

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10428

研究課題名(和文) 低弾性チタン人工股関節モデルでの応力遮蔽抑制効果の検討

研究課題名(英文) Effects of total hip arthroplasty stem composed of Ti-Nb-Sn alloy with low Young's modulus on the improvement of stress shielding

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：同じデザインでTi6Al4V合金とTiNbSn合金のイヌ人工股関節ステムの作製した。TiNbSn合金ステムの弾性率は55GPaであることを確認している。Ti6Al4V合金ステムの弾性率は110GPaであった。10kgの雄ビーグル犬に人工股関節を施行した。術後1年でCT像でのステム周囲の骨新生の観察、人工関節周囲の骨組織評価を行っていく予定である。FEMを用いた応力解析の結果とCT像、組織画像との比較検討を行う予定である。TiNbSn合金の骨癒合促進効果については、ウサギ脛骨モデル、マウス脛骨モデルにおいてステンレスチールあるいはTi6Al4Vに比して骨折部仮骨の骨新生を改善していた。

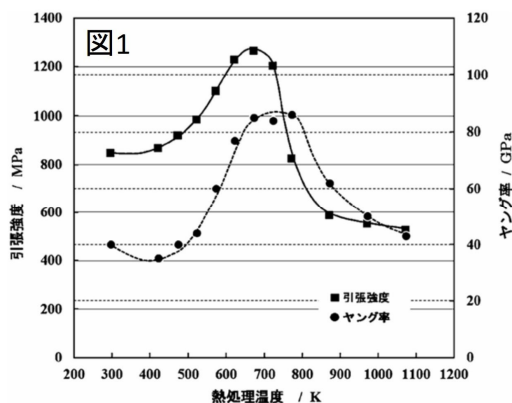
研究成果の概要(英文)：Total hip arthroplasty stems of Ti6Al4V alloy and TiNbSn alloy were produced with the same design. It is confirmed that the Young's modulus of the TiNbSn alloy stem is 55 GPa. The modulus of elasticity of the Ti6Al4V alloy stem was 110 GPa. Total hip arthroplasties were performed on 10 kg male Beagle dogs. We plan to observe the bone formation around the stem by the CT image and evaluate histological analyses of bone tissue around the stems at 1 year after surgery. We compare the results of stress analyses using FEM with CT images and histological findings. We also assessed the effects of anodizing treatment of TiNbSn alloy on improvement of bone compatibility and of the low elasticity on bone union acceleration. In the rabbit tibia model and the mouse tibia model, improved bone synthesis in the fracture site was indicated in TiNbSn group compared with the stainless steel group or the Ti6Al4V group.

研究分野：整形外科

キーワード：低弾性チタン合金 人工関節

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人工関節などの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。特に近年の大腿骨用ステムでは近位固定型が主流となっていることもあり大腿部の疼痛や骨萎縮を引き起こす報告が増大してきている。そこで、これらの問題の解決策として、近年では弾性率の乖離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現在のところ低弾性チタンを用いた医療デバイスの臨床研究はもちろん、動物を用いた人工関節実験モデルの報告もなされていない。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) (図 1)。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 合金を用いた人工関節の開



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が可能となる。

2. 研究の目的

高齢化社会の到来とともに人工関節手術が増大しているが、金属インプラントと骨の弾性率の相違により惹起される手術後の大腿部痛、骨萎縮が深刻な問題となっている。インプラント用金属材料には、高強度、高耐久性、毒性・アレルギー性の排除や応力遮蔽抑制のための低弾性率が求められる。現在普及する Ti6Al4V 合金は弾性率が 110GPa と骨皮質(10 ~ 30GPa)に比

べて高弾性であり、骨との弾性率の乖離が問題となる。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。本研究の目的は TiNbSn 合金の臨床応用のために、イヌを用いた TiNbSn 合金人工股関節モデルを開発し、マイクロ CT 像、組織学的な骨構造解析、FEM シミュレーションの応力分析により応力遮蔽抑制効果を明らかにすることである。

下記の課題について検討を行った。

(1) TiNbSn 合金のイヌ人工関節ステムの開発
TiNbSn 合金の素材丸棒を熱間鍛造後に冷間で曲げ加工、型鍛造で成形後に機械加工で最終加工を行う。ネック部の加熱処理で近位部の選択的高強度化方法を確立する。

(2) TiNbSn 合金の陽極酸化処理によるステム表面 HA 析出技術の開発

TiNbSn 合金のディスク、ロッドでの陽極酸化処理 + 温水処理での HA 析出については実現できている。同様の手法でステム近位部の骨固定部に陽極酸化処理を施し、HA 析出の技術を開発する。

(3) イヌ人工股関節置換モデルでのマイクロ CT 画像、硬組織切片でのステム周囲の骨構造分析

ステム挿入後に期待されるインプラントと骨の結合が維持されるか、固着部近位、大腿骨遠位の骨萎縮の発生を抑制できるか、マイクロ CT 画像、摘出大腿骨から作成する硬組織切片の解析から確認する。

(4) FEM シミュレーションでの応力解析と実際の組織学的、マイクロ CT 画像所見の比較分析
FEM シミュレーションで応力計算を行い応力遮蔽のバイオメカニクスの観点からの評価システムを構築する。FEM シミュレーションの妥当性を実際のマイクロ CT 画像、骨組織画像と比較検討することで精度の高い評価方法を確立し、TiNbSn 合金による応力遮蔽抑制効果を確認する。

(5) マウス・ウサギ脛骨骨折モデルにおける TiNbSn 合金の骨新生促進効果の検討

マウス、ウサギ脛骨骨折モデルにおいて、TiNbSn 合金髄内釘と Ti6Al4V 合金あるいはステンレススチール髄内釘の骨新生促進効果の比較検討を組織学的、また CT 像を用いて行う。

3. 研究の方法

(1) TiNbSn 合金の人工関節ステムの開発

イヌ大腿骨を CT で撮像し、彎曲や髄腔径などの骨形態を CAD システムで解析を行うことでイヌ大腿骨の形態に合致したステムのデザインが得られる。TiNbSn 合金の素材丸棒を熱間鍛造後に冷間で曲げ加工、型鍛造で成型後に最終的に機械加工する。現在の主流である近位部のプレスフィット形状とする。TiNbSn 合金と従来金属の Ti6Al4V 合金のそれぞれでステムの作製を行い、低弾性チタンによる応力遮蔽抑制効果を確認する。

先行研究の技術(Hanada S et al, J. Mech.

図2



低弾性をステム内で共存させるためにネック部の熱処理で強度付与を行う。TiNbSn 合金は加熱処理により 500K 以上に加熱した際に弾性率が增大するので、ステム近位部に強度を付与し、骨との固着部から遠位にかけては低弾性が維持されるように加熱処理条件検討し、弾性率の勾配分布を有するステムを開発する。

(2) TiNbSn 合金の陽極酸化処理によるステム表面 HA 析出技術の開発

TiNbSn 合金ステムの骨親和性を高める為に、ステム表面の HA 析出技術を開発する。TiNbSn 合金ステムを酸性電解液に浸漬し陽極酸化処理を行う。ディスク形状では陽極酸化は室温下に 2.0M の酢酸電解液に定電圧 200V、電流密度 50mA/cm² で導電し行った。これに準じて通電量などの至適条件を検討しステム近位の骨固着部に陽極酸化処理を行う。さらに温水処理を追加したのちに疑似体液として等張緩衝塩溶液であるハクス液に浸漬しステム表面に HA を析出させる。ステム表面の HA 析出を走査型電子顕微鏡で観察し確認する。

(3) イヌ人工股関節置換モデルでのマイクロ CT 画像、硬組織切片でのステム周囲の骨構造分析

体重 10kg 程度のビーグル犬を実験に使用する。右後肢に TiNbSn 合金製ステムあるいは Ti6Al4V 合金製ステムの人工股関節を挿入する。白蓋側は Ti6Al4V 骨頭とポリエチレンライナーを使用する。人工関節置換手術は全身麻酔下に前外側アプローチで行う。術後は 3 ヶ月ごと 12 ヶ月まで X 線撮影を行い、TiNbSn 群と Ti6Al4V 群でステムへの骨新生の完成、応力遮蔽による骨萎縮、骨質劣化を比較分析する。また疼痛による跛行など歩容の変化も確認する。術後 12 ヶ月で屠殺後に大腿骨の摘出を行いマイクロ CT での撮像を行う。それぞれの群でのステム固着部近位での骨新生の評価、応力遮蔽によるステム固着部近位、大腿骨遠位での骨皮質萎縮、骨質劣化などを確認する。併せてマイクロ CT 画像から骨パラメータ解析を行い、ステム周囲の骨密度、骨構造解析を行い、TiNbSn 合金と Ti6Al4V 合金の比較をして統計学的な有意差を検討する。

CT 画像の撮像後にステム近位部、ステム中央部、ステム遠位部からステムと大腿骨が一体となった切片を切り出す。70%エタノールに浸漬し固定後に Villanueva 染色を行う。Methyl methacrylate で包埋、薄切を行い非脱灰標本作製する。標本は研磨を追加して行き、約 100 μ m の顕微鏡観察に適した標本とする。マイクロ CT 画像と同様に 12 ヶ月でのステム周囲の骨新生、応力遮蔽による骨萎縮、骨劣化を検討

し弾性率の相違による骨リモデリング反応の相違を分析する。新生骨の増生についてはテトラサイクリンとカルセインの二重染色を行い、新生骨の領域を計測する。新生骨領域また骨構造のパラメータ解析を行い 2 群間でのステム周囲の骨リモデリング反応を反映した骨構造の相違について統計学的な有意差を検討する。

(4) FEM シミュレーションでの応力解析と実際の組織学的、マイクロ CT 画像所見の比較分析
骨密度の算出のため、基準骨量ファントムと併せてイヌ大腿骨の CT 撮像を行い、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。大腿骨の骨組織不均質性を表現するためにファントムから計算した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。荷重はイヌの体重に基づき決定する。ステムから大腿骨に伝わる荷重様式を評価するために、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し、力学的環境の相違が、生体内の骨リモデリング反応の相違をもたらすかについて FEM シミュレーションの妥当性を検討する。

(5) マウス・ウサギ脛骨骨折モデルにおける TiNbSn 合金の骨新生促進効果の検討

マウス・ウサギ脛骨骨折モデルにおいて TiNbSn 合金髓内釘と Ti6Al4V 合金髓内釘あるいはステンレススチール髓内釘と骨折癒合促進効果の比較検討を行う。検討は骨折部仮骨形成の組織学的検討による骨量評価、CT 画像による骨量評価、骨癒合後の強度試験を行う。上記の検討から TiNbSn 合金の低弾性率が骨折癒合の促進にもたらす効果を明らかにする。

4. 研究成果

(1) TiNbSn 合金の人工関節ステムの開発

イヌ大腿骨を CT で撮像し骨髄腔の形態を解析することで 10kg の雄のビーグル犬に至適な大腿骨ステムのデザインを検討し、TiNbSn 合金と Ti6Al4V 合金のそれぞれについて、2 サイズのステムを開発した(図 2)。完成したステムの弾性率の計測では非加熱処理の TiNbSn 合金ステムの弾性率が 55GPa、Ti6Al4V 合金ステムの弾性率が 110GPa であった。ステムのサイズが小さいことから加熱処理による弾性率の勾配を作成する

ことが困難が生じたため、今回の検討では加熱処理を追加せず、ステムの弾性率は55GPaで均一な状態で使用した。

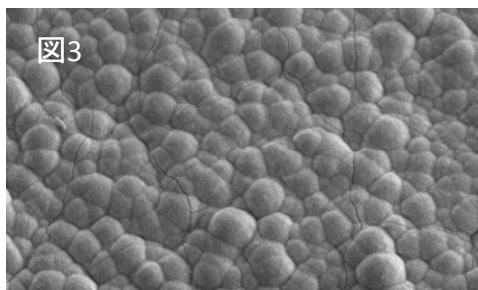
(2) TiNbSn 合金の陽極酸化処理によるステム表面 HA 析出技術の開発

人工関節ステムと同等サイズのロッドを用いて酢酸電解浴による陽極酸化、硫酸電解浴による陽極酸化処理の条件検討を行った。酢酸、硫酸いずれについても陽極酸化処理後の擬似体液浸漬によるアパタイト析出が確認できた(図 3)。硫酸電解浴では1M硫酸溶液で200V、50mAの条件で陽極酸化が可能であり、酢酸陽極酸化よりも操作性が良いことから硫酸陽極酸化でステムの陽極酸化条件について引き続き検討を行う。

(3) イヌ人工股関節置換モデルでのマイクロ CT 画像、硬組織切片でのステム周囲の骨構造分析

10kgの雄ビーグル犬に人工股関節を施行した。現在は術後の経過を観察している。術後12ヶ月時に安楽死させて大腿骨を回収しCTを撮影してステム周囲の骨新生の観察、大腿骨皮質骨の厚みについて計測を行いTiNbSn群、Ti6Al4V群で比較検討を行う。同様に人工関節周囲の骨組織評価を行っていく予定である。

(4) FEM シミュレーションでの応力解析と実際の

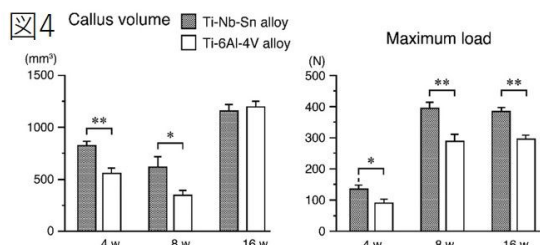


組織学的、マイクロCT画像所見の比較分析
イヌの歩行時における荷重条件について検討を行うところから開始した。数匹の術前のイヌ大腿骨のCT撮像を行い応力分析モデルの解析を行った。過去の文献を参考にし、Mechanical Finder(RCCM社)を用いてイヌ大腿骨FEMモデルの検討を行った結果、複数の固体間で荷重条件の付与で同等の応力パターンが得られていることが確認され、モデルの妥当性を確認できた。次いで、至適条件での人工関節挿入条件での応力分析を行ったところTiNbSn合金ではTi6Al4V合金人工関節に比して、大腿骨頸部内側部、ステム遠位部の応力、ひずみが大きい傾向が確認された。今後も複数の個体由来の大腿骨を用いてFEMを用いた応力分析を継続して行い、大腿骨頸部内側、ステム遠位部の応力、ひずみについて統計学的な有意差について明らかにしていく。また組織学的検討、CT画像の検討結果とFEM解析モデルの比較検討を行い、FEMモデルの妥当性、有用性を検討する。

(5) マウス・ウサギ脛骨骨折モデルにおけるTiNbSn合金の骨新生促進効果の検討

マウス・ウサギ脛骨骨折モデルにおいてTiNbSn合金髄内釘とTi6Al4V合金髄内釘あるいはステンレススチール髄内釘と骨折癒合促進効果の比較検討を行った。検討は骨折部仮骨形成の組

織学的検討による骨量評価、CT画像による骨量評価、骨癒合後の強度試験を行った。ウサギ脛骨骨折モデルでの解析では、TiNbSn合金髄内釘がTi6Al4V合金髄内釘に比して、骨折後4週、8週における骨折部の仮骨の骨形成が有意に促進されていること、また骨癒合後の強度検討において、4週、8週、16週いずれにおいてもTiNbSn合金群が骨癒合後の骨強度が有意に優れていることが確認された(図4)。



上記の検討からTiNbSn合金が有する低弾性率が骨折癒合の促進にもたらす効果を明らかとなった。マウス脛骨骨折モデルにおいてもTiNbSn合金群が骨癒合を促進することを明らかにしている。TiNbSn合金は人工股関節のステムだけではなく、骨折治療の髄内釘など整形外科デバイス全般において有用な新規材料である可能性があり、今後も検討を継続する。

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14件)

1. Kogure A, Mori Y,+2, Hanada S, Masahashi N,+1. Effects of elastic intramedullary nails composed of low Young's modulus Ti-Nb-Sn alloy on healing of tibial osteotomies in rabbits. J Biomed Mater Res B, in press 査読有
2. Tanaka H, +1, Mori Y, +5. Long-term results of a modified Spitzzy shelf operation for developmental dysplasia of the hip in adults and adolescents. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2018 Mar 29. doi: 10.1007/s00590-018-2191-1. [Epub ahead of print]査読有
3. Yu Mori, +6: Assessment of the risk of low bone mineral density in premenopausal Japanese female patients with systemic lupus erythematosus. J Orthop, in press 査読有
4. Fujisawa H, Mori Y, +3, Masahashi N, Hanada S, +1: Effects of intramedullary nails composed of a new -type Ti-Nb-Sn alloy with low Young's modulus on fracture healing in mouse tibiae. J Biomed Mater Res B, in press 査読有
5. Okuno H, +3, Mori Y, +8: Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. Mod Rheumatol., in press 査読有
6. Masahashi N, Mori Y, +7, Hanada S: Study of bioactivity on a TiNbSn alloy surface. Thin Solid Films 2017 639, pp. 22-28 査読有
7. Mori N, +7, Mori Y, +3: Quantitative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging in Invasive Breast Cancer: A Novel Technique to

Obtain Histopathologic Information of Microvessel Density. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Mar;43(3):607-614 査読有

8.Saito H, +1, Mori Y, +3: A vitamin D analogue, eldecacitol, enhances expression of fast myosin heavy chain subtypes in differentiated C2C12 myoblasts. *J Orthop Sci.* 2017 Mar;22(2):345-350 査読有

9.Mori Y, +6: Bone mineral density of postmenopausal women with rheumatoid arthritis depends on disease duration regardless of treatment. *J Bone Miner Metab.* 2017 Jan;35(1):52-57 査読有

10.Tanaka H, Mori Y, +4, Hanada S, Masahashi N, +1: Apatite Formation and Biocompatibility of a Low Young's Modulus Ti-Nb-Sn Alloy Treated with Anodic Oxidation and Hot Water. *PLoS One.* 2016 Feb 25;11(2):e0150081 査読有

11.Mori Y, +6: Identification of a progenitor cell population destined to form fracture fibrocartilage callus in Dickkopf-related protein 3-green fluorescent protein reporter mice. *J Bone Miner Metab.* 2016 Nov;34(6):606-614 査読有

12.Chiba D, Mori Y, + 6: Prediction of pathological fracture of the femoral shaft with an osteolytic lesion using a computed tomography-based nonlinear three-dimensional finite element method. *J Orthop Sci.* 2016 Jul;21(4):530-538 査読有

13.Hirabayashi Y, + 44, Mori Y: Michinoku Tocilizumab Study Group. Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group. *Mod Rheumatol.* 2016 Nov;26(6):828-835 査読有

14.Kamimura M, Mori Y, +3: Impaired Fracture Healing Caused by Deficiency of the Immunoreceptor Adaptor Protein DAP12. *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0128210 査読有

[学会発表] (計 4 件)

H Fujisawa, Y Mori, M Kamimura, S Hanada, E Itoi. The effects of elastic intramedullary nails of low Young's modulus new type Ti-Nb-Sn alloy on fracture healing in mice. 63rd Annual meeting of Orthopaedic Research Societ,3/19-22, 2017, San Diego, USA

Hidetatsu Tanaka, Yu Mori, Atsushi Kogure, Shuji Hanada, Naoya Masahashi, Eiji Itoi. Interface Analysis of the low Young's Modulus Ti-Nb-Sn Alloy with Anodic Oxidation and Hot Water Treatment implanted to rabbit femur. 63rd Annual meeting of Orthopaedic Research Societ,3/19-22, 2017, San Diego, USA
Hidetatsu Tanaka, Go Yamako, Hiroaki

Kurishima, Shutaro Yamashita, Yu Mori, Daisuke Chiba, Etsuo Chosa, Eiji Itoi. Biomechanical Analysis of Supra-Acetabular Insufficiency Fracture. 63rd Annual meeting of Orthopaedic Research Societ,3/19-22, 2017, San Diego, USA

Atsushi Kogure, Yu Mori, Hidetatsu Tanaka, Masayuki Kamimura, Naoya Masahashi, Shuji Hanada, Eiji Itoi. Effects of Elastic Intramedullary Nails of Low Young's Modulus Ti-Nb-Sn-alloy on Bone Healing 63rd Annual meeting of Orthopaedic Research Societ,3/19-22, 2017, San Diego, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

花田 修治 (HANADA, Shuji)
東北大学・金属材料研究所・名誉教授
研究者番号:10005960

正橋 直哉 (MASAHASHI, Naoya)
東北大学・金属材料研究所・教授
研究者番号:20312639

森 菜緒子 (MORI, Naoko)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号:90535064