

## 変形性膝関節症治療に用いられる人工骨

九州大学大学院歯学研究院生体材料学分野

石川 邦夫

Kunio ISHIKAWA



整形外科疾患の患者数は約138.5万人、医療費は約3.8兆円であり、循環器系疾患(患者数：約44万人、医療費：約3.7兆円)や痛(患者数：約30万人、医療費：約3.3兆円)と比較しても患者数が多く医療費が高い<sup>1)</sup>。また、加齢とともに骨格筋は機能が徐々に低下し、低下した状態が長く続くため、超高齢社会には整形外科疾患への対応が喫緊の課題でもある。

有病者(疾病にかかっている状態にある人)数は、医療統計上の患者数よりも多くなる。例えば、変形性膝関節症(O脚)の推計有病者数は2,530万人、症候性患者数は800万人である<sup>2)</sup>。本稿では、変形性膝関節症治療に用いられる人工骨について解説する。

図1に変形性膝関節症の概念図を示す。変形性膝関節症の主原因は、関節軟骨の老化による「弾力性の低減」と「すり減り」であり、主症状は、「膝の痛み」と「関節液の貯留」である。末期では安静時にも痛みが発生し、歩行困難となる。男女比は1:4で女性に多くみられる。症状が軽い場合には膝関節内へのヒアルロン酸注射が行われるが、「保存療法が画一的なため、重症化する例がとても多い」〔日本医療研究開発機構(AMED)、医療機器開発の重点化に関する検討委員会〕と指摘されている。変形性膝関節症は、重症化すると人工膝関節置換術(図1)となり、可動域制限や活動制限によるQOL(quality of life)低下が不可避な問題である。

そのため、人工膝関節置換術の適応となる前に根治療法を行うことが推奨されている。根治療法の1つが高位脛骨骨切り術(膝関節温存術)であり、手術数は年平均で20%

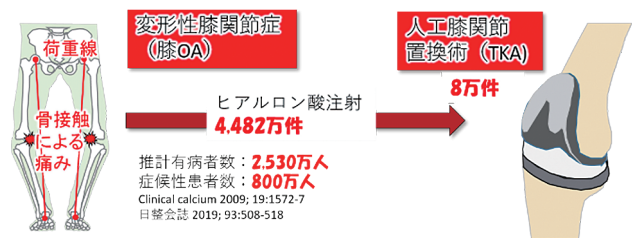


図1 変形性膝関節症の概念図

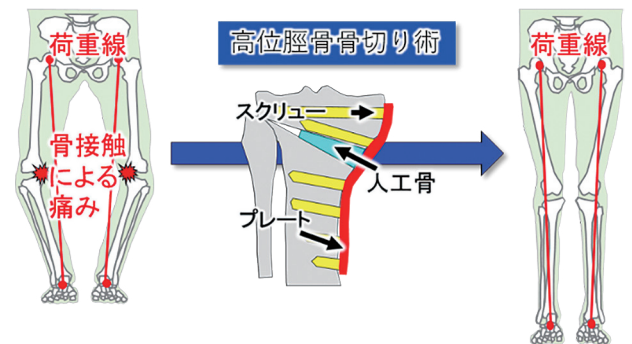


図2 高位脛骨骨切り術による変形性膝関節症治療の概念図

増大している(図2)。

高位脛骨骨切り術では、脛骨に切り込みを入れて人工骨を挿入する。金属プレートとスクリューで人工骨を固定し、脛骨の荷重線を正しい位置に矯正する(図2)。本術式は関節を温存できることが最大のメリットであり、膝関節機能が維持されるため、スポーツ復帰を含めて、手術後に可動域制限などがみられないことが特徴である。

残念ながら、高位脛骨骨切り術にも、人工骨と母床骨との癒合にかかる期間や癒合不全という課題が残されており、4.5%で骨癒合不全が発生するとの報告もある<sup>2)</sup>(図3)。

### ■ 著者連絡先

九州大学大学院歯学研究院生体材料学分野  
(〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1)  
E-mail. ishikawa@dent.kyushu-u.ac.jp

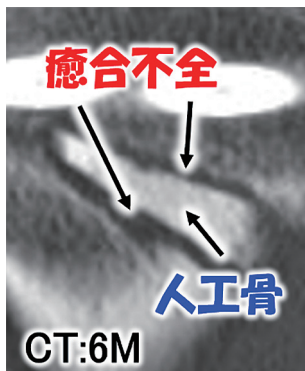


図3 高位脛骨骨切り術における癒合不全

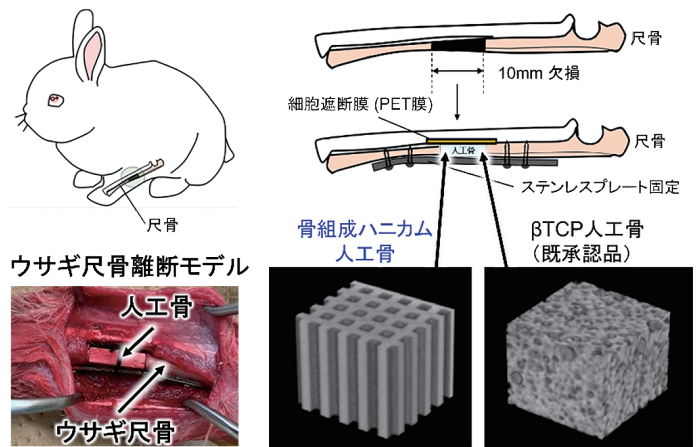


図4 高位脛骨骨切り術を模倣したウサギ尺骨離断モデルと人工骨

骨組成ハニカム人工骨

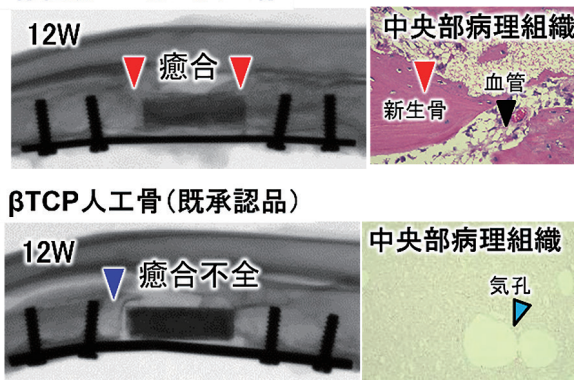
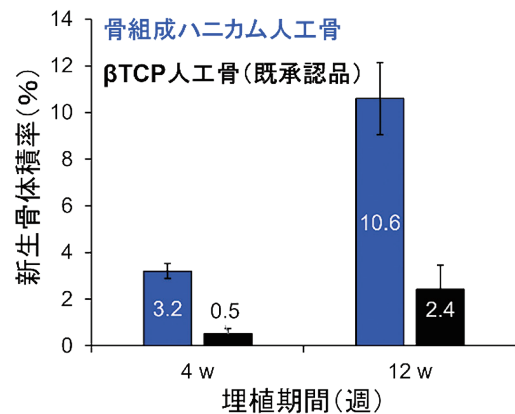


図5 ウサギ尺骨離断モデルによる骨組成ハニカム人工骨と既承認品であるβTCP人工骨の動物実験結果



一方、従来の人工骨と比較して圧倒的な骨伝導性（骨欠損部に埋植した場合に既存骨から骨が形成され、材料表面に骨が結合する性質）を備え、自家骨（患者自身から採取した骨）と同様に骨リモデリングに調和して新しい骨に置換される骨組成（炭酸アパタイト， $[\text{CO}_3\text{Ap}: \text{Ca}_{10-a}(\text{PO}_4)_{6-b}(\text{CO}_3)_c]$ ）の人工骨が、歯科領域では日米で臨床応用されている<sup>3)~5)</sup>。従来型人工骨である水酸アパタイト $[\text{HAp}: \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 、β型リン酸三カルシウム $[\beta\text{TCP}: \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ 、牛焼成骨は、歯科インプラントなど荷重が負荷される部位への適用は禁忌であったが、炭酸アパタイトは適用制限がない人工骨として薬事承認されている。

骨伝導性やそれによって生じる骨癒合（狭義では骨折などで折れた骨同士が癒合することであるが、広義では人工骨が骨と癒合することも含む）が向上すれば、高位脛骨骨切り術の臨床成績の向上が期待できる。組成は骨伝導性の制御因子の1つであるが、構造も骨伝導性に重要な役割を

担う。高位脛骨骨切り術においては、比較的高い機械的強度（チタンプレートで脛骨の切り込み部を固定するが、プレートの破損を防止するため、人工骨も荷重負荷を担う）が要求される。また、骨軸方向への骨伝導しか期待できない。そのため、ハニカム構造の骨組成（炭酸アパタイト）人工骨（以下、骨組成ハニカム人工骨）が開発されている。

図4に、骨組成ハニカム人工骨と国内シェア90%であるβTCP多孔体のμCT（マイクロコンピュータ断層撮影）像およびウサギ尺骨離断モデルによる両者の比較試験の概念図を示す。

これによると、既承認品の人工骨は発泡で多孔体化しているが、骨組成ハニカム人工骨は押出成形でハニカム構造としているため、完全連通気孔構造が担保されていることが大きな特徴である<sup>6)~8)</sup>。

図5に、ウサギ尺骨離断モデルによる骨組成ハニカム人工骨と既承認品であるβTCP人工骨の動物実験結果を示

す<sup>9)</sup>。術後12週目の $\mu$  CTから骨組成ハニカム人工骨では骨癒合が認められるが、 $\beta$  TCP人工骨(既承認品)は癒合不全が起こっていることが確認される。中央部の病理組織〔ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色で、骨は赤色に染色される〕からは、骨組成ハニカム人工骨の場合は中央部まで骨形成が認められるが、 $\beta$  TCP人工骨(既承認品)の場合は、中央部には全く骨が形成されていないことがわかる。なお、骨組成ハニカム人工骨の場合、術後4週目で中央部における骨形成が認められる。骨組成ハニカム人工骨と $\beta$  TCP人工骨(既承認品)の中央部における骨形成の有無の差、骨形成量の差(図5)は、組成だけでなく、構造の差異にも起因していると考えられる。したがって、人工骨の高機能化に関しては、組成だけでなく、構造制御が重要であることがわかる。なお、骨組成ハニカム人工骨は、整形外科領域の人工骨として2025年12月に実用化される予定である。

本稿の著者には規定されたCOIはない

## 文 献

- 1) 日本医療研究開発機構 (AMED) : 医療機器開発の重点化に関する検討委員会報告書. 2019. <https://www.amed.go.jp/content/000045318.pdf> Accessed 28 Aug 2019
- 2) 大森 豪 : 変形性膝関節症の疫学研究—病態の自然経過と発症進行因子—日整会誌 **93**: 508-18, 2019
- 3) Ishikawa K: Bone substitute fabrication based on dissolution-precipitation reaction. *Materials* **3**: 1138-55, 2010
- 4) Ishikawa K: Carbonate apatite bone replacement: learn from the bone. *J Ceram Soc Jpn* **127**: 595-601, 2019
- 5) Ishikawa K, Hayashi K: Carbonate apatite artificial bone. *Sci Technol Adv Mater* **22**: 683-94, 2021
- 6) Ishikawa K, Munar ML, Tsuru K, et al: Fabrication of carbonate apatite honeycomb and its tissue response. *J Biomed Mater Res A* **107**: 1014-20, 2019
- 7) Hayashi K, Munar ML, Ishikawa K: Carbonate apatite granules with uniformly sized pores that arrange regularly and penetrate straight through granules in one direction for bone regeneration. *Ceram Int* **45**: 15429-34, 2019
- 8) Hayashi K, Kishida R, Tsuchiya A, et al: Carbonate Apatite Micro-Honeycombed Blocks Generate Bone Marrow-Like Tissues as well as Bone. *Adv Biosyst* **3**: e1900140, 2019
- 9) Shibahara K, Hayashi K, Nakashima Y, et al: Reconstruction of load-bearing segmental bone defects using carbonate apatite honeycomb blocks. *ACS Mater Au* **3**: 321-36, 2023