

人工関節・骨

*¹東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻, *²同 医学系研究科関節機能再建学講座,

*³京セラメディカル株式会社研究部

京本 政之*¹⁻³

Masayuki KYOMOTO



1. はじめに

医療の進歩と生活基盤の整備によって、先進諸国は超高齢社会を形成し始めている。平均寿命や高齢者数が増加することで高齢化率は上昇を続けている。社会の超高齢化とともに国内の要支援・要介護者数も急増しているが、このうち約3分の1は運動器(関節や脊椎などの骨格とそれを動かす神経、筋、靭帯など)の機能障害が原因である。したがって、外傷や疾患による運動器の障害が引き起こす歩行能力の喪失を予防することは超高齢社会にとって重要な課題であり、その対策が求められている。本稿では、運動器の再建、機能回復に用いられる人工関節や人工骨に関する最近の研究開発の進歩について紹介する。

2. 人工関節

人工関節置換術は疾患や骨折などにより機能障害をきたした関節を人工関節に置き換える手術である。実用化から50年以上が経過し、痛みを取り除き、歩行能力を回復させる優れた手術として確立している。しかし、例えば人工股関節の耐用年数は一般に15~20年といわれており、①高齢者に設置する人工股関節において、筋力低下などのために発生する反復性脱臼、②平均余命の延長に伴い、従来以上の使用期間によって進行する摩耗が引き起こすインプラントの弛み、③人工関節表面へのバイオフィーム形成に続発する感染などは、一度生じると入れ換えを余儀なくされる深刻な合併症である。手術成績の向上のため、これらの合併症を克服する画期的な人工関節のニーズは高い。

■ 著者連絡先

東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻

(〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1)

E-mail. kyomoto@mpc.t.u-tokyo.ac.jp

1) リン脂質ポリマー表面処理ポリエチレン

関節最表面に存在する軟骨は、コラーゲン線維とヒアルロン酸、プロテオグリカンから成る細胞外マトリックスおよび軟骨細胞から構成されており、極めて高い保水性と潤滑性を有している。Moroらは人工関節の関節摺動面に生体なじみの良い材料による軟骨と同様の構造を構築し、生体関節の優れた潤滑機能をその設計に反映させるバイオミメティック(生体模倣)技術として、生体親和性の高いポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)(PMPC)を用いて、関節面を構成する架橋ポリエチレン(CLPE)表面に生体軟骨と同様の水和表面ゲル層を構築するPMPC処理を確立した^{1),2)}。PMPC処理CLPE表面を観察すると、その水ぬれ性(親水性)が劇的に向上しており、その動摩擦係数は、CLPEのその10分の1にまで低減していた。手術後の歩行運動を再現する人工股関節シミュレーション試験機を用いて約20~30年分に相当する2,000万歩(2.0×10⁷サイクル)の歩行を模擬したところ、PMPC処理CLPEライナーの摩耗量は未処理CLPEライナーに比べ、著しく少なかった³⁾。PMPC処理技術を搭載した人工股関節は、治験を経て2011年から市販されており、既に22,000件以上の症例に使用されている。また、PMPC処理によりCLPEの臨床での摩耗量は従来品の2~17%(術後3年)に抑制されたと報告されている⁴⁾。

2) 抗酸化剤添加ポリエチレン

ポリエチレンの摩耗抑制に有効な技術として、ガンマ線、電子線の照射により架橋を増加させたCLPEが実用化されて10年以上が経過した。脱臼を抑制することを目的とした骨頭の大径化にともなうライナーの形状やサイズの変化に基材であるCLPEが十分に対応できず、いくらかの症例で、生体内で酸化劣化したCLPEが破損や層状剥離に起因する異常摩耗といった新たな合併症を引き起こした。この

ため、次世代の摺動面材料としてビタミンE (α -トコフェロール)、ヒンダードフェノール系酸化防止剤(イルガノックス1010)などの抗酸化剤を添加したCLPEの研究開発が国内外で活発に行われている⁵⁾。1%にも満たない添加量のビタミンEは極めて高い抗酸化性を有することが確認される一方、架橋のためのラジカルも消費してしまうため、既存のCLPEより高いガンマ線、電子線の照射線量が必要となるなどの製品開発の段階では多くの工夫がなされた。2007年に最初の製品が市販されて以降、既に多くの患者に使用されており、生体内における抗酸化性も確認されている。また、最近ではPMPC処理とビタミンE添加CLPEを組み合わせた材料の研究開発も進められており、更なる性能向上が期待されている⁶⁾。

3) 抗菌性ハイドロキシアパタイトコーティング

人工関節置換術の深刻な合併症である人工関節感染では、インプラント表面で起炎菌のバイオフィームが形成されている。バイオフィームから離れた浮遊細菌は新たなバイオフィームを形成するというを周期的に繰り返すため、人工関節感染の根治にはバイオフィームを含めた付着細菌の除去が必須である。しかし、バイオフィームというバリアをまとった細菌は宿主の免疫反応や抗菌薬から守られるため、除去することは非常に困難である。したがって、人工関節感染を発症した場合、保存療法で完治させることは難しく、一度感染すると再置換手術を余儀なくされるのが現状である。近年、この課題に対し、抗菌性表面処理を搭載した様々なインプラントが開発されている。例えば、銀、亜鉛などの抗菌剤やバンコマイシンなどの抗菌薬を用いた表面処理である。抗菌剤、抗菌薬の周辺骨組織、軟部組織などへの移行性を考慮すると、抗菌剤を用いた表面処理は有用と考えられる。Nodaらは、抗菌剤のなかでも広い抗菌スペクトルと高い殺菌力を有し、耐性菌を生じにくいとされる銀に着目し、ハイドロキシアパタイト(HA)と複合化して金属インプラント表面を処理する技術(銀HA処理)を開発した⁷⁾。銀HA処理は、酸化銀を含有するHAをチタンなどの金属インプラント表面にフレイム溶射することでコーティングする技術で、生体内での銀イオンの溶出挙動と骨形成能の最適化を図っている。Akiyamaらは、ラットの脛骨髄腔内にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)とともに銀HA表面処理チタンを埋植したところ、術後3日でサンプル周辺のMRSAは有意に減少することに加え、術後4週で銀HA表面処理層の周辺に良好な骨形成を認めたと報告した⁸⁾。また、銀の生体内での適用は溶出量や溶出期間へ注意を払う必要があるが、Shimazakiらは表面処理層から溶出する銀は埋植後48~72時間に

ピークを迎え、その後、徐々に減少すると報告しており⁹⁾、十分な安全性も確保されているといえる。この技術を搭載した人工股関節の治験は2013年から行われており、今後の進展が期待される。

3. 人工骨

人工骨の性能向上は目覚ましいものがあり、適用の可否など、臨床での使用、制限も確立している。近年は、従来の骨伝導能に加え、付加機能が備わった材料の開発が進んでいる。

1) マグネシウム合金

近年、欧州を中心にマグネシウム合金を生体吸収性材料として適用するための開発や国際規格化が急激に進行していることは見逃せない。マグネシウムは生体必須元素であり、体内存在量は20~30gにもおよび、その半分以上が骨を主とした運動器に存在する。先行して開発されたマグネシウム合金は、生体内における分解過程にて分解残留物を発生し、マクロファージによる免疫反応を誘発するとの懸念があったため、現在ではMg-Ca合金、Mg-Zn合金などが開発の主役であり、生体必須元素で合金を構成することはもちろん、分解過程における残留物の発生しない希薄合金に注力されている¹⁰⁾。これらの材料はすでに臨床での使用が開始されており、例えば、2014年よりスイスで骨接合用スクリュー(Mg-Y-RE-Zr合金)が市販されている。国内でも、骨固定用デバイスの開発を目指す研究が行われており、今後注目したい。マグネシウム合金だけでなく、生体吸収性材料は生体内における分解速度と機能特性、力学特性のトレードオフの関係性制御が重要であるが、マグネシウム合金は臨床応用経験に乏しい材料であるため、データ集積が今後の課題といえる。

2) 窒化ケイ素

非酸化である窒化ケイ素セラミックスは高い耐熱性、耐食性および機械的特性、耐破壊靱性を有することから、近年、脊椎インプラント(椎体固定インプラント)として応用されている。窒化ケイ素が生体内で示す骨伝導性に加え、最近では抗菌性を示すことも報告されている。例えば、Gorthらは、窒化ケイ素表面への細菌付着量は、脊椎インプラントに用いられるチタン、ポリエーテルエーテルケトンのそれらと比較して約5分の1に低減したと報告している¹¹⁾。また、Websterらは、ラットの頭蓋骨に表皮ブドウ球菌とともに窒化ケイ素を埋植したところ、サンプル表面での骨形成、細菌付着抑制だけでなく、埋植部周囲の骨形成、細菌付着抑制をも促したと報告している¹²⁾。その骨形成、細菌付着抑制に対する窒化ケイ素表面の機序に不明

な点はあるものの窒化ケイ素を臨床応用した製品は、米国食品医薬品局 (FDA) からバクテリアバイオフィーム形成抑制の効果を発揮することが認められ、注目を集めている。

4. おわりに

人口構成や生活様式に急激な変化が訪れている現代において、外傷や疾患による運動器の障害が引き起こす歩行能力の喪失を予防することは重要な課題であり、人工関節や人工骨が果たす役割は益々大きくなっていく。本稿で紹介した技術、インプラントは医療に対して役立つことはもちろん、社会に対しても多くのメリットと可能性を有しており、臨床の現場からの期待も高い。医療イノベーションをもたらす技術へと発展することを期待する。

本稿の著者は京セラメディカル株式会社の従業員である。

文 献

- 1) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, et al: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis. *Nat Mater* **3**: 829-36, 2004
- 2) 京本 政之, 茂呂 徹, 石原 一彦: MPCポリマー処理架橋ポリエチレン人工関節の実用化. *人工臓器* **40**: 57-61, 2011
- 3) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, et al: Long-term hip simulator testing of the artificial hip joint bearing surface grafted with biocompatible phospholipid polymer. *J Orthop Res* **32**: 369-76, 2014
- 4) Takatori Y, Moro T, Ishihara K, et al: Clinical and radiographic outcomes of total hip replacement with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liners: three-year results of a prospective consecutive series. *Mod Rheumatol* **25**: 286-91, 2015
- 5) Hope N, Bellare A: A comparison of the efficacy of various antioxidants on the oxidative stability of irradiated polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* **473**: 936-41, 2015
- 6) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, et al: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. *Biomaterials* **35**: 6677-86, 2014
- 7) Noda I, Miyaji F, Ando Y, et al: Development of novel thermal sprayed antibacterial coating and evaluation of release properties of silver ions. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **89**: 456-65, 2009
- 8) Akiyama T, Miyamoto H, Yonekura Y, et al: Silver oxide-containing hydroxyapatite coating has in vivo antibacterial activity in the rat tibia. *J Orthop Res* **31**: 1195-200, 2013
- 9) Shimazaki T, Miyamoto H, Ando Y, et al: In vivo antibacterial and silver-releasing properties of novel thermal sprayed silver-containing hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **92**: 386-9, 2010
- 10) Yamamoto A, Kohyama Y: Cytocompatibility of Mg alloys and the effect of cells on their degradation in biological environment. *Proceeding of TMS 2014 143rd ANNUAL MEETING & EXHIBITION, Magnesium Technology 2014*, 381-5, 2014
- 11) Gorth DJ, Puckett S, Ercan B, et al: Decreased bacteria activity on Si₃N₄ surfaces compared with PEEK or titanium. *Int J Nanomedicine* **7**: 4829-40, 2012
- 12) Webster TJ, Patel AA, Rahaman MN, et al: Anti-infective and osteointegration properties of silicon nitride, poly(ether ether ketone), and titanium implants. *Acta Biomater* **8**: 4447-54, 2012