

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18531

研究課題名（和文）人工関節インプラントにおける晩期感染症の病態解析

研究課題名（英文）Pathophysiology analysis of late infections in artificial joint implants

研究代表者

鎌仲 貴之（Kamanaka, Takayuki）

信州大学・医学部附属病院・助教（診療）

研究者番号：30791884

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：細胞実験ではRAW細胞、V79細胞、MC細胞を用いて各種金属間で細胞増殖に差がないか確認した。FeCl₃がV79において他の細胞より有意に増殖していたが、そのほかの金属ではおおむね細胞間で増殖に大きな差はなかった。どの細胞でも増殖をほとんど認めなかった金属はPt合金、Cr合金、Ni合金、Co合金、Pd合金であった。整形外科手術で多く使用されるTi合金にはNiが含有しており細胞増殖を阻害している可能性はある。また、人工関節置換術後の感染により再置換術となった症例から採取したインプラント周囲の軟部組織や関節液からは金属粒子が検出されず評価が行えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化が進む近年、変形性膝関節症や変形性股関節症により人工関節置換術を受ける患者が増えている。人工関節置換術の合併症には手術部の感染があるが、術後数か月経過して起こる晩期感染症がある。晩期感染症患者のインプラントは緩みが生じていることが大半であるが起因菌が検出されないことも多い。インプラントから漏出する金属粒子が細胞毒性を起こしている可能性がある。細胞毒性を生じにくい金属を使用したインプラントを使うことで人工関節置換術後の晩期感染症を減らせる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In cell experiments, RAW cells, V79 cells, and MC cells were used to confirm that there was no difference in cell proliferation among various metals. FeCl₃ proliferated significantly more in V79 than in other cells, but in other metals there was generally no significant difference in proliferation between cells. The metals that showed little growth in any of the cells were Pt alloys, Cr alloys, Ni alloys, Co alloys, and Pd alloys. Ti alloys often used in orthopedic surgery contain Ni and may inhibit cell proliferation. In addition, metal particles were not detected in the soft tissue and synovial fluid around the implant collected from the case of revision surgery due to infection after artificial joint replacement, and evaluation could not be performed.

研究分野：脊椎外科

キーワード：人工関節 晩期感染

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯科治療やペースメーカー、整形外科手術において金属製インプラントが用いられることが多いが、全身の発疹やインプラント周囲の腫脹、骨吸収などアレルギー反応が問題となることがある。この為、生体親和性が高くアレルギーを起こす可能性が低い金属としてチタンなどが使用されることが多い。しかし、人類がチタンに接する機会が増えた結果、チタンアレルギーを持つ人も増えてきている。文献では 0.5～15%の頻度でチタンアレルギーをもつ人がいるとの報告がある。多くのチタン材料はチタン以外の金属を含むチタン合金として使用されているので複合系としてそれぞれの金属の細胞への影響を調べる必要がある。

2. 研究の目的

近年、整形外科手術、歯科治療、ペースメーカーなどにおいて様々な金属インプラントが使用されている。生体に優しい金属としてチタン合金が使用されることが多いが、接触機会が増加してきた結果、金属アレルギーを起こす人が増えてきた。我々は種々の生体用金属合金が生体において溶出イオン、金属/水酸化物粒子、またそれらから生成する複合水酸化物がどの様に存在し、細胞に対してどのような免疫応答を起こすのかを明らかにする。

3. 研究の方法

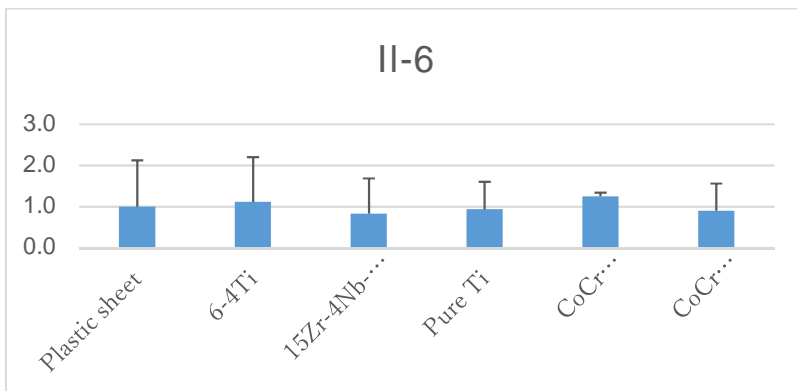
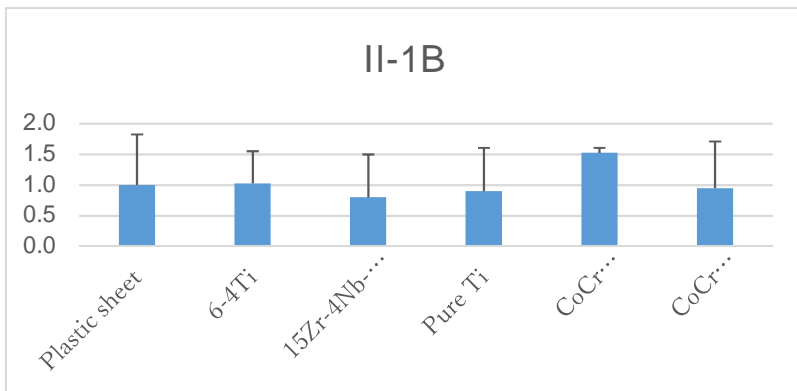
【in vitro での検討】 1) 溶出金属イオン 各種金属サンプルを疑似体液に長期暴露した際の金属イオンの溶出の程度の差を見る。 2) 培養細胞によるサイトカインの発現 整形外科領域におけるインプラント設置部位の組織構成細胞を初代培養(または購入)を使って、単体、および複合体による分泌サイトカインを検証する。 ELISA and multiplex assays (Thermo Fisher) 平成 32 年度以降 平成 31 年度の結果を受けてより発展させた研究を行う。初年度の研究が予定通りに進み、予測した結果すなわち Ti-15Zr-4Nb-4Ta の金属イオン溶出が少なく、細胞のサイトカイン発現がより低い結果となった場合、動物実験を用いて皮下あるいは骨組織に埋入させた金属片のアレルギー反応を長期観察する。

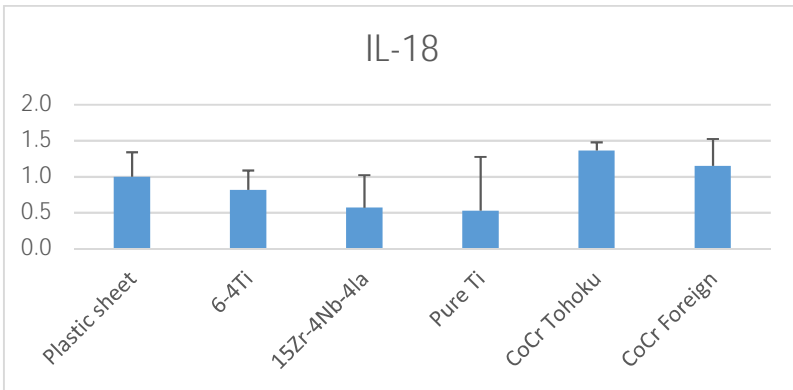
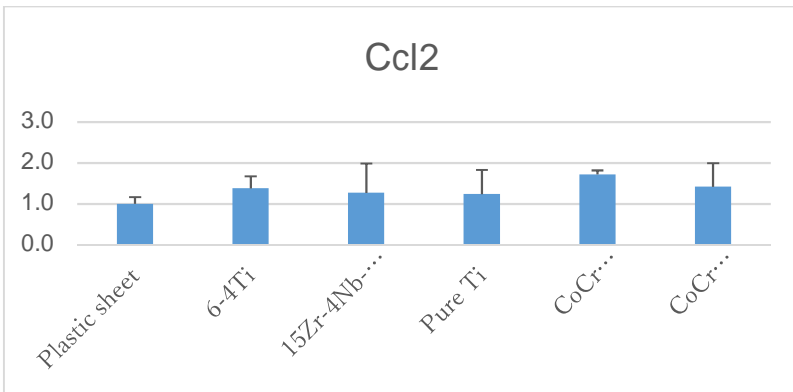
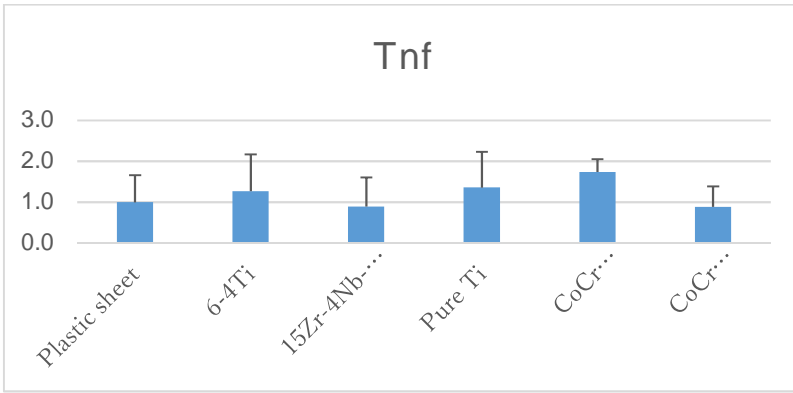
4. 研究成果

in vitro の実験では RAW 細胞、V79 細胞、MC 細胞を用いて各種金属間で細胞増殖に差がないか確認した。FeCl₃ が V79 において他の細胞より有意に増殖していたが、そのほかの金属ではおおむね細胞間で増殖に大きな差はなかった。どの細胞でも増殖をほとんど認めなかった金属は Pt 合金、Cr 合金、Ni 合金、Co 合金、Pd 合金であった。(図 1) 整形外科手術で多く使用される Ti 合金には Ni が含有しており細胞増殖を阻害している可能性はある。また脊椎手術でしばしば使用される CoCr は高い強度であるが細胞増殖が少ない金属を多く含有していることになる。しかし、実際に体内でロッドは骨と接しているわけではなく、椎弓根スクリューに接続している状態なので細胞に悪い影響は与えていない可能性が高い。また、人工関節置換術後の感染により再置換術となった症例から採取したインプラント周囲の組織や関節液を解析中であり、金属濃度やサイトカイン定量を行っている。摩耗などでインプラントから漏出する金属が存在し、細胞に影響を与えている可能性があるかと予測している。サンプル数が少なく有用なデータは出ていない。サイトカイン発現に関しては 15Zr-4Nb-4Ta や純 Ti が総じてサイトカイン発現が少なくアレルギー反応を起こしにくい金属複合体と考えられる。



図1 細胞増殖試験





サイトカイン発現

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------