

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2007～2009

課題番号：19200039

研究課題名（和文） 生体活性を有する多孔体チタンの運動器再建への応用

研究課題名（英文） Clinical application of porous bioactive titanium

研究代表者

中村 孝志 (NAKAMURA TAKASHI)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10201675

研究成果の概要（和文）：

われわれは運動器機能再建に用いる人工骨として生体活性能を有する多孔体チタンを開発した。腰椎椎間板変性にともなう腰痛治療への応用を目指して作製した独自のデバイスを用いた臨床試験プロトコルを作成し、2008年9月に京都大学倫理委員会の承認を得た後に5例の臨床試験を行った。いずれの症例も術後6ヶ月の時点で骨癒合が得られ、有害事象の発生も無く、臨床試験は順調に進んでいる。医師が中心になり行う新しい形の臨床試験システムの確立とともに新規治療の開発を予定通り行うことが出来た。

研究成果の概要（英文）：

We developed bioactive porous titanium as an artificial bone for bone and joint reconstruction. Using this titanium lumbar fusion device was prepared for the treatment of chronic low back disease. Kyoto University institutional review board approved its clinical trial on September 2008. This trial revealed successful bony union was achieved in all five cases by 6 month after surgery without any adverse effects. We established the new system of clinical trial as well as we developed novel treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	12,100,000	3,630,000	15,730,000
2008年度	11,700,000	3,510,000	15,210,000
2009年度	12,000,000	3,600,000	15,600,000
年度			
年度			
総計	35,800,000	10,740,000	46,540,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：人工骨、多孔体チタン、生体活性、レーザープリンティング、臨床

1. 研究開始当初の背景

われわれの健康は肉体の健康と精神の健康がともにバランス良く維持されることで獲得されるものである。肉体の健康は内臓機

能と運動器機能の相互作用により保持されている。つまり運動器機能が低下することで、われわれの肉体および精神の健康状態が損なわれることになる。保存的治療では治療で

きない運動器疾病に対しては外科的治療による運動器機能の再建が必要となる。

われわれは新しい骨修復材料として生体活性能を有する多孔体チタンの開発を行っている。従来の多孔体人工骨と異なり、力学的特性に優れており、四肢および体幹荷重部位でも用いることが可能である。また、多孔体チタンに特殊な化学熱処理を加えると生体活性能を有する材料に変えることができる。さらにコンピュータ解析による構造制御、さらに最先端の印刷技術を融合させることにより、これまでに治療が困難であった疾病への応用あるいはこれまでの治療では自家骨採取などの犠牲が必要であった治療に対し有効に用いることが可能となることが期待できる。

医用材料開発における問題点としては、材料はほぼ一生涯、患者体内に埋入されることになり、その安全性および長期安定性に関する評価は極めて重要であるという点である。そのような観点から開発には多くの動物実験による生体内での評価および長い観察期間が必要となり、研究開発には莫大な費用と長い開発期間が要求され、一つの新しい生体材料が認可されるまでには10年以上の開発期間が必要となる。そこで本研究においては、新規医用材料の迅速な臨床応用に向けての管理システムの構築、安全かつ迅速に疾病治療に応用されるためのプロトコルを作成し、臨床試験を行うこととした。

2. 研究の目的

生体活性多孔体チタン製の脊椎および四肢デバイスを開発し、疾患治療に対し臨床応用することでの運動器再建を行うことを目的とする。近年高齢者社会の到来とともに、人工関節や脊椎固定術などの生体インプラントを用いた再建術の需要は増え続けており、優れた骨結合能をもつインプラントの開発が望まれている。われわれは新しい骨修復材料として力学的強度と生体活性能を両立した多孔体チタンの開発を行っており、既に多くの基礎的研究により生体活性多孔体チタンが人工骨として優れた骨親和性を有することを確認した。本研究では、生体活性多孔体チタンを使用した新世代の脊椎四肢再建デバイス開発を行い、基礎実験や前臨床的な動物実験を行うとともに臨床応用を目指したプロトコルの作成及び実際の臨床研究を進めることを目的とする。具体的には、(1)生体活性多孔体チタンとしての最適三次元構造のコンピュータ及び動物実験による解析と、内部構造のデザイン、(2)脊椎四肢再建インプラントのデザインと製作、(3)臨床研究を行う上でのプロトコルの作成と実施

である。

3. 研究の方法

(1) 腰椎固定術用生体活性多孔体チタンデバイスの開発：患者データをもとに日本人腰椎椎間板の形状に合わせたデバイスの作製を行った。強度は既存のデバイスに求められる荷重下でも破損しない耐荷重強度5000N以上、多孔体の構造は動物実験の研究結果から算出した骨侵入に最も適した気孔率50-60%、気孔径300 μ m、高い連通性を目標に開発した。

(2) 臨床試験プロトコルの作成：京都大学探索医療センターとの協力で臨床試験プロトコルを作成した。プロトコルには目的、背景と根拠、インプラント情報、診断基準、適格基準、治療計画、有害事象の評価・報告、エンドポイントおよびエンドポイントの評価、観察・検査・調査項目とスケジュール、目的症例数の記入と提出、独立データモニタリング委員会、効果判定委員会、倫理的事項、試験の費用負担、試験実施計画書の承認と改訂、試験の終了と早期中止、研究組織、研究結果の発表、文献、参考資料などの情報を明記した。同時に試験機器概要書、患者説明文書、有害事象発生時の対応フローを作成し、管理体制の整備を行った。

(3) 臨床試験の実施：臨床試験はプロトコルの適格基準を満たした5例に対して行った。3ヶ月以上の保存的治療に抵抗した腰椎椎間板障害に対し、生体活性多孔体チタンデバイスを用いた1椎間腰椎経椎間孔の後方椎体間固定術(TLIF)を行った。管理システムとして登録センター、データセンター、独立データモニタリング委員会、効果判定委員会を設置した。術後1年間のフォローアップを行うこととした。

4. 研究成果

(1) 腰椎固定術用生体活性多孔体チタンデバイスを開発した(図1)。

①インプラント詳細 サイズ：横幅30mm、高さ7, 8, 9mmの3種。基材：純チタン、強度：圧縮強度80MPa以上、耐荷重10000N以上、多孔部：気孔率50-60%、気孔径250 μ m以上、連通率99%以上、生体活性層：酸化チタン(アナタース、ルチル)

②多孔体インプラントの製造：純チタン粉末と気孔形成材(炭酸水素アンモニウム)の粉末を100MPaで円柱状に圧縮成形、減圧雰囲気1400度で2時間の焼結、ワイヤーカットにて外形加工、外枠作製、外枠と多孔体を

1400 度で 2 時間の拡散接合処理

③表面処理：5M 水酸化ナトリウム水溶液 60 度で 24 時間のアルカリ処理、0.5mM 塩酸 40 度で 24 時間の希塩酸処理、純水 40 度で 24 時間洗浄、空気雰囲気中で 600 度 1 時間の熱処理

④滅菌処理：ガンマ線滅菌、梱包

⑤品質評価：同一ロッドインプラントの多孔構造評価および生体活性評価

⑥貯蔵：京都大学医学部附属病院医療器材部での暗所保存

*インプラント製造は全ての工程を試験責任/分担医師の監督下で行った。



図 1

(2) 臨床試験プロトコル (生体活性チタン多孔体の腰椎固定術における椎間固定用の人工骨としての有効性、安全性についての臨床試験) の作成を行い、平成 20 年 9 月 26 日に京都大学倫理委員会を通過し京都大学病院における臨床試験実施が承認された。

①試験デザイン：第 I/IIa 相臨床試験

②対象疾患：腰椎変性疾患

③適格規準：腰椎疾患に対し腰椎固定術を施行する患者。骨腫瘍や変性疾患治療に際し、骨欠損の再建を必要とする患者。16 歳以上 80 歳以下など。

④主要エンドポイント：運動器再建

⑤副次エンドポイント：インプラント操作性、腸骨移植回避、有害事象の発生頻度

⑥研究期間：第 1 例登録より 1 年間

⑦目標症例数：5 例

⑧評価方法：

1. インプラント操作性：術中および術後画像により評価
2. 腸骨移植回避：術中評価 (有/無)
3. 画像評価：術後定期的なレントゲン、CT、MR によりインプラントの安全性および有効性、有害事象を評価
4. 臨床評価：疼痛スコア (VAS: Visual analogue score、自己評価 0~100mm)、JOA (日本整形外科学会腰痛スコア/29 点満点機能評価) スコア、患者満足度スコア (5 段階評価)

(3) 臨床試験結果

平成 20 年 10 月 24 日から患者エントリーを開始し、11 名の患者から同意を取得し、平成

20 年 11 月 27 日からプロトコルに従い適格基準を満たした 5 例の臨床試験を行った。全例で臨床成績の改善、腸骨移植の回避が達成された。現在までに有害事象の発生を認めていない。術後 6 ヶ月で行った効果判定委員会では全例で良好な骨癒合が確認された。

①症例：男性 2 例、女性 3 例、手術時平均年齢 51.6 才 (36~61)、変性すべり症 3 例、分離すべり症 2 例、L4/5 固定 3 例、L5/S 固定 2 例

②結果 1 (手術時評価)：平均手術時間 164.6 分 (154~179)、平均出血量 192ml (80~310)、使用インプラント 7mm (1 例)、8mm (3 例)、9mm (1 例)、腸骨移植回避 5 例 (100%)、インプラント操作性良好 5 例 (100%)、術中合併症 0 例 (0%)

③結果 2 (臨床成績)：JOA スコア改善率 85.7% (術前平均 15.8 点、術後平均 26.6 点)、腰痛 VAS は術前 56mm から術後 6mm に改善、下肢痛 VAS は術前 38mm が術後 4mm に改善、患者満足度は平均 87.5% (37.5~100)、術後合併症 0 例 (0%)

④結果 3 (画像成績)：骨癒合率 100% (5 例中 5 例：図 2)、骨融解や過剰骨形成などの有害事象 0 例



図 2：術後 6 ヶ月 CT

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 9 件)

- ① So K, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Kokubo T, Nakamura T. Reinforcement of tendon attachment to bioactive titanium by BMP-2-induced ectopic bone formation. J Biomed Mater Res A. 2009 Nov 12、査読有
- ② 藤林俊介、竹本充、中村孝志 生体活性チタンの開発 -臨床応用に向けての課題- 日本整形外科学

会雑誌 Vol. 83:469-474 (2009) 査読有

- ③ 竹本充、藤林俊介、根尾昌志、太田雅人、中村孝志 “腰椎固定術用チタン多孔体インプラントの開発と臨床試験プロトコル作成の経験から学んだこと” 日本脊椎脊髄病学会雑誌 Vol. 20, 215, (2009) 査読有
- ④ Kawanabe K, Ise K, Goto K, Akiyama H, Nakamura T, Kaneuji A, Sugimori T, Matsumoto T. A new cementless total hip arthroplasty with bioactive titanium porous-coating by alkaline and heat treatment: average 4.8-year results. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009;90(1):476-81. 査読有
- ⑤ Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Murayama T, Sumi E, Teramukai S, Goto K, Ohnishi E, Akiyama H, Kawanabe K, Nankaku M, Ichihashi N, Tsuboyama T, Tamai K, Kataoka M, Nakamura T, Kangawa K; Osteoarthritis-Total Hip Replacement Clinical Study Team. Effects of ghrelin treatment on patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. J Am Geriatr Soc. 2008 Dec;56(12):2363-5. 査読有
- ⑥ Onishi E, Enhancement of bone-bonding ability of bioactive titanium by prostaglandin E2 receptor selective agonist. Biomaterials. 2008 Mar;29(7):877-83. 査読有 Fujibayashi S, Takemoto M, Neo M, Maruyama T, Kokubo T, Nakamura T.
- ⑦ Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, So K, Akiyama N, Matsushita T, Kokubo T, Nakamura T. A porous bioactive titanium implant for spinal interbody fusion: an experimental study using a canine model. J Neurosurg Spine. 2007 Oct;7(4):435-43. 査読有
- ⑧ 藤林俊介、竹本充、大槻文悟、秋山典宏、根尾昌志、川那辺圭一、中村孝志 “生体活性チタン” 日本整形外科学会雑誌、Vol. 81, S21, (2007) 査読有

- ⑨ 竹本充、藤林俊介、根尾昌志、秋山典宏、小久保正、中村孝志 “生体活性処理焼結ポーラスチタンにおける骨伝導能と骨誘導能” 日本整形外科学会雑誌、Vol. 81, S859, (2007) 査読有

[学会発表] (計6件)

- ① Takemoto M, Fujibayashi S, Matsushita T, Kokubo T, Nakamura T, “Osteoinductive Ti metal: Development and clinical applications.” Biomaterials Asia 2009, Hong Kong, China, 2009. April 5-8.
- ② 竹本充、藤林俊介、根尾昌志、太田雅人、中村孝志 “腰椎固定術用チタン多孔体インプラントの開発と臨床試験プロトコル作成の経験から学んだこと” 第38回日本脊椎脊髄病学会、神戸、2009. 4. 23-25
- ③ 藤林俊介 バイオマテリアルによる骨再生 「チタン金属による骨再生」第26回日本骨代謝学会学術集会ミニシンポジウム、大阪 2008.10.29-30
- ④ M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo, T. Nakamura “A novel biomaterial for spinal fusion: An experimental study in a canine lumbar interbody fusion model” Spineweek 2008, Eurospine, Geneva, Switzerland, 2008. 5. 26-31
- ⑤ 竹本充、藤林俊介、根尾昌志、秋山典宏、小久保正、中村孝志 “生体活性処理焼結ポーラスチタンにおける骨伝導能と骨誘導能” 第22回日本整形外科学会基礎学術集会、浜松、2007. 10. 25-26
- ⑥ 藤林俊介、竹本充、大槻文悟、秋山典宏、根尾昌志、川那辺圭一、中村孝志 “生体活性チタン” 第80回日本整形外科学会学術総会、神戸、2007. 5. 24-27

〔産業財産権〕 ○出願状況（計5件）

1. 名称：人工骨の製造方法
発明者：中村孝志 藤林俊介 他3名
権利者：京都大学 中部大学
佐川印刷株式会社
種類：特許
番号：PCT/JP2007/000233
出願年月日：2007年3月16日
国内外の別：国外

2. 名称：人工骨の製造方法
発明者：中村孝志 藤林俊介 他3名
権利者：京都大学 中部大学
佐川印刷株式会社
種類：特許
番号：特願 2008-511947
出願年月日：2007年3月16日
国内外の別：国内

3. 名称：生体骨誘導性の人工骨とその製造方法
発明者：中村孝志 小久保正 他3名
権利者：関西 TLO 株式会社
種類：特許
番号：特願 2005-507965
出願年月日：2004年1月7日
国内外の別：国内

4. 名称：生体骨誘導性の人工骨とその製造方法
発明者：中村孝志 小久保正 他3名
権利者：関西 TLO 株式会社
種類：特許
番号：PCT/JP2004/000042
出願年月日：2004年1月7日
国内外の別：国外

5. 名称：生体親和性に優れた骨代替材料および
その製造方法
発明者：小久保正 中村孝志 他4名
権利者：小久保正 中村孝志 他2名
種類：特許
番号：特願 2002-302167
出願年月日：2002年10月16日
国内外の別：国内

○取得状況（計1件）

名称：生体インプラント材料の製造方法
発明者：小久保正 中村孝志 金 鉉敏
権利者：財団法人イオン工学振興財団
種類：特許
番号：特許第 3877505 号
取得年月日：2006年11月10日
国内外の別：国内

〔その他〕

- ① 2009.1.6 新聞各紙での臨床試験に関する報道（共同通信、産経新聞、毎日新聞、京都新聞）
- ② 2009.1.6 読売テレビ・イブニングニュースでの臨床試験に関する報道
- ③ 2009.2.11 テレビ大阪 News Biz「特集腰痛治療最前線」
- ④ 2009.2.20 週刊ポスト「第149回 医心伝身」腰椎変性疾患による腰痛に多孔体チタン製人工骨手術

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 孝志 (NAKAMURA TAKASHI)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：10201675

(2) 研究分担者

根尾 昌志 (NEO MASASHI)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：80311736

(H19→H20：連携研究者)

中川 泰彰 (NAKAGAWA YASUAKI)
独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員
研究者番号：90293860

(H19→H20：連携研究者)

藤林 俊介 (FUJIBAYASHI SYUNSUKE)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：30362502

(H19→H20：連携研究者)

福島 雅典 (FUKUSHIMA MASANORI)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：80107820
(H19→H20：連携研究者)