

周囲骨のアパタイト配向化を促進する 新規概念からなる人工股関節の開発

野山義裕^{1)*} 西村直之^{2)*} 藏本孝一^{3)*}
吉川秀樹^{1)**} 中野貴由^{2)**}

1. はじめに

関節リウマチや変形性関節症等による運動器疾患の機能回復には、関節全置換術が適用される。関節全置換術は、適切な位置に短期的にインプラントが設置されることで、臨床成績が良好となるため、初期固定性の高いインプラントの開発が極めて重要となる。表面処理等による初期固定性の向上は、これまで適用を見合わせていた若年層や、より活動的な患者においても、積極的な関節全置換術選択のきっかけとなり、超高齢化社会が後押しする中、人工関節置換術用インプラントの重要性をますます拡大している⁽¹⁾。その反面、初期固定のみを重視するあまり、関節破綻をきたし再置換術に至るケースも増加傾向にある。そこで次世代人工関節インプラントは、初期のみならず長期的観点に立って、周囲骨-インプラント間の固定を可能とする必要性に迫られている。

人工股関節置換術用インプラントを例にあげると、再置換手術に至る要因としては、インプラントの緩み(ルースニング)やインプラント周囲骨の骨折が挙げられる⁽²⁾。これは骨-インプラント間の力学特性乖離による応力伝達障害現象、いわゆるストレスシールド効果により生じる骨損失が原因である。この改善策として、インプラント材料の弾性率を実際の骨の弾性率に近付けるための合金設計⁽³⁾や大腿骨髄

腔への形状制御により適合性を高めるためのインプラント設計⁽⁴⁾等が試みられている。ただし外的負荷による荷重伝達をインプラント周囲骨へ促す上記試みが行われているものの、未だ決定的な解決策を得るには至っていない。この理由として、骨-インプラント間の界面に生じる局所的な応力状態と、それに起因した骨再構築(リモデリング)時のインプラント周囲骨の骨微細構造変化に基づいたインプラント設計がなされていないためである。

本稿では、材料工学的手法を駆使し、インプラント周囲骨の微細構造の正常化を促すことを可能とし、結果として長期固定に耐えられるような、従前にはない新しい機能を持つインプラントを新たに開発し、人工股関節に適用したので報告する。

2. 骨微細構造を考慮した人工股関節固定法の提案

従来、骨と人工股関節インプラントの固定にはPMMA骨セメントが使用されてきたが、現在ではインプラント表面をポーラスコーティングすることで、生体内(*in vivo*)での支持骨との直接的な固定を可能とするセメントレス固定法が主流となった⁽¹⁾。この際の固定法としては、チタン製のワイヤーメッシュやビーズ等が用いられ、ポーラス部の気孔率を制御することでインプラント表面での骨内成長(*bone-in-growth*)の促進を期待している。しかしながら、ポーラス孔内では気孔空間がランダムであり、骨形成は確率論的であることから、アンカー効果による骨-インプラント間の界面力が安定しない、さらには長期にわたる骨再構築に耐えられないといった問題が発生する。そこで、筆者らはインプラント周囲の骨微細構造が健全性を構築・維持できるような新たな人工関節の開発を目標とした。つまり人工股関節インプラントであるにも関わらず、周囲への新生骨を能動的に誘導し、長期間にわたって、あたかも生体骨と一体化して振る舞うようなインプラントの開発を目指した。

生体骨は主にI型コラーゲン(Col)と生体アパタイト(BAp: Biological Apatite)結晶からなり(図1(a))、石灰化

* ナカシマメディカル株式会社

1) 開発部薬事品証グループ主任研究員 2) 開発部薬事品証グループ課長 3) 常務取締役

** 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻:

1) 博士後期課程3年生 2) 教授

*** 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学 1) 教授

Development of Novel Artificial Hip Joint Introducing the Oriented Biological Apatite of Newly Formed Bone Around Implant; Yoshihiro Noyama^{*,**}, Naoyuki Nishimura^{*}, Koichi Kuramoto^{*}, Hideki Yoshikawa^{***}, Takayoshi Nakano^{**} (*Nakashima Medical Co., Ltd. **Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University. ***Department of Orthopedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine)

2011年10月27日受理

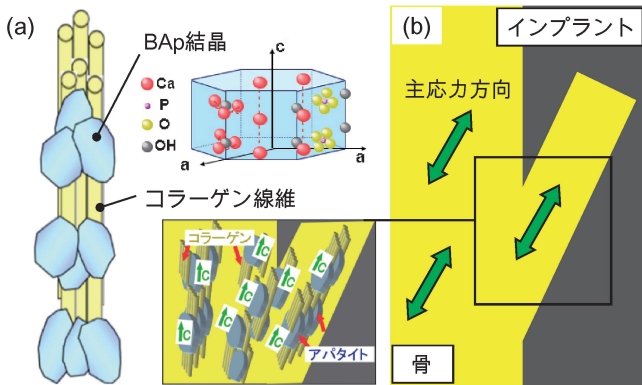


図1 *in vivo* 応力と密接な相関がある BAp/Col 配向性. (a) 正常骨微細構造に見られる BAp/Col 複合体と BAp の結晶構造, (b) インプラント周囲骨の微細構造の健全化にとって有効とされる主応力方向に基づいた配向溝/孔構造.

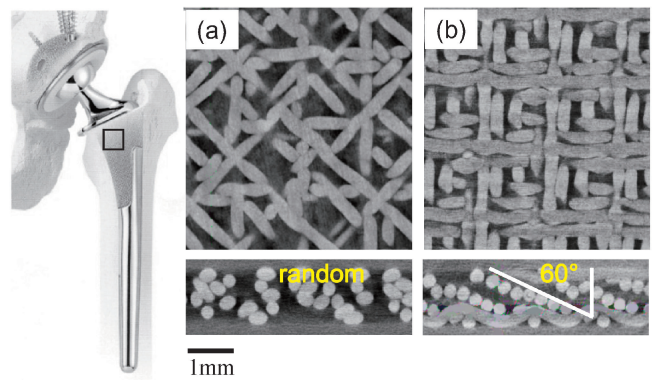


図3 人工股関節インプラントの近位部表面に施されたポラス部のマイクロ CT 画像. (a) 従来のランダムメッシュ, (b) 60°配向性孔チタンメッシュ.

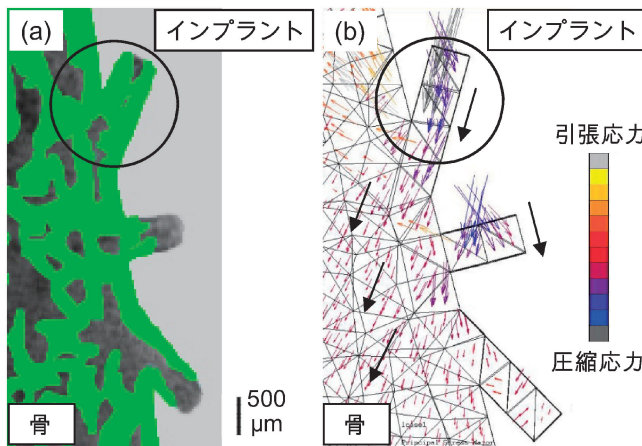


図2 ビーグル犬股関節インプラントの配向溝内の骨再建. (a) 主応力ベクトル分布図, (b) 新生骨(緑)分布図.

した BAp と Col の複合体が、骨に対し強度と柔軟性を与えている。BAp は六方晶系に属することから、a, c 軸に沿った力学特性は強い異方性を示す⁽⁵⁾。Col ホールゾーン内では、BAp 結晶の核生成サイトが存在し、エピタクシアル成長にともない BAp 形成が進行する⁽⁶⁾。その結果、Col の走行方向に対して BAp の c 軸配向性はほぼ一致していると考えられる。こうした BAp/Col 複合体として骨組織の構造は、骨の力学機能を決定する上で重要な役割を果たす。

こうした骨微細構造において、筆者らは⁽⁷⁾⁽⁸⁾、BAp/Col の配向性が骨部位に応じて強く依存する、すなわち部位に最適な BAp/Col 配向性が存在することを微小領域 X 線回折法により解明した。例えば、サルの下顎骨を解析対象とした場合、下顎骨は基本的には近遠心方向に沿って優先的に BAp の c 軸配向性を示すが、歯冠部直下では近遠心方向から咀嚼荷重方向へと最大配向性を变化する。結果として、骨微細構造としての BAp/Col の優先配向性は、最大主応力方向に向かって形成されることを示した。その上、骨再生時においても主応力ベクトル方向に沿って新生骨が強く誘導され、さらには、BAp/Col の優先配向性も平行方向に創製されること

を見出した⁽⁹⁾。つまり、主応力ベクトルの制御がインプラント周囲骨の BAp/Col 配向性を正常化するための制御法となりうる。

こうした力学的バランスが取れた *in vivo* 応力環境下においては、人工股関節インプラントの埋入に起因するストレスシールドは低減され、新生骨の早期誘導、さらには周囲骨の BAp/Col の優先配向性の形成を実現するには、最大主応力方向に基づくインプラントの表面設計が最も有効な手段であると考えた(図 1(b))。

筆者らの研究において⁽¹⁰⁾、図 2 に示すように、ビーグル犬股関節(24週埋入)に導入した配向溝内部を解析したところ、図中の○で示した配向溝においてのみ、高量の新生骨(緑色で示した部分)が確認された(図 2(a))。この60°配向溝では、応力シミュレーションにて、主応力ベクトルが溝深さ方向に平行であった(図 2(b))。その上、配向溝内における新生骨の BAp の c 軸配向性は、溝深さ方向と良い一致を示した。このことは、期待通り、新生骨の形成量と BAp 配向性は、主応力により制御可能であることを意味する。言い換えれば、適切な方位に設計された配向溝は、インプラント周囲骨の微細構造に至るまでの健全化を達成し、インプラント埋入初期から長期に至るまでの強固な固定を行うことを可能とする。つまり、インプラント周囲骨に負荷される主応力ベクトルに基づき、インプラント表面へ配向性溝/孔構造を導入することで、骨微細構造までを視野に入れた健全な骨再建に成功した。

3. 配向性孔メッシュの作製法の確立とその特徴

前項では、人工股関節インプラントの表面に応力シミュレーションから計算される主応力方向に一致させた配向溝/孔構造の導入が、インプラント周囲骨の自発的骨伝導能を促進し、初期固定力を高めることで長期での安定固定を実現可能であることを示した。しかしながら、実際のインプラント表面では、配向溝/孔構造を設けるだけでなく、厳しい生体内環境での適用を考慮しなければならず、応力集中を防止する工夫も必要となる。特に、日本人のように小柄な患者に向け

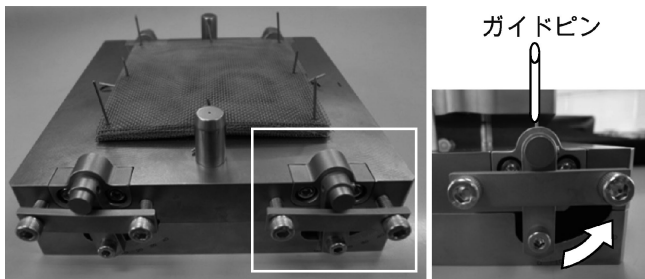


図4 配向性孔メッシュ製造の一部に使用される特殊ジグ。(ガイドピンによる配向性孔角度調整機能付)

た小型インプラントでは、強度劣化は致命的である。配向溝/孔構造をインプラント母材に導入することがサイズによっては不可能なケースも存在することから、母材とは別の構造体に新生骨の誘導を促進する表面形態を設計し、後工程で組み合わせるといった複合型インプラントをさらに考案し、図3(b)に示すような配向性孔(主応力ベクトルに平行な60°配向性孔)を有するチタンメッシュを開発した。この配向性孔メッシュは、インプラント母材への直接的な接合により疲労強度に影響が少なく、健全なBAp/Col配向性を保持した新生骨誘導を可能とし、既製インプラントのポーラス部に直ちにとって代えることができる表面制御技術である。

配向性孔の角度は特殊ジグ(図4)を用いれば自在に制御可能であり、目標とするチタンメッシュ厚(T)と配向性孔の角度(θ)が既知であれば、チタンメッシュの枚数(n)と厚み(t)より、特殊ジグに設置した配向性孔の角度を調整するガイドピンの設定値(α)は次式を用いて算出、設計できる。

$$\alpha(\text{degree}) = \tan^{-1}[\{t(n-1)\sin\theta + t - T\} / T(n-1)\cos\theta]$$

さらに、配向性孔チタンメッシュの格子ピッチに依存して、新生骨誘導に重要なポーラス構造体の多孔率も算出できることから、生体適合性においても最適な配向性孔メッシュが製造可能である。

この配向性孔メッシュをインプラント母材へ結合させる方法としては、拡散接合法が適用できる。拡散接合法は、*in vivo*でのメッシュの剥離や脱落が生じ難い強固な接合法として臨床実績があることから、インプラント母材の機械的特性を損なうことなく、あたかも骨として振る舞い、骨-インプラントの長期固定を可能とする人工股関節の実現を可能とする。

4. 特許および実用化状況

本配向性溝/孔構造は、既に国内および一部は海外特許⁽¹¹⁾として出願・取得している。現在、配向溝を付与した人工股関節インプラントについては、医療機器の製造販売承認審査のため独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)にて

審査中である。配向性孔メッシュを付与した人工股関節インプラントも承認申請準備中である。さらに本人工関節インプラントの開発は、2009年度先端医療開発特区(スーパー特区)として採択されている。そのため、インプラントの製品化には、「開発段階からの薬事相談」や「優先的承認審査」などの優先性があり、効率のかつ短時間での承認が可能になる。材料工学技術に基づき周囲骨微細構造の健全化の立場から開発された新規概念からなる人工関節は、生体と長期にわたって融合可能なインプラントである。こうした次世代の人工股関節インプラントをいち早く市場に投入することで、年間約1,000億円と呼ばれる国内マーケットのシェア獲得を目指し、同時に、現在戦略的に推進中の中国、インド等、アジア各国での市場拡大を促進するものと期待している。

5. ま と め

本稿では、材料工学的立場から骨微細構造の配向性を考慮した配向溝/孔/メッシュ構造を有する人工股関節インプラントの開発を紹介した。現在、関節全置換術の症例数は急速な広がりを見せており、患者の生活の質(QOL: Quality of Life)維持と早期社会復帰のためには、術後早期のみならず長期にわたる固定力の向上を促進するインプラントの開発は必須である。本開発製品は、骨組織の組織学的・結晶学的知見とコンピュータシミュレーションによるデジタル技術が組み合わさった最適表面制御技術であり、これまでない独創的な概念から成る未来型インプラントとして臨床応用への準備が進められている。本開発インプラントは、今後の整形外科治療にとって極めて重要な役割を發揮するものと確信する。

文 献

- (1) 矢野経済研究所：2010年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析，(2010)，278-351.
- (2) K. J. Bozic, S. M. Kurtz, E. Lau, K. Ong, T. P. Vail and D. J. Berry: J. Bone Joint Surg. Am., **91**(2009), 1281-133.
- (3) M. Niinomi: J. Mech. Behav. Biomed. Mater., **1**(2008), 30-42.
- (4) T. Sakai, N. Sugano, T. Nishii, K. Haraguchi, T. Ochi and K. Ohzono: Int. Orthop., **23**(1999), 219-223.
- (5) B. Viswanath, R. Raghavan, U. Ramamurthy and N. Ravishankar: Scripta Mater., **57**(2007), 361-364.
- (6) W. J. Landis: Bone, **16**(1995), 533-544.
- (7) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi: Bone, **31**(2002), 479-487.
- (8) T. Nakano, T. Tabata and Y. Umakoshi: Encyclopedia of Materials: Science and Technology Updates, Elsevier, Oxford, (2005), 1-8.
- (9) T. Nakano, T. Kan, T. Ishimoto, Y. Ohashi, W. Fujitani, Y. Umakoshi, T. Hattori, Y. Higuchi, M. Tane and H. Nakajima: Mater. Trans., **47**(2006), 2233-2239.
- (10) Y. Noyama, T. Ishimoto, K. Kuramoto, T. Sakai, H. Yoshikawa and T. Nakano: Mater. Sci. Forum, (2010), 654-656: 2241-2244.
- (11) 特願2008-522288, 特願2009-298803/第4802277号(2011.8.12登録); PCT/JP2010/067146, 特願 2011-234561.