

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10469

研究課題名(和文)人工関節置換術と椎体形成術の長期成績を向上させる新規骨セメントの開発

研究課題名(英文) Development of a bone cement which improves the long-term clinical results of joint arthroplasty and vertebroplasty

研究代表者

後藤 公志 (Goto, Koji)

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：00437229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：ビーグル犬18頭の計29股関節に対して酸化チタン含有骨セメントもしくは市販のPMMA骨セメントを用いて人工股関節置換術を行い、1, 3, 6, 12か月で屠殺して、臼蓋側の骨-セメント界面の接触率(affinity index)を用いた骨伝導能の評価および、大腿骨側でのpush out testによる骨結合能の評価を行った。酸化チタン含有骨セメントは、市販の骨セメントと比較して、いずれの期間においても高い骨伝導能と骨結合能を示し、組織学的にも骨と直接接触する像が観察され、臨床応用に向けたその有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：We conducted 29 cemented total hip arthroplasties in 18 adult female beagles using titania bone cement (TBC) or commercial polymethylmethacrylate bone cement (PBC). The dogs were killed 1, 3, 6, and 12 months postoperatively to evaluate osteoconductivity using bone-cement contact ratio (affinity index) in the acetabulum. Push-out tests were also performed with femoral specimen to evaluate bone-bonding strength at 1, 3, 6, and 12 months. The affinity indices and the bone-bonding strength of TBC were higher than those of PBC at each time interval. Histologically, TBC was in direct contact with bone without intervening with fibrous tissue over larger areas, and newly formed bone was observed along the cement. The apparent bioactivity of TBC indicates its potential utility in clinical practice.

研究分野：人工材料、整形外科

キーワード：骨セメント 生体活性 人工関節置換術 酸化チタン

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の到来により、変形性関節症に対する治療のニーズは今後も増加することが予想される。末期の変形性関節症に対する人工関節置換術は有効な治療手段として定着しており、人工関節の固定には、ポリメチルメタアクリレート (PMMA) をベースとした骨セメントを用いる場合 (セメント人工関節) と、用いない場合 (セメントレス人工関節) がある。症例数の多い人工膝関節や高齢者に対する人工股関節では骨セメントを用いる割合が高く、特に人工股関節については、長期成績はセメントを用いた方が優れているとする報告も多く、術後の疼痛や脱臼も少ないとの報告もある。そのため、骨セメント需要は今後も減少しないことが予想される。人工関節置換術の成績は向上してきているが、時間の経過とともに人工関節が弛んできて、人工関節を入れ替える手術 (再置換術) が必要になる症例が近年増加の傾向にある。再置換手術においても、骨セメントは非常に有効な手段であることが明らかになっている。セメント人工関節の最大の問題点は、無菌性の弛みを生じることにある。すなわち PMMA 骨セメントは骨の中で圧をかけた状態で硬化させても、軟部組織が骨とセメントの界面に介在する為、関節摺動面から生じた wear particles が骨とセメントの間に侵入し、osteolysis を生じるために、人工関節が経年的に弛むのである。また、PMMA 骨セメントは温度による影響を受けやすく、操作性が変化するために、手術の際に早期に硬化するなどしてトラブルになりやすい。これらの骨セメントの問題点に関して、PMMA 骨セメントが人工関節固定に使用されるようになって 40 年を経過した今も大きな改良がなされていないのが現状である。また、近年では脊椎圧迫骨折に対して安静臥床期間短縮のために骨セメントを椎体内に注入する手術 (椎体形成術) が一般的になっているが、従来の PMMA 骨セメントは骨とセメントの間に軟部組織が介在して徐々に弛んでくるために、椎体から脱転する危険性がある。これら PMMA 骨セメントの欠点を克服するため、我々は世界で初めて、骨と直接結合する酸化チタンのナノ粒子を PMMA に混ぜた骨セメントを開発し、その骨伝道能を調べ、従来の PMMA 骨セメントに比べて有意に骨伝導能に優れていることを明らかにした (Goto: Biomaterials 2005)。しかし、この実験で用いられた酸化チタンナノ粒子は骨セメント内で凝集するため、骨セメントの強度が不十分となり、人工関節の固定への応用は困難と考えられた。この凝集の問題は粒子径が小さいことが原因の一つと考えられた為、新たにミクロンサイズの酸化チタン微粒子を含有する骨セメントを開発し、その強度と骨伝導能を調べたところ、強度的にも人工関節の固定への応用が可能で、骨伝導能にも優れた骨セメントであることが判明した。しかし、このミクロンサイズの酸化チタン微

粒子は、アナタースとルチル結晶の混合物で、アナタース微粒子を生体内に用いた場合の毒性が指摘されるようになったことから、ルチル結晶のみの酸化チタン微粒子を使用することが肝要と考えられた。また、それまで用いてきた PMMA 粒子の分子量と粒子径、粒度分布を改変することにより、優れた物性と操作性が得られることが明らかになり、酸化チタンの含有量を減らすことによって、より従来の PMMA 骨セメントに強度特性を近づけた骨セメントにおいても、生体活性を有することが判明した。実際に臨床において、骨セメントを使用する場合、その操作性は非常に重要である。より、臨床応用を確実にするために、我々は、特殊な PMMA 粒子を新たに開発し、特殊な配合を行うことによって、セメントとしての操作性を改善し、温度の影響を受けにくい酸化チタン含有骨セメントを開発した。さらに、白色家兎への埋入実験において、骨とセメントが直接結合できることを証明した。

臨床応用に向けては荷重関節での使用下で、セメントと骨との結合能の評価を行う必要がある。また、セメント人工股関節置換術において、セメント手技は非常に重要な手技の一つであり、市販されているいくつかの PMMA 骨セメントにおいても、その組成の微妙な違いによって、最適なセメント手技には違いがあると考えられている。開発中のセメントに対する最適なセメント手技開発は重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、人工関節固定への応用を目指して、現在臨床現場で用いられている PMMA 骨セメントの欠点を克服できる酸化チタン含有骨セメントの、臨床使用を想定した安全性を確認すること、および生体を模擬した環境下でのセメントへの応力を解析し、他のセメントとの物性の比較から長期耐用性を確認すること。さらに開発した骨セメントの特性に合わせた、実際の手術における最適なセメント手技を確立すること、さらに、椎体形成術に応用するための酸化チタン含有セメントを開発することである。

3. 研究の方法

(1) ビーグル犬を用いた人工股関節モデルの実験の評価

ビーグル犬の人工股関節置換術 (THA) を行う為に、犬用のインプラントを新たに作成し、現在主流の人工股関節置換術の術式に沿った手術方法を



を犬用に改変し、新たな手術術式を確立した。開発中

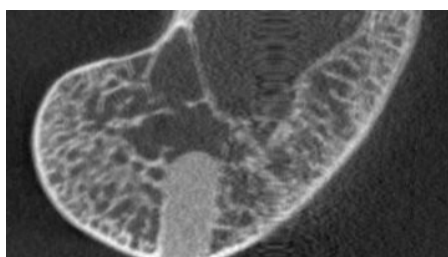
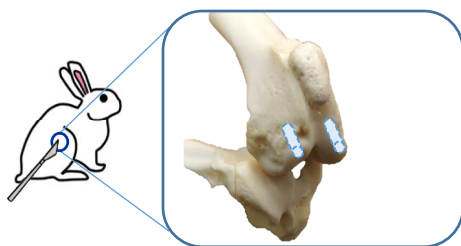
犬の人工股関節の Xp 画像

の酸化チタン含有セメント(TBC)と市販のPMMA 骨セメント(PBC)を用いて埋入試験を行い、1週、3週、6週、12週で屠殺して、切り出した大腿骨標本を用いて push out test (下図)を行い、骨結合能の評価を行った。また、臼蓋側の標本の評価をマイクロCTを用いて行い、セメント-骨間の接触の割合を affinity index を用いて評価し、組織学的な評価を行って、セメントとインプラントの周囲の骨リモデリングの評価を行った。



(2) 日本白色家兎を用いた人工膝関節モデルの実験

3.5~4kg の日本白色家兎の大腿骨顆部に表面置換型の人工膝関節を埋入して、市販骨セメント(PBC)または開発中の骨セメント(TBC)を用いて固定する実験を行う予定であったが、予備実験の過程で手術手技の難易度が高く、再現性の確保が困難と判断して兎用の人工膝関節の開発を断念した。代替案として膝関節内での関節内圧のある環境下での酸化チタン含有セメントの骨結合能を評価する為に、3~3.5kg の日本白色家兎の膝関節内の関節液の影響を受ける大腿骨顆部関節面に径 2.5mm、深さ 5mm の円筒形の骨欠損を作成し、TBC と PBC を埋入し、6、12、26 週で屠殺して、セメント-骨界面の状態の組織学的評価を行い、荷重と関節内圧の負荷のかかった状態での骨伝導能の定量的評価を行うモデルを作成した。(下図)



骨セメント埋入後の大腿骨顆部のμCT画像

(3) 骨セメントの機械的強度の測定

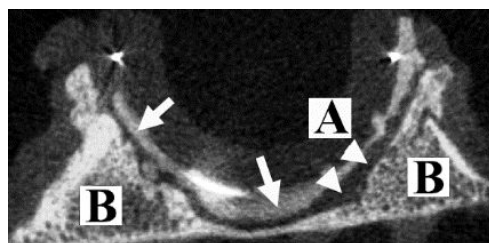
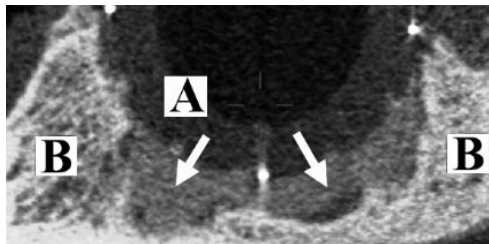
TBC と PBC の曲げ強度、曲げ弾性率、圧縮強度を ISO5833 に基づいて評価し、引張強度、

弾性率を ASTM D638 の基準に基づいて評価し、さらに破壊靱性の評価を ASTM D5045 に基づいて評価した。

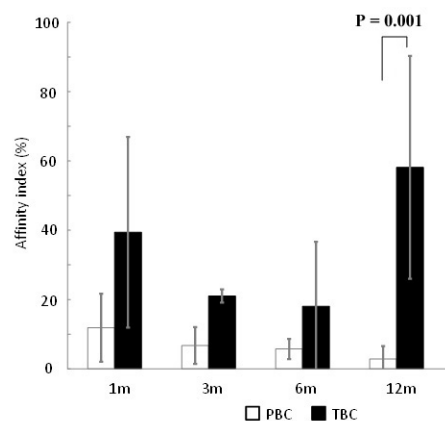
4. 研究成果

(1) ビーグル犬を用いた人工股関節モデルの実験の結果

18匹のビーグル犬に対して29のTHAを施行し、2例の再発性脱臼症例、2例の骨折症例、1例の感染症例を除く24のTHAについて評価した。術中の骨セメントに関連する合併症は無く、有意な血圧低下も認めなかった。また観察期間において、明らかなXP上のインプラントの弛みも認めなかった。

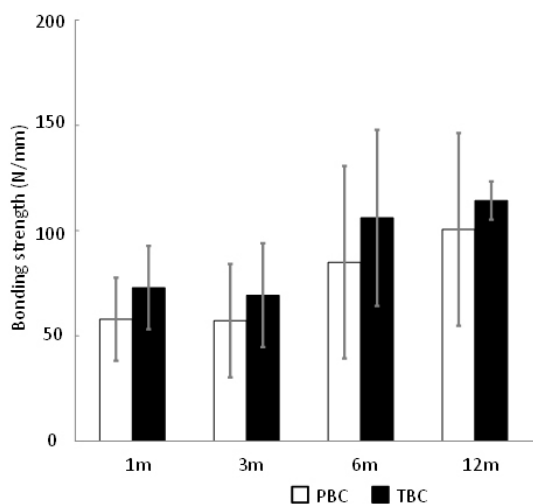


術後12か月のμCT像。上TBC下PBCで矢印が骨セメントで矢頭が骨セメント界面の軟部組織

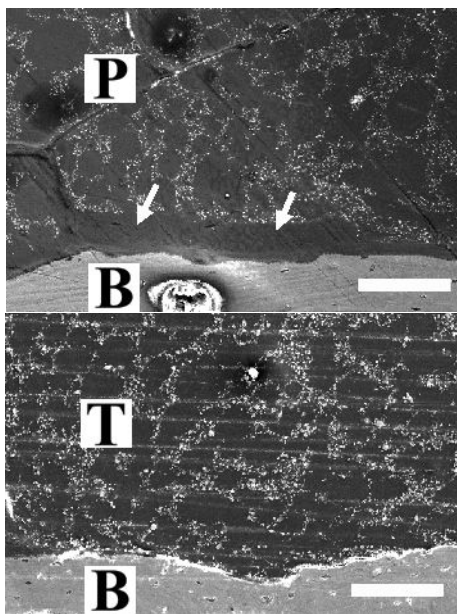


臼蓋側については、マイクロCTによる評価で、TBCはPBCと比較してより広い範囲で直接骨と接着していることが確認され、affinity index(%)は1か月でTBC 39.40、PBC 11.87、3か月でTBC 21.02、PBC 6.73、6か月でTBC 18.06、PBC 5.74、12か月でTBC 58.13、PBC 2.85と、有意差は12か月でのみ認められたが、いずれの期間においてもPBCよりTBCのaffinity indexが高かった。Push out testによる大腿骨側の評価では接着強度(N/mm)が、1か月でTBC 72.92、PBC 57.95、

3 か月で TBC 69.35、PBC 57.21、6 か月で TBC 106.11、PBC 85.01、12 か月で TBC 114.30、PBC 100.65 と、有意差は認めなかったが、いずれの期間においても PBC より TBC の接着強度が高かった。



また、大腿骨側の Stevenel's Blue and Van Gieson's picrofuchsin の二重染色標本、および電子顕微鏡画像においても、TBC が PBC と比較してより広範囲に新生骨を介して骨と骨セメントが接触していることが確認された。

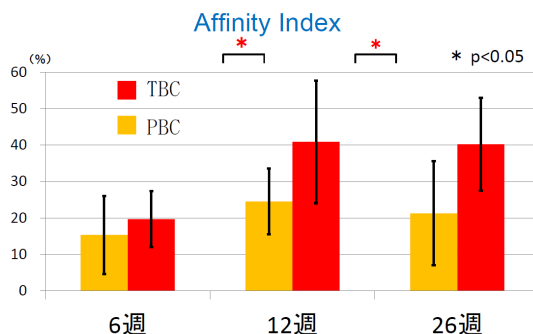


術後 3 か月の電子顕微鏡像。P:PBC, T:TBC, B:Bone。矢印：骨セメント界面の軟部組織

(2) 日本白色家兔を用いた膝関節内での関節内圧のある環境下での骨セメントの骨伝導能の評価の結果

Stevenels Blue and Van Gieson's picro-fuchsin 染色標本を用いた評価において、TBC は PBC と比較してより広い範囲で直接骨と接着していることが確認され、

affinity index は 6 週、12 週、26 週と TBC が PBC と比較して高い値を示し、12、26 週では有意差を認めた。



(3) 骨セメントの機械的強度の測定結果
 曲げ強度 (MPa)、曲げ弾性率 (GPa)、圧縮強度 (MPa) は、TBC が平均で 81.4、3.97、138.1 と PBC より高い値を示し、引張強度 (MPa)、引張弾性率 (GPa)、破壊靱性 (KIC) についても、TBC が、平均で 43.5、2.65、1.31 と PBC より高い値を示した。このうち、曲げ弾性率、引張弾性率、圧縮強度については有意差を認めた。

現在 (1)(3) の結果をまとめて Journal of Biomedical Materials Research Part B に投稿中 (revise 中) である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

Okuzu Y, Fujibayashi S, Yamaguchi S, Yamamoto K, Shimizu T, Sono T, Goto K, Otsuki B, Matsushita T, Kokubo T, Matsuda S. Strontium and magnesium ions released from bioactive titanium metal promote early bone bonding in a rabbit implant model. Acta Biomater. doi: 10.1016/j.actbio. 2017.09.019. 査読有 2017 Nov;63:383-392.

Okuzu Y, Goto K, Kawata T, So K, Kuroda Y, Matsuda S. The Relationship Between Subluxation Percentage of the Femoroacetabular Joint and Acetabular Width in Asian Women with Developmental Dysplasia of the Hip. J Bone Joint Surg Am. doi: 10.2106/JBJS.16.00444. 査読有 2017 Apr 5;99(7)

Okuzu Y, Goto K, So K, Kuroda Y, Matsuda S. Mid- and long-term results of femoral component revision using the cement-in-cement technique: Average 10.8-year follow-up study. J Orthop Sci. doi: 10.1016/j.jos.2016.03.013. 査読有 2016 Nov;21(6):810-814.

Goto K, Okuzu Y, So K, Kuroda Y, Matsuda S. Clinical and radiographic evaluation of cemented socket fixation concomitant to acetabular bone grafting fixed with absorbable hydroxyapatite-poly-L-lactide composite screws. J Orthop Sci. doi: 10.1016/j.jos.2015.10.010. 査読有、2016 Jan;21(1):57-62.

〔学会発表〕(計 4 件)

後藤公志、黒田隆、河井利之、松田秀一 .
Collared double taper stem の最適挿入方向と最終設置位置で保持する力の方向についての検討 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27 沖縄
Kawata T, Goto K, Kuroda Y, Okuzu Y.
Bioactive titania cements improve bone conductivity in synovial environment in rabbit knee joints. 25th Annual & Anniversary Meeting of European Orthopaedic Research Society 2017 September 13-15 Munich
Goto K, So K, Kuroda Y, Fumiya Y, Okuzu Y, Matsuda S. Acetabular Bone Grafting Fixed with Absorbable Hydroxyapatite-Poly-L-Lactide Composite Screws, 第 89 回日本整形外科学会学術集会 2016.5.12-15 横浜
Goto K, So K, Kuroda Y, Okuzu Y, Matsuda S. Clinical and Radiographic Evaluation of Cemented Socket Fixation Concomitant to Acetabular Bone Grafting Fixed With Absorbable Hydroxyapatite poly-L-Lactide Composite Screws. 28th Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty. 2015.9.30-10.3 Vienna Austria

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

後藤 公志 (GOTO, Koji)
京都大学・大学院医学研究科・特定講師
研究者番号： 0 0 4 3 7 2 2 9

(2)研究分担者

宗 和隆 (SO, Kazutaka)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号： 3 0 5 1 4 0 3 8