

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09052

研究課題名（和文）低弾性チタン合金インプラントによる応力遮蔽抑制効果と骨癒合促進効果の検討

研究課題名（英文）Effects of reducing stress shielding and fracture healing acceleration by orthopaedic implants of TiNbSn alloy with low Young's modulus

研究代表者

森 優 (Mori, Yu)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70634541

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：低弾性率チタン合金TiNbSnを用いた人工股関節実験モデルで応力遮蔽の抑制効果を検討した。有限要素解析による荷重応力不均衡の改善を確認し、イヌ低弾性率チタン合金人工股関節モデルで骨萎縮の抑制効果を明らかにした。また低弾性チタン合金TiNbSnの骨癒合促進効果について金属プレートを作成し、ウサギ脛骨骨切りモデルにおいて、実際の骨組織のCT画像、硬組織標本、癒合後の骨強度の検討した。TiNbSn合金を用いてX線学的、組織学的、物理的な骨癒合促進効果を検討し、Ti6Al4V合金と比較して、早期の骨癒合と癒合後の骨強度の改善効果を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のTi6Al4V合金は高強度、高耐久性、毒性・アレルギー性の排除を満たした優れた整形外科インプラントの金属材料ではあるが、弾性率が110GPaと骨皮質（10～30GPa）に比べて高弾性率であり、皮質骨との弾性率の乖離が問題となる。その結果引き起こされる応力遮蔽による骨癒合の遅延や、手術後の大腿部痛、骨萎縮は深刻な臨床的問題である。我々が開発したTiNbSn合金は45GPaの低弾性チタン合金であり、加熱処理により強度を加工できる優れた新規材料である。本研究の成果から低弾性率チタン合金TiNbSn人工関節と骨折治療プレートの応力遮蔽の解消効果と骨折部の骨癒合促進効果の可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The suppression effect of stress shielding was investigated in an experimental hip joint prosthesis model using a low elastic modulus titanium alloy TiNbSn. Finite element analysis confirmed the improvement of load-stress imbalance, and the suppression of bone atrophy in the canine low elastic modulus titanium alloy artificial hip joint model was clarified. We also investigated the effect of low modulus titanium alloy TiNbSn on promoting bone healing by making a metal plate and examining CT images of actual bone tissue, hard tissue specimens, and bone strength after healing in a rabbit tibial osteotomy model. The effect of TiNbSn alloy on early bone healing and improvement of bone strength after healing was confirmed in comparison with Ti6Al4V alloy.

研究分野：整形外科

キーワード：低弾性率チタン合金 応力遮蔽 骨癒合促進 人工関節 骨折治療プレート TiNbSn合金

1. 研究開始当初の背景

チタン合金(Ti6Al4V 合金)は優れた生体適合性、耐久性、耐腐食性を有しており整形外科用インプラントに幅広く用いられている。一方で骨皮質の弾性率が **10~30GPa** であるのに対し、**Ti6Al4V 合金は 110GPa** と大きく弾性率が乖離するため、金属インプラントのみに力が伝達し、骨にかかる応力が減少することにより骨皮質の菲薄化、疼痛が生じる応力遮蔽が問題となっている。また、Ti6Al4V 合金のロッキングプレートによる強固な骨折固定は、骨癒合に必要な適切なマイクロモーションを阻害して、骨癒合を逆に遅延させてしまう場合もある。これらの問題の解決策として、近年では弾性率の乖離による応力不均衡を解消するために生体骨に近い弾性率の低弾性チタン合金の開発が行われてきている。また、チタン合金に生体活性能を付与し、疑似体液中でハイドロキシアパタイト(HA)を析出させる試みが行われ、チタン合金の骨親和性を高めて初期から強固な骨結合を得られるようなインプラントの研究も進められている。一方で、低弾性と強度はトレードオフの関係にあるため両特性の共存は容易ではない。このような障壁があるため、低弾性チタン合金の臨床応用のためにはまだ解決すべき問題がある。**TiNbSn 合金は東北大学金属材料研究所で開発された弾性率が 45GPa** の低弾性チタン合金であり、スウェージ加工後の加熱処理で強度をコントロールできる特性を有している(Hanada S et al, J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 2014)。低弾性率と高金属強度の両立が可能となる **TiNbSn 合金は有望な整形外科インプラント材料であり、TiNbSn 合金を用いた整形外科インプラントの開発により応力遮蔽による骨萎縮、疼痛が解消され、耐用期間の長い人工関節開発や、適切なマイクロモーションにより骨癒合を促進する骨折固定プレートの開発が可能であると考えた。**

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) **TiNbSn 合金** イヌ人工股関節モデルでの応力遮蔽抑制効果の検討を行うこと、並びに(2)ウサギ脛骨骨切りモデルにおける **TiNbSn 合金** プレートによる骨癒合促進効果を検証することである。

3. 研究の方法

(1) **TiNbSn 合金** イヌ人工股関節モデルでの骨新生、応力遮蔽抑制効果の検討

HA 析出による骨親和性の向上 : TiNbSn 合金ステムの骨親和性を高める為に、ステム表面の HA 析出の最適化条件を検討する。TiNbSn 合金ステムを 1M 硫酸電解浴に浸漬し、ロッドでの析出条件である 210V, 50mA/cm² を参考に条件を検討して、ステム近位部の骨固着部に硫酸陽極酸化処理を行う。さらに擬似体液である HANKS 液に浸漬し、HA の析出を走査型電子顕微鏡での観察、X 線構造解析で確認する。陽極酸化処理後の低弾性率の維持を確認する。

イヌ人工股関節モデルでの応力遮蔽抑制と骨新生の解析 : 体重 10kg のオスのビーグル犬を実験に用いる。右後肢に硫酸陽極酸化処理を行った TiNbSn 合金、ならびに

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

Ti6Al4V 合金のステムを挿入する。臼蓋側は Ti6Al4V 合金のカップ、ヘッドならびにポリエチレンライナーを使用する。術後 12 ヶ月で安楽死を行い、摘出大腿骨のステム周囲の骨新生、応力遮蔽による大腿骨皮質骨の骨萎縮、骨構造について CT 画像から骨パラメーター解析を行い、2 群間での比較検討を行う。CT 像解析後に大腿骨ステムを挿入した状態で非脱灰骨標本を作成し組織学的検討を行う。大腿骨近位、中間部、ステム先端部での新生骨形成、皮質骨構造、骨萎縮の評価を行う。荷重伝達の応力を評価するために術前、術後の CT 画像データを利用して有限要素解析モデルを作成する。有限要素解析には Mechanical FINDER (RCCM 社) ソフトウェアを用いる。ファントムから計算した大体骨密度の分布に従い、骨の弾性率を Morgan の実験式である骨密度と弾性率の関係式を用いて決定する。TiNbSn 合金の弾性率は 45GPa、Ti6Al4V 合金の弾性率は 110GPa に設定する。ポアソン比は標準的な値として 0.3 とする。大腿骨とステムの接触境界面は摩擦係数を陽極酸化 HA 析出処理部を 0.4、その他の部分を 0.1 とする。拘束条件は大腿骨遠位端を完全固定とする。大腿骨とステムの接触境界面に生じた摩擦せん断応力と接触応力のベクトル和を境界応力と定義して解析を行い、骨皮質、ステムにかかる応力を算出し、ひずみエネルギー密度分布を明らかにする。FEM シミュレーションから得られた応力分布の情報と、CT 画像、骨組織像での骨構造を比較検討して、インプラントに応力が集中し、骨皮質への応力が低下した応力不均衡部位における応力遮蔽がもたらす骨萎縮について分析する。

(2) TiNbSn 合金プレートのウサギ脛骨骨折モデルでの癒合促進効果検討

先行研究でマウスおよびウサギ脛骨骨折モデルでの TiNbSn 合金髄内釘の骨癒合促進効果を検討している。低弾性 TiNbSn 合金の骨折癒合の促進効果をより詳細に検討するために、プレートでの骨折モデルを検討する。TiNbSn 合金でウサギ脛骨用のプレートを作成する。ウサギ脛骨にはヒト手指用の骨折プレートが適合することを確認しており、Ti6Al4V 合金プレートには A0 ミニ DCP プレート 2.0 の 8 穴プレートを用いる。同様のデザインで TiNbSn 合金のプレートを作成する。TiNbSn 合金プレートは加熱処理による弾性率の変更が可能であり、非加熱 TiNbSn 合金プレート (45GPa)、加熱処理プレート (78GPa) の 2 種類の弾性率のプレートを準備する。スクリューは Ti6Al4V 合金を用いる。麻酔下にウサギ脛骨の中央部で骨切りを行い、それぞれのプレートを用いて脛骨前方から固定する。骨折後 4, 8 週間で組織学的評価ならびに CT による X 線学的評価を行う。脛骨後方に形成される骨折部仮骨について CT 像と組織学的評価で新生仮骨の骨形成、骨構造の骨パラメーター解析を行う。また骨折後 4, 8, 16 週の骨癒合過程、あるいは癒合後の脛骨骨折部の骨強度を電気機械式万能試験機 Instron を用いて 3 点曲げ試験によって評価を行う。荷重は 2mm/分の速さで付与し、検体が破断した時点で終了する。荷重変位曲線を記録し、最大荷重、剛性を計測する。健側の測定も行い、患側/健側比も検証し、低弾性 TiNbSn 合金の骨癒合促進効果を検証する。

4. 研究成果

低弾性率チタン合金 TiNbSn のイヌ人工股関節モデルの有限要素解析を行い、人工関節の応力低下、皮質骨への応力の上昇を確認し、TiNbSn 合金の低弾性率により荷重応

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

力の不均衡を改善する可能性が示唆された。また、一方でイヌ人工股関節モデルの骨組織評価において、Ti6Al4V 合金に比較して、TiNbSn 合金人工関節群で大腿骨近位部の stress shielding、骨萎縮の予防効果を確認した。TiNbSn 合金人工股関節の臨床治験も完了しており、40 症例の結果では術後 3 年の結果で Engh の分類で grade3 以上の骨萎縮を認める症例はなく、従来ステムではほぼ必発であるとされた stress shielding の抑制効果が示された。また臨床治験においても大腿部の疼痛の発生は術後 3 年では認められなかった。今後、TiNbSn 人工股関節が市販化される予定であり、応力遮蔽の抑制効果と大腿部痛の予防に関して有用であることが期待され、セメントレス人工股関節の術後成績と患者満足度をより改善させることが期待される。

TiNbSn 合金プレートによるウサギ脛骨骨切りモデルにおいて、Ti6Al4V 合金に比較して、手術後 4 週間での癒合骨の破断強度の有意な上昇、CT による骨性架橋形成の有意な上昇、組織学的検討によるオステオカルシン陽性細胞数の有意な増大が明らかになった。一方で術後 8 週においては上記の評価項目は TiNbSn 合金群と Ti6Al4V 合金群において有意差は解消する傾向であった。これらの結果について、TiNbSn 合金の低弾性率が骨癒合を促進する効果を発揮したと考えた。8 週になると、Ti6Al4V 合金群での骨癒合が追いついてきたものと解釈した。今後は現在臨床の場で主力を担っているロッキングプレートにおける TiNbSn 合金の骨癒合促進効果を検証し、TiNbSn 股関節ステムと同様に臨床応用を目指し、骨折治療期間の短縮、骨折後の機能低下を予防することで、国民の健康を維持し、要介護状態の予防に貢献したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kunii Tomonori, Mori Yu, Tanaka Hidetatsu, Kogure Atsushi, Kamimura Masayuki, Mori Naoko, Hanada Shuji, Masahashi Naoya, Itoi Eiji	4. 巻 9
2. 論文標題 Improved Osseointegration of a TiNbSn Alloy with a Low Young 's Modulus Treated with Anodic Oxidation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50581-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masahashi N., Mori Y., Tanaka H., Kogure A., Inoue H., Ohmura K., Kodama Y., Nishijima M., Itoi E., Hanada S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Bioactive TiNbSn alloy prepared by anodization in sulfuric acid electrolytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 753 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2019.01.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kogure Atsushi, Mori Yu, Tanaka Hidetatsu, Kamimura Masayuki, Masahashi Naoya, Hanada Shuji, Itoi Eiji	4. 巻 107
2. 論文標題 Effects of elastic intramedullary nails composed of low Young's modulus Ti-Nb-Sn alloy on healing of tibial osteotomies in rabbits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials	6. 最初と最後の頁 700 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.34163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masahashi N., Mori Y., Tanaka H., Kogure A., Inoue H., Ohmura K., Kodama Y., Nishijima M., Itoi E., Hanada S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Bioactive TiNbSn alloy prepared by anodization in sulfuric acid electrolytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 753 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2019.01.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa Hirokazu, Mori Yu, Kogure Atsushi, Tanaka Hidetatsu, Kamimura Masayuki, Masahashi Naoya, Hanada Shuji, Itoi Eiji	4. 巻 106
2. 論文標題 Effects of intramedullary nails composed of a new -type Ti-Nb-Sn alloy with low Young's modulus on fracture healing in mouse tibiae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials	6. 最初と最後の頁 2841 ~ 2848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.34064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 國井知典、森優、田中秀達、正橋直哉、花田修治、井樋栄二
2. 発表標題 硫酸陽極酸化を行った低弾性Ti-Nb-Sn合金の骨伝導能
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunii T, Mori Y, Tanaka H, Kogure A, Masahashi N, Itoi E
2. 発表標題 Improved Osseointegration of a TiNbSn Alloy with a Low Young 's Modulus Treated with Anodic Oxidation.
3. 学会等名 2019 ORS annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國井知典 森優 小暮敦史 田中秀達 正橋直哉 花田修治 井樋栄二
2. 発表標題 硫酸陽極酸化を行った低弾性 Ti-Nb-Sn 合金の表面解析
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	花田 修治 (Hanada Shuji) (10005960)	東北大学・金属材料研究所・名誉教授 (11301)	
研究 分担者	正橋 直哉 (Masahashi Naoya) (20312639)	東北大学・金属材料研究所・教授 (11301)	
研究 分担者	森 菜緒子 (Mori Naoko) (90535064)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------