

応については、老齡群は若齡群に比べて Control 値が高かったが(表 6)、各 mitogen に対してはいずれも良好に反応した(表 7)。

血清 IgE 抗体値は、若齡よりも老齡のマウスの方が Alum 又は OVA 投与群とも高い値を示した。しかし、総 IgE 抗体値を測定したときに、老齡 Alum 群の 1 匹に高い値を示すものがあり、バラツキが見られた(図 17)。

### (3) 投与方法の改良による検出感度の向上

Alum アジュバントを使用する投与方法には生理的条件でないとの批判もある。そこで、アジュバントを用いずに、試験物質の投与回数の増加や試験期間を変化させるなどすることによってアレルギーを検出できるかどうか検討した(図 18)。脾臓重量は 4 回繰り返して投与すると増加した。脾臓細胞の OVA 刺激による IL-4 産生は増加し、アジュバントとともに投与した時と同様の変化を示したが、IFN- $\gamma$  産生も増加し、これはアジュバントと投与した場合には低下したのと対照的であった(表 8)。アジュバントを共存させずに OVA を繰り返して投与した場合、総血清 IgE 値の上昇はわずかであるが、OVA 特異的 IgE 抗体値は溶媒投与した場合に比べ 2 倍程度増加した。しかし、アジュバントとともに投与したときの増加率に比べて低値であった(図 19)。

次に、これまでのアジュバントを用いた方法でさらなる検出感度の向上をめざし、先と同様の検討を加えた。すなわち、OVA を週 1 回で 2 回投与後 2 週間目に解剖する試験群、OVA を 3 回投与して 1 週間後に解剖

する試験群をそれぞれ設定し、これまでの 2 回投与して 1 週間後に解剖する試験群との反応性を比較した(図 20)。

脾臓重量に関しては群間で明確な差は認めなかった(表 9)。血清 IgE 抗体価については、従来法に比べていずれも高い値を示し、対照群と有意な差を生じた。また、2 回投与群より 3 回投与群の方が、総 IgE、OVA 特異的 IgE 抗体値とも群内でのバラツキが少なかった(図 21)。脾臓細胞の IL-4 産生はどの投与方法でも高い値を示したが、3 回投与した群で最も高値を示した。投与後 2 週間後に採取したものでは、同じ 2 回投与で 1 週間後に採取した群よりも低値しか示さず、このサイトカイン産生には最終投与から解剖採取までの期間が影響した(表 10)。IFN- $\gamma$  については、これまで同様、OVA 投与との明らかな関係は認めなかったが、IL-10 産生量は OVA 投与により増加し、その傾向は IL-4 とよく一致した。

### (4) 性差の影響

先に設定された条件で各性のマウス、1 群 5 匹を処理し、脾臓重量、血清 IgE 抗体値を比較した。脾臓体重比については、雄性マウスの方が体重が重いため低い値を示した。総血清 IgE 抗体値は、雄に比べて雌の方がバラツキは少なく、わずかに高い値を示す(図 22)。一方、OVA 特異的 IgE は逆に雄の方が高かった。

### (5) PLNA 法による検討

BALB/c 系マウス(雌性、7 週齢)の足蹠に OVA を 0.02~0.2 mg 投与した。その結果、OVA 投与量依存的にリンパ節重量の増加と細胞数の増加

が認められた。Index が 2 以上を示す OVA 量は 2 mg であった(表 11)。

次に、CHG 溶液を生理食塩水で 0.4% に希釈し、50  $\mu$ l (CHG 量 0.2 mg) を投与したところ、リンパ節の重量が生理食塩水を注射した対照リンパ節側に比べ 3.8 倍になった。細胞数についても同様に著しい増加(7.4 倍)が認められた(表 12)。

### 3) 発癌リスク評価手法開発

#### (1)陽性対照物質 MDA の染色体異常試験結果

表 13 に示すように、MDA は S9 mix 非存在下では陰性であったが、S9 mix 存在下、0.4 mg/ml で染色体の構造異常 (ctg, ctb, cte 等)、数的異常 (Poly, 倍数体) を誘発し、特徴的なことは倍数体の中でも核内倍加と呼ばれる形態が観察されたことである。実際に MDA 処理後 CHL 細胞で観察された染色体異常の顕微鏡写真を図 25 に示す。倍数体および核内倍加とも染色体の数的異常に分類されるが、倍数体では染色体が散在しているのに対し、核内倍加では 2 倍になった染色体が対を形成している。

#### (2)培地抽出液の染色体異常試験結果

表 14 に 4%MDA 含有 PU の高圧蒸気滅菌処理後培地抽出液の結果を示す。S9 mix 存在下抽出液 100% で処理した場合は、頻度は陽性対照物質の MDA よりも低かったが、核内倍加と構造異常を誘発した。そこで抽出物中に実際に MDA がどの程度溶出されてきているのかを測定した。また、原料の PTMG 等の溶出の可能性もあるので、同時に測定した。

#### (3)有機溶媒抽出物および培地抽出物中の MDA および PTMG の分析

結果を表 15 に示す。MDA は、培地抽出液では、有機溶媒抽出の約 20% (0.4%MDA 含有 PU の場合) および 6% (4%MDA 含有 PU の場合) しか抽出されなかった。MDA の溶出量は材料の MDA 含有量と関連していた。また、PU 自体からも有機溶媒抽出では微量ではあるが MDA が検出された。ソフトセグメントの PTMG は有機溶媒抽出では MDA と同程度またはそれ以上の高用量抽出された。溶出量は材料の MDA 含有量が高い程多くなっているが、その理由は不明である。これに対して、培地抽出では有機溶媒抽出の約 0.1% しか抽出されなかった。

そこで、MDA と PTMG の染色体異常誘発性に及ぼす影響を検討した。その結果、表 16 に示すように、S9 mix 非存在下では PTMG 単独では構造異常の誘発は認められなかったが、0.4 mg/ml MDA 共存下では、PTMG の濃度依存的に染色体異常頻度が上昇した。また、S9 mix 存在下では、PTMG も単独 (0.2, 0.4 mg/ml) で核内倍加を含む染色体の数的異常を誘発するが構造異常は誘発しないことが判明した。MDA 共存下では、MDA 単独よりも高頻度の数的異常が PTMG 0.05 および 0.1 mg/ml で誘発され、この濃度では、PTMG は単独では異常を誘発しないため、MDA と PTMG との複合作用であることが考えられた。

#### 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

埋植後 60 週間が経過した。PLLA 群では、2 g 群の 5 例が、埋植後 1 および 2 週に大量の異物投与に起因すると考えられるショック症状を示したため、いずれも切迫解剖した。また埋植後 1 週から PLLA 群のほぼ全例で埋植部位に流動性物質の貯留が観察された。この流動性物質量は埋植量に依存しており、流動性物質貯留は 0.4 g 群で埋植後 6 週、2 g 群で埋植後 8 週までに消失した。2 g 群では、埋植後 8 週から体重増加抑制が認められるとともに、埋植後 18 週から触診により埋植部位の皮下に腫瘍が認められ、埋植後 42 週には 10 例まで増加した。同群では、埋植後 50 週から埋植後 60 週までに 5 例を死後解剖または切迫解剖した。解剖では、埋植部位に腫瘍が認められた。

PU 群では、埋植後 55 週に 1 例を切迫解剖し、埋植部位に腫瘍が認められた。その他、対照群で 2 例、PU 群で 1 例を切迫解剖したが、いずれも埋植部位以外に腫瘍が観察された。

各群の埋植後 60 週までの皮下の腫瘍の発生数は、対照群 0 例、PU 群 2 例、PU+0.4%MDA 群 1 例、PU+4%MDA 群 2 例、PLLA0.4 g 群 1 例、PLLA2 g 群 10 例であった。

## 5) セラミックス関節摩耗試験法開発

### (1) 超薄膜潤滑における摩耗試験

アルミナに摩耗に伴うトライボケミカル反応が生じ、アルミナの水和物（水酸化アルミニウム）が生じた。これにより、初期なじみ現象が加速され、摺動面はより滑らかに変化した。水酸化アルミニウムは母材よりも軟らかいので、その潤滑効果によ

って摩擦が低下し、摩耗が抑制された。アルミナの摩耗面にはわずかな水和物と微小な剥離痕が観察された。一方、ジルコニア同士の場合にはまず激しい凝着が生じ、次いで摩耗粉による三体アブレシブ摩耗が加わった。摩耗面には溝状の摩耗痕が観察された。X線分析によれば激しい摩耗部の周辺部では結晶構造が正方晶から単斜晶に変化していた。アルミナとジルコニアを組み合わせた場合には、ジルコニア同士の場合のような激しい摩耗は生じなかった。

### (2) 点接触下の摩耗試験

点接触下の試験ではジルコニアよりもアルミナの摩耗が多い。アルミナの摩耗面には粒が剥離した痕が観察された。一方、ジルコニアの表面には凝着痕と溝状の摩耗痕が見られた。ナノ複合材料の摩耗は成分であるアルミナとジルコニアのいずれよりも少なかった。この実験ではアルミナ、ジルコニア及びそれらの複合セラミックスにおいて破壊的な摩耗は生じなかった。

### (3) 線接触下の摩耗試験

エッジと平面間の摩耗試験では、ジルコニアよりもアルミナの摩耗量が多い。またいずれの材料でもエッジ側よりも平面側の摩耗量の方が多い。アルミナのエッジに形成される摩耗面には顕著な粒の脱落に加えて摩耗面の外側に及ぶ欠けが観察された。平面側の試験片では摺動面の幅方向の両端部に著しい粒の脱落痕が見られた。

ジルコニアのエッジには平滑な摩耗面が形成された。一方、平面側の摩耗面は接触幅方向の中央部では平

滑であったが、応力の集中する両端部ではアブレイブ摩耗の痕が観察された。アルミナ・ジルコニア・ナノ複合セラミックスではエッジ側、平面側ともに摩耗は極めて少なかった。

## 6) 非破壊・耐久性試験法の開発

(1) プロミクロス社製プレートでは静的強度の代表値である0.2%耐力は260Nであるのに対し、キリカン製プレートでは1250Nであった。また疲労強度の代表値である、 $10^6$ 回の繰返し荷重に耐えられる荷重の推定値は、それぞれ320N、520Nであった。

(2) プレート上で細菌を培養することにより材料表面には細菌を含む多糖類の膜であるバイオフィームが形成され、抗菌剤に対して抵抗性となることが分かった。

(3) バイオフィーム形成を阻害するためにプレート材を細胞非接着性とする表面処理を行った結果、細胞非接着性処理によりバイオフィーム形成を阻害することが確認できた。

(4) 新鮮抜去インプラントを入手し核染色および多糖類の染色を行った結果、プレート表面に多糖類の層の付着が観察され、バイオフィームの形成を確認できた。さらにフクシン染色により肉眼的にもバイオフィームの付着を観察することができた。一方、金属の破壊の様相としては疲労破壊様であるが、破壊の原因は特定できなかった。

## 7) 人工関節の力学的、組織学的研究

全面フィット型人工股関節ステムでは角度変化に伴い、近位内側と近位外側に、不安定な圧力分布

の変動が起こった。ステム中央外側に発生した高い応力の部分は角度が変わっても移動しなかった。

一方、十字ステムでは角度が変化してもあまり圧力分布の変化は見られず、近位内側（横止めピン下部）と遠位外側に高い応力が発生した。

## 8) 整形外科インプラントの不具合データ

### (1)人工股・膝関節、接合材国内文献検索

文献検索の結果、重複を含めて、股関節に関するもの209、膝関節に関するもの149、感染に関するもの166(内、股関節感染に関するもの101、膝関節感染に関するもの66)、膝関節破損に関するもの46、股関節破損に関するもの42、接合材破損に関するもの29報告を抽出した。これら全体(計386件、内206件は要約を含む)については、各分類を付加した上で、データベースに再構築した。

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、最終年度に、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。

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、関係者にとっては、非常に有用と思われる。

### (2)FDAの不具合情報

前年度の報告で述べたように、FDAでは、MAUDE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。なお、各事例の不具合程度を示す、死亡(death)、傷害(injury)、機能不全(malfunction)等については、製造業者報告にのみ付記されていると思われる、1996年7月以前のデータ、及び、製造業者報告以外のデータについては付記されていない。全用具で総計、427,837件(2003/01/13現在)の報告があり、全てのファイルサイズの総計は553MBであった。

FDA の用具分類コードとして Product Code がある。

Regulation Number が記載されている用具については、通知として、その用具の説明や範囲が明記されており、用具の分類情報として有用だが、インプラント用具においてさえも通知が未記載の用具もある。

Code 自身やその分類内容は常に見直しが行われており、今年度は整形外科分野では計 219 種の用具があった。

整形外科用具の内、筆者の判断でインプラント用具としたものは、次の通りである。クラス1用具は1例の例外 (Bone Cap)を除いて、インプラントからは除いた。また、クラス分類が未記載(空白)のものは、個別に判断した。一方、クラス2, 3のものは基本的にインプラント用具であったが、例外もある。

前年度の方法に準じて、整形外科用具、及び整形外科インプラントに分類される Code を含むもののみを機械的に抽出し、同一事例について

は重複データを削除した。

整形外科全体で、22,157 件(2003/01/13 現在、1991/12/31 ~ 2002/09/26) の報告が掲載されていた。インプラント用具に限ると、16,620 件であり、不具合別に見ると、死亡 0.5%(大部分が骨セメントの事例)、傷害 48.4%、機能不全 16.6%、その他 2.4%、空白 32.2%の割合であった。

製造業者報告が追加されてから、報告数が倍増している。各年度におけるインプラントの報告比率は整形外科全体のほぼ 70%近辺か、それ以上を占めていた。

インプラントの不具合別年度推移は、機能不全の報告も多いものの、健康被害に繋がる報告の割合がやや多くなりつつある傾向が見られた。

用具の部位別、分類別に相対比率を求めると、膝関節、股関節、接合材(固定)の3分野の報告が多く、報告の大多数を占めている。ついで脊椎固定、そして骨セメントの報告も他より多かった。上記の5分類の用具の報告が多いのが目立つ他に、膝・股関節において傷害が多いのに比して、接合材の機能不全が不具合明記部分の半数近くを占めていることが特徴的である。

用具分類別の総報告数の年度推移は、1997年の骨セメント、2001年の股・膝関節にピーク傾向が見られた。骨セメントに関しては、1997年に機能不全例が多く、傷害には繋がらなかったものの、注入や固化段階での不具合があった模様である。

### (3)破損・ゆるみ・摩耗

前年度同様に、データベースに Text データも結合させて、破損

(breakage:break では breakfast 等のノイズが入ってしまうため breakage とした。breakage では break の 2/3 の件数)を含む事例のみを抽出した。破損に関しては、breakage 以外の記述もあるため、相対的な比較は可能であり、傾向を掴む上では問題ないと思われる。さらに、今年度は膝・股関節で問題となっている、ゆるみ(Loosening)、摩耗(Wear)についても抽出を行った。

インプラントの破損報告数はインプラント全報告数の 2.7%で、インプラント以外の整形外科用具の 1.7 倍程度であるが、破損の総報告数に占める比率はインプラント以外の用具の 6 割程度に留まっていた。ゆるみと摩耗に関しては殆どがインプラントに関する報告で、摩耗は全報告の 1 割以上を占めていた。

分類別にみると、破損は膝・股関節においては全報告数の 2%以内に留まっているのに比べると、接合材では 7%にも達していた。ゆるみは股関節が 8.4%と最も報告比率が高く、膝関節も 5%以上であった。一方、摩耗は膝関節で最も多く、報告の 2 割以上を占めており、股関節でも 1 割に近かった。

次に、用具の分類別にした総報告数、破損、ゆるみ、摩耗についてと、それぞれの不具合別年度推移について説明する。

破損については、接合材(固定)が半数以上を占めていたのが特徴的で、次いで、総報告数同様、膝・股関節での報告が多かった。不具合別の年度推移では、傷害が常に一番多いことは変わらないが、主として接合材に起因すると思われる機能不全報告も定常的に存在していた。さらに不

具合程度が傷害のものだけを拾ってみても、破損全体より比率は減るものの、やはり接合材の報告比率が高かった。

昨年度の報告で示した日本整形外科学会でのアンケート調査の結果と比較すると、分類法、調査方法、時期などが異なるため、単純には比較できないが、接合材、膝・股関節、脊椎固定などでの破損事例が多いことは日米とも共通している。

分類不具合程度別グラフで破損状況を見ると、やはり接合材の多さが目立つが、他の用具に比べて機能不全の割合も多いのが、特徴的である。破損の部位別年度推移でも、接合材(固定)の報告数が常に一番多いことは変わらず、膝・股関節もその次に位置している。

ゆるみについては、その殆どは股・膝関節の両者からの報告であった。不具合別年度推移では、2001 年からの報告数が急増しており、その殆どが傷害を伴っていた。

また、摩耗においては、膝関節が全体の 3/4 以上を占めており、次いで股関節が多く、この両者が大部分であった。不具合別年度推移では、不具合の殆どが傷害であり、年度ごとの変化はあまりみられない。

#### (4)膝・股関節、接合材

膝・股関節、接合材が報告の大半を占めていたため、以下の解析はこれらの 3 種の用具について行った。

#### 膝関節

膝関節を用具分類別、材料別、セメント別に分け、さらに各々について、総報告数、破損、ゆるみ、摩耗の 4 種類について集計してみた。

膝関節の総報告数、破損、ゆるみ、摩耗における、不具合別の比率は、総報告では機能不全が不具合明記部分の2割近くあったものの、破損、ゆるみ、摩耗では、傷害報告が殆どであった。

総報告数での用具分類では、「片-, 脛骨, 再表面処理, 非セメント」タイプと、「膝蓋大腿脛骨, 半束縛, セメント, ポリマー/金属/ポリマー」タイプの報告が多かった。年度別でも、この両者が常に多かった。総報告の材料では「合金」タイプと「合金, UHMWPE(超高分子量ポリエチレン)」タイプが殆どであった。材料が「合金」タイプのものは、膝の大腿側のみ、脛骨側のみ、或いは膝蓋骨部分のみのも、ヒンジ全膝関節型のものであり、最近の全膝関節型のもは、殆どがUHMWPEを併用していると思われる。総報告のセメントの有無では、非使用タイプの方の報告が多かったが、使用タイプの報告も次第に漸増しており、ほぼ同程度になると思われる。

膝関節の総報告においては、2001年に特定モデル(「HSH分類: 片-, 脛骨, 再表面処理, 非セメント」タイプ、材料: 合金)への報告が数百件集中した。この点については、FDAのホームページにも特段の記述はなかったため、重篤な健康被害に繋がるようなものではなかったものと思われる。実際、破損やゆるみ、摩耗に関しては、いずれも2001年のピーク傾向はみられなかった。

膝関節破損での不具合別年度推移からは、機能不全が散見されるものの、傷害を生じた例が殆どであることが分かる。1997年にピーク傾向はあるものの、最近でも毎年、10件程

度の報告がみられる。また、1995年以前には破損報告が殆どなく、製造業者からの報告が追加されてから増加した。

使用数が不明なため、総報告数を基準に取り、総報告数との相対的な比較をすることによって、破損、ゆるみ、摩耗の用具分類別、材料別、セメント別の特徴を見いだすことを試みた。膝関節総報告数、破損、ゆるみ、摩耗のそれぞれについて、用具分類別、材料別、セメント使用の有無について調べた。

膝関節の用具分類別では、破損(全90例)、ゆるみ(全349例)、摩耗(全1,538例)のどの不具合についても、総報告(全6,618例)との顕著な違いは見られなかった。即ち、「片-, 脛骨, 再表面処理, 非セメント」タイプと、「膝蓋大腿脛骨, 半束縛, セメント, ポリマー/金属/ポリマー」タイプの報告が多少の順序の違いはあるにしろ、3/4近くを占めていた。総報告とやや異なる点は、「膝蓋大腿脛骨, 半束縛, セメント, ポリマー/金属/ポリマー」タイプが、「片-, 脛骨, 再表面処理, 非セメント」タイプより、ゆるみ、摩耗が多かった。唯一、「大腿脛骨, 半束縛, セメント, 金属/ポリマー」タイプの破損比率が他より多いのが気になるところである。なお、3種類の不具合において、特定モデルの報告で一番多かったのは、ゆるみの18件(HSH分類に属す)であった。

用具分類年度推移をみると、破損において、「片-, 脛骨, 再表面処理, 非セメント」タイプで1997年をトップにしたピークがあった。最近ではこのタイプに殆ど破損報告がないことから、特定のモデルの一時的な

現象であった可能性もある。ゆるみでも、同用具タイプでのピークがみられたが、摩耗では同用具タイプのピークが1998年にシフトしていた。ゆるみでは、どの用具でも全体的に最近報告数が増えつつある傾向が見られる。摩耗では、「膝蓋大腿脛骨、半束縛、セメント、ポリマー/金属/ポリマー」タイプの報告が顕著な増加傾向にあるのが目立つ。

材料別では、どの報告においても、材料が合金のみか、或いは合金+UHMWPEが殆どであり、セメントの使用の有無の殆どが、それらの材料に対応して、各々、非使用、使用タイプとなっているため、材料別と、セメント別が、殆ど同一の結果になってしまっている。

一応、材料という観点で比較してみると、総報告と大きな違いは見られないが、破損、ゆるみ、摩耗の3者共に、UHMWPE併用タイプの比率が総報告より高くなっていた。

材料別の年度推移では、合金タイプの破損が1997年をピークとしていた。合金+UHMWPEタイプは破損に関しては横ばいであった。ゆるみ、摩耗では、合金タイプで1997年、或いは1998年にピークがみられたが減少しつつあり、逆に合金+UHMWPEタイプの報告が確実に増加しつつあるのが懸念される。

セメント使用においても、材料同様に破損、ゆるみ、摩耗の3者共に、使用タイプの比率が高くなっていた。

材料と同様の傾向となるが、セメント別の年度推移では、破損、ゆるみ、摩耗共に、非使用タイプの報告の沈静化、使用タイプでの報告増加が明らかである。

## 股関節

股関節についても、用具分類別、材料別、セメント別に分け、さらに各々について、総報告数、破損、ゆるみ、摩耗の4系統について集計してみた。

股関節の総報告数、破損、ゆるみ、摩耗における、不具合別の比率は、総報告では機能不全が不具合明記部分の1割強あったものの、破損、ゆるみ、摩耗では、傷害報告が殆どであった。

総報告数での用具分類では、「片-, 白蓋, セメント, 金属」タイプ、「半束縛型, 金属/ポリマー, ポーラス, 非セメント」タイプ、及び「半束縛型, 金属/ポリマー, セメント」タイプの報告が多かった。年度別では、これらの他に、「片-, 大腿, 金属/ポリマー」タイプも肉薄している。

総報告の材料では「合金」タイプと「合金, UHMWPE」タイプに続いて、「合金, UHMWPE, Coating」タイプが多く、この3者が殆どであった。材料が「合金」タイプのものは、股の大腿側のみ、若しくは白蓋のみの用具に分類されている。全股関節型のものは、合金以外にUHMWPE、或いはセラミックを使用しているか、両者が併用されていると思われる。総報告のセメントの有無では、使用タイプの方が報告が多く、年度別でも使用タイプが多いといえる。

股関節の総報告においても、2001年に特定モデル(LPH 分類:「半束縛型, 金属/ポリマー, ポーラス, 非セメント」タイプ、材料:合金, UHMWPE, Coating)への報告が数百件集中し、ピーク形成の原因となっていた。膝関節同様、FDAのホー



ムページに特段の記述はなかったため、重篤な健康被害に繋がるようなものではなかったものと思われる。実際、破損や摩耗では、この LPH 分類に起因する 2001 年のピーク傾向はみられなかった。しかし、ゆるみに関しては、若干のピーク傾向が認められ、リコールの記述がされていたものもあった。

なお、3 種類の不具合において、特定モデルの報告が一番多かったのは、ゆるみの 44 件(LPH 分類に属す)であった。

破損での不具合別年度推移では、1998 年頃から報告がやや増えており、殆どが傷害の例であることが分かる。2001 年のピークについては、後述する。また、膝関節同様、報告制度初期には破損報告が殆どなく、製造業者からの報告が追加されてから増加したことが伺える。

膝関節同様、使用数が不明なため、総報告数を基準に取り、総報告数との相対的な比較をすることによって、破損、ゆるみ、摩耗の用具分類別、材料別、セメント別の特徴を見いだすことを試みた。股関節総報告数、破損、ゆるみ、摩耗のそれぞれについて、用具分類別、材料別、セメント使用の有無について調べた。

股関節の用具分類別では、破損(全 76 例)、ゆるみ(全 365 例)、摩耗(全 404 例)の各不具合報告と、総報告(全 4,349 例)を比較すると、破損において、「半束縛型、金属/セラミック/ポリマー」タイプが、総報告では比率的にかなり少ないにもかかわらず、1/4 以上の割合を占めているのが、顕著である。年度別推移でも、2001 年近辺に集中して特異なピーク傾向

を見せている。報告 Text を詳細に検討してみると、これらの報告は特定モデルのセラミックヘッドの破損に由るものであることが分かった。

ゆるみに関しては、若干の順序の差こそあれ、総報告と同じ傾向を示していた。ゆるみの年度別推移をみると、前述の LPH 分類以外に、「片-, 白蓋, セメント, 金属」タイプも、2001 年にピークを形成していた。これも、別の特定モデルの報告が集中したためであった。

摩耗に関しては、「片-, 白蓋, セメント, 金属」タイプの報告比率が高く、半分以上を占めていることと、逆に「半束縛型, 金属/ポリマー, ポーラス, 非セメント」タイプの報告比率が総報告に対して低くなっていることが目立つところである。

材料別では、破損において、合金のみの倍以上に合金+UHMWPE に報告が多かった。合金より UHMWPE 部分での破損が多いものと思われる。逆に「合金+UHMWPE, Coating」タイプでは比率が総報告より顕著に小さかった。また、特筆すべきは、材料の空白(Regulation 記載なし)タイプが合金タイプ以上に多かったことである。これらは全てセラミックに由来するものであった。上述したように特定モデルでの報告であって、必ずしもセラミック全般が破損しやすいということを示唆しているものではない。年度別推移でも、合金+UHMWPE が常に合金のみを上回っていると共に、空白(セラミック)タイプは 2001 年にピークがみられた。

ゆるみにおいては、用具別以上に、総報告と殆ど変化がなかった。年度別推移では、「合金+UHMWPE,

Coating」タイプと合金タイプで、2001年にピーク傾向があるが、用具分類別で述べたように、共に特定モデルの報告集中に由るものである。

摩耗においては、合金のみでの報告比率が非常に高かった。年度別でも合金が多い傾向は同様である。逆に、「合金+UHMWPE, Coating」で比率が総報告より顕著に小さかった。

セメントの有無では、総報告同様に、破損、ゆるみ、摩耗の3者共に、使用タイプの報告が非使用タイプより多かった。破損においては、総報告比率に比べて非使用タイプの顕著な低下がみられる一方で、両用タイプの比率が増していた。年度別推移でも、非使用タイプの報告は、年に1件ほどに過ぎなかった。ゆるみについては、材料と同様に、総報告とほぼ同じ傾向を示していた。年度別推移では、使用、非使用共に、2001年にピーク傾向があるが、前述と同じ理由による。また、摩耗においては、使用タイプが全体でも年度別でも、他を圧倒していた。

### 接合材

接合材においては、材料は通知に記載されているものは全て合金であったこと、また、接合材自身にセメントを使用することは通常はないこと、から分類別のみを示した。

接合材の総報告数、破損における、不具合別の比率は、総報告、破損共に、傷害と機能不全が不具合明記部分を2分していた。

用具別では、ねじとプレートでの報告が最も多く、次いで髓内ロッド、滑面ピンなどが多かった。年度別でも、ねじ、プレートが常に多く、ね

じがやや増加傾向にある一方、髓内ロッド、滑面ピンは減少傾向であった。接合材全体の不具合別年度推移を見ると、機能不全がいずれも半分近くを占めているものの、障害報告がやや増加傾向にある。

ゆるみや摩耗については、報告数も少なく、また、膝・股関節ほど問題にはなっていないと思われるため、破損についてのみ整理してみた。不具合程度別年度推移では、1997年から報告が急増し、総報告同様、当初は機能不全が多かったものの、傷害報告数がやや増加傾向にあるのが、懸念される場所である。用具分類別の年度推移でも、ねじ、プレートの破損報告がやはり多いが、髓内ロッド、釘の報告も常に何件か存在している。破損用具分類別にみると、総報告とほぼ類似しているが、釘の破損比率がやや多くなっている。

破損用具分類別について、不具合別に集計してみると、傷害を生ずる破損では、プレートが一番多く、他はほぼ破損全報告に準じていた。逆に、機能不全では、ねじが他を圧倒していて、プレートは4位に下がっていた。接合材の破損に関しては、プレートに最も注意を払うべきと思われる。

### 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)を発現するリポド 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 13)。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。

医療用具からの LPS 回収は用具の材質により問題を生じる場合がある。例えば、プラスチック製医療用具の場合、LPS がプラスチック表面に非特異的に吸着してしまうため、注射用蒸留水や生理食塩水による抽出では十分な回収率が得られない。この場合、抽出溶媒としてヒト血清アルブミン溶液や PEG 溶液を使用すると比較的効率良く LPS を回収できることが知られている。天然医用材料から製造された各種製品からの LPS 回収においても同様な現象が見られ、特にコラーゲンは LPS との結合親和性が非常に高いため、その回収は困難となる。また、LPS の生物活性は加温処理により顕著に低下することに加え、酸・アルカリに対する安定性や抽出溶媒に対する溶解性などを考慮する必要があるため、医療用具や医用材料からの LPS 回収に適用で

きる抽出条件はかなり制限されてしまう。現行の「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」の場合、天然医用材料からの LPS 回収は生理食塩水を用いて、室温下、72 時間抽出を行う条件を基本としている。しかし、ガイドライン法によるコラーゲンからの LPS 回収率は LPS レベルおよび菌体レベルともに 1% に達しないことが本研究により明らかとなった。医用材料非存在下の場合、精製 LPS の活性は溶媒の種類により 40℃までの加温に耐えることが確認されているが、菌体レベルのリムルス活性および医用材料存在下における LPS 活性は加温処理に伴い低下する傾向があることが確認された。医療用具や医用材料に LPS 汚染がある場合、そこには遊離 LPS の他、死菌・生菌を問わず必ずグラム陰性細菌が存在することになる。それ故、医療用具や医用材料から LPS を回収する際は LPS レベルの活性に加え、菌体レベルの LPS 活性も失活させない条件を採用する必要がある。また、リムルス反応を利用したエンドトキシン試験においては比較的多様な溶媒を使用することが可能であるが、ウサギを用いる発熱性物質試験で使用できる溶媒は生理食塩水にほぼ限定される。

本研究では、現行ガイドラインの問題、菌体レベルおよび医用材料存在下での LPS 活性の回収、並びにエンドトキシン試験用試料の発熱性物質試験への転用の可能性を考慮して、医用材料からの LPS 回収条件の最適化を試みた。その結果、コラーゲン製品からの LPS 回収に関しては、試料を裁断し、生理食塩水中でコラーゲナーゼ処理を施した後、抽出操作を

行うことなく生理食塩水を用いて希釈系列を作製しエンドトキシン試験に供すると、ガイドライン法と比較して飛躍的に LPS 回収率が上昇することが明らかとなった。コラーゲン製品の場合、経験的知見として、トリプシンなどのプロテアーゼを用いて前処理を行った場合、試験した全ての試料から相当量の LPS が検出されることが知られていたが、プロテアーゼの LPS 含有量やリムルス反応に対する影響などは十分評価されていなかった。昨年度の本研究において、これらの事項について検討した結果、試験に供した全てのプロテアーゼには相当量の LPS が混入していると共に、トリプシンはリムルス試験に対して疑陽性を示すことが確認された。これらの成績は、コラーゲンから LPS を回収するためにプロテアーゼを使用して前処理を行う場合、適切なプロテアーゼを選択し、同プロテアーゼに含まれる LPS を除去する必要があることを意味している。そこで、本研究では、前処理用酵素としてコラゲナーゼを選択し、同酵素に含まれる LPS をポリミキシン B 固定化アガロースゲルによるアフィニティークロマトグラフィーにより除去した精製コラゲナーゼを使用した。本前処理法をコラーゲン製品に適用した場合、LPS 陽性と判断される製品に加え、LPS 陰性と評価される製品も存在したことから、製品への LPS 混入量に応じた判定が可能であることが明らかとなった。一方、アルギン酸製品からの LPS 回収は現行のガイドライン法によっても可能であるが、試料を裁断後、前処理としてホモジナイズすることにより LPS 回収率が顕著に増加することが

確認された。また、アルギン酸製品の場合、ホモジナイズ処理後、室温下での抽出時間の延長に伴い、LPS 回収率が上昇する製品 (#14)、減少する製品 (#13) および抽出時間による影響を受けない製品 (#15, #16) が存在することが判明した。この成績は、アルギン酸製品からの LPS 回収実験を行う際、各製品によって抽出時間の最適化を行う必要があることを意味している。

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 (図 13)、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アフィニティ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、医用材料存在下において、LPS レベルおよび菌体レベルの活性は酸性電解水、次亜塩素酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウム処理により顕著に不活化されることが明らかとなった。しかし、酸性電解水処理、次亜塩素酸ナトリウム処理および高濃度の水酸化ナトリウム処理の場合、医用材料自体の構造も破壊されてしまうことが判明した。一方、0.01-0.001M の水酸化ナトリウム処理の場合、医用材料の構造を保持した状態で混入する LPS の活性のみを低下させることができる可能性が示された。化学処理による LPS の不活化は菌体レベルよりも LPS レベルの方が容易であるため、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低濃度のアルカリ処理を施すことにより、混入する LPS を効率良く除去、不活化できるものと思われる。今後、これらの処理を施した各種天然医用材料の生体適合性を *in vitro* および *in vivo* レベルで検討し、より安全性の高い製品の開発を試みる。

## 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

昨年度は比較的短期間に即時型アレルギーを検出できるように検討した結果、試験物質はアジュバントとともに 2 回投与し、1 週間後に IgE 抗体価などで判定するのが良いとした。一般的に抗原を長期間に渡って複数回投与した方が確実に感作が成立すると考えられる。また、長期間に渡る方法では、アジュバントを用いず生理的な条件でアレルギーを投与することでも感作が成立することが報告されている。今年度はこれをもとに、投与方法による違い、濃度や採取時期などについて、さらに検討を加えた。

OVA をアジュバントとともに腹腔内投与した場合、免疫反応を観察できる量は 1~10  $\mu\text{g}$  であった。アジュバントを用いずとも繰り返し投与することにより対照群との差は認められるが、OVA のような典型的なアレルギーでさえ数 mg の量を多回投与することが必要で、得られる反応レベルも低い。実際、医用材料から短時間に多量のタンパクアレルギーが溶出することはなく、高濃度の試験溶液を調製することは困難である。よって、以後、試験物質はアジュバントとともに投与する方法とした。

試験に供するマウスの週齢の影響を調べたが、加齢による低下や年齢による反応強度に差はなかった。しかし、老齢群でのバラツキが若干多いことから、10 週齢までの若齢マウスを用いるのが適当と思われた。一般的に感作性試験では雌性の動物が用いられている。この理由にはモルモット試験での経験が関係していると思われる。すなわち、皮膚反応で判定する上で、雌の皮膚状態が良いこと、雌の方がおとなしく扱いやす

いことが上げられる。後述する条件になるが性差について検討した。総血清 IgE 抗体値は雌雄でわずかに差が認められたが、今回は、1 群当たりの個体数が少なく明確に判定することは困難であった。したがって、試験する際にどちらかに統一すればよいと思われる。

検出感度をさらに高めるため、投与回数と解剖時期について検討した。これまで最終投与から 1 週間後に採血し測定していたが、採取時期を 2 週間後にした例も報告されている。そこで、2 回投与 2 週間後に解剖という方法を 1 つ、3 回投与して 1 週間後に解剖するという計 2 つの試験方法を新たに設け、これらの結果を比較した。

脾臓重量に関してはアレルギーを検出するのに十分ではなく、幼若化反応もアイソトープを使用し実施場所が制限される問題があり WST-8 などの試薬が  $^3\text{HTdR}$  の代替としては感度が不十分であることから、あえてこれを測定する必要はないと判断した。

OVA 刺激による IL-4 産生は、3 回投与後 1 週間目に解剖した群で最も高い値を示した。投与後 2 週間後に解剖したものでは、同じ 2 回投与で 1 週間後に解剖した群よりも低い値しかとらず、投与から脾臓採取までの期間が影響した。IL-10 も IL-4 と同様に液性免疫に関与することが知られているが、その産生傾向は IL-4 と良く一致した。CD4<sup>+</sup> T helper(Th)細胞は Th1 と Th2 の 2 つのグループに分けられ、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、IL-4 が優勢なら Th2 優勢の状態に傾くと考えられる。気道アレルギーを起こす trimellitic anhydride (TMA)などをマウスに投与すると、IgE 抗体値が増加し、IL-4 や IL-10 の産生が増加することが報告されている。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。

血清総 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が、時に総 IgE 抗体価は高いものの特異的 IgE 抗体価はそれほど高くない場合もある。血清総 IgE 抗体価は OVA を 1  $\mu\text{g}$  以上投与すると上昇が認められる。一方、OVA 特異的 IgE 抗体に関しては、10  $\mu\text{g/ml}$  で対照群と差が生じる。この原因として、少量のアレルゲンに対してまず IgE 全体のレベルが上がり、その後特異的なものが出てくるためではないかと考えている。投与回数や解剖までの期間を変更した結果、従来法に比べていずれも血清 IgE 抗体価のさらなる上昇を認めた。また、平均値ではほぼ同程度であったが、2 回投与群より 3 回投与群の方が群内でのバラツキが少なかった。

以上の結果から、腹腔内注射を用いた最終的な評価は、試験物質 (1  $\mu\text{g}$  以上) を Alum アジュバントとともに週 1 回の割合で 3 回投与した後、1 週間後に採血、解剖して脾臓を摘出する。感作性の判定は、血清中の総 IgE および抗原特異的 IgE 抗体価、脾臓からの抗原特異的刺激による IL-4 または IL-10 サイトカイン産生を指標とすることとした。ただ、医用材料の場合、溶出する抗原の種

類については不明なときがほとんどである可能性が高いので、実際には血清中の総 IgE 抗体価を測定するのが適切であると思われる。タンパクアレルギーの種類によって、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。次年度は、医用材料へ応用するための抽出条件などについても検討し、これら実際の抽出物、並びに種々のタンパクについて試験を行う。

PLNA は自己免疫、アレルギーを誘発する多くの化学物質がマウスの足蹠皮下へ投与することによって、膝窩リンパ節細胞数の増加を起こすことを利用している。投与が 1 回で短期間に結果が得られる簡便性から、薬物アレルギーの試験法として検討されている。今回は、本試験がタンパクアレルギーへの応用が可能かどうか検討した。OVA の投与量依存的に膝窩リンパ節重量の増加と細胞数の増加が認められた。次に、CHG について検討したところ、0.2 mg で著しい重量と細胞数の増加が起こった。しかし、CHG のアレルギーについてはごくまれで、OVA に比べて強度も強いとは考えられない。CHG を 2 回腹腔内投与したとき IgE 抗体価はあがらなかった。このように、PLNA はアレルギーの実態数以上に高い判定値を示している可能性やこれらの反応が必ずしもアレルギー反応を表していない可能性がある。今後、他のタンパクアレルギー、薬物アレルギーを起こす物質などいくつか試験をし、IgE 試験との比較が必要である。また、PLNA では多量の試験試料が必要となることから、実際の医用材料からの抽出物量との結果を合わせて試験方法を開発することが重

要であろう。

### 3) 発がんリスク評価手法開発

本研究で用いたモデル陽性対照物質 MDA は、CHL 細胞で再現性よく核内倍加を誘発し、これは稀な事象であることから、陽性物質として良い指標になると考えられたが、陽性反応を示す濃度域が狭いという欠点も判明した。

モデル陽性対照材料を用いた試験では、予想されたことではあるが、抽出法の違いによって、MDA の溶出量は表 3 のように異なり、培地抽出では、添加した MDA も約 2-5%しか回収できなかったが、有機溶媒抽出では約 27--35%回収することができた。また、PU の原料の一つである PTMG についても、培地抽出と有機溶媒抽出では大きく異なり、前者は後者の約 0.5%しか回収できなかった。ちなみに、PU のメタノール抽出において抽出物総量よりも多い PTMG 溶出量が表示されているが、これは分析法の誤差範囲内と考えている。

PU ソフトセグメントの PTMG の溶出量が予想以上に多いことが判明し、それに伴って実施した染色体異常試験において PTMG も単独で S9 mix 存在下、染色体の数的異常（核内倍加を含む）を誘発することが明らかとなった。また、MDA との同時処理から、S9 mix 非存在下での染色体構造異常誘発という複合作用も明らかとなった。医用材料の生物学的試験を実施する場合には、製品に添加された化学物質以外に、原料からの低分子量オリゴマーなどを含む溶出物も試験結果に影響を及ぼす可能

性が強く示唆されていると考えられる。

高圧蒸気滅菌や放射線では、PUからのMDAおよびその他の成分の溶出が報告されているが、本研究の分析データより、PUの有機溶媒抽出においてもMDAが溶出していることが判明した。抽出溶媒によって抽出物の溶出量は異なり、医用材料の試験を行うにあたっては、抽出溶媒の選択を慎重に行うことが必要であると考えられる。

#### 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考察したい。

#### 5) セラミックス関節摩耗試験法開発

アルミナ/アルミナ人工股関節は材料の耐久性と耐摩耗性から50年以上使用可能な関節として高い期待のもとに臨床応用されたが、割れ、欠け、異常摩耗、ゆるみ、転位などの不具合が続出している。人工関節の摺動材料を評価するための従来の摩耗試験機および関節シミュレータはポリエチレンの摩耗を見積もるためには有効であるが、セラミック/セラミックの組み合わせには不相当である。安全で高耐久性の人工関節を実現するために、これまでに不具合により摘出された関節を分析してその原因を突き止め、その条件を再現する試験法を開発する必要があった。

セラミック/セラミック人工関節

では応力集中を避けるために骨頭とソケットの半径差を小さくして形状適合性を高める必要があるが、このような関節では必然的にすきまが微小となり、少量の関節液が高いせん断率にさらされることになる。また、すきまがヒアルロン酸分子の寸法や高分子蛋白よりも小さい部分が存在するので、過酷な潤滑状態となる。平面間の摩擦試験によれば、アルミナのトライボ化学反応によって生じた水和物の潤滑効果により摩耗が抑制される。また、粒の脱落によって現れる摩耗面のくぼみに関節液がプールされて潤滑に貢献することがわかった。

人工関節の安全性を高めるためにアルミナの代替材料として高強度、高靱性なジルコニアを使用する試みがある。しかし、本試験法により、超薄膜潤滑においてはジルコニアの凝着しやすさと結晶構造の不安定性のために激しい摩耗が生じる危険性があることが明らかになった。以上の結果より、本試験方法によって人工関節用セラミックの耐摩耗性を評価することが可能であることが確認された。

骨頭とソケットの半径差が大きい場合は加工精度が十分でないために摺動部の形状適合性が低い場合、及びすきま内に摩耗粉が混入した場合には狭い部分で接触して応力集中が生じる。この様な点接触下の摩擦現象を再現するために、本研究では球面と平面の間の摩耗試験方法を考案した。試験結果によれば、形状適合性の低い人工関節材料としてはアルミナよりもジルコニアの方が適している。ただし、いずれのセラミックスにおいても、初期には最大接触圧



力は3 GPaに達したが、摩耗の進行により摩擦面の面積が増加してマイルドな摩耗条件に移行した。したがって、球面と平面間の組み合わせはセラミックの耐摩耗性を高精度に検出して評価する目的には適していないと判断した。

不具合により摘出した人工股関節においては、ソケットのエッジ部分が激しく損傷する例が多く、同時に骨頭部にも激しいアブレシブ摩耗が生じる。摘出された人工関節における損傷の激しさから判断すると、日常的に亜脱臼を繰り返す患者が存在するようである。本研究で提案した平面とエッジの間の摩耗試験は可動域外の運動によるインピンジメントと亜脱臼の繰り返しによるソケット周辺のエッジ部における摩耗機構を再現するためのものである。アルミナ製試料における摩耗面には人工股関節のソケット周辺のエッジ部に生じるものと類似した欠けが生じており、本試験法の有効性が示されている。

平面とエッジを組み合わせた試験は、破壊に対して安全な人工関節を製造するためのセラミック材料の評価に有効であるが、接触幅方向の両端部で応力集中が生じるという問題が存在する。今後は有限要素解析によってソケットエッジ部の応力分布を見積もり、円筒面とエッジを組み合わせることによって、実際の関節と等価な応力下における摩耗試験を行う必要がある。また、亜脱臼からの再嵌合時におけるソケットエッジ部の摩耗機構を再現するために、衝突を伴う摩耗試験を試みる予定である。

端面型試験機を用いる摩耗試験に

よれば潤滑性に優れたアルミナの摩耗が少なく、一方、応力集中下の摩耗試験では高強度、高靱性なジルコニアの摩耗が少なかった。これらを複合化したセラミックの強度と耐摩耗性は成分の割合だけでなく、構造によって決まり、ナノ粒子を制御することによって単一材料では実現できない高性能なセラミックが得られる。現在、人工関節材料として新しい高機能なナノ・複合セラミックスが開発されつつある。本研究で開発しつつある試験法によって、今後開発される新しいセラミックスの性能を正確に評価することが可能となるはずである。

本研究によって、複合セラミックの耐摩耗性は成分比と構造によって決まることがわかったが、摩耗を評価するためには長期間の摩耗試験が必要である。しかし、複合セラミックスの表面と破断面を分析すれば、体内における耐摩耗性をある程度の精度で見積もれるはずである。今後は、セラミックの表面分析と破断面の分析を行い、摩耗試験の結果と比較することにより、摩耗試験を行う以前のスクリーニングテストとして材料を評価することが可能なので、そのためのガイドラインも作りたいと考えている。

## 6) 人工関節の力学的、組織学的研究

実験した2種類のプレートで、静的な耐力に約5倍の差異があったものが、繰返し負荷への耐力の差異は2倍以下になるなど、静的強度試験と疲労強度試験は全く別個に試験であり、材料特性の両方の試験が必須

であることが分かった。また試験を実施してみると、材料試験であるにも関わらず試験の実施が困難であり、検討を要することが分かった。

バイオフィーム形成には細菌の材料表面への接着が必要となるとの考えから、細胞非接着性処理を行って見たが、このことによりバイオフィーム形成を阻害することが確認でき、非毒性の材料のみの応用でも感できることが分かった。従来インプラントに耐感染性を賦与するために抗菌剤を使用した例があるが、抗菌剤によりアナフィラキシーショックを生じ、使用中止になった。今回の試みでは非毒性の生体材料の使用のみで耐感染性を賦与しており、非常に興味深い結果となっている。材料の破綻と感染はしばしば合併して生じている。今回の抜去例の調査においても、バイオフィーム形成による感染と材料破壊が同時に発生していることが確認できた。同時発生のメカニズムとして、生体防御反応が結果的に材料を攻撃することになり、材料の劣化を招くメカニズムの存在の可能性が示唆された。

## 7) 人工関節の力学的、組織学的研究

全面フィット型人工股関節では見かけ上の広い領域での接触にもかかわらず、高い応力の部分が偏在した。曲0度の位置でステムの近位内側および遠位外側で発生した高い応力応力の部分は、角度変化に伴い不安定に変動した。一方、ステム中央外側に発生した高い応力の部分は角度が変わっても移動しなかった。つまり、荷重は主にステム近位内側と中央外

側のみで支えられていた。いわゆるプレスフィット型あるいは Fit & Fill 型と呼ばれる人工股関節は、骨とステムの接触面積をできるだけ多くして圧力分布を均一にすることが設計指針として挙げられている。しかし、今回の実験では圧力分布は均一にならず、わずかな角度変化の影響でも、それが不規則に変化した。この不安定現象は緩みの発生を誘発する可能性があると考えられた。

十字ステムでは圧力分布の変化はわずかで、高い応力の部分は横止めピンと遠位部に限定され、安定状態にあると考えられた。十字ステム本体部の圧力が全体に低いのも、横止めピンの影響と思われた。また、樹脂モデルのヤング率は約3 (GPa)で皮質骨と海綿骨の間であるので、十分シミュレート出来たと言える。

## 8) 整形外科インプラントの不具合データに関する研究

今年度は FDA の不具合事例の解析に重点を置いたため、国内の文献検索についてはデータベースを作成したに留まってしまった。文献内容の詳細な検討については、最終年度に譲りたい。

他のインプラント用具でもいえることではあるが、整形外科インプラントでは輸入品の割合の方が国産品よりはるかに多い。従って、インプラント製造業者を多数有する米国のデータは、日本国内での用具の不具合評価において非常に参考になるはずである。勿論、米国と同一のインプラントが日本で使用されていることも少なくないため、直接の情報が

得られることもあるわけである。

FDA は MedWatch という不具合情報収集システムを確立し、収集された情報は、インターネットの Web ページ ([www.fda.gov/cdrh/](http://www.fda.gov/cdrh/)) での検索も可能である。しかし、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。

再構成したデータから、研究結果で述べたような様々な現象が明らかになってきた。1996 年に製造業者報告が追加されてから、報告数が倍増していた。日本でも医療機関からの直接の任意報告数よりも企業からの義務報告数の方が断然に多く、企業報告が情報源として重要であることはいままでもないことである。

集計結果での傷害、機能不全などの不具合別では、接合材を含めて、傷害の割合がやや増加傾向にあるのが懸念される場所である。また、破損・ゆるみ・摩耗などの不具合現象を用具別に分析してみると、破損では接合材での報告数が多く、比率も各人工関節の 4 倍以上であった。ゆるみでは、股と膝関節の報告数がほぼ同数で報告の殆どを占め、股関節の報告比率が最も高かった。一方、摩耗は膝関節で最も多く報告されており、膝の全報告の 2 割以上が摩耗であった。

破損に関しては、日本整形外科学会でのアンケート調査の結果と比較すると、接合材、膝・股関節、脊椎固定などでの破損事例が多いことは日米とも共通している。分類法、調査方法、時期などが異なるため、単純には比較できないが、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。

年度推移のデータから、膝・股関節で、いくつかの特定モデルの集中報告が見いだされた。全報告ではピークがみられていても、破損、摩耗、ゆるみについては、ピーク傾向がなかったものもあり、FDA のホームページにも特段の記述はなかったことから重篤な健康被害に繋がるようなものではなかったものと思われるが、一方では、特定モデルの破損も観察された。また、一部では報告の減少傾向や増加傾向も明らかに示された。年度推移を集計しなければ、このような現象は見つからなかったはずであり、年度推移分析の重要性を示している。

また、用具分類別は当然のことながら、材料別、セメント別に集計したことで、各用具での不具合頻度が見えてきた。特定モデルのセラミックヘッドの破損や、破損、摩耗、ゆるみ報告比率のセメント使用タイプでの多さも、この集計によって判明したことである。

勿論、各群に分別する際に、分別のルール(通知内容)をわきまえて慎重に行うことを忘れてはならないが、分別することでいろいろな事実が分かってきたことは興味深い。

用具別にみると、膝関節の摩耗では、「膝蓋大腿脛骨,半束縛,セメント,ポリマー/金属/ポリマー」タイプの報告が顕著な増加傾向にあるのが目立つ。また、ゆるみ、摩耗では、合金タイプで 1997 年、或いは 1998 年に増加ピークがみられた後に減少しているが、逆に合金+UHMWPE タイプの報告が確実に増加しつつあるのが懸念される場所である。一方、セメント別の年度推移では、破損、

ゆるみ、摩耗共に、非使用タイプの報告の沈静化と共に、使用タイプでの報告増加が見て取れる。また、ゆるみでは、どの用具でも全体的に最近報告数が増えつつある傾向がある。

このような増加傾向が見られるものについては、当然使用数の増加による絶対数の増加も考えられるが、他ではこのような増加傾向は見られず、総報告数もそれほど増加していないことから、やはり比率的にも増加傾向はあると考えるのが妥当である。

膝関節の使用材料という観点で比較してみると、破損、ゆるみ、摩耗の3者共に、UHMWPE 併用タイプの比率が総報告より若干高くなっていた。これらは、ポリエチレン部分の破損、ゆるみ、摩耗が合金部分より起こり易いことから生じた現象とも考えられるが、下記のセメントに起因する可能性もある。

セメント使用の分析においても、材料同様に破損、ゆるみ、摩耗の3者共に、使用タイプの比率が若干高くなっていた。これらは、セメント非使用タイプの不具合が使用タイプより少ない可能性を示唆しているが、既述の材料による影響も当然考えられ、確実とはいえない。骨セメント自身による血圧低下などとの不具合とも照らし合わせて、非使用タイプの優位性も議論になると思われるが、セメントが必要な症例も当然あり、セメント必要症例での膝関節適用時の症状が非使用症例より重い場合なども考えられ、安易な判断はできない。とはいうものの、日本では使用数としては非使用タイプの比率が増加傾向にあり、米国も同様であると考えられるため、不具合比率的には、

さらに顕著になっているはずである。適用の問題もあろうが、やはり留意すべきことには変わりはない。

股関節においては、摩耗に関して、合金のみでの報告比率が非常に高かった。UHMWPE 含有タイプより多くなっているのが奇異に感じられるが、古いタイプで埋め込み期間が長いものの報告が最近になって出てきている可能性や、合金同士の接触による摩耗の可能性もある。逆に、「合金+UHMWPE, Coating」タイプにおいて、摩耗報告比率が総報告より顕著に小さかった。破損でも同じ傾向が見られるため、Coating タイプは、これらの不具合に関する限り、他より優位である可能性がある。

股関節の摩耗においては、セメント使用タイプの報告が全体でも年度別でも、非使用タイプを圧倒していた。破損、ゆるみにおいても使用タイプの報告が、各々非使用タイプの8倍、2.5倍と多かった。膝関節同様、セメント非使用タイプでの不具合が、使用タイプの場合より少ない可能性を示唆している。使用時に選択できる場合は別として、手術適用が両方で異なる可能性もあり、単純な比較は無理があるかもしれないが、膝関節同様、留意が必要である。

非常に興味あることとして、破損、摩耗では種々の分類により差がみられるが、ゆるみにおいては、膝・股関節共に、用具分類、材料、セメント使用の有無など、今回分別したどれにも左右されず、全報告と同等の比率を保っており、全般的に等しく報告がなされていることである。これから類推されることは、ゆるみにおいては、使用材料などより、形状・デザイン、手術方法などが重要なフ