

動を生じる。他の試験機の円板は偏心した2個のスラスト軸受で支えられている。

下部の軸が回転すると円板は自転をせずに公転運動のみを行う。そのためピンから見れば円板のすべり方向が周期的に変化することになる。2種類の試験機を用いて同一条件下で摩擦試験を実施した。試験溶液として30%牛血清水溶液を37℃に保ったものを用いた。すべり速度は36 mm/s、面圧は2 MPaであった。実験中には水温を37℃に保った。

### (3) 異種セラミックを組み合わせた摩擦試験

端面型の摩擦試験機を用い、アルミナ製とジルコニア製の試料を組み合わせ、30%牛血清水溶液中で摩擦試験を行った。すべり速度は36 mm/s、面圧は2 MPaであった。実験中に水温を37℃に保った。面圧を5 MPa又は10 MPaとし、すべり速度を40 mm/sとした。総すべり距離は10 kmであった。

## 6) 非破壊・耐久性試験法の開発

(1) 獣医師を対象とした聞き取り調査の結果、イヌにおいて、人工関節の破損、スクリューの折損、プレートの破損などの事故例が生じていることがわかった。

(2) イヌ人工股関節の破損の1例については肉眼観察を行うとともに組織標本の検査報告より、まずセメント層の破壊が生じ、ついでセメント塊とステムの間でのマイクロモーション

によるステム表面の磨耗、磨耗粉によるマクロファージの集合と慢性的な炎症の発生、痛みによる歩行障害という臨床症状の出現、という機序が推定された。

本質的な原因はイヌ用人工股関節のステム形状が髓腔と適合しないことにあると思われた。またスクリューの破損事故1例はスクリュー固定時において生じており、スクリュー製作時の初期欠陥によるものと推定された。またプレートの破損は疲労破壊と推定されたが、この原因はテクニカルエラーなのか製品の欠陥なのかは不明であった。

(3) 整形外科インプラントの力学的試験方法の規格は、非常にあいまいな規定であり、実験者の任意に任せている部分が多いことがわかった。本質的な問題は、規格が試験方法のみを規定するものであって、製品の力学的特性の絶対値を規定するものでないことにある。これは材料の規格において、力学的性質などの絶対値が規定されていることと対照的である。

実際に臨床で使用される製品において、その特性の絶対値が規定されていない試験規格にどのような意味があるのか理解に苦しむ。将来的には絶対評価を行う試験規格が必要になると思われるが、現時点では製品の相互比較試験法として試験を実施せざるを得ない。

また製品の力学的試験であるのに、試験方法が材料試験的な考えで規定されていることも問題である。例えば

プレートの力学的試験としては4点曲げ試験が規定されているが、この試験方法は材料試験に由来するものであり、生体内で実際に負荷される状況とはかなり異なる。

特にプレートにはスクリュー孔が設けてあり、生体内ではスクリューを介してプレートに荷重が負荷されるが、規格試験では4点曲げの支点および負荷点の位置をスクリュー孔を避けて設定しなくてはならないので、規定どおりの試験が不可能な場合もありえる。

(4) 治具を試作して獣医用およびヒト用プレートの曲げ疲労試験を行なった。

試験方法はASTM規格に準じたもの、および臨床に近い骨固定状況を模倣したものの2種類とした。予備的な実験を行った結果、繰り返し荷重とともにプレートは変形していき、最終的に疲労破壊が生じることが分かった。

## 7) 人工関節の力学的・組織学的研究

簡便な測定系で、人工股関節ステム部分の接触圧力分布を測定することができることがわかった。樹脂に封埋する際の artifact は、感圧紙を細い短冊状にすることで小さくなることがわかった。

いくつかの測定を行った結果、Fit&Fill Type スタムではわずかな外乱の影響で、近位内側に不安定な圧力分布の変化が起こった。一方、十字スタムではあまり圧力分布の変化は見

られなかった

## 8) 整形外科インプラントの不具合データ

1994年の調査

日本整形外科学会が、1994年にアンケート調査を行った。貴重な資料であるため文献中の数字を基に筆者がグラフに再加工したものを同時に示してある。

日本整形外科学会が組織的に破損例を集めた例は初めてで、全国の日本整形外科学会認定病院(2,032施設)に対して調査を行った結果である。

施,032 設中、950施設(47%)より回答があり、内、433施設(21%)が破損例ありと回答。517施設(25%)が破損例無しであった。破損件数は全部で1,319件であり、一施設あたり平均1.4件であった。

破損インプラントの種類としては、骨折手術の際のプレートやネジ、さらに釘などの骨接合材(621例)が多く、ついで種々の脊椎固定材料、人工骨頭或いは人工股関節を代表とする人工関節群(219例)に続いて、人工靭帯、人工骨等であった。破損の起こっている体の部位としては、荷重がかかる下肢が多く、次に脊椎、上肢で、約6:2:1の割合で圧倒的に下肢に多い。

外国と日本との差を考察すると、外国の例では、今まで国内で見たことがない程ひどい症例があり、術後のアクティビティーの問題、体重の問題、術後ケアの問題、適用年齢の問題が考えられる。日本では術後のケアは保存的

に行っている傾向があることが関係しているかもしれないとのことであった。

インプラント破損の原因としては、インプラント材料である金属、高分子材料、セラミックス材料の劣化だけとは限らず、用具のデザイン、手術手技、手術適応の正否、アフターケアが挙げられる。これらを正しく評価するためには、正確なインプラント・データベースを作成する必要があると結論している。

#### 1997年の調査

日本整形外科学会のインプラント委員会が、平成9年に行った、日整会認定病院2,220施設へのアンケート調査（調査期間平成8年1月～12月の1年間(1996年)）結果は以下の通りであった。

回答のあった施設は、669施設(31%)で、破損なしが334施設(15%)、破損ありが145施設(7%)であった。また、使用例なしが、190施設(9%)であった。479施設で1年間に18,759例にインプラントが使用され、145施設で260例のインプラント破損症例がみられた。使用されたインプラントの種類は人工股関節・人工骨頭が8,948例と最も多い。人工膝関節(4,256)、ヒップスクリューさらに骨接合材がこれに次ぐ。

最も破損例数が多かったのが人工股関節・人工骨頭(119例)の45%、骨接合材(99例)の38%がこれに次いだ。破損の詳細は、人工膝関節(64例)、骨

接合材(57例)について人工股関節・人工骨頭(51例)に多い。使用部位では股関節部が9,171例と最も多く、膝関節(4,402)、大腿骨頸部(1,761)の順であった。破損部位は膝関節、股関節、大腿骨の順で多くみられた。破損率等は前回のアンケート結果と異なっているが、これは調査機関や施設が違ったためでもあるとしている。

なお、調査票にみられた代表的コメントも貴重な資料と思われるため、再掲しておく。

○ヒップスクリュー：手術中折損；セルフタッピングにて刺入中にスクリューヘッドが折れた。ヒップスクリューの破損8例中4例が同様のスクリューの破損。

○人工膝関節：破損、磨耗；メタルバックパテラコンポーネントの磨耗とそれに引き続くメタローシス；材質の問題と手術手技ではラテラルリリースの不足；同様のパテラの破損、磨耗が11例で確認される。膝関節では脛骨面でもHDPの磨耗が多くみられる。

○人工骨頭：磨耗；アウターヘッド内のHDP製リムの磨耗→アウターヘッドがステム近位に接触→メタローシス；人工股関節、人工骨頭でHDPの異常と判明しているもの6例。

○髓内釘：横止めネジ部分で折損；構造上の問題；仮骨の形成が悪くインプラントに過大な負荷がかかり金属疲労を起こした；横止めネジ部分での髓内釘の折損と判明しているのが4例、ネジそのものの破損、折損と判明しているものが9例。

参考までに、1996年度のメーカーからの出荷数をまとめた。1年間の集計時期の誤差、出荷数と実際の使用数との差(必ずしも出荷後、即使用とはならない)、分類上の差、など、正確な比較にはならないが、それでも人工股関節と膝関節においては、使用数が出荷数の伴に18%という比率になっており、アンケート回答での整形外科学会の使用数が代表的な数値であることを示している。

#### 人工股・膝関節文献検索

医学中央雑誌から検索した過去3年間の人工股関節に関する約2,500編の論文を、タイトル及び抄録から人工股関節の破損、感染の条件に当てはまると判断したもの76件を抽出した。また、1995年までに遡って、「人工股関節\*感染」(102件)、「人工股関節\*破損」(42件)という形で掛け合わせて検索した。これら全て(重複を除いて169件)の内、抄録が記されている文献102件について、とりあえず検討した。詳細については、内容が広範囲に渡り、かつ1文献に多くの事例が記されている場合もあるため、次年度以降に、他のデータとの突き合わせ等で整理したデータとして示したい。

同様に、人工膝関節に関しても、医学中央雑誌から過去3年間の、破損を含む報告(46件)、ポリエチレンに起因する報告(22件)、感染を含む報告(50件)、破損を含む際置換報告(7件)、の重複を除いて計118件について拾い上げた。これらの両者については、個

別にデータベースに再構築した。

著作権の問題もあるため、公開することは望ましくないが、インハウス・データベースとして抄録、実文献画像データ(OCR処理を施したPDF形式で、おおよその全文検索が可能)を一部保持したデータベースの作成を考慮している。これらは、安全対策関係者にとっては、研究報告としての不具合情報報告とも関連づけることが可能となり、非常に有用と思われる。

#### FDAの不具合情報

FDAの医療用具担当部局であるCDRHでは、MAUDE(Manufacturer and User Facility Device Experience Database)システムを構築している。MAUDEデータは全医療用具の不具合情報であり、1993年6月以降の全ての任意報告、1991年以降の医療機関からの報告、1993年以降の販売業者報告、1996年8月以降の製造業者報告から成っている。医療用具に由来すると考えられる故障、死亡、重篤な傷害についての報告集で、オンライン・サーチも可能となっている。

また、MDR(Medical Device Reporting)データベースも別に用意されており、1992年から1996年に渡る別構造のものも提供されていて、こちらもオンライン・サーチが可能である。

用具の分類は、種々の方法でなされているが、ひとつはクラス別がある。用具のクラスはFDAの規制レベルに

依っていて、相当する専門家パネル(Medical Specialty panel)がクラス分けを勧告している。クラス1は一般的な規制(Control)に基づくもの。クラス2は一般的な規制に特別な規制が加わったもの。クラス3は、さらに市販前評価(Premarket Clearance)が加わるものである。一般的に体内に埋植されるものはクラス3が多いとは言えるが、日本のように必ずしもクラス別に従うとは限らない。パネルの意見によってクラス分類が変更されることもある。クラスが明記されていない用具もある。従って、クラスは用具の分類とは異なったものになる可能性が多いため、今回はクラス別の解析結果は本報告に含めなかった。

重要な分類コードとして Product Code がある。Code は3文字のアルファベットから成り、用具の一般名に固有である。しかし、規則的に命名されているとは限らない例が多く、Code のみから用具の種類を推測するのは困難である。この点は旧分類も含めて日本の一般分類番号の方が規則的であり、番号が記載されていれば小分類から大分類まで分別が非常に容易である点とは異なっている。

MAUDE データは4群に分かれており、個別事例群(MDR)、用具(device)に関する群、患者(Patient)に関する群、コメント・データ(Text)に関する群、となっている。例えば、MDR データ群では、「353523|333073|353523|U|N|1|1|09/21/2001|N|Y|09/18/2001|Y

```
|N|05/24/2001|I|09/18/2  
001|Y|001|xxxxx  
HEALTHCARE CORP|1430 xxxx  
RD|xxxx  
PARK|IL|60085|US|  
|」が、生データの例である。また、各群が年度ごとなどに分かれており、重複したデータも含まれている。調査時点(2002年1月)で、全29ファイル、総計502MB、2,049,661件のデータが存在した。
```

まず、4群の全ての年度をデータベースに取り込んだ後に、整形外科に分類されるもののみを抽出した。この抽出には、orthopedic(OR)、Panel Code(87)が有用となるが、データ自身にはこれらの分類コードが含まれていない。用具の分類を示す唯一のコードとして、Product Code が、device 群に含まれているのみである。整形外科分野では計233種のCodeを有する用具がある。従って、このCodeに基づいて、これらを含むもののみをdevice 群から機械的に抽出した。次に、Report Numberを目安として、同一事例については重複データを削除した。

各群データの先頭に存在する Report Number を基に、整形外科のみのdevice 群に、patient 群、MDR 群データを結合させて一つのデータベース(19,726件)とした。これには、Report Number, Product Code, メーカー名、製品名、クラス別、傷害の度合い(malfunction, injury, death, 不

明)のデータを含ませ、用具分類別、不具合度別に統計処理ができるようにした。

Product Code 別に、全報告の集計を取った。参考として 1992 年から 1996 年に渡る別構造のデータベースからの集計データと比較した。人工膝関節、股関節、スクリューなどの他に、手術器具、関節鏡などの装置・器具の報告数が多いのが目立つ。大雑把に、用具の種類別に分類してみると、膝、股関節、スクリューの報告の多さが如実に表れている。整形外科分野での死亡に関連する報告は、骨セメントの例を除けば、他の分野に比べて少ないようである。

ここで、インプラント用具のみに絞ると、膝、股関節、骨接合材の順で、報告の大多数を占めている。報告数と破損事例との差はあれ、日本での結果とほぼ同様である。

さらに、データベースに Text 群も結合させて、breakage を含む事例のみ(623 件)を抽出し、整形外科学会アンケートとの対応を取ることも試みた。全体の報告数と同様に、膝、股関節の事例が多いが、骨接合材、そして脊椎関係の用具の破損報告が多いことがわかった。勿論、breakage という語が含まれるというだけで、用具の破損に直接関連があるものだけではないが、多くが用具そのものの破損の事例であった。

日本での破損に関するアンケート結果と、上記の結果を照らし合わせると、人工関節の 1)膝、2)股関節の順番、

そして、骨接合材、脊椎用具という、4 分類の用具における破損事例が、日米に共通して、多く起こっていることがあらためて浮き彫りにされた。

## D. 考察

### 1) 天然由来材料中のエンドトキシン回収・不活化法に関する研究

LPS はグラム陰性細菌の外膜表層に局在するリポ多糖体であり、基本的に、各種細菌の血清学的特異性を決定する O-特異糖鎖部分、様々な生物活性(発熱活性、マクロファージ活性化能、ショックなど)を発現するリピド A 部分および両者を結合するコア部分の 3 つの部位から構成されている(図 22)。

グラム陰性細菌は、水中(河川水および海水)、大気中、土壌中に広く分布している。それ故、天然由来医用材料は原料自体がグラム陰性細菌により汚染されている可能性があると共に、その製造工程中での混入により、最終製品が同細菌により汚染されることも考えられる。

天然由来の医用材料は高い生体適合性を持つため、その用途は広く、血液に直接接触する医療用具やインプラント製品などの構成基材としても多用されている。しかし、LPS は極微量でも様々な生理活性を示すため、これらの製品に使用する天然医用材料の安全性は十分評価される必要がある。

本研究では、まず第一に、LPS の熱安定性の再評価を行い、LPS を失

活させずに効率良く回収するための加温抽出条件について検討した。

その結果、LPS 活性は抽出温度の上昇に伴って顕著に低下することが確認された。LSI-MS 解析の成績から、この活性低下には、少なくとも LPS の活性本体であるリポド A 部分に存在するグリコシド結合型リン酸基の脱離が関与していることが判明したが、506 分子からリン酸基が脱離したリポド A 種の分子イオン ( $m/z$  1,716) の検出強度が低かったことから、加熱処理による LPS の活性低下には、リン酸基の脱離以外の構造的要因も関与していることが示唆された。

種々の処理温度における LPS 活性の変動を検討した結果、60℃以上の抽出では、いずれの溶媒を使用しても LPS の活性低下が観察された。しかし、40℃での抽出においては、0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0)、ヒト血清アルブミン溶液および PEG 溶液を使用すると同活性が比較的保持されることが判明し、特に、PEG 溶液中では殆ど失活しないことが明らかになった。

また、加温処理後、リムルス活性を測定する際、0.025% トリエチルアミン水溶液を希釈液として使用すると、見かけ上、LPS の回収率が上昇することも確認している。菌体レベルのリムルス活性に対する加温処理の影響に関する詳細実験は現在進行中である。

次いで、コラーゲンから効率良く LPS を回収するための前処理法につ

いて検討した結果、前処理に利用する各種プロテアーゼには LPS が混入していることが判明した。しかし、コラゲナーゼ 1A-S を初めとした幾つかのプロテアーゼに混入している LPS はデトキシゲルカラム処理により効率良く除去されると共に、酵素活性の回収率も比較的高いことから、コラーゲンからの LPS 回収に関する前処理として、これらの精製プロテアーゼを利用することができるものと思われる。

また、コラゲナーゼの酵素活性は 1% 中性ホルマリン処理および 1% フェノール処理により失活させることが可能である。LPS 活性は、これらの化学処理による影響を受けないことも確認されたことから、前処理として酵素消化を行った後、これらの薬剤を利用して処理し、抽出操作を行うようにすれば、酵素の影響を受けることなく、リムルス活性を測定することが可能となる。

但し、コラゲナーゼの酵素活性は 40℃において 24 - 48 時間インキュベートすることにより顕著に低下することから、酵素処理後、ホルマリンおよびフェノール処理を行わず、直接、40℃での加温抽出を行っても問題なくリムルス試験を行うことができるものと思われる。

今回、データは示していないが、コラゲナーゼ以外にもペプシンおよびパピインの活性は 40℃・24 時間のインキュベーションにより顕著に低下することも確認している。また、フェノール処理による酵素活性の不活化

はコラゲナーゼのみに有効であり、フェノール濃度を5%まで上昇させても、その他のプロテアーゼの活性を失活させることはできなかった。

今後、これらの知見を基にして、酵素処理や粉碎などの前処理、室温および40℃における加温抽出、溶媒効果など、実際の天然医用材料からのLPS回収に関する各種条件を色々に変化させて検討することにより、同材料から効率良くLPSを回収できる諸条件を明らかにする。

種々の天然由来LPSおよび合成リピドAを使用した構造活性相関に関する長年の研究により、LPSが示す生物活性はリピドA部分に存在する脂肪酸の種類、数、分布様式とリン酸基の数に大きく左右されることが明らかになっている。

LPSの生物活性は酸処理およびアルカリ処理により低減させることが可能である。LPSを1%酢酸、100℃、1-2時間加熱処理すると、多糖部分とリピドAを結合しているKDO分子のケトシド結合が切断され、活性本体であるリピドAが遊離するが、このリピドA分子は水溶性に欠けるため、トリエチルアミンを使用して可溶化しない限り、見かけの生物活性強度は低下する。

また、LPSを0.1M塩酸で100℃、15分程度加水分解すると、リピドAが遊離すると共に、リピドAに存在するグリコシド結合型リン酸が解離し、生物活性が減弱される。一方、LPSを0.25M水酸化ナトリウム中、56℃、

30分処理すると、リピドAに存在するエステル結合型脂肪酸が解離することにより、LPSの生物活性はほぼ完全に消失することも知られている。

この他、LPSの不活化法または除去法としては、250℃での加熱処理の他、逆浸透、カチオン性メンブランフィルター濾過、活性炭フィルター濾過およびポリミキシンB固定化アガロースゲル(デトキシゲル)アフィニティークロマトグラフィーなどがあるが、いずれの方法も適用範囲が限られている。

そこで、本研究では天然医用材料に混入しているLPSを簡易且つ効率良く不活化する方法を開発するため、酸性電解除菌水を初めとした幾つかの薬剤のLPSに対する不活化効力について検討した。

その結果、精製LPSレベルのリムルス活性は有効塩素濃度300ppm以上の強酸性および弱酸性電解除菌水により効率良く不活化されることが明らかとなった。一方、菌体レベルのリムルス活性を不活化するためには、精製LPSレベルの場合よりも高い有効塩素濃度が必要であることが判明した。

また、高濃度の強酸性電解除菌水は菌体レベルの活性を不活化する効力を持つが、同活性に対する弱酸性電解除菌水の影響は比較的少ないことも明らかとなった。

以上の成績から、酸性電解除菌水によりLPSの活性を不活化する際は、事前に試料をメンブランフィルター



濾過し、菌体を除去した後に処理を行う必要があるものと思われる。また、酸性電解除菌水処理の他、0.025 – 0.25M 水酸化ナトリウム処理も LPS 活性を不活化する効果があることが明らかになった。その他、LPS 活性は次亜塩素酸ナトリウム処理によっても不活化可能であるが、同処理により LPS 活性を不活化するためには 5% という高濃度を必要とするため実用的ではないことが判明した。

以上、天然医用材料に混入する LPS は酸性電解除菌水処理または水酸化ナトリウム処理により不活化できる可能性が示された。

現在までの予備試験において、コラーゲンに含まれる LPS は酸性電解除菌水により不活化可能であることを確認しているが、今後、各種の天然医用材料を使用して、より詳細に検討して行く予定である。

また、酸性電解除菌水に含まれる有効塩素や水酸化ナトリウム添加による pH の上昇は天然医用材料自体の構造や機能にも影響を与える可能性があるため、これらの処理を施した各種天然医用材料の構造変化を追跡すると共に、その生体適合性を *in vitro* および *in vivo* レベルで検討する。

## 2) 新規材料からの免疫原性評価手法の開発に関する研究

### (1). 遅延型アレルギー

医用材料の感作性試験が化学物質の試験と異なる点は、試験する材料からの溶出物についての評価となるこ

とである。各国では、種々の条件（溶媒、時間など）で抽出が行われており、こうした差が試験結果に影響を与えている。よって、適切な溶出法を設定するためには、対照となる材料を使用して検討するべきである。

ゴム材料はヒトでの皮膚感作例が報告されており、感作の原因物質がゴム製造に使用される加硫促進剤や老化防止剤であることがわかっている。そこで、添加剤の種類と含有量を変化させれば感作性強度の異なる材料を作製できるのではないかと考えた。

加硫促進剤 MBT は、モルモット試験では中程度の強度を有する陽性物質の 1 つとして上げられている。一方で、アルキル鎖の長いジチオカーバメート系加硫促進剤に対しての感作はまれである。そこで、標準材料として、MBT と ZDBC の含有量を変化させた 3 種の標準材料を作製した（表 1）。

添加物質の感作性強度から、MBT を多く含有させた Sample A は強い感作性強度を有する材料、MBT 添加量の少ない Sample B は中程度、ZDBC を使用した Sample C は感作が起こらない材料と予想した。

まず、各材料からの抽出条件による溶出量の違いについて検討した。ISO 基準では医用材料の抽出溶媒として、植物油を推奨溶媒の 1 つとしてあげている。

オリーブ油で抽出したときの各材料からの加硫促進剤の溶出量は分析の結果、非常に少ないことがわかった。

一方、我が国ではアセトン・クロロホルムなどの有機溶媒を用いることとされ、Sample A では1gあたり1600  $\mu\text{g}$ 程度、Sample B では1gあたり16  $\mu\text{g}$ 程度のMBTが溶出した。Sample Cについては、製造直後の材料からZDBCが4500  $\mu\text{g/g}$ の割合で抽出された。

このように、有機溶媒の方がオリーブ油に比べて抽出効率がよく、これによる抽出物は長期間使用する医用材料の感作性評価のための試料として適当と考えられる。また、材料作製時の添加量の差（AとBでは添加したMBT量が10倍違う）が、抽出物中にもその割合で添加剤が含まれるわけではなかった（100倍以上の違い）。

加硫工程中に加硫促進剤はゴム中で分解され消費されるが、使われない分が残存し、これが抽出されてくる。Sample Aでは多量のMBTがあるため、消費されずに残存するものがあると考えられるが、Sample Bの場合、添加されたものの多くが消費され、MBTとして残存している量はごく少なく、このような結果になるものと思われる。

Sample CからのZDBC溶出量は、ゴム材料を作製し抽出するまでの時間によって大きく変化した。保存中にZDBCは材料の中で徐々に分解していったものと考えられる。

MBTに関しては、こうした抽出時期による違いはないことから、材料中でも比較的安定に存在していた。一定強度の標準材料を作製する上での課

題として、感作性を示す物質が添加した量に比例して抽出されること、またその物質ができるだけ安定であることが望まれる。

GPMTにおいて、Sampleのオリーブ油抽出液で感作した動物は、惹起で陽性皮膚反応を示した。これらの抽出液の中には感作性を示すMBTなどの含有量は極めて微量で、本皮膚反応を説明できるレベルではない。また、オリーブ油だけで感作した動物に対して、これらのSampleの抽出液を塗布しても同等の反応率で皮膚反応を示した。

ヒトにおいては、オリーブ油に対する感作例も知られている。モルモット試験法は、後述するLLNAより希薄な濃度で明らかな反応が認められ、検出感度は高いと思われる。しかし、対照群でも反応を起こすなど、オリーブ油自体による感作あるいは免疫活性化が疑われる。

このように、オリーブ油抽出液をそのまま感作性試験に用いると目的成分以外に反応することもあり、不適当と考えられる。

Sample AおよびSample Bのアセトン・クロロホルム抽出物で感作したモルモットは、0.1%以上の惹起濃度ですべての動物が明らかな皮膚反応を示した。Sample Cでは、前者に比べて明らかに弱い反応しか示さなかった。本溶媒での抽出では、予想したように感作性を検出することができ、植物油よりも適切な抽出法と考えられた。

ただ、Sample A と B では抽出されてくる MBT 量の差にかかわらず、動物の反応性には差が認められず、両材料間の感作性強度の差を認めることはできなかった。この原因として、モルモットの反応がほぼ最高に近いぐらいに強く感作されてしまったこと、さらに、これが加硫促進剤だけではなく、ゴム材料中の他の成分や、ゴム材料と反応した加硫促進剤も寄与している可能性を示唆する。

また、別の実験から、溶出量が多いため、惹起時の溶液が溶出物で飽和して、その結果、惹起反応がプラトーに達していることを示唆する結果を得ている。

感作性物質の添加量、回収された感作性物質の量（分析値）、材料中での感作性物質の動態、動物での感作性強度との関係を解析する上で、多くの示唆に富むデータが得られた。これらの結果は、医療用具の感作性に関する安全性を評価する上で有用な情報を与えた。

従来 of 医用材料に対するモルモット試験では、一定量の抽出物を得る必要があるが、材料自体からの溶出物量が極めて少ない場合には多量の試験材料と時間が必要であった。そのため、より少ない検体量で試験する方法も望まれている。

そこで、短期間でかつ投与量の少なくてすむマウスを用いた試験 LLNA を検討した。アセトン-クロロホルム抽出物は、よく用いられている AOO を溶媒として、5%の濃度に加温して

溶解させた。

MBT などの加硫促進剤はこの濃度で AOO に溶解するが、抽出物の AOO 溶液は温度が下がると再び濁りが生じた。このことから、抽出物はさまざまなものが混入し、その大部分は油などの高分子量の脂溶性物質と考えた。

Sample A と B の抽出物は 5% の濃度で塗布するとリンパ節活性化が起こり、指標としては LNC 増殖反応を  $^3\text{HTdR}$  の取り込みで見する方法が最も感度が良かった。これらの材料の抽出物による LNC 増殖反応は溶媒塗布群の 2~3 倍の値を示した。濃度反応関係を見ると、若干 Sample A の方が強い傾向が認められた。

一方、Sample C の抽出物はこれらよりは弱い反応しか示さなかった。ただし、機関 C の LLNA で用いた Sample C の抽出物には ZDBC がほとんどないことから、機関 A で使用したようなゴム製造後、すぐに抽出した検体について試験を行い、同様の結果が得られるか確かめるべきである。

機関 D で行われた LLNA では、Sample A と B のアセトン-クロロホルム抽出物では LNC 増殖反応が増加し、Sample C の抽出物ではそうした反応は起こらなかった。Sample A では Welch's t-test で対照群と 5% で有意差が認められた。オリーブ油抽出ではいずれの材料とも感作性反応が表れなかった。

このように、マウスを用いた LLNA でもモルモット試験と同等に、適切な抽出溶媒での試験溶液を用いて材料

の感作性を評価できると考えられた。

5% MBT 溶液を試験したところ、マウスに反応を起こすことができなかった。以前の LLNA では、SI 値が 3 以上の反応を起こさせるには、高濃度、例えば 25% で適用する必要があった。

抽出物中の MBT 含量の分析結果から、本試験では先のような濃度の MBT は塗布されていない。さらに、MBT 添加ゴム材料 2 種に対しては同等の反応を示し、著しい違いが認められないことから、LLNA における抽出物での反応が MBT や ZDBC の単独作用によるものとは考えられない。

ただ、添加剤によって反応性に変化があることから、これらの分解物あるいは他の含有物質との反応物などが影響をおよぼしていると思われる。この点は、抽出物の分画などから、反応を起こす主因となる物質を特定できるかもしれない。また、この反応が遅延型反応だけによるものか確認する上では、血清抗体値や LNC のサイトカイン産生などについて分析することが望まれる。

## (2). 即時型アレルギー

即時型アレルギーの実験的誘発には、アレルゲンをアジュバントとともに投与するのが一般的である。しかし、食物アレルギーの動物実験では、生理的な条件をもとに、アジュバントを用いずに、長期間経口で与える方法も取られている。また、腹腔内注射によっても感作が成立すると報告もある。そ

こで、アジュバントの有無、投与回数を変化させた種々の条件で OVA を腹腔内投与したときに、明確な感作性反応をとらえることができるかどうか検討した。

脾臓重量および脾臓リンパ球の各 mitogen に対する幼若化反応に関しては、OVA 投与によるものと思われる変化は少なかった。一方、アジュバントの共存の有無にかかわらず、OVA を投与した群の脾臓リンパ球は OVA の添加により幼若化反応が増加し、この反応は OVA 感作の指標となりえると考えられた(表 9)。

血清中総 IgE 抗体濃度は化学物質の気道アレルギー性、すなわち、即時型アレルギー性誘発能の評価にも使用される。アジュバントなしで OVA を 2 回投与したが、IgE 抗体の上昇は認めなかった。一方、アジュバント共存下で OVA を投与すると、総 IgE 抗体量の上昇が認められた(表 10)。

OVA 特異的 IgE 抗体に関しては、OVA を投与した群で産生が認められた。総 IgE 値と OVA 特異的 IgE 値の関係は、一方が高いと他方も高くなるというようにほぼ同様の傾向がある。しかし、Group 1 のように、総 IgE 抗体価は高いものの、OVA 特異的 IgE 抗体はそれほど高い値を示さないなどの差が認められた(図 2)。

したがって、タンパク質の即時型アレルギー性を評価する上で、血清中の総 IgE 抗体価の測定は有用であるが、特異的抗体価を測定する方が目的タンパクによるアレルギーかどうかを

判定するのに適切と考えられた。試験検体はアジュバントとともに 2 回投与すると最も IgE 抗体を産生すると考えられたが、投与方法による違い、濃度変化や採取時期などについて、さらに検討する予定である。

脾臓リンパ球の培養上清のサイトカイン産生パターンを観察した。IL-4、IFN- $\gamma$ とも、Con A で 24 または 48 時間刺激した時、また、OVA 100  $\mu$ g/ml で 72 時間刺激培養した時の産生量が高かった(図 3)。この結果を踏まえ、各サイトカインの最も産生量が高くなる条件における培養上清をとり、分析した。OVA 刺激による IL-4 産生量は、溶媒またはアジュバント群に比べ、OVA 投与群で高くなった(図 4)。

また、OVA 投与群は溶媒群、アジュバント群に比べて OVA 刺激による IFN- $\gamma$  産生が低下した(図 5)。一方、Con A で 48 時間刺激した上清への IL-4 および IFN- $\gamma$  産生量は OVA 投与の有無と関係して上昇、低下する傾向は認めなかった。

CD4+ T helper(Th)細胞は Th1 と Th2 の 2 つのグループに分けられ、これらの細胞から産生されるサイトカインは免疫反応の維持に重要である。Th1 サイトカイン IFN- $\gamma$  は IgE 抗体産生を抑制し、Th2 サイトカイン IL-4 は IgE 抗体反応の促進と維持に関係する。したがって、IFN- $\gamma$  産生が増加すれば、Th1/Th2 バランスが Th1 優勢に、IL-4 が優勢なら Th2 優勢の状態に傾くと考えられる。化学物質においても、気道アレルギーを起

こす trimellitic anhydride (TMA) や toluene diisocyanate (TDI) をマウスに投与すると、IgE 抗体値が増加し、Th2 細胞からのサイトカイン IL-4 や IL-10 の産生が増加することが報告されている。

一方、接触皮膚炎を起こす 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) は Th1 優位の IFN- $\gamma$  を産生すると報告されている。本実験系におけるサイトカインの産生状態も、液性免疫優位の状態を意味し、OVA 投与による IgE 抗体産生の増加を支持する。したがって、サイトカインの産生動態もタンパク質アレルゲンによる感作性を検出する 1 つの指標となり得る。ただ、サイトカイン産生動態については、培養上清の採取時期によって定量値が異なることから、最もアレルギーの状態を反映する条件設定について今後さらに検討する必要がある。

また、タンパク質の種類によって、感作性強度の違い、IgE や IgG 抗体の産生パターンが異なることが知られている。動物への投与方法が決定した後、タンパクの種類による免疫変化について、更に、医用材料へ応用するための条件設定(タンパク質の抽出溶媒や条件)についても検討する必要がある。

医用材料の即時型および遅延型アレルギー性試験法の開発を目的として研究を行った。遅延型アレルギー性については、加硫促進剤の種類を変化させて感作性強度の異なる標準ゴム材料を製造した。

アセトン-クロロホルムではMBTやZDBCが抽出されるのに対し、オリーブ油抽出ではほとんど検出できなかった。MBT含有材料のアセトン-クロロホルム抽出物を試験した結果、GPMTで強い感作を起こし、マウスのLNC活性化反応が起こった。

一方、これらのオリーブ油抽出液およびZDBC含有材料のアセトン-クロロホルム抽出物については、LLNAでは反応が得られず、GPMTではオリーブ油に対して偽陽性の反応が起こった。よって、材料の感作性を評価する上では、オリーブ油より有機溶媒による抽出物を試験するのが望ましいと考えられた。

また、マウスLLNAでもGPMTと同様の判定をすることができる可能性を示した。標準材料としてのゴム材料については、MBTはゴム中で比較的安定に存在するのに対し、ZDBCは製造後、経時変化を受けやすいこと、添加量と抽出量との関係がとりにくいこと、さらに、これらの化学物質以外にも多量の抽出物が得られ活性を示すことから、改善の必要があると思われた。

即時型アレルギー試験に関しては、OVAを種々の条件でBALB/c系マウスに腹腔内投与し、免疫反応性を調べた。OVAをアジュバントとともに2回投与した場合が最も反応性が高く、著しい血清総IgE抗体値の増加とOVA特異的IgE抗体の産生を認めた。

Mitogenによる幼若化反応については、OVA投与の有無による変化は

少ないが、OVA刺激による幼若化反応は上昇した。また、OVA刺激によるIL-4サイトカイン産生が増加し、液性免疫優位の反応が得られた。以上の点を踏まえ、さらに投与法や指標の選択について検討を加えていく予定である。

### 3) 発癌リスク評価手法開発

細胞が直接食食できる大きさではないが、粒子径平均値が55 $\mu$ mのMD-PLLAを調製することができた。この調製試料をEOG滅菌後、動物への埋食用試料とした。

### 4) 4,4'-ジアミノジフェニルメタン添加ポリウレタンならびにポリ乳酸粒子の癌原性評価に関する研究

ポリ乳酸粒子では、ラット皮下埋植後、著しい浮腫反応が観察された。2年間の観察期間が終了し、病理組織学的検査結果と併せて、発癌性リスクや炎症反応との関係について考察する。ポリウレタン埋植群に比べて、早期の癌化が4,4'-ジアミノジフェニルメタン添加群に誘起される否か、また、in vivoでの発癌性リスクを、in vitroで評価が可能なのか次年度以降検討する予定である。

### 5) セラミックス関節摩耗試験法開発

#### (1) 摩擦試験における潤滑剤の影響

窒化珪素は摩擦により水と反応してアンモニアと2酸化珪素を生成する。その高い比摩耗量はこのようなト

ライボケミカル反応のためと考えられる。特に10MPaの高荷重下では比摩耗量はポリエチレンとほぼ同じ値にまで上昇するが、生成物（珪酸、アンモニア）は代謝可能であり、ポリエチレンのように蓄積しないので、骨吸収によりゆるみが生じることは無いと思われる。したがって、期間の限られた条件下では窒化珪素／窒化珪素人工関節を使用できるかもしれない。しかし、基本的には窒化珪素は人工関節には向かないと思われる。

一方、ジルコニア同士を組み合わせた場合には、激しい凝着が生じる結果、高い比摩耗量と周期が短くて鋭い表面あらさを生じる。人工関節においては特に良好な潤滑状態を保てる場合に限ってジルコニア／ジルコニアの組み合わせが使用可能である。

アルミナが低比摩耗量である理由は、表面に分布するくぼみの部分に潤滑液を保持してその潤滑効果によって凝着を防止するためである。また摩耗にともなって微量の水和物が生成され、潤滑状態の向上と摩擦の低減をもたらす。このようにアルミナは理想的な耐摩耗性材料であり、人間の寿命を考えると人工関節に用いたときの体内における摩耗は実際的には無視できる大きさである。一方で、アルミナの強度を向上させるのには限界があるので、脱臼やインピンジメントなどの異常な状態で応力集中が生じると割れや欠けが生じる可能性がある。

炭化珪素は窒化珪素と同様に非酸化セラミックであるが、水中における

トライボケミカル反応は一般に窒化珪素ほど激しくない。また、トライボケミカル反応は水中溶存酸素の影響を受ける。もし溶存酸素が極端に少ないと凝着摩耗を生じる。体内環境に近い条件では適度のトライボケミカル反応は生じ、生成される少量の珪酸が表面の凝着を防止するので、化学反応が潤滑状態の向上と摩擦・摩耗の軽減に有効である。酸素が多すぎるとトライボケミカル反応が促進される。

試験した各潤滑液の中で、30%牛血清水溶液が人工関節に置換した後の2次関節液を最もよくシミュレートしていると思われる。蒸留水は関節液に比べてすべり面間の凝着を防止する効果が少ないので、凝着が生じやすい材料や条件下の摩耗試験では比摩耗量を過大評価する。またセラミック同士の摩耗試験において蒸留水にアルブミン又はヒアルロン酸を添加しても関節液に見られる潤滑効果は見られないので、これらの添加は意味が無いように思われる。

## (2) 摩耗に及ぼすすべり方向変化の影響

ポリエチレンの摩耗試験において摩擦方向を変化させると比摩耗量が数十倍になることが知られている。その理由は一方向にすべりすべる場合にはポリエチレンの塑性変形とそれに伴う分子配列のために、組織が強化されて耐摩耗性が向上するためである。

これに対して、本研究のように脆性材料であるセラミックを組み合わせ

た場合には、すべり方向の変化は比摩  
耗量にほとんど影響しない。セラミッ  
クスの場合には、すべり方向の変化に  
よってすじ状の摩耗痕が消失して表  
面の形状適合性が向上する。したがっ  
て、流体潤滑効果の期待できる人工関  
節においては、すべり方向の変化によ  
って流体潤滑効果が助長されるので  
むしろ摩耗が減少する可能性がある。  
(3) 異種セラミックを組み合わせた  
摩耗試験

ジルコニア／ジルコニアの組み合  
わせでは激しい凝着が生じて比摩耗  
量が高くなる。特に応力集中が生じると比摩耗量が 10,000 倍以上となり、  
ポリエチレンを使用する場合に匹敵  
する値にまで上昇する。一方、他の組  
み合わせでは全面的な凝着摩耗は生  
じず、それに代わって摩耗粉によるア  
ブレーションが摩耗の主要な機構と  
なる。人工関節においてアルミナ／ジ  
ルコニアの組み合わせを採用すると、  
ジルコニア側の強度が高い一方で、両  
面の比摩耗量を許容範囲内に留める  
ことができるので、適切な設計をすれ  
ば強度と耐摩耗性のバランスが取れ  
た人工関節を実現できる可能性がある。  
る。

## 6) 人工関節の力学的、組織学的研究

ヒトにおける事故例を調査した結  
果においても、不具合の生じる整形外  
科インプラントとして人工関節、脊椎  
固定デバイス、骨固定具があげられて  
おり、獣医整形外科における破損事故

例と全く同様な傾向であることが分  
かった。しかしながら、イヌ用の人工  
関節の蚊損状況はヒトのそれとかな  
り異なっており、イヌ人工関節を実験  
対象として取り上げることは不適切  
と考えられた。また、イヌにおいて脊  
椎固定デバイスは現時点で臨床的に  
用いられていない。したがって破損事  
故が最も多く、しかも人畜共通に使用  
され本研究に最適な研究対象として  
は、プレートおよびスクリューが適切  
であると思われた。

プレートの特性としては疲労破壊  
寿命による評価が材料学的な評価基  
準であるが、変形がある程度大きくな  
れば、臨床的には使用不可能な状況に  
なる。したがって、臨床的に許容で  
きる変形という評価基準についても  
検討することが必要であると考えら  
れた。また4点曲げ試験だけではなく、  
より臨床に近い荷重状態での力学試  
験も必要であると考えられた。

## 7) 人工関節の力学的、組織学的研究

Fit & Fill Type では荷重の有無に  
関わらず広い領域での接触が確認で  
きたが、接触点は定まらず不安定な状  
態にあると思われた。しかし、荷重を  
加えた場合、ステム近位内側で高い応  
力を示した。すなわち、ステムに曲げ  
モーメントが働き、大腿骨近位部内側  
へ動こうとしたと考えられた。これは  
ルーズニングを引き起こす原因の一  
つである。また、ステム遠位の圧力分  
布は荷重を加えた場合の方が低くな



った。これは荷重を加えたことで応力遮蔽が起こったためと考えられた。

十字ステムでは、荷重を加えた場合横止めピン下部とステム遠位部外側に高い応力を示した。つまり、十字ステムの横止めピンと遠位部で固定し安定状態にあると考えられた。十字ステム本体部の圧力分布が低いのも、横止めピンの影響と思われた。

## 8) 整形外科インプラントの不具合データに関する研究

日本整形外科学会でのアンケート結果は、破損ということにターゲットを絞ったものだが、全体を把握するには貴重なデータと言えよう。結果に記載したように荷重がかかる部分、用具での破損事例が多い。用具自身もさることながら、手術経過などを含めた比較データを広く集めることが個別用具の評価には必要となろう。単純な比較はできないが、2度の調査で破損事例が減少しているようにも見える。用具や手術技術の向上に起因するのであれば好ましい傾向といえる。

なお、懸念されるのは用具の使用数との比較、すなわち、破損の発生頻度とも言うべきものである。アンケートでの使用数が非常に限られているため、創外固定(4/14)や人工靭帯(4/26)での比率が高くなっている。また、部位別でも前腕(14/83)や鎖骨(5/33)等での比率が高くなってしまっている。少ないサンプル数からの単純計算であるため、実態を表しているとは限らず、参考程度に捉えた方がよいと思わ

れるが、注意は必要かと考える。

文献検索はまだ途についたばかりだが、今回の検索において、感染と特定の用具についての相関が明記された文献は、少なくとも股関節においては見あたらなかった。唯一、Rodの例が疑われるのみであった。しかし、感染によって再置換手術を余儀なくされた例も多い。その中には感染によるルーシングの結果、セラミック・スクリューの破損、ひいては股関節破損に迄至った例もあった。いうまでもないことであるが、様々な努力によって、感染(とりわけ深部感染)を防ぐ手だてが必要であることは、インプラントの性能を長期に渡って保つためにも必要となることをあらためて実感した。

FDAはMedWatchという不具合情報収集システムを確立し、企業からの不具合情報提供を義務づけていると共に、広く情報を集めている。収集された情報は、インターネットで公開されており、データを圧縮したファイル形式で提供すると共に、Webページ([www.fda.gov/cdrh/](http://www.fda.gov/cdrh/))での検索も可能である。個々の事例の検索はここで行う方が良い。今回のように特定分野での目的に合わせた集計を行うには、やはり独自のデータベースを再構成する以外にはない。破損については、多少の順番こそ違うものの、報告が多い事例は日本と共通であった。体格の違い、適用や術後ケアの相違を勘案しても、破損が多い用具は日米、同様なのであろう。

米国のデータは、医療用具では国際企業が多いこともあり、国内で使用されている同一の輸入品については当然の事ながら、類似品等のデータは、用具の不具合評価において非常に参考になる。特に、整形外科分野では輸入品が実際に多く使われている。今後も適宜、データベースを更新し、最新の情報をフォローしてゆく必要がある。以前に作成したイントラネット・データベースは、FDA 部分においては時間が掛かりすぎることもあり、オンライン検索が可能な現状では、存在意義が薄れてきたが、整形外科分野に限れば、他の用具の情報も混在せず、有用かと思われる。次年度以降に作成の上、試験的公開を目指す予定である。

この研究の文献検索に御尽力頂いた、千葉大学整形外科の守屋秀繁、原田義忠、鈴木昌彦の各先生に深謝したい。

## E. 結論

### 1) 天然由来材料中のエンドトキシン回収・不活化法に関する研究

天然由来医用材料は、高い生体適合性を持つ反面、品質管理が難しい欠点がある。近年、我々は、現行の生物学的試験ガイドラインに記載されている発熱性物質試験法では、同製品中のエンドトキシン(LPS)量を正確に評価できないことを明らかにした。

そこで、平成13年度の本研究では、LPSの熱安定性の再評価を行い、LPSを失活させずに回収する加温抽出条件について検討した。また、より安全性の

高い製品開発に応用可能なLPSの不活化法を開発することを目的として、温和な化学処理によるLPSの活性変化に関しても検討した。

LPS回収法の開発に関する研究において、LPS活性は抽出温度の上昇に伴って顕著に低下することが確認された。この活性低下には、少なくともLPSの活性本体であるリポD部分に存在するグリコシド結合型リン酸基の脱離が関与している。60℃以上の抽出では、いずれの溶媒を使用してもLPSの活性低下が観察された。

しかし、40℃での抽出においては、0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)、ヒト血清アルブミン溶液およびPEG溶液を使用すると同活性が比較的保持されることが判明し、特に、PEG溶液中では殆ど失活しないことが明らかになった。

一方、LPSの不活化法の開発に関する研究において、LPSの生物活性は、有効塩素濃度300 ppm以上の酸性電解除菌水または0.25M水酸化ナトリウムを用いて、室温下、24-48時間処理すると顕著に抑制されることが明らかとなった。

また、この活性低下は菌体レベルよりも、精製LPSレベルにおいて顕著に観察されたことから、同処理によるLPSの不活化は、混入している菌体をメンブランフィルター濾過により使用して事前に除去した後に行う方が効率的であることも明らかとなった。

### 2) 新規材料からの免疫原性評価手法の開発に関する研究

医用材料の即時型および遅延型アレルギー性試験法の開発を目的として研究を行った。遅延型アレルギー性については、加硫促進剤の種類を変化させて感作性強度の異なる標準ゴム材料を製造した。

アセトン-クロロホルムではMBTやZDBCが抽出されるのに対し、オリーブ油抽出ではほとんど検出できなかった。MBT含有材料のアセトン-クロロホルム抽出物を試験した結果、GPMTで強い感作を起こし、マウスのLNC活性化反応が起こった。

一方、これらのオリーブ油抽出液およびZDBC含有材料のアセトン-クロロホルム抽出物については、LLNAでは反応が得られず、GPMTではオリーブ油に対して偽陽性の反応が起こった。よって、材料の感作性を評価する上では、オリーブ油より有機溶媒による抽出物を試験するのが望ましいと考えられた。

また、マウスLLNAでもGPMTと同様の判定をすることができる可能性を示した。標準材料としてのゴム材料については、MBTはゴム中で比較的安定に存在するのに対し、ZDBCは製造後、経時変化を受けやすいこと、添加量と抽出量との関係がとりにくいこと、さらに、これらの化学物質以外にも多量の抽出物が得られ活性を示すことから、改善の必要があると思われた。

即時型アレルギー試験に関しては、OVAを種々の条件でBALB/c系マウスに腹腔内投与し、免疫反応性を調べ

た。OVAをアジュバントとともに2回投与した場合が最も反応性が高く、著しい血清総IgE抗体値の増加とOVA特異的IgE抗体の産生を認めた。

Mitogenによる幼若化反応については、OVA投与の有無による変化は少ないが、OVA刺激による幼若化反応は上昇した。また、OVA刺激によるIL-4サイトカイン産生が増加し、液性免疫優位の反応が得られた。以上の点を踏まえ、さらに投与方法や指標の選択について検討を加えていく予定である。

### 3) 発癌リスク評価手法開発

近年、組織工学用材料や、人工骨として使用されているMD-PLLAの化学発癌の可能性を明らかにするために、粒子状試料を調製した結果、平均粒径55 $\mu$ mの粒子を作製できた。

### 4) 4,4'-ジアミノジフェニルメタン添加ポリウレタンならびにポリ乳酸粒子の癌原性評価に関する研究

2年の観察期間が終了し、病理組織学検査結果が出てから、ポリ乳酸の発癌性は、化学発癌なのか、異物発癌なのか結論できる。たま、フィルム状材料への変異原性物質添加が、発癌性にどのような影響を及ぼすのか明確にすることが可能となる。

### 5) セラミックス関節摩耗試験法開発

(1) 人工関節用セラミックスの摩耗試験には牛血清水溶液が適している

が、凝着摩耗の生じにくい材料に対しては蒸留水を使用しても差し支えない。アルブミンやヒアルロン酸の水溶液は摩耗試験には必要でない。

(2) 溶存酸素濃度などトライボケミカル反応に係る環境が比摩耗量に影響する。

(3) すべり方向の変化は比摩耗量にはほとんど影響を及ぼさないが、摩耗面の形状に影響する。

(4) アルミナ/ジルコニアを組み合わせる場合には、応力集中によって比摩耗量がかなり上昇するものの、ポリエチレンを用いる場合よりもはるかに低いので、割れに対する危険性と比摩耗量を考慮して人工関節にこの組み合わせを応用できる。

(5) 日常生活において人工関節の潤滑状態は多様に変化する。目的に応じて多様な摩耗試験機を開発し、それらの結果を比較することによって、各種のセラミックスの耐摩耗性を評価することができる。

## 6) 非破壊・耐久性試験法の開発

最終的な結論はまだ得られていないが、整形外科インプラントの力学的安全性の評価にあたっての問題点を明確にすることができた。

## 7) 人工関節の力学的、組織学的研究

圧力測定フィルムと歯科用重合レジンをを用いた方法で、2種類の人工股関節ステム周囲と大腿骨組織の接触圧力分布を観察することができた。ま

た、圧力分布を指標とした固定法を評価する試験機構を構築することができた。

## 8) 整形外科インプラントの不具合データに関する研究

国内の不具合情報に関する文献検索を行うと共に、米国の整形外科用具の不具合情報についてもデータベースを作成し、その傾向を明らかにした。破損に関しては、人工関節(膝・股関節)、骨接合材、脊椎関連用具において、報告が多かった。

## F. 健康危害情報

(1) 窒化珪素は水と反応して比摩耗量が高く、多量の摩耗粉を生成するので、長期間使用する人工関節材料には向かない。

(2) アルミナの耐摩耗性はきわめて高いが強度に限界があるので、異常な応力状態では割れる危険性がある。一方、高強度ジルコニアを用いれば割れに対する安全性は高くなるが、高荷重下で急速に摩耗する。そこで両材料を組み合わせれば耐摩耗性と強度をある程度の水準で両立させることが可能であるので、安全な人工関節を実現できる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Akira Ichikawa and Toshie Tsuchiya, Studies on the tumor promoting mechanism