

Vibration noise with interfragmentary movement accelerates bone maturation in distraction osteogenesis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/33587

圧縮運動による延長仮骨成熟促進作用は 振動ノイズによって向上する

金沢大学大学院医学研究科がん医科学専攻機能再建学
(旧講座名：整形外科学)
(主任：土屋弘行教授)

高 戸 慶

骨延長を利用した治療はさまざまな疾患に応用されているが、治療期間をいかに短縮させるかという事が一つの課題である。確率共振現象とは刺激にノイズを加える事で反応が向上する現象であり、骨芽細胞の反応性やマウスの尺骨の骨形成を促進させると報告されている。本研究では延長仮骨の成熟が確率共振現象によって促進されるか、また適切な刺激時期について検討した。48羽、10.5mmの兔仮骨延長モデルを用い、1Hz、0.5mmの圧縮運動と、ノイズとして70Hz、0.1mmの振動刺激を1日1回3分間、7日間行なった。6群に分け、刺激を行わないコントロール群、圧縮運動を行う正弦波群、振動刺激を行う振動群、圧縮運動と振動刺激を同時に行う合成刺激群、仮骨延長中に両方の刺激を行う延長群、延長終了から一週間待機してから両方の刺激を行う成熟群とした。合成刺激群は、コントロール群、正弦波群、振動群と比較して骨密度は11～15%、皮質骨断面積は35～43%、皮質骨塩量は26～36%高い値となった。刺激時期を変えた延長群、成熟群では合成刺激群と比較して有意差は認めなかった。以上の結果から、確率共振現象により仮骨成熟を促進することが可能であると考えた。最適な刺激時期についてはさらに研究が必要であるが、外固定器装着期間を短縮させる新しい方法として期待できると考えた。

Key words bone maturation, distraction osteogenesis, external fixator, stochastic resonance, vibration

骨延長術は、緩徐な牽引により組織新生が起こることを利用して骨を延長する方法である。20世紀中頃にIlizarov¹⁾により発見された方法で、現在でも重度の脚短縮や変形²⁾、骨腫瘍切除後の骨欠損³⁾、偽関節や骨髄炎⁴⁾といった疾患において、必要不可欠な治療法である。しかし治療には長期間におよぶ創外固定器の装着を必要とするという欠点がある。治療期間が長期化すればするほど、ピン挿入部の感染、関節拘縮、再骨折といった合併症を起すリスクが高くなる⁵⁾。創外固定器の装着期間を短縮できれば合併症の頻度、医療費用、患者の苦痛を軽減することが可能である。仮骨の成熟を促進させる方法としては、力学的な刺激⁶⁾、培養細胞移植⁷⁾やサイトカインの投与⁸⁾といった様々な研究が行われている。

確率共振現象とは信号にノイズを加えることで、ある確率の下で信号が強まり反応が向上する現象である。もともとは氷河期の周期性を説明するためにBenziら¹⁰⁾によって提案された理論であったが、電子回路などの物理系¹¹⁾や、神経伝達システム¹²⁾のような生物系でも確認されている。骨系統に対しては低振幅高周波な振動刺激が、

高振幅低周期な力学刺激による反応性を向上させることにより、マウス皮質骨では骨塩量を増大し¹³⁾、培養骨芽細胞ではオステオカルシンmRNAの発現を促進する¹⁴⁾、といった報告がある。

そこで本研究では、延長仮骨においても培養骨芽細胞やマウス皮質骨と同様に、刺激に対する反応性が確率共振現象によって向上し、仮骨成熟を促進させることが可能か、そしてまた適切な刺激時期があるのかということについて評価検討した。

対象および方法

体重2.5～3.0kgの日本白色家兔(メス)48羽を使用した。

I. 延長仮骨モデルの作製方法

10.5mmの延長仮骨モデルを作製するにあたり、以下のように手術を行なった。

メデトミジン(0.1mg/kg, 日本全薬工業, 福島)とミダゾラム(1mg/kg, アステラス製薬, 東京)を皮下注射し麻酔前処置を行なった後に、ペントバルビタール

平成24年11月20日受付, 平成24年12月21日受理

Abbreviations : pQCT, peripheral quantitative computed tomography

(50mg/kg/hr, アボットジャパン, 東京) の静脈内投与による麻酔を行った。右下腿内側に長軸方向の約4cmの皮膚切開を行い, 軟部組織を剥離し脛骨を露出させた。次に直径2mmのハーフピン (Stryker, Kalamazoo, USA) を4本挿入し, 実験用にデザインした創外固定器を設置した。ボーンソーで骨切りを行い5-0ナイロン糸で縫合した。仮骨延長は手術後7日目から開始し, 1日1.5mm, 7日間行った。

II. 刺激発生装置

与える刺激は, 田中ら¹³⁾¹⁴⁾, Wolfら¹⁵⁾, Bacabacら¹⁶⁾の研究を参考にした。1Hz, 0.5mmの正弦波 (sinusoidal wave) となる圧縮運動 (図1) と, 70Hz, 0.1mmの振動刺激 (図2) を用いた。刺激時間は3分間とし, 1日1回3分間, 7日間連続で行なった。

1. 圧縮刺激

創外固定器はナットを回転することにより1回転で1mmの延長または短縮を行う構造に設計されている。超音波モーター (USR30-S3N, 新生工業, 東京) をナットに接続し (図3A, C), 回転運動の制御はBNC-2110 (National Instruments, Texas, USA) を使用して, Visual basic (Microsoft, Redmond, USA) で作製したソフトウェアを用いて行った。超音波モーターはレーザー変位計 (LD-2110-5, 小野測器, 東京) と一体になっており, 180°回転し0.5mm圧縮するとレーザー変位計が感知し, 反転するようにプログラムされている。

2. 振動刺激

創外固定器に振動子を設置し (図3B, C), 振動させた。振動の長軸方向の成分が70Hz, 0.1mmになるように, 振動をレーザー変位計 (LD-2110-005, 小野測器, 東京) にて検出し, オシロスコープ (TDS420A, Tektronix, Beaverton, USA) にて測定しておいた電圧で行なった。理論上の瞬間最大加速度は約1Gとなる。

III. 刺激方法

1. 延長仮骨成熟促進における確率共振現象の効果

培養骨芽細胞やマウス皮質骨と同様に, 延長仮骨においても確率共振現象によって, 力学的刺激に対する反応性が振動刺激を加えることによって向上するか, という事を検討するために以下の実験を行なった。

32羽の兔を8羽ずつ4群に分け, 刺激を行わないコントロール群, 圧縮刺激のみを行う正弦波群, 振動刺激のみを行う振動群, 圧縮刺激と振動刺激を同時に行う合成刺激群とした。刺激開始は延長終了の翌日から開始した。

2. 刺激時期による効果

最適な刺激時期を検討するため以下の実験を行なった。16羽の兔を8羽ずつ2群に分け, 延長中に刺激を行う延長群, 延長終了から7日間経過してから刺激を開始する成熟群とし, 圧縮刺激と振動刺激を同時に行なった。合成刺激群, 延長群, 成熟群の3群での検証を行なった。

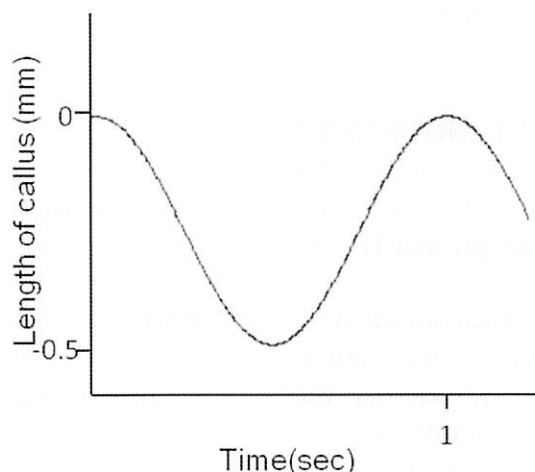


Fig. 1. Sinusoidal wave. The callus was shortened by the compression movement in the form of sinusoidal wave at a frequency of 1 Hz with an amplitude of 0.5 mm.

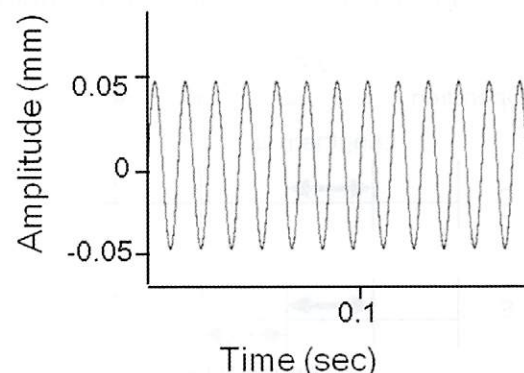


Fig. 2. Vibration noise. The external fixator vibrated at a frequency of 70 Hz with an amplitude of 0.1 mm.

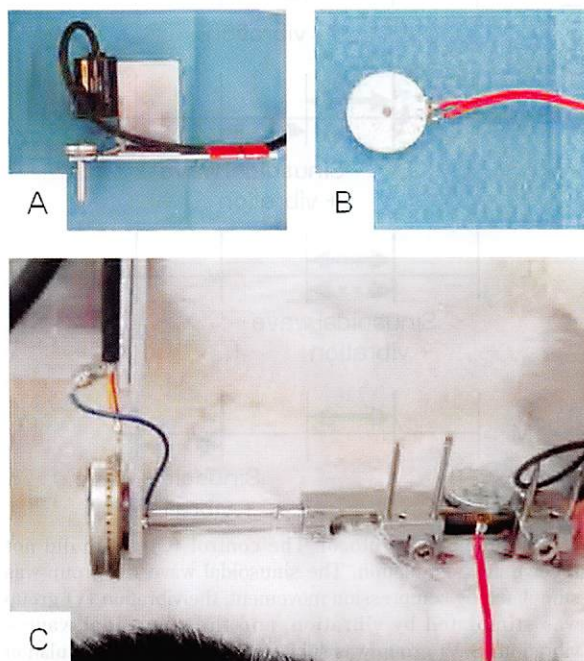


Fig. 3. Stimulators and external fixator. (A). Ultrasound motor and laser displacement meter. (B). Vibrator. (C). Stimulators attached to the external fixator.

以上6群のそれぞれの群の刺激方法と刺激時期を図4に示す。

IV. 延長仮骨成熟の評価方法

延長仮骨の成熟促進効果を評価するために、以下のようにレントゲン撮影, peripheral quantitative computed tomography (pQCT), 力学試験を行った。統計学的検討にはレントゲンによる骨密度評価では二元配置分散分析法 (two-way analysis of variance, ANOVA) の後にTukey-Kramer法を用い, pQCTおよび力学試験には一元配置分散分析法 (one-way ANOVA) の後にTukey-Kramer法を用い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

1. レントゲン撮影による骨密度測定

延長終了後から週1回, レントゲン撮影を行なった。撮影は兎を麻酔前処置と同じ方法で鎮静化させた後に, アルミニウムステップウェッジと並べて撮影した。画像をアメリカ国立衛生研究所 (National Institute of Health)

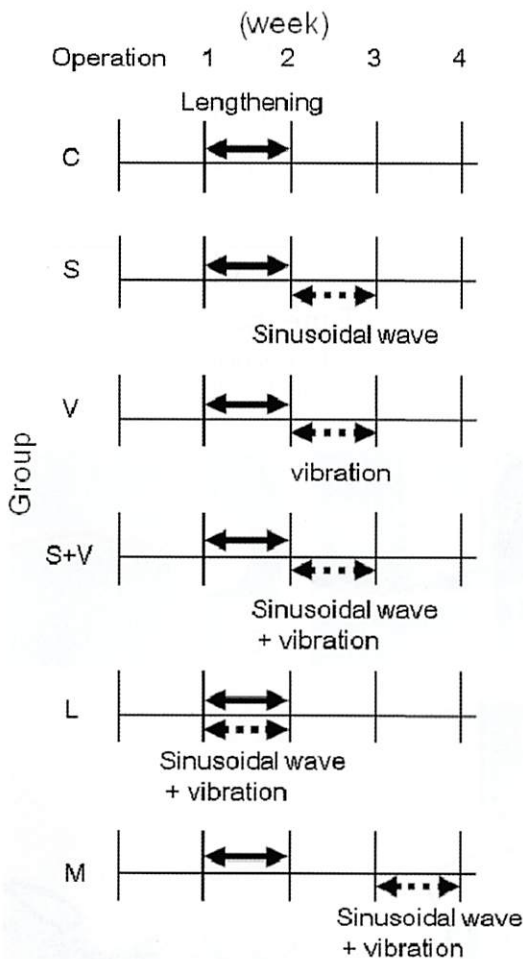


Fig. 4. Stimulation protocol. The control (C) group did not receive any stimulation. The sinusoidal wave (S) group was stimulated by compression movement, the vibration (V) group was stimulated by vibration, and the sinusoidal wave + vibration (S+V) group was subjected by combined stimulation after the completion of distraction. The lengthening (L) group was stimulated by combined stimulation during the lengthening period and the maturation (M) group was stimulated 7 days after the completion of distraction.

から配布されているスキャンイメージを用いて計測し, 骨密度をアルミニウムの厚さに換算した数値 (mm Al) として評価した。

2. pQCTによる皮質骨塩量, 皮質骨断面積の測定

手術後8週目に兎を屠殺し, 脛骨から創外固定器と軟部組織を除去した後に撮影を行なった。撮影機種はXCT-Research SA (Stratec, Pforzheim, Germany) を使用し, 解析には付属のソフトであるXCT6.20を使用した。骨密度が閾値 690mg/cm^3 を超える領域を皮質骨と定義した¹⁷⁾。

3. 力学試験

三点曲げ試験を行い, 延長側と健側との破断強度の比を算出した。測定器はINSTRON4482 (INSTRON, Norwood, USA) を使用した。荷重点を延長側では延長仮骨の中央, 健側では骨切りに相当する部位, 下部支点間の距離を6cmに設定した (図5)。圧縮速度は 2.5mm/min , 圧縮力を 100kgf に設定した。

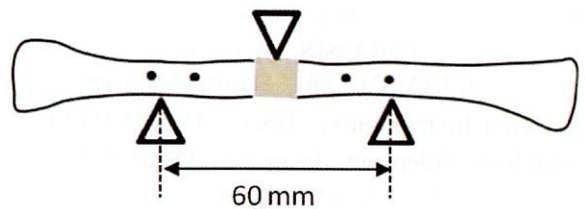


Fig. 5. Three point bending test. The central loading point was set to the center of the callus area. The lower loading points were separated from each other by 60 mm.

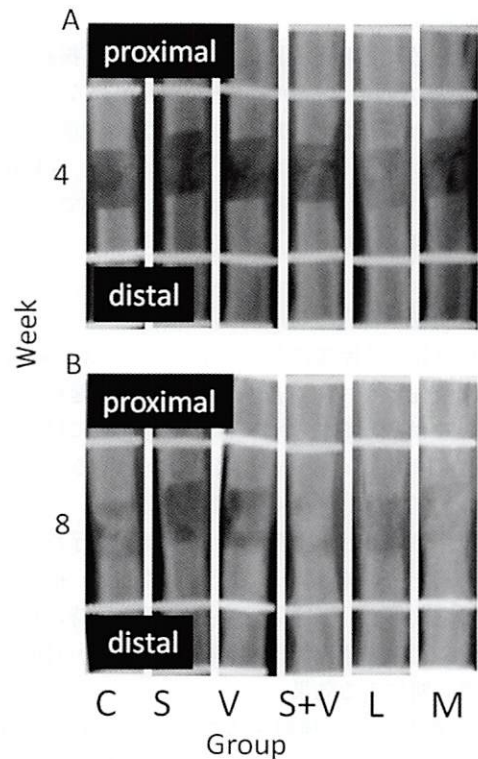


Fig. 6. Effect of stimulation determined by radiography. A series of anteroposterior radiographs of the control (C) group, sinusoidal wave (S) group, vibration (V) group, sinusoidal wave with vibration (S+V) group, lengthening (L) group and maturation (M) group at postoperative weeks 4 and 8.

V. 本研究は金沢大学学際科学センター実験動物研究施設にて、金沢大学動物実験規定を遵守し施行された。

成 績

I. レントゲン撮影による骨密度測定

延長部に仮骨の形成を認めた。いずれの群においても時間とともに骨密度は上昇していた。それぞれの群における4週目と8週目のレントゲン像を図6に示す。

1. 確率共振現象による延長仮骨成熟促進作用

4週目以降は圧縮運動と振動刺激を同時に作用させたS+V群において最も骨密度が高かった。8週目での合成刺激群の骨密度は4.40mm Al、コントロール群は3.96mm Al、正弦波群は3.81mm Al、振動群は3.94mm Alであり、合成刺激群では他の3群と比較して骨密度が11~15%高く、統計学的有意差を認めた ($p<0.05$)。一方で、コントロール群、正弦波群、振動群の3群間では、骨密度の比較において有意差は認めなかった。単独刺激では骨密度は上昇しないが、合成刺激によって骨密度は上昇するという結果であった (図7)。

2. 刺激時期による比較

延長時に刺激を作用させた延長群、延長終了後7日間

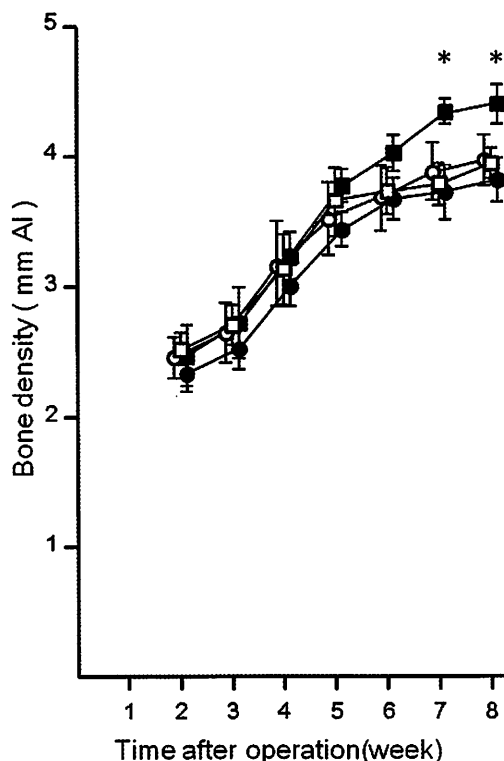


Fig. 7. Effect of stimulation on bone density. ○; Control (C) group. ●; Sinusoidal (S) group. □; Vibration (V) group. ■; Sinusoidal wave + Vibration (S+V) group. The bone density values are recorded as units of aluminum thickness ($\bar{X} \pm SD$). Two-way ANOVA and Tukey-Kramer post-hoc test analyses revealed that the mean bone density of the callus area of the S+V group was greater than that of the C, S, and V groups at 7 and 8 weeks ($*p<0.05$). There were no significant differences among C, S and V groups with respect to the mean density of the callus area.

経過してから刺激を作用させた成熟群、延長終了の翌日に刺激を作用させた合成刺激群の3群間の比較を行なった。8週目での骨密度は、延長群では4.24mm Al、成熟群では4.42mm Alであり、合成刺激群の4.40mm Alと比較して明らかな有意差は認めなかった (図8)。刺激時期を変化させてもレントゲン上は骨密度の有意な変化はみられないという結果であった。

II. pQCTによる評価

延長仮骨中央部のCT軸位断では、いずれの群においても延長仮骨の成熟による皮質骨の形成が確認された (図9)。刺激を行わないコントロール群や、単独の刺激のみを作用させた正弦波群や振動群の3群より、合成刺激を作用させた延長群、合成刺激群、成熟群の3群の方が、皮質骨の形成が良好であった。

1. 確率共振現象による延長仮骨成熟促進作用

皮質骨塩量は合成刺激群が19.93mg/mmと最も高く、コントロール群では14.57mg/mm、正弦波群では15.48mg/mm、振動群では15.82mg/m%であった。合成刺激群では他の3群と比較して26~36%高く、統計学的有意差を認めた ($p<0.05$)。一方でコントロール群、

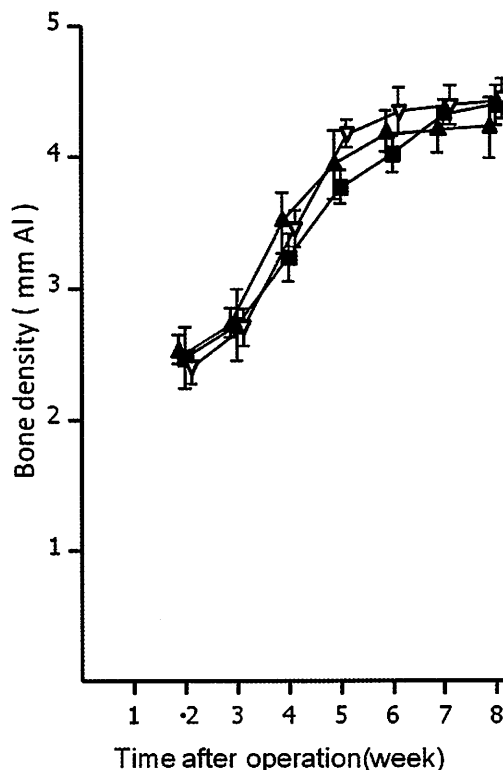


Fig. 8. Effect of timing the of combined stimulation on the distracted callus. ■; Sinusoidal wave + Vibration (S+V) group. ▲; Lengthening (L) group. ▽; Maturation (M) group. The results of the bone density are given in units of aluminum thickness ($\bar{X} \pm SD$). Two-way ANOVA and Tukey-Kramer post-hoc test showed no significant differences among the three groups in relation to the mean bone density of the callus area.

正弦波群, 振動群の3群間において有意差は認めなかった (図10A). 皮質骨断面積は, 合成刺激群が 22.95mm^2 と最も大きく, コントロール群では 16.08mm^2 , 正弦波群では 16.96mm^2 , 振動群では 16.82mm^2 であった. 合成刺激群は他の3群と比較して35~43%大きい値であり,

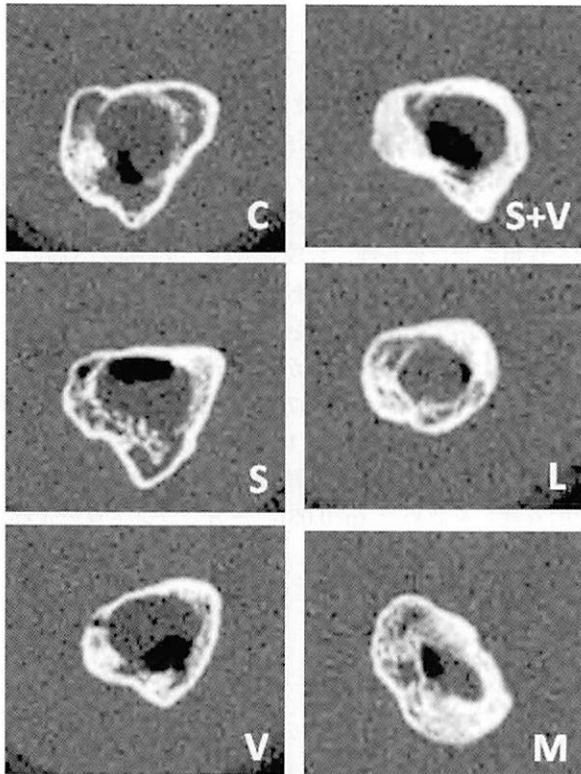


Fig. 9. Axial computed tomography image. The image of the center of the callus area 8 weeks after surgery revealed thickened cortical bone in the combined stimulation groups (S+V, L and M).

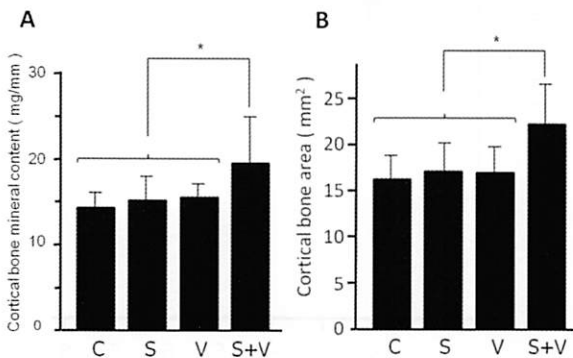


Fig. 10. Effect of stimulation determined by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). (A). One-way ANOVA and Tukey-Kramer post-hoc analyses revealed that the cortical bone mineral content ($\bar{X} \pm \text{SD}$) in the sinusoidal wave + vibration (S+V) group was significantly greater than that in control (C), sinusoidal (S), and vibration (V) groups ($*p < 0.05$). No significant differences were observed in the mean bone density of the callus area among the C, S and V groups. (B). The cortical bone area ($\bar{X} \pm \text{SD}$) in the S+V group was significantly greater than that in C, S and V groups ($*p < 0.05$). No significant differences in mean cortical bone area was observed among the C, S and V groups.

統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$). 一方で, コントロール群, 正弦波群, 振動群の3群間では, 皮質骨断面積において有意差は認めなかった (図10B).

単独刺激では骨密度は上昇しないが, 合成刺激によって皮質骨断面積, 皮質骨塩量は上昇するという結果であった.

2. 刺激時期による比較

皮質骨断面積は, 延長群では 19.47mm^2 , 成熟群では 20.44mm^2 であった. 皮質骨塩量は, 延長群では 17.48mg/mm , 成熟群では 19.87mg/mm であった. 合成刺激群との3群で比較して, 皮質骨断面積と皮質骨塩量のいずれにおいても有意差はなかった (図11A, B). 刺激時期を変化させても皮質骨断面積, 皮質骨塩量骨密度の有意な変化はみられないという結果であった.

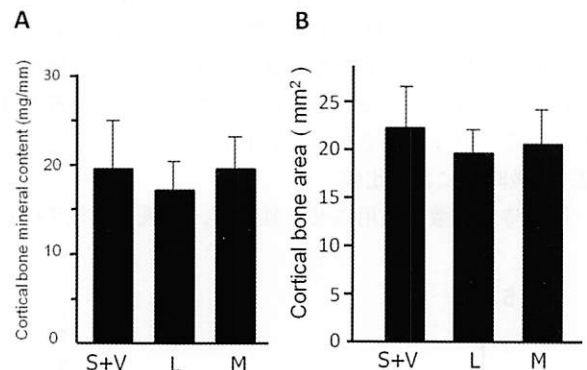


Fig. 11. Effect of the timing of combined stimulation determined by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). (A). One-way ANOVA and Tukey-Kramer post-hoc analyses revealed that there were no significant differences among the sinusoidal wave with vibration (S+V) group, lengthening (L), and maturation (M) groups with respect to cortical bone mineral content. (B). In addition, there were no significant differences in relation to the mean cortical bone area among the S+V, L and M groups.

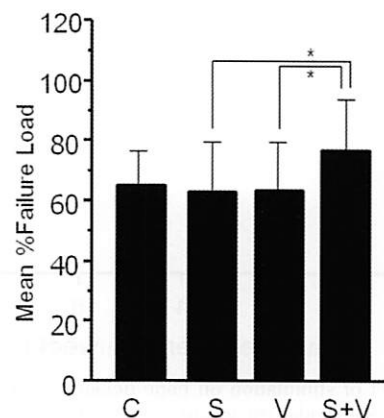


Fig. 12. Effect of stimulation determined by mechanical test. One-way ANOVA and Tukey-Kramer post hoc analyses revealed that the mean percentage failure load at postoperative week 8 ($\bar{X} \pm \text{SD}$) was significantly higher in the sinusoidal wave with vibration (S+V) group than in the sinusoidal wave (S) and vibration (V) groups ($*p < 0.05$). No significant differences were observed between control (C) group and (S) groups.

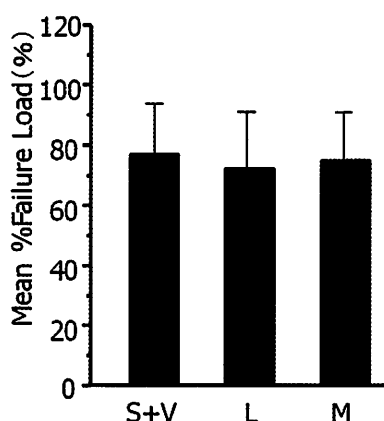


Fig. 13. Effect of stimulation timing determined by mechanical test. One-way ANOVA and Tukey-Kramer post-hoc analyses showed that the mean percentage failure load at postoperative week 8 ($\bar{X} \pm SD$) was not significantly different among groups of the sinusoidal wave with vibration (S+V), lengthening (L), and maturation (M) groups.

Ⅲ. 力学試験

三点曲げ試験による破断強度を健側と比較した値

1. 確率共振現象による延長仮骨成熟促進作用

合成刺激群が76.2%と最も高く、C群では64.6%、正弦波群では62.4%、振動群では62.9%であり、合成刺激群、正弦波群および振動群に対し有意に高かった ($p < 0.05$)。しかし、コントロール群との比較では有意差は認めなかった (図12)。

2. 刺激時期による比較

延長群では71.4%、成熟群では74.1%であり、合成刺激の刺激時期を変えた合成刺激群、延長群、成熟群の3群間で有意差は認めなかった (図13)。刺激時期を変化させても力学的強度には有意な変化はみられないという結果であった。

考 察

骨に外力が加わると骨の内部に応力が生じ骨は歪むが、その応力が大きい所は骨組織が増殖し丈夫になる、ということはWolffの法則として知られており、実験的な検証¹⁸⁾¹⁹⁾もなされている。骨折の修復時における仮骨や、延長仮骨においても外力は重要な役割を担っており、力学的刺激によりその成熟が促進されると報告されている⁶⁾⁷⁾。しかし強すぎる外力によって骨折を起こすように、過剰な刺激は逆に仮骨成熟を阻害するといことも知られており²⁰⁾²¹⁾、適切な強度の刺激を選択することが必要である。

確率共振現象は、信号にノイズを加えることで反応性が向上する現象であり、それぞれ単独では作用を示さない程度の弱い刺激でも効果を得ることが可能である。Tanakaら¹³⁾¹⁴⁾は、マウス尺骨に2Hz、3N($\text{kg} \cdot \text{m}/\text{s}^2$)の高振幅低周波な圧迫刺激と、0から50Hzで平均0.3Nの様々な振動の合成によって構成された低振幅高周波なノイズ刺激を作用させる研究において、骨形成速度が圧縮

刺激単独の4倍になったと報告し、培養骨芽細胞に3Hz、3000 μ strainの高振幅低周波の圧迫刺激と、0から50Hz、300 μ strainの低振幅高周波のノイズ刺激を作用させた研究では、オステオカルシンmRNAの発現が2.6倍になったと報告している。皮質骨や培養骨芽細胞と同様に力学的、刺激の反応性が振動刺激によって向上する確率共振現象が、延長仮骨においても認められるだろうと考え、本研究を行なった。

本研究では、兎延長仮骨モデルに対し、高振幅低周波な刺激として1Hz、0.5mmの圧縮運動と、低振幅高周波なノイズ刺激として70Hz、0.1mmの振動を用いた。圧縮運動の周期を1Hzとした理由は、歩行時には荷重による0.5から2Hzのひずみが生じているため、その周期を再現するように1Hzとした。振幅を0.5mmとした理由は、Wolfら¹⁵⁾のヒツジ脛骨骨欠損モデルを用いた研究における最適な圧縮運動は0.5mmではないかという考察を参考にした。振動によるノイズについては、歩行時の筋収縮では50Hzまでに達する様々な成分の周波数から構成される振動が生じている²²⁾。また振動は軟部組織を介すると骨に伝わる過程で30Hz以上の成分は大きく減弱すると考えられている²³⁾。本研究で用いた振動は、歩行時に生じている振動と比較すると周波数が高く、単純な刺激となっている。しかし、Bacabacら¹⁶⁾の研究によると、高周波の振動でも培養骨芽細胞は反応しており30Hzと比較して、60Hzでは1.5倍、100Hzでは2倍のCOX-2 mRNAを発現していると報告している。このことから、本研究で用いた70Hzの振動は、筋収縮により骨に生じる応力とは異なっているが、骨成熟に有効に働く刺激と考えた。また30Hz以上の周波数の成分は大きく減弱するとされているが、強固に固定された創外固定器から伝わる振動は減弱しないと判断した。

確率共振現象による延長仮骨成熟促進作用の結果から、単独の圧縮運動や振動刺激のみでは仮骨成熟の促進作用は認めなかった。しかし、2つの刺激を同時に作用させることにより、仮骨成熟の促進作用を認めた。延長仮骨に対しても、培養骨芽細胞や皮質骨と同様に確率共振現象により反応性が向上し骨成熟促進作用が得られたことが確認された。延長仮骨に力学的な刺激を行う上で、仮骨を破壊するような強い刺激を作用させてはならないが、弱い刺激では成熟促進作用が得られないという事も事実である。確率共振現象を利用すれば、弱い刺激でも反応性を向上させることが可能である。

Wolfら¹⁵⁾の研究では、圧縮運動単独でも効果が得られているが、これは刺激時間が1回20分と、我々の研究と比較して長時間であったためと考えている。本実験においても、圧縮刺激単独でも長時間行えば、成熟促進作用が得られただろうと考えている。

圧縮運動においては、0.5mmの振幅が最適だろうと考えられる一方で、振動刺激については不明な点が多いと思われる。筋肉の振動を再現した振動刺激においては、

過去の報告から骨系統に対して有利と考えられるが、本研究ではそのような振動刺激ではなかったため、延長仮骨に対する効果は不明である。本研究では最大瞬間加速度を約1Gに設定している。重力もまた骨系統にとって重要な外力であり、無重力下では骨密度の低下²⁴⁾、骨芽細胞の機能低下と破骨細胞²⁵⁾の活性化が報告されている。また、軸方向という生理的な方向に1Gの瞬間最大加速度をかけるように設定したことにより、骨の形態に対しても有利なのではないかと考えている。重力を再現する加速度が、筋肉の振動を再現した刺激と同様に、骨系統にとって必要な要素かもしれないと考えた。

刺激時期による比較の結果から、刺激時期の違いによる骨成熟促進作用には有意差はなかった。仮骨は成熟とともに硬化し、同じ力学刺激を作用させても生じるひずみには差が生じてくると考えていた。それにより同じ強度の刺激では、時期の違いによって、成熟促進作用に差がでてくると考えていたが、有意差は認めなかった。しかし3週目に作用させた刺激の効果が、8週目の時点においても認められていることから、一度刺激を与えれば、長期にわたって効果が維持しているものと考えた。

確率共振現象は、仮骨成熟の反応性を向上させることが可能である。適切な強度や波形、特に振動刺激については不明な点も多くさらに研究が必要であるが、圧縮運動と振動ノイズの組み合わせにより、創外固定器による骨延長を用いた治療の期間を短縮できると考えた。

結 論

兎延長仮骨に圧縮運動と振動刺激を作用させ、レントゲン撮影、pQCT、力学試験を行った結果、以下の点が明らかになった。

- 1) 圧縮運動および振動刺激それぞれ単独では効果はないが、同時に作用させることにより仮骨成熟促進作用を認めた。
- 2) 延長仮骨においても確率共振現象により刺激に対する反応性が向上しているものと考えられた。

以上の結果から、弱い刺激でも組み合わせることにより、創外固定器装着期間を短縮できると考えた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師富田勝郎名誉教授、土屋弘行教授に深甚の謝意を捧げるとともに、研究の遂行にあたり、直接の御助言と多大なる御指導をいただきました金沢大学大学院環日本海地域環境研究センター田中茂雄准教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Ilizarov GA. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relate Res* 250 : 8-26, 1990
- 2) Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Yamashiro T, Matsubara H, Tomita K. Treatment of lower limb deformities and limb-length discrepancies with the external fixator in Ollier's disease. *J Orthop Sci* 12 : 471-475, 2007

- 3) Tsuchiya H, Abdel-Wanis ME, Tomita K. Biological reconstruction after excision of juxta-articular osteosarcoma around the knee: a new classification system. *Anticancer Res* 26 : 447-453, 2006
- 4) Tsuchiya H, Tomita K. Distracted osteogenesis for treatment of bone loss in the lower extremity. *J Orthop Sci* 8 : 116-124, 2003
- 5) Faber FW, Keesen W, van Roermund PM. Complications of leg lengthening. 46 procedures in 28 patients. *Acta Orthop Scand* 62 : 327-332, 1991
- 6) Sakurakichi K, Tsuchiya H, Uehara K, Yamashiro T, Tomita K, Azuma Y. Effects of timing of low-intensity pulsed ultrasound on distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 22 : 395-403, 2004
- 7) Claes L, Laule J, Wenger K, Suger G, Liener U, Kinzl L. The influence of stiffness of the fixator on maturation of callus after segmental transport. *J Bone Joint Surg Br* 82 : 142-148, 2000
- 8) Tsubota S, Tsuchiya H, Shinokawa Y, Tomita K, Minato H. Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 81 : 125-129, 1999
- 9) Hagino T, Hamada Y. Accelerating bone formation and earlier healing after using demineralized bone matrix for limb lengthening in rabbits. *J Orthop Res* 17 : 232-237, 1999
- 10) Benzi R, Sutura A, Vulpani A. The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A* 14 : 453-457, 1981
- 11) Fauve S, Heslot F. Stochastic resonance in a bistable system. *Phys Lett A* 97 : 5-7, 1983
- 12) Collins JJ, Imhoff TT, Grigg P. Noise-enhanced tactile sensation. *Nature* 383 : 770, 1996
- 13) Tanaka SM, Alan IM, Turner CH. Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading. *FASEB J* 17 : 313-314, 2002
- 14) Tanaka SM, Li J, Duncan RL, Yokota H, Burr DB, Turner CH. Effects of broad frequency vibration on cultured osteoblasts. *J Biomech* 36 : 73-80, 2003
- 15) Wolf S, Janousek A, Pfeil J, Veith W, Haas F, Duda G, Claes L. The effects of external mechanical stimulation on the healing of diaphyseal osteotomies fixed by flexible external fixation. *Clin Biomech* 13 : 359-364, 1998
- 16) Bacabac RG, Smit TH, Van loon JJ, Doulabi BZ, Helder M, Klein-Nulend J. Bone cell responses to high-frequency vibration stress: does the nucleus oscillate within the cytoplasm? *FASEB J* : 858-864, 2006
- 17) Jamsa T, Koivukangas A, Kippo K, Hannuniemi R, Jalovaara P, Tuukkanen J. Comparison of radiographic and pQCT analyses of healing rat tibia fractures. *Calcif Tissue Int* 66 : 288-291, 2000
- 18) Fritton SP, McLeod KJ, Rubin CT. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *J Biomech* 33 : 317-325, 2000
- 19) Cowin SC, Sadegh AM, Luo GM. An evolutionary Wolff's law for trabecular architecture. *J Biomech Eng* 114 : 129-136, 1992

- 20) Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* : 650-655, 1985
- 21) Kenwright J, Goodship AE. Controlled mechanical stimulation in the treatment of tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res* 241 : 36-47, 1989
- 22) Person RS, Kudina LP. Discharge frequency and discharge pattern of human motor units during voluntary contraction of muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 32 : 471-483, 1972
- 23) Rubin C, Turner AS, Mllimckrodt C, Jerome C, Mcleod K, Bain S. Mechanical strain, induced noninvasively in the high-frequency domain, is anabolic to cancellous bone, but cortical bone. *Bone* 30 : 445-452, 2002
- 24) Morev ER, Bavlink DJ. Inhibition of bone formation during space flight. *Science* 201 : 1138-1141, 1978
- 25) Nabavi N, Khndani A, Camirand A, Harrison RE. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. *Bone* 49 : 965-974, 2011

Vibration noise with interfragmentary movement accelerates bone maturation in distraction osteogenesis Kei Takato, Department of Musculoskeletal System, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 *Juzen Med. Soc.*, **121**, 154 – 161 (2012)

Key words bone maturation, distraction osteogenesis, external fixator, stochastic resonance, vibration.

Abstract

Distraction osteogenesis has been used for various orthopedic conditions. However, the long healing time remains the greatest problem. A phenomenon known as stochastic resonance, in which noise vibration enhances the response of a nonlinear system to a weak signal, has been reported to affect the mechanosensitivity of osteoblasts and the osteogenic response on the ulnae of mice. In this study, I examined the effects of stochastic resonance on distraction osteogenesis and the timing of stimulation in 48 Japanese white rabbits with a 10.5 mm distracted callus. Stimulations were performed 3 min per day over 7 days using two different stimulators: sinusoidal intrafragmentary movement at 1 Hz with an amplitude of 0.5 mm and vibration at 70 Hz with an amplitude of 0.1 mm. The rabbits were divided into 6 groups: the control (C) group with no stimulation, a sinusoidal (S) group stimulated by intrafragmentary movement, a vibration (V) group stimulated by vibration, a sinusoidal + vibration (S+V) group subjected to combined stimulation after the completion of distraction, a lengthening (L) group stimulated by combined stimulation during the lengthening period, and a maturation (M) group stimulated 7 days after the completion of distraction. In the S+V group, the bone mineral density was 11-15%, the cortical bone area was 35-43%, and the cortical bone mineral content was 26-36% greater than in the C, S, and V groups at 8 weeks. There were no significant differences among the S+V, L, and M groups. I concluded that vibration noise with interfragmentary movement enhances bone maturation in distracted osteogenesis and that stochastic resonance contributes to shortening the duration of external fixation.