

人工関節の設計・製造プロセスの 現状・課題・展望

井上 貴之*

1. はじめに

日本は、65歳以上の高齢者の総人口に占める割合が25%を超え、超高齢化社会を迎えている。高齢者人口は2042年頃をピークに35%まで上昇すると予測されており(内閣府・平成26年度高齢社会白書)、高齢者の自立した生活の支援は国家的課題である。加えて、アジア諸国においても日本に遅れて超高齢化社会となる可能性が示唆されており、高齢者の活動性低下を招く下肢関節疾患の治療に適用する人工関節の需要は世界的にも高まっている。このような社会背景を考慮すると、人工関節などの医療製品は今後日本の製造業全体にとって維持・成長の一助になることが期待されている。

そこで、本稿では下肢人工関節の設計・製造という観点から現状技術、今後の展望について述べる。

2. 要求事項

人工関節は図1に示すように体内に埋め込まれて関節機能を代替する要素部品群である。そこで、設計要求事項として以下の項目を検討する必要がある。

- (1) 対象骨と形状適合性を有すること。

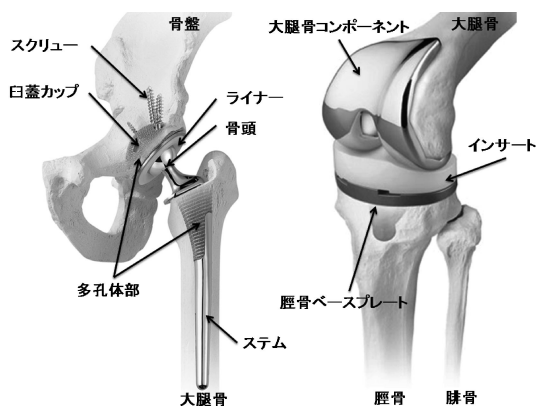


図1 人工関節。(左：人工股関節，右：人工膝関節)

- (2) 手術が容易でかつ正確に遂行できること。
- (3) 生体関節類似の可動域を再現可能であること。
- (4) 長期的に要素部品が破損しないこと。
- (5) 人工関節が、対象骨と長期安定的に固定できる機能を有すること。
- (6) 体内の人工関節周囲組織(骨や筋肉など)に悪影響を及ぼさないこと。

前半は設計要素、後半は材料学的要素が強いが、(1)~(3)についても材料学的検討は必要不可欠である。

3. 医療用材料

人工関節などの体内埋め込み型インプラントに適用実績のある医療用材料の代表例を表1に示す。適切な生体反応を示しながら目的を遂行できる材料の能力である生体適合性と、強度および耐衝撃性を兼ね備えたTi合金、Co-Cr合金(Co-

表1 人工関節に適用される医療用材料。

| 対象 | 要素部品 | 材 料 名 |
|-----------|------------|---|
| 人工 股関節 | 臼蓋カップ | 純Ti, Ti合金(Ti-6Al-4V, Ti-15Mo-5Zr-3Alなど), Co-Cr合金(CCM), HA |
| | ライナー | UHMWPE, セラミックス(ZTA) |
| | 骨 頭 | CCM, ZTA |
| | ステム | 純Ti, Ti合金, CCM, HA |
| | スクリュー | Ti合金 |
| 人工 膝関節 | 大腿骨コンポーネント | CCM, セラミックス(アルミナなど) |
| | インサート | UHMWPE |
| | 脛骨ベースプレート | Ti合金, CCM |
| | 膝蓋骨コンポーネント | UHMWPE |
| 骨固定用セメント | | PMMA (poly-methyl methacrylate) |
| 手術器械 | | ステンレス鋼(SUS 300系, SUS 400系, SUS 630など), Ti合金, 樹脂(PPSなど) |

* 帝人ナカシマメディカル株式会社 R & D センター研究部; 主任研究員(〒701-1221 岡山市北区芳賀5322)
Design and Manufacturing Process for Artificial Joint; Takayuki Inoue (TEIJIN NAKASHIMA MEDICAL CO., LTD., Okayama)
Keywords: artificial joint, biomedical material, design factor, safety test, additive manufacturing
2015年12月14日受理[doi:10.2320/materia.55.137]

Cr-Mo 合金：CCM)，超高分子量ポリエチレン (ultra-high molecular weight poly-ethylene: UHMWPE) が主流であるが、近年耐食性などの生体適合性に優れ、力学的信頼性を向上させたアルミナ系セラミックス (代表例として zirconia-toughened alumina: ZTA) も適用されている。加えて、対象骨との固定性向上を意図したハイドロキシアパタイト (hydroxyapatite: HA) などの生体活性材料も使用される。

手術時に使用する手術器械は、洗浄および高圧蒸気滅菌が行われ、再使用が意図されている。そこで、耐食性を有し溶接や加工が容易なステンレス鋼、器械の軽量化により操作性と使いやすさを向上させる目的で耐熱性、耐薬品性に優れた PPS (poly-phenylenesulfide) などの樹脂材料が選択される。以下、材料学的観点とともに設計・製造プロセスにおいて考慮すべき点について述べる。

4. 既存人工関節の設計・製造プロセス

(1) 形状設計

人工股関節は、骨盤側に設置される臼蓋カップと、摺動部を構成し臼蓋と大腿骨を連関させるライナーおよび骨頭、大腿骨側に設置されるステムから構成される。人工膝関節の構成部品は関節摺動部を構成する大腿骨コンポーネントとインサート、脛骨ベースプレートおよび膝蓋骨コンポーネントである (図 1)。人工関節は、体内に埋め込まれて機能することを意図した要素部品群であり、生体関節内設置という空間的制約がある。加えて、人工関節置換術後に正常骨と周囲組織を極力温存することは、再手術を容易とする。そこで、基本的には人工股関節臼蓋カップおよび人工膝関節の要素部品群は損傷した関節部のみを人工物に置き換える表面置換を意図して関節表面形状、人工股関節ステムは大腿骨髄腔内設置とするため髄腔類似の形状を採用する。要素部品数は手術の簡素化の観点から少ないほうがよく、要素部品単体には多数の機能性が求められる。以下、要素部品の機能性設計において留意すべき代表的な事項について述べる。

(2) サイズバリエーション

既存の人工関節は、術前に撮影された単純 X 線レントゲンや CT 画像を参照して複数のサイズバリエーションの中から対象患者の骨格に適合するものを選択して使用する。豊富なサイズバリエーションは対象骨との形状適合性にとって重要であるが、メーカー側としては在庫過剰となる可能性もあるため採算性を考慮した検討が必要である。そこで、CT や MRI の医用画像から正常骨格形状を三次元化して計測し、統計学的に主要寸法を検討する。

人工膝関節の場合、サイズバリエーションを決定する際の代表寸法として、大腿骨および脛骨膝関節部の前後 (anterior-posterior: AP) 長および内外側 (medial-lateral: ML) 幅が考慮される。図 2 に日本人女性の正常下肢 CT 画像から計測した AP 長と ML 幅の関係を示す。この代表寸法は定義により若干の差異があるが男女、人種で異なり日本人男

性の AP/ML 比は 0.78、女性で 0.81、欧米人では男女差無く 0.78⁽¹⁾ という報告がある。これらの情報を基に、日本人において形状適合率が最大になるサイズバリエーションを決定する。

人工股関節においては、大腿骨腔形状解析によりステム径、大腿骨頸部と骨幹部のなす角度である頸体角、骨頭中心と骨幹部の距離で大腿骨が外側に張り出している度合いを示すオフセットなどが考慮される。臼蓋カップは半球形状であるため、外径を代表寸法としてサイズバリエーションを決定する。

(3) 人工関節摺動部

人工関節置換後の関節可動域を獲得するために、摺動面は生体関節類似の形状が採用される。例えば、人工股関節では生体関節摺動面と同様に、相対する球状の凹凸面で構成される。Charnley⁽²⁾ は摺動部摩擦により発生する臼蓋カップと骨固定界面でのせん断力によりカップの固定が破綻することを懸念し、摺動面に高密度ポリエチレン (high density polyethylene: HDPE) と金属の組合せを採用した。当初は長期的な HDPE の摩耗と変形を懸念してポリエチレンライナーの厚みを確保したうえで、摺動距離を短くして摩耗を抑制できるように、骨頭径は生体骨頭に対して小径の $\phi 22$ を採用した。ただし、生体骨頭に対して小さい骨頭径を採用することは、関節の可動域を狭くし、かつ要素部品同士の干渉を生じやすく術後脱臼のリスクが高まる。加えて、ポリエチレンの摩耗粉が骨溶解を引き起こし、人工関節と対象骨との固定を破綻させる現象が報告された⁽³⁾⁽⁴⁾。そこで、近年では UHMWPE を採用し、クロスリンク処理やビタミン E を添加することで耐摩耗性を向上させ⁽⁵⁾⁽⁶⁾、骨頭の大径化が図られている。骨頭は耐摩耗性に優れた Cr-Cr 合金が主流であるが、さらなる摺動部摩耗の低減を目的としてセラミックスである ZTA も適用されている。ポリエチレンライナーのない金属対金属 (metal on metal: MoM) の摺動面を有する人工股関節も臨床応用されたが、摩耗量は少ないものの、この金属摩耗粉は毒性が強いとされ術後成績は不良であった⁽⁷⁾⁽⁸⁾。

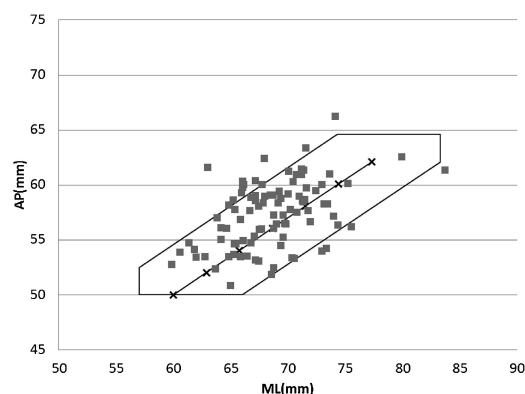


図 2 日本人の骨格形状解析とサイズバリエーション。(図中の枠内が規定サイズバリエーションの適用可能範囲を指す)

したがって、現在でも金属またはセラミックスとポリエチレンで構成される摺動部が主流となっている。

骨頭とステムの連結部(ネック部)は、要素部品間の干渉を回避するために細径化する必要がある。ただし、ネック部は骨盤と大腿骨を連結し荷重を支える部分であるため、一般的には型鍛造や展伸した高強度 Ti 合金または Co-Cr 合金材が採用され、機械加工により最終形状とする。

人工膝関節では、関節自由度が高く複雑な運動を再現するために摺動部形状は生体関節類似の自由曲面で構成される。そこで、自由曲面を創成するために铸造や機械加工が可能で耐摩耗性の高い Co-Cr 合金とポリエチレンで構成される。

(4) 人工関節表面設計

人工関節は金属等の人工物から構成されるため、人工物と生体組織である骨を固定する方法が重要である。Charnley は人工股関節の要素部品を PMMA 系セメントで固定する方法を考案し⁽²⁾、一定の成果を収めるに至ったが、若年で活動性の高い患者では成績不良であると報告された⁽⁹⁾。そこで、煩雑なセメント操作を要せず、長期固定を実現する方法として金属と骨を直接結合させるセメントレス固定法が開発された。セメントレス固定法では、骨との結合を意図する人工関節表面を多孔体とし、多孔体内に自然成長した骨による投錨効果を利用する。しかし、結果として長期的には弾性率の高い人工股関節ステムに優先的に荷重伝達されることで、骨が痩せる現象(stress shielding)により人工関節の緩みを生じた。そこで、ステム母材には弾性率が比較的低い Ti 合金を採用し、近位に多孔体を配置して固定部とし、中間位から遠位を鏡面仕上げにして非固定とすることで骨に応力伝達させ応力遮蔽を防止する方法が一般的となっている。加えて、骨を多孔体に短期間で誘導し、患者の早期回復と摺動部の摩耗粉の侵入防止を目的として多孔体表面に HA コーティングや生体内で材料表面に HA を自発的に析出させる生体活性処理⁽¹⁰⁾が採用されている。近年では、セメント固定法でも研究が進み、ステム・セメント界面を鏡面仕上げとし、テーパ形状によるステム・セメント界面のスリップ現象を利用して骨への応力分散を実現する polished-taper システムが開発されており、現在ではセメントおよびセメントレス固定法双方で良好な長期成績が報告されるに至っている。

人工膝関節ではセメント固定法が一般的である。インプラント/骨界面で十分なセメント厚を確保してセメントの圧潰等を抑制し安定的な固定ができるように、大腿骨コンポーネントと脛骨ベースプレートが骨と接する部分には凹部を設ける。

(5) 手術器械

人工関節に置き換える手術の際に使用する治具類を手術器械(図3)と呼ぶ。手術器械の機能としては、骨切除の位置決めとボーンソーなどの切除器具の案内、人工関節の固定などである。そこで人工関節形状、サイズバリエーション、手術時の開創を考慮した形状、機能設計を実施する。手術器械は

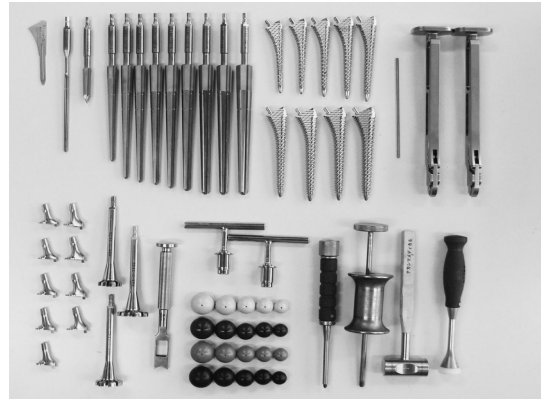


図3 手術器械。(人工股関節ステム挿入用、図上段のドリルやステム形状類似のヤスリ状ラスプを用いて大腿骨髄腔をステム形状に加工した後、髄腔に留置されたラスプに図下段の仮のステムネックや骨頭を装着し股関節部の緊張力等を確認して最終ステムサイズを決定する)

生体内に埋め込むものではないが接触が想定されるため、汚物の侵入や付着を抑制して複数回の滅菌・洗浄が可能な仕様とする。材料は、溶接や加工性、耐食性に優れたステンレス鋼や、操作性を考慮して軽量化が必要と判断される部分には樹脂を採用する。

また、骨切除時のボーンソーによる振動などを考慮して、手術器械の要素部品間の連結はネジ締結ではなく溶接またはピン圧入とする。ただし、変形や衝撃力が想定される要素部品の連結では溶接部の材料特性に注意する必要がある。

(6) 強度解析

人工関節の強度的安全性検証は実試験が確実であるが、設計コスト低減のためにコンピュータ技術を用いた強度解析を実施する。基本設計段階で有限要素法(finite element method)による強度解析によって、強度的安全性を第一次的に検証し、設計にフィードバックする。

5. 人工関節の製造プロセス

設計仕様に基づき人工関節の製造プロセスが構築される。铸造または鍛造から始まり、機械加工、熱処理、仕上げ、洗浄、梱包、滅菌などが含まれる。一般工業用部品の製造に類似ではあるが、人工関節は体内に埋植する部品であり、感染を防止するための滅菌工程が必須となる。滅菌は、金属などの化学的に安定な材料では、包装された製品に適用が容易な γ 線滅菌が採用される。一方で、 γ 線などの高エネルギー照射によって材料の変質を来すポリエチレンなどは、酸化エチレンガス(ethylene oxide gas: EOG)滅菌が行われる。ただし、EOGは残留すると人体に悪影響を及ぼす可能性があるため、ISO10993-7などで残留ガスの限度値が規定されている。

6. 各種安全性試験

(1) 試験概要

人工関節などの医療機器の製造・販売には薬事法に基づき製造販売承認申請を行い、許認可を得ることは周知の通りである。医療機器は、不具合が生じた場合の人体へのリスクの程度に応じてクラスⅠ～Ⅳに分類がなされており、人工関節はリスクが2番目に高いクラスⅢ（高度管理医療機器）に該当する。そこで、各人工関節の設計・製造プロセスを確立した段階で、品質・安全性を十分に確認する必要がある。具体的には、そこで使用する原材料、検討された設計・製造プロセスに基づく試作品を用いて材料の物理化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性などの各種試験を行う。目的はヒトに対する安全性を確認することであるが、臨床試験は倫理的、法制的に簡単ではないため、各種非臨床試験方法が開発されている。試験項目は、医療機器に使用する材料や特性に応じて論理的に安全性が確認できる方法を採用するが、既承認品と同等性を示すことで改めて個別に評価する必要はなく容認される場合もある。逆に、適用例のない新規材料や新たな機能を有する人工関節では、臨床試験（治験）を要する場合もある。試験項目に関しては、薬事申請は極めて専門業務であるので、薬事申請担当者、当該医療機器開発者、場合によっては社外専門家を交えて相互理解のもとに方針決定すべきである。なお、手術器械は体内に埋植するものではないが、クラスⅠまたはⅡの医療機器としてPMDAに届け出または登録認証機関の認証を得る。以下、代表的な試験について概説する。

(2) 生物学的安全性

材料が生体内に用いられる際に最も重要なことは、生体に対して安全であることである。そこで、細胞毒性試験、細胞の遺伝子突然変異や染色体異常を検出する遺伝毒性試験、遅延型アレルギー反応の一つである感作性を評価する感作性試験、材料を動物に埋植して局所的な影響を評価する埋植試験などがある。

(3) 機械的安全性

人工関節自体の安全性を評価する試験で、表2に示すように人工股関節・膝関節個別に試験規格が定められている。人工関節は体内で長期間機能することが意図されているため、構成要素部品の疲労試験、関節運動を再現して生体内環境を模擬する関節シミュレータによる人工関節摺動部の摩耗試験（図4）などが行われる。各種疲労試験は、体内での長期使用を想定して500～1,000万サイクル程度まで実施する。製品特性によっては安全性を論理的に証明するために、自社規格による試験も実施する場合がある。例えば、セメントレス固定法のステムでは多孔体部で骨との固定力を得るため、それ自身の強度が重要である。そこで、ステム母材に拡散接合された多孔体の接合強度を評価し、ステム全体の機械的安全性を担保している。

7. 三次元積層造形の適用

(1) 応用例

近年、製造技術として三次元積層造形技術（additive manufacturing: AM）が注目されている。最終形状に近い状態の造形物が得られ、個別生産が可能であるため、カスタムメイド人工関節などへの応用が検討されはじめている。

加えて、AM技術では機械加工のような除去加工では実現困難である、内部空孔を含む多孔体などが形状創成できる。現在、セメントレス人工関節では型鍛造および機械加工で母材外形を創成後、拡散接合などにより多孔体を母材表面に接合して最終製品としているが、人工関節形状毎に特殊な治具を要し、また多孔体と骨が投錨効果で結合された後は、母材と多孔体の接合界面で剥離のリスクが懸念される。

そこで、AM技術により多孔体と母材を一体造形して多孔体の剥離に関するリスクを低減するとともに、新たな多孔体形状を導入して人工関節の高機能化を試みている。

セメントレス固定では、多孔体に骨が侵入して投錨効果が得られるまでの初期は機械的固定に依存し、骨新生を促進し線維組織を介した不安定固定を防ぐにはマイクロモーションを抑制することが重要である。初期の機械的固定は、スクリュー、スパイクとともにプレスフィット固定が行われる。しかし、人工関節を固定する対象骨の変形、欠損の度合いによっては十分な初期固定力を獲得できない場合もある。そこで、多孔体表面に多数の微小突起を設け、この微小突起を対象骨に食い込ませて滑り止め効果により高い初期固定力を付

表2 機械的安全性試験の規格。

| 対象 | 規格 | 試験項目 |
|-------|---------------|---------------|
| 人工股関節 | ISO 7206-4 | ステム本体の疲労試験 |
| | ISO 7206-6 | ステムネック部の疲労試験 |
| | ISO 14242-1～2 | 股関節摺動部の摩耗試験 |
| 人工膝関節 | ASTM F1800 | 脛骨ベースプレート疲労試験 |
| | ISO 14243-1～3 | 膝関節摺動部の摩耗試験 |

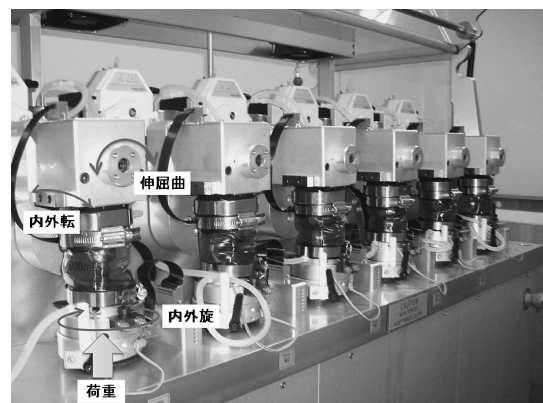


図4 関節シミュレータによる摺動部摩耗試験。（人工股関節）

