、片持ち梁の形状最適化のシミュレーションを行う。ここでは、集中力を受ける場合について検討する。

5.3.1 シミュレーションモデル Fig.12(a)に示す、集中力を受ける片持ち梁のVoxelモデルを作成した。片持ち梁の初期形状は、高さ20 mm、幅20 mm、および長さ60 mmの角柱とし、シミュレーション領域全体を辺長1 mmのVoxel要素で分割した。片持ち梁は、等方線形弾性体であると仮定し、ヤング率 E およびポアソン比 ν は、それぞれ $E=200$ GPa、 $\nu=0.29$ とした。

境界条件は、Fig.12(a)に示すように、応力解析および随伴解析においては、 $Z=0$ 面を完全拘束し、 $Z=60$ mmの端面中央には、 Y 軸方向に100 Nの集中力を与えた。また、Fig.12(b)に示すように、速度解析においては、 $Z=0$ の面をせん断自由支持とし、高さが一定となるように、 $Y=0$ および20 mmの面をせん断自由支持とした。

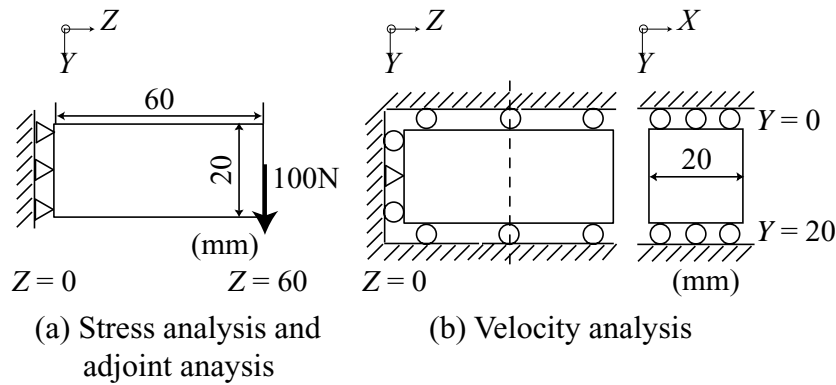


Fig.12: Boundary conditions.

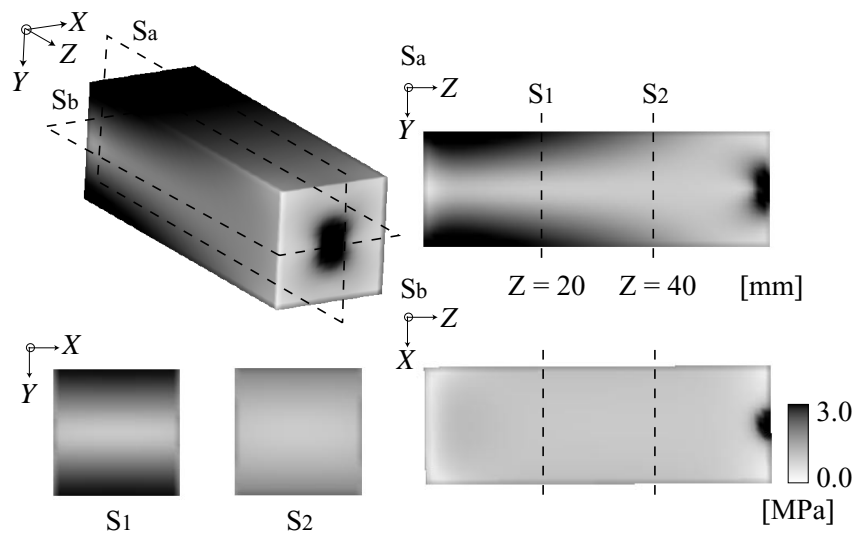


Fig.13: Computational model and equivalent stress distribution.

初期形状モデルにおける相当応力分布は、Fig.13に断面 S_a 、 S_b および S_1 、 S_2 の応力分布を示すように、荷重点付近および拘束端面の上下表面で高く、一方、中立面付近で低くなっている。

5.3.2 形状決定シミュレーション 形状変化後の全体形状および相当応力分布を Fig.13 に示す。断面 S_a に示すように、片持ち梁の上下表面で高い応力を生じたため、この部分で X 軸方向（幅方向）に厚みを増した。また、断面 S_b に示すように、中立面付近では応力が低いため要素が除去され、その結果、断面 S_1 ($Z = 20$ mm)、および S_2 ($Z = 40$ mm) に示すように、それぞれ断面形状は、I 字状となった。これらの形状変化は、 $Z = 60$ mm の端面から $Z = 0$ の固定面に近づくにつれて顕著になった。その際、Fig.14 に示すように、上下表面形状は扇状に大きく張り出した。

目的汎関数 J および全ひずみエネルギー U の変化についてみると、片持ち梁の形状修正が進むにつれて J は減少しており、本手法により、応力一様を目指した形状修正が行われたことが確認できた。また、ひずみエネルギー U は単調に減少しており、剛性が改善されたことがわかる。

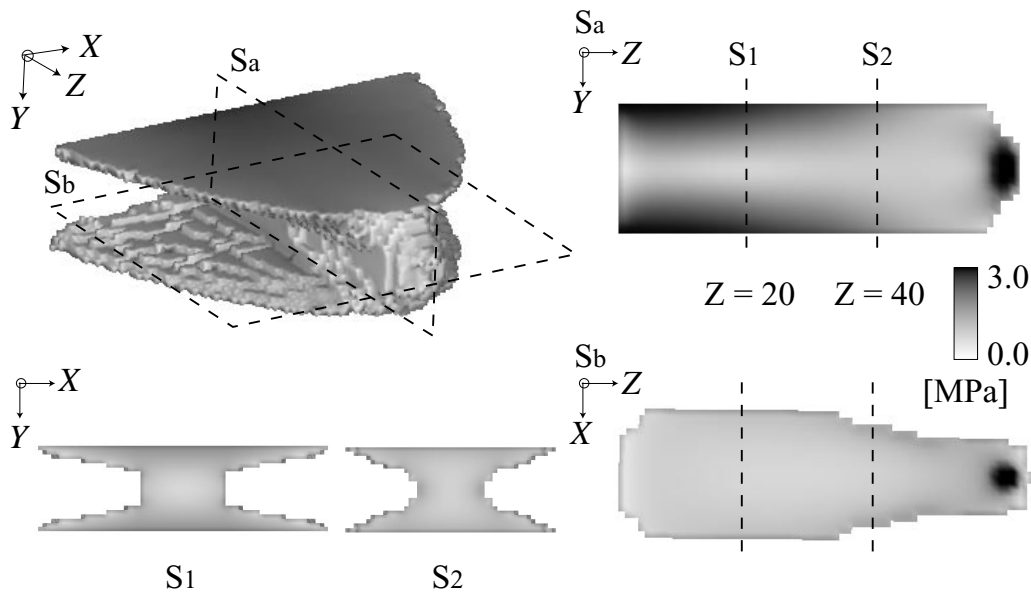


Fig.14: Shape change and equivalent stress distribution.

5.4 まとめ

物体形状のモデル化とその力学解析，およびそれに基づく形状修正を統合した実用的な形状決定手法の確立を目指し，Voxel-FEM を用いた力法による形状最適化手法の提案を行った．まず，力法に Voxel-FEM を適用した本手法の妥当性を検証するため，応力一様化の観点から，切欠き板の形状決定を行った（図示せず）．その結果，応力の不均一性に応じた速度場による切欠き板の形状修正がなされ，応力一様化が達成された．これより，離散的な Voxel 要素の付加，および除去により，連続的な領域変動量を十分に表現できることが示された．次に，本手法の実際構造物への適用例として，片持ち梁の形状決定を行った．その結果，応力の不均一性を表す目的汎関数が減少する片持ち梁の形状修正がなされ，その最小化が達成された．

6. おわりに

本報では，骨の再生・リモデリングの数理モデル化とその生体力学シミュレーションについて検討した例として，ラット海綿骨に作成した欠損モデル内の骨再生過程の実験・観察，その海綿骨再生過程における骨梁パターンの形成，骨欠損部に対して細胞の足場となるポラス Scaffold を挿入した場合の骨再生過程，および応力一様化を目指す Voxel 有限要素法を用いたインプラントの形状設計手法について述べた．骨の再生やリモデリングによる適応現象には，力学的な因子が大きく影響を与え，生体内にて用いられるインプラント等の設計を行う際には，生体と人工物との力学的な相互作用を考慮した検討が不可欠である．また，複雑な形状や階層構造を有する生体組織のモデリングとシミュレーションには，本報で述べたようなデジタルモデリング技術とその Voxel 有限要素法の適用が有用な手法である．

神戸大学工学部機械工学科固体力学研究室の西海征志君，木村秀人君，宮崎健治君，國本宏通君には，熱心な研究協力を頂いた．また，東北大学坪田健一助手ならびに名古屋大学畔上秀幸教授には，有益な助言を頂いた．ここに記して謝意を表す．

参考文献

- 安達泰治, 富田佳宏, 坂上 拓, 田中正夫, 応力の局所不均一性による骨梁表面再構築モデルと形態変化シミュレーション, 日本機械学会論文集, 63C-607 (1997) 777-784.
- 安達泰治, 坪田健一, 富田佳宏, デジタルイメージモデルを用いた海綿骨の力学的再構築シミュレーション, 日本機械学会論文集, 66A-648 (2000) 1640-1647.
- Adachi, T., Tsubota, K., Tomita, Y., and Hollister, S. J., Trabecular surface remodeling simulation for cancellous bone using microstructural voxel finite element models, *J Biomech Eng*, 123-5 (2001) 403-409
- 安達泰治, 富田佳宏, 國本宏通, 坪田健一, 骨-ステム界面の応力一様化に基づく人工股関節用ステムの形状決定シミュレーション, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 23 (2002) 405-410.
- 畔上秀幸, 領域最適化問題の一解法, 日本機械学会論文集, 60A-574 (1994) 1479-1486.
- 畔上秀幸, 呉 志強, 線形弾性問題における領域最適化解析 (力法によるアプローチ), 日本機械学会論文集, 60A-578 (1994) 2312-2318.
- Cowin, S. C., Bone stress adaptation models, *J. Biomech. Eng.*, 115-4B (1993) 528-533.
- Feldkamp, L. A., Goldstein, S. A., Parfitt, A. M., Jesion, G., and Kleerekoper, M., The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography, *J. Bone Mineral Res.*, 4-1 (1989) 3-11.
- Guldberg, R. E., Caldwell, N. J., Guo, X. E., Goulet, R. W., Hollister, S. J., Goldstein, S. A., Mechanical stimulation of tissue repair in the hydraulic bone chamber, *J Bone Miner Res*, 12-8 (1997) 1295-1203.
- 林紘三郎, 安達泰治, 宮崎 浩, 生体組織・細胞のリモデリングのバイオメカニクス, 日本エム・イー学会編, コロナ社, 2003.
- Hollister, S. J. and Kikuchi, N., Homogenization theory and digital imaging: A basis for studying the mechanics and design principles of bone tissue, *Biotechnol. Bioeng.*, 43-7 (1994) 586-596.
- 井原 久, 下田昌利, 畔上秀幸, 桜井俊明, 位相最適化と形状最適化の統合による多目的構造物の形状設計 (均質化法と力法によるアプローチ), 日本機械学会論文集, 62A-596 (1996) 1091-1097.
- Keyak, J. H., Meagher, J. M., Skinner, H. B., and Mote, C. D. Jr., Automated three-dimensional finite element modeling of bone: A new method, *J. Biomed. Eng.*, 12-5 (1990) 389-397.
- Kondo, S. and Asai, R., A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomacanthus*, *Nature*, 376 (1995) 765-768.
- 國本宏通, 安達泰治, 富田佳宏, Voxel 有限要素法を用いた人工股関節ステムの形状決定手法, 日本機械学会材料力学部門講演会, 02-05 (2002) 439-440.
- 國本宏通, 安達泰治, 富田佳宏, Voxel 有限要素法による人工股関節ステムの形状決定 (力法の適用), 日本機械学会計算力学部門講演会, 02-2 (2002) 37-38.
- 西海征二, 宮本真光, 安達泰治, 富田佳宏, ラット海綿骨の欠損モデルにおける骨形成過程の観察, 日本機械学会第 15 回バイオエンジニアリング講演会, 02-35 (2003) 67-68.
- 下田昌利, 畔上秀幸, 桜井俊明, 応力分布を規定した連続体の境界形状決定, 日本機械学会論文集, 62A-602 (1996) 2393-2400.
- 鈴木克幸, ボクセルモデリングとボクセル解析法, 計算工学講演会論文集, 7 (2002) 535-538.
- 手塚建一, 和田義孝, 高橋昭如, 吉田隆弘, 菊池正紀, 反応拡散系による負荷適応骨リモデリングモデル, 日本機械学会第 15 回バイオエンジニアリング講演会, 02-35 (2003) 73-74.
- 坪田健一, 西海征志, 安達泰治, 富田佳宏, 微小三点曲げ試験による骨梁の力学特性の評価, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 23 (2002) 77-80.
- Wolff, J., *The Law of Bone Remodeling*, (Trans. Maquet, P., and Furlong, R.), Springer, 1986.