

令和 3 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：2018～2020

課題番号：18K12076

研究課題名(和文) 骨粗鬆症と人工関節周囲感染治療に対応した生体活性骨セメントの開発

研究課題名(英文) Development of bioactive bone cement applicable for the cases with osteoporosis and periprosthetic infection

研究代表者

後藤 公志 (Goto, Koji)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00437229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：開発した酸化チタン含有生体活性骨セメント(TBC)の膝関節内での骨伝導能を評価するために、日本白色家兎の膝関節内にTBCと市販のPMMA骨セメント(PBC)を埋入し、6、12、26週で屠殺して周囲骨との接触率(Affinity index)で評価したところ、12、26週で有意にTBCのAffinity indexが高かった。また、骨粗しょう症骨での骨接着能を評価するために、両側卵巣切除と8週間のステロイド注射を日本白色家兎に行って骨粗しょう症モデルを作成し、その大腿骨にTBCとPBCを埋入して6週で屠殺してPush-outテストを行ったところ、TBCで有意に高い接着強度を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会を迎えて、高齢者にも自立した生活を送っていただくためには、人工関節置換術の長期耐用性は非常に重要であり、特に骨セメントを使用した人工関節置換術においては、インプラントの弛みの発生を抑えるために、骨と直接結合する生体活性骨セメントの開発が望まれている。我々が開発した酸化チタン含有骨セメントは、膝関節内で使用してもその骨伝導能は市販骨セメントよりも有意に高いことが示され、また骨粗しょう症の大腿骨に対しても、有意に高い接着強度を示した。したがって、今後ますます増加する高齢者に対する人工関節置換術においてこの骨セメントを使用した場合に、よりインプラントの弛みを抑制することが可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to compare the osteoconductivity of titania bone cement(TBC) and commercial PMMA bone cement (PBC) in the knee joint and determine their bone-bonding ability in osteoporosis. We implanted TBC and PBC into rabbit femoral condyles and euthanized at 6, 12, and 26 weeks, and affinity indices were measured to evaluate osteoconductivity. We generated a rabbit model of osteoporosis through bilateral ovariectomy (OVX) and an 8-week treatment with methylprednisolone sodium succinate (PSL). Pre-hardened TBC and PBC were implanted into the femoral diaphysis of the OVX+PSL rabbits, and they were killed at 6 weeks to evaluate the interfacial shear strength. Affinity indices were significantly higher for TBC than for PBC at 12 weeks and 26 weeks. The interfacial shear strength was significantly higher for TBC than for PBC at 6 weeks. These results indicate that TBC is a promising bioactive bone cement for prosthesis fixation in total knee arthroplasty, especially for osteoporosis patients.

研究分野：生体材料

キーワード：生体活性骨セメント 人工関節置換術 酸化チタン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会となって、変形性関節症に対する治療のニーズは本邦だけでなく世界でも増加しており、今後も増加することが予想される。一方、変形性関節症に対する人工関節置換術は既に有効な治療手段として定着しており、特に股関節、膝関節、肩関節については良好な治療成績が確認され、年々手術症例数が本邦においても増加している。人工関節の固定には、ポリメチルメタクリレート (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) があるが、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い。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。また、膝や股関節に比較して症例数が少ない人工肘関節、肩関節、足関節の固定には、主に骨セメントが用いられている。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より、再置換術の原因の第一位となっている。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、骨とセメント間にかかる運動時の引っ張り応力や剪断応力によって、徐々に骨セメント界面で不安定性が生じて骨溶解が進み、人工関節が経年的に弛むのである。この問題点に関して、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。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微粒子を PMMA に混ぜた骨セメント (TBC) を開発し、その骨伝道能を調べ、従来の PMMA 骨セメント (PBC) に比べて有意に生体活性に優れていることを明らかにした。酸化チタンの含有量を減らし、酸化チタンおよび PMMA 微粒子を改変することにより PBC 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も証明した。ビーグル犬の股関節にこのセメントを用いて人工股関節を固定した場合の荷重環境下においても、優れた骨セメント界面の固着性が得られることも証明した。一方、骨粗鬆症患者における人工関節置換術は、インプラントの周囲骨折や弛みのリスクが大きくなる。また、膝関節は股関節と異なり、関節液に骨セメントが暴露される割合が大きく、関節内圧の影響を受ける為、股関節に用いた場合と同様に、膝関節内で TBC が優れた骨伝道能を示すかは分かっていない。

2. 研究の目的

我々が開発した酸化チタン含有骨セメント (TBC) は、2016 年 9 月に国産初の人工関節固定用骨セメント「オセジョイン」として製造販売承認が得られたが、実際に人に対して広く使用される前に、効果的で安全な使用方法を確立しておく必要がある。本研究の目的として、第一には TBC を、骨粗鬆症の骨に対して用いた場合に、PBC よりも高い骨結合能を示すかを確認することである。第二に、膝関節内で関節内圧に暴露される環境下においても、TBC が PBC よりも優れた骨伝道能を有するかを評価することである。

3. 研究の方法

(1) 日本白色家兎を用いた骨粗鬆症モデルの確立とそのモデルにおける骨結合能の確認

2.5~3kg の白色家兎に対して、卵巣摘出とその 2 週後からメチルプレドニゾロン 1mg/kg/day 注射した群 (OVX+PSL 群)、Sham 群の 2 群に分け、それぞれ 4 匹ずつ 0 週、6 週、10 週で μ CT から骨密度を測定し、骨粗鬆症のモデルをまず確立する。骨密度測定によって骨粗鬆症モデルが成立していることを確認後に、それぞれ 2 群の大腿骨骨幹部に径 2.5mm の硬化セメントの円柱体を片側に PBC、片側に TBC を各 4 力所埋入する。2 群に対して各 4 匹ずつ上記実験を行い、6 週で屠殺して、Push out test による骨結合能 (interfacial shear strength) の評価を行う。

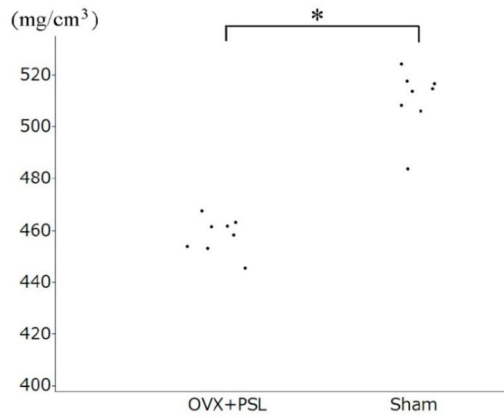
(2) 膝関節モデル

2.5~3kg の白色家兎 24 匹に対して、大腿骨両顆部に dough-stage の TBC と PBC をそれぞれ用手的に埋入し、6、12、26 週で屠殺して、セメント周囲の骨との接触率を Affinity index を用いて算出し、PBC と TBC の骨伝道能の比較を行う。また骨-セメント界面の組織学的評価を Stevenel's blue and van Gieson's picrofuchsin 二重染色、および電子顕微鏡で評価する。

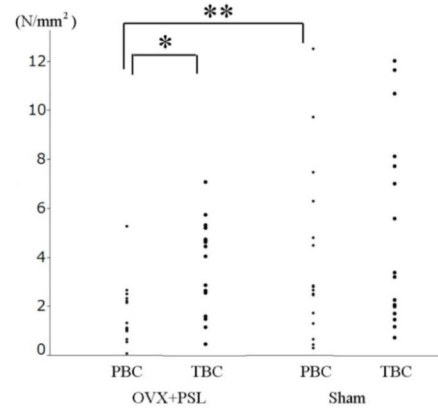
4. 研究成果

(1) 日本白色家兎を用いた骨粗鬆症モデル

OVX+PSL 群の骨密度は 458.3 ± 6.76 mg/cm³、Sham 群の骨密度は 510.8 ± 11.5 mg/cm³ と、OVX+PSL 群で有意な低下を示した。また、push-out test による骨結合能の評価では、OVX+PSL 群で TBC 3.69 ± 1.89 N/mm²、PBC 1.71 ± 1.23 N/mm²、と TBC で有意に高い値を示した。また、Sham 群では TBC 5.08 ± 3.95 N/mm²、PBC 3.94 ± 3.49 N/mm²、と有意差はないものの TBC が高い骨結合能を示し、PBC では Sham 群と比較して OVX+PSL 群で有意な低下を示したが、TBC では骨結合能は OVX+PSL 群で有意な低下を示したが、TBC では骨結合能は OVX+PSL 群で低いものの有意差はなかった。



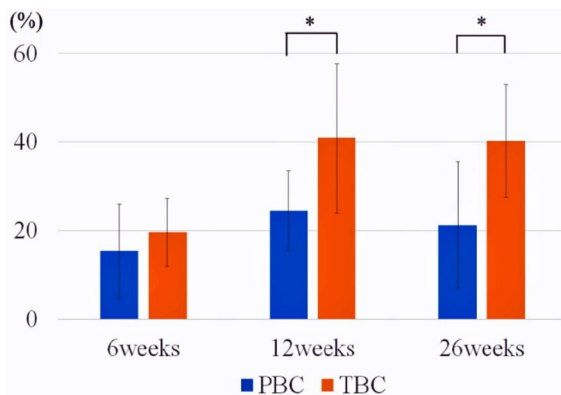
OVX + PSL 群と Sham 群の骨密度



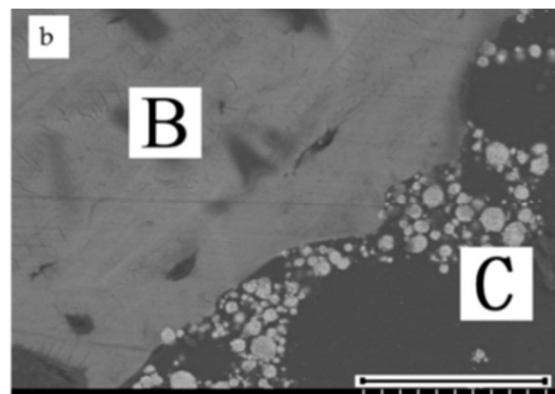
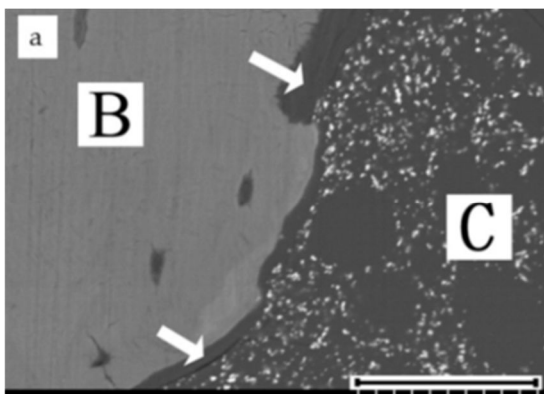
OVX+PSL 群と Sham 群における PBC と TBC の interfacial shear strength

(2) 膝関節モデル

Affinity index は 12 週時点で TBC $40.9 \pm 16.8\%$ 、PBC $24.5 \pm 9.02\%$ 、26 週時点で TBC $40.2 \pm 12.7\%$ 、PBC $21.2 \pm 14.2\%$ と TBC が有意に高い値を示した。染色標本および、SEM 写真においても TBC では骨との直接結合が確認された一方、PBC の SEM 写真では骨とセメントとの間に軟部組織の介在を認めた。また染色標本においても、TBC と比較して骨との接触面が少ない傾向を認めた。



6, 12, 26 週における日本白色家兔大腿骨顆部における PBC と TBC の Affinity index (%)



26 週時点の日本白色家兔大腿骨の Backscattered SEM 写真 . (a)PBC, (b)TBC, B:骨、C:セメント . Scale bar:50 μm

以上の結果から開発した酸化チタン含有骨セメントは骨粗しょう症モデルの大腿骨に対して、有意に高い接着強度を示し、市販骨セメントにみられるような骨粗しょう症での骨結合能の有意な低下は認めなかった。また膝関節内で使用してもその骨伝導能は市販骨セメントよりも有意に高いことが示された。臨床における人工膝関節置換術への応用が期待される。以上の結果をまとめて、学術誌 Materials に投稿し、受理された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kawata T, Goto K, Imamura M, Okuzu Y, Kawai T, Kuroda Y, Matsuda S | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Titania-Containing Bone Cement Shows Excellent Osteoconductivity in a Synovial Fluid Environment and Bone-Bonding Strength in Osteoporosis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Materials | 6. 最初と最後の頁 1110 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14051110 | 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 Morizane K, Goto K, Kawai T, Fujibayashi S, Otsuki B, Shimizu T, Matsuda S | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Bone Coverage around Hydroxyapatite/Poly(L-Lactide) Composite Is Determined According to Depth from Cortical Bone Surface in Rabbits. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Materials | 6. 最初と最後の頁 1458 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14061458. | 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 Kawai T, Goto K, Kuroda Y, Matsuda S | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Lower Activity and Function Scores Are Associated with a Higher Risk of Preoperative Deep Venous Thrombosis in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 1257 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9051257 | 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 Takaoka Y, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Matsuda S | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 The Long-Term Results of Total Hip Arthroplasty With a Cemented -Titanium Stem. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Arthroplasty | 6. 最初と最後の頁 2167-2172 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arth.2020.03.050. | 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 Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Kawanabe K, Matsuda S. | 4. 巻 101 |
| 2. 論文標題 The use of a bioactive bone cement containing apatite-wollastonite glass-ceramic filler and bisphenol-a-glycidyl methacrylate resin for acetabular fixation in total hip arthroplasty: long-term follow-up results of a clinical trial. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bone Joint J. | 6. 最初と最後の頁 787-792 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1391.R2 | 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 Kuroda Y, Kawai T, Goto K, Matsuda S. | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Clinical application of injectable growth factor for bone regeneration: a systematic review. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Inflamm Regen. | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-019-0109-x | 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 Okuzu Y, Goto K, Okutani Y, Kuroda Y, Kawai T, Matsuda S. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Hip-Spine Syndrome: Acetabular Anteversion Angle Is Associated with Anterior Pelvic Tilt and Lumbar Hyperlordosis in Patients with Acetabular Dysplasia: A Retrospective Study. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 JB JS Open Access. | 6. 最初と最後の頁 e0025 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2106/JBJS.0A.18.00025 | 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 Kawai T, Kuroda Y, Goto K, Matsuda S. | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Does Prophylactic Administration of Edoxaban Increase D-Dimer Levels after Total Hip Arthroplasty? | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Med | 6. 最初と最後の頁 E678 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8050678 | 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 Masamoto K, Fujibayashi S, Yabutsuka T, Hiruta T, Otsuki B, Okuzu Y, Goto K, Shimizu T, Shimizu Y, Ishizaki C, Fukushima K, Kawai T, Hayashi M, Morizane K, Kawata T, Imamura M, Matsuda S. | 4. 巻 91 |
| 2. 論文標題 In vivo and in vitro bioactivity of a "precursor of apatite" treatment on polyetheretherketone. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Acta Biomater | 6. 最初と最後の頁 48-59 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2019.04.041 | 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 Morizane K, Shikinami Y, Fujibayashi S, Goto K, Otsuki B, Kawai T, Shimizu T, Matsuda S | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Implantable composite devices of unsintered hydroxyapatite and poly-L-lactide with dispersive marbling morphology to enhance in vivo bioactivity and bioresorbability. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. | 6. 最初と最後の頁 698-706 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2018.12.024 | 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 Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Kawai T, Goto K, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H. | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery? | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bone Joint Res | 6. 最初と最後の頁 451-458 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0022.R1 | 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 Imamura M, Goto K, Kawata T, Kataoka M, Fukuda C, Fujibayashi S, Matsuda S. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Titania-containing bioactive bone cement for total hip arthroplasty in dogs. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Biomed Mater Res B Appl Biomater. | 6. 最初と最後の頁 1238-1245 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.34216 | 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 Yamaguchi A, Goto K, Kawai T, Kuroda Y, Sano K, Matsuda S. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Dose optimization of topical tranexamic acid for primary total hip arthroplasty: A prospective cohort study. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Orthop Sci. | 6. 最初と最後の頁 275-279. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.09.004 | 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 Okutani Y, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Okuzu Y, Kawata T, Shimizu Y, Matsuda S. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Long-term outcome of cemented total hip arthroplasty with the Charnley-type femoral stem made of titanium alloy. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Orthop Sci. | 6. 最初と最後の頁 1047-1052 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.07.013 | 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 Tateuchi H, Akiyama H, Goto K, So K, Kuroda Y, Ichihashi N. | 4. 巻 100 |
| 2. 論文標題 Gait- and Posture-Related Factors Associated With Changes in Hip Pain and Physical Function in Patients With Secondary Hip Osteoarthritis: A Prospective Cohort Study. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Arch Phys Med Rehabil | 6. 最初と最後の頁 2053-2062. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apmr.2019.04.006 | 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 Goto K, Furuya Y, Oda K, Minami R, Sano K, Sugimoto M, Matsuda S. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Long-term results of total hip arthroplasty using Charnley Elite-Plus stem and the effect of stem geometry on radiographic distal femoral cortical hypertrophy. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Orthop Sci | 6. 最初と最後の頁 365-370 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2017.12.003 | 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 Kawai T, Kataoka M, Goto K, Kuroda Y, So K, Matsuda S. | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Patient- and Surgery-Related Factors that Affect Patient-Reported Outcomes after Total Hip Arthroplasty. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Med | 6. 最初と最後の頁 7-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm7100358 | 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 Okutani Y, Goto K, Kawata T, Okuzu Y, So K, Kuroda Y, Matsuda S | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 A long-term comparative study between two different designs of cemented stems: Distal-cylindrical versus distal-taper | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Orthop | 6. 最初と最後の頁 190-195 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jor.2018.01.019 | 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2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 1.Goto K, Furuya Y, Sano K, Sugimoto M, Matsuda S |
| 2. 発表標題 Long-term results of total hip arthroplasty using Charnley Elite-plus stem and the effect of stem geometry on radiographic distal femoral cortical hypertrophy |
| 3. 学会等名 19th EFORT congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 後藤公志、黒田隆、河井利之、松田秀一 |
| 2. 発表標題 AWガラスセラミックフィラー含有の生体活性骨セメントを用いて固定された人工股関節の長期成績 |
| 3. 学会等名 第45回日本股関節学会学術集会 |
| 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 | 河井 利之 (Kawai Toshiyuki) (80806828) | 京都大学・医学研究科・特定病院助教 (14301) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|