

特異的なたんぱく質であり、骨芽細胞の分化後期に産生される。Gla Type Osteocalcin (Gla-OC) EIA Kit (タカラバイオ) を用いて、3-2 で調製した細胞破碎液 100 μ l を抗体プレートに加え、室温で 2 時間反応させた。PBS で 3 回洗浄後、標識抗体液 100 μ l を加え、室温でさらに 1 時間反応させた。PBS で 4 回洗浄後、基質液 100 μ l を加え、室温で 15 分間反応させた。反応停止液 100 μ l を加え、450 nm での吸光度を測定して、ウェル当たりのオステオカルシン量を求めた。

5. 倫理面への配慮

本研究では、BioWhittaker 社から研究用に市販されているヒト細胞を用いた。細胞提供企業においてすでに提供者から同意が得られている細胞のみが頒布されている。また、当該企業から細胞提供者を特定するための情報は、研究者には一切知らされておらず、細胞提供者に対す

る人権は擁護されている。なお、本研究は、国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

1. 骨芽細胞の増殖に及ぼす影響

試料の上で 2 週間培養した NHOst 細胞の増殖に関する指標である細胞数、DNA 量およびたんぱく質量の結果を図 1 に示した。いずれもコントロールに対する相対値で比較した。これらの指標はいずれも同様な傾向を示し、試料 A ではコントロールと比べて低下し、試料 B ではコントロールと同程度であった。また、試料 C~E ではコントロールより増加し、試料 D および E において NHOst 細胞の増殖は最も促進した。チタン合金の上で培養した NHOst 細胞の増殖は、

$$\text{試料 A} < \text{B} < \text{C} < \text{D} = \text{E}$$

という傾向を示した。

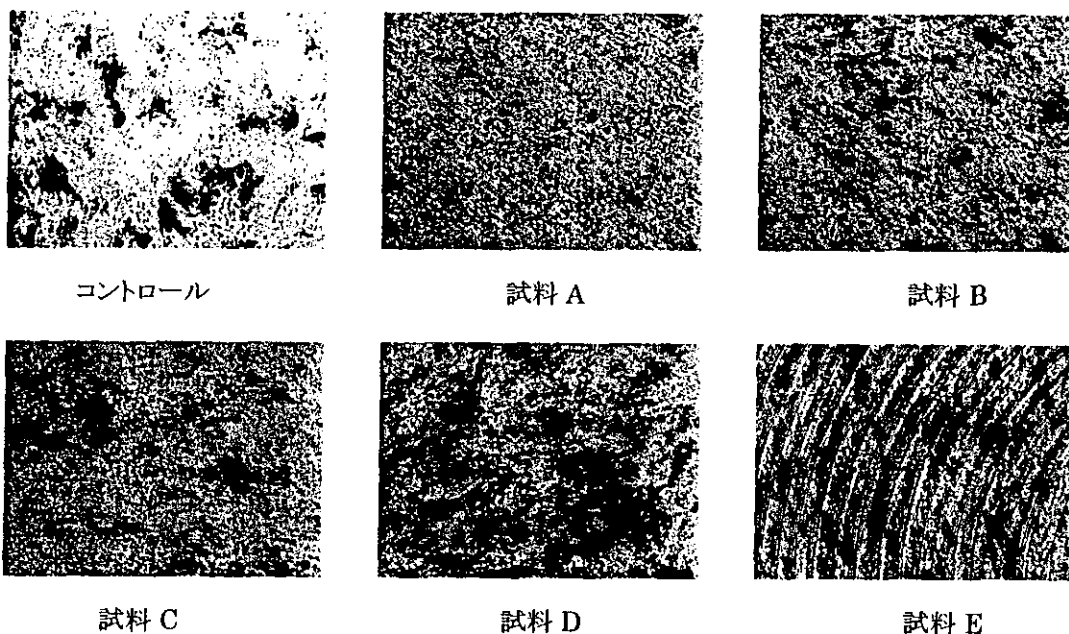


図 2. NHOst 細胞のアリザリンレッド S 染色像

2. 骨芽細胞の分化に及ぼす影響

試料の上で2週間培養した NHOst 細胞のアリザリンレッド S 染色像を図 2 に示した。いずれの試料においても石灰化物の形成が確認された。試料 A では、コントロールと比べて染色部位が明らかに少なく観察された。また、試料 D および E では、コントロールと比べて染色部位が多く観察された。

NHOst 細胞の分化に関する指標である ALP 活性、カルシウム量およびオステオカルシン量の結果を図 3 に示した。いずれもコントロールに対する相対値で比較した。これらの指標はいずれも同様な傾向を示し、試料 A ではコントロールと比べて低下した。また、試料 B ~E ではコントロールより増加し、試料 E において NHOst 細胞の分化は最も促進した。チタン合金の上で培養した NHOst 細胞の分化は、

試料 A << B < C < D < E

という傾向を示した。

D. 考察

従来から医療材料として使用されている Ti-6Al-4V (試料 A) は、コントロールと比べて、正常ヒト骨芽細胞の増殖および分化を抑制させた。一方、今回試験したその他の新規チタン合金は、Ti-6Al-4V と比べて、骨芽細胞の増殖および分化を促進させた。この新規チタン合金による分化促進が、増殖の促進によってのみもたらされたのか、あるいは分化特異的な促進効果も働いたのかを明らかにするために、細胞の分化レベル、すなわち細胞数当たりの ALP 活性ならびに DNA 量当たりのオステオカルシン含量を求めた (図 4)。その結果、コントロールと比べて、Ti-6Al-4V を含めてすべてのチタン合金は骨芽細胞の分化レベル

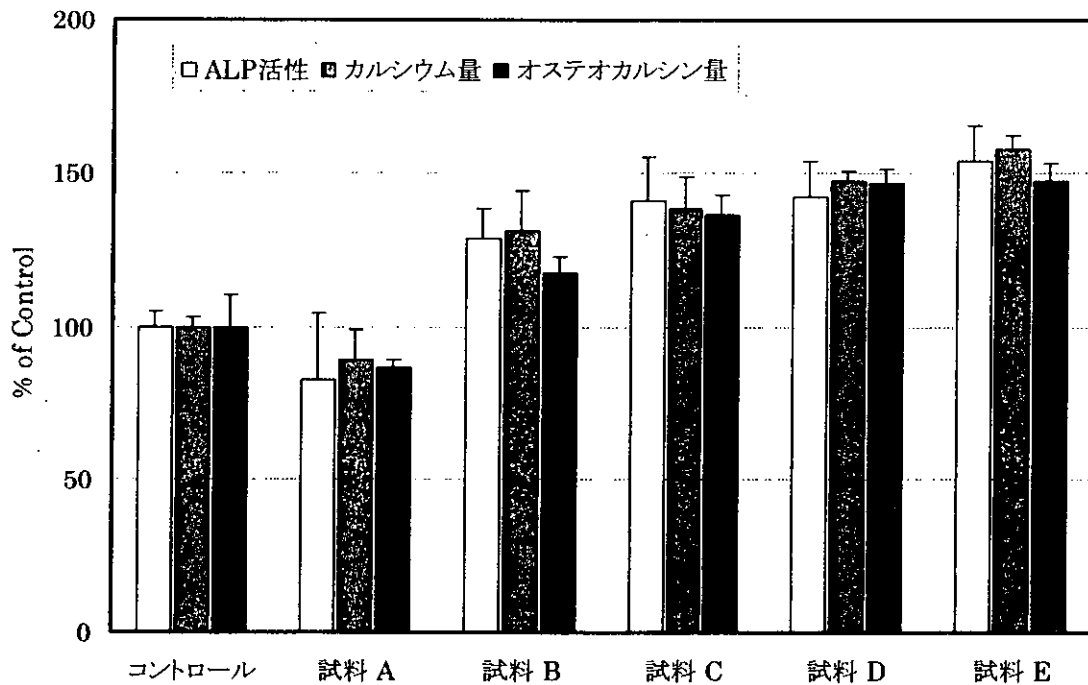


図 3. NHOst 細胞の分化に及ぼすチタン合金の影響

は促進させた。しかしながら、チタン合金間では差が認められなかった。この結果は、チタン合金の骨芽細胞に対する分化特異的な促進効果を支持するものであるが、チタン合金の組成は骨芽細胞の分化レベルには影響せず、骨芽細胞の増殖が骨組織適合性を決定することが示唆された。

Ti-6Al-4V は、今回試験したチタン合金で唯一バナジウムを含んでおり、バナジウムの細胞毒性によるものと考えられる骨芽細胞に対する増殖阻害を示した。一方、バナジウムを含んでいない他のチタン合金は、骨芽細胞の増殖を阻害せず、むしろ促進させた。これらの結果から、チタン合金からバナジウムを排除することは、チタン合金の骨組織適合性を向上させる効果が期待できることが明らかになった。

Ti-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pd は、今回試験

した試料の中では、最も骨組織適合性が優れていた。しかしながら、その他の試料と比べて骨芽細胞の分化レベルには差がないことから、分化阻害のあるアルミニウムを含まないことは影響しないと考えられる。

試料 D と E は、合金組成が同一で、表面粗さのみが異なる。骨芽細胞は滑面上と比べて粗面上でより増殖・分化するとされているが⁸⁾、今回の結果だけでは表面粗さの影響をはっきりとは確認できなかった。

本研究では、正常ヒト骨芽細胞を用いてチタン合金の骨組織適合性を評価したが、動物への埋入実験等による本評価法のさらなる検証が必要であろう。

E. 結論

従来から医療材料として使用されている Ti-6Al-4V は、骨芽細胞の増殖および

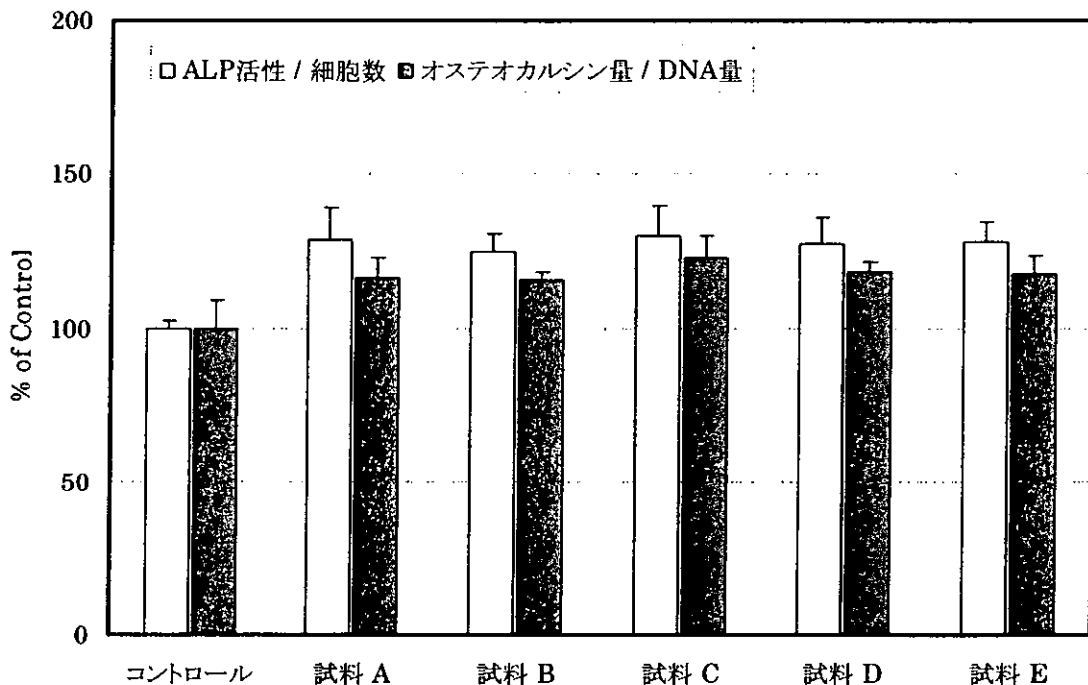


図 4. NHOst 細胞の分化レベルに及ぼすチタン合金の影響

分化を阻害した。一方、Ti-6Al-2Nb-1Ta-0.8Mo、Ti-15Mo-5Zr-3Al および Ti-15Zr-4Ta-4Nb-0.2Pd は、Ti-6Al-4V と比べて、骨芽細胞の増殖および分化を促進させた。

今回試験した新規チタン合金は、従来から使用されている Ti-6Al-4V と比べて機械的性質も同等以上であり⁹⁾、細胞毒性のあるバナジウムを含んでいないことから、優れた金属材料である。

F. 研究発表

伊佐間和郎、土屋利江、金属塩の正常ヒト骨芽細胞の増殖及び分化に及ぼす影響、第 23 回日本バイオマテリアル学会大会 (2001、京都)。

伊佐間和郎、松下富春、土屋利江、正常ヒト骨芽細胞を用いたチタン合金の骨組織適合性の評価、第 24 回日本バイオマテリアル学会大会 (2002、東京)。

G. 参考文献

- 1) A. Yamamoto, R. Honma, M. Sumita, Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells, *J. Biomed. Mater. Res.*, **39**, 331-340 (1998).
- 2) 松村英雄、柳田廣明、米山隆之、チタン合金の歯科補綴への応用、*バイオマテリアル*、**20**、403-407 (2002)。
- 3) 伊佐間和郎、土屋利江、遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究：金属製医用材料のヒト骨芽細胞の骨分化機能に及ぼす影響評価、*国立衛研報*、**121**、111-112 (2003)。
- 4) 伊佐間和郎、金属イオン等と骨分化、*医療材料・医療機器の安全性と*

生体適合性 (土屋利江編集)、シーエムシー出版、東京、230-234 (2003)。

- 5) K. Isama, A. Matsuoka, Y. Haishima, T. Tsuchiya, Proliferation and differentiation of normal human osteoblasts on dental Au-Ag-Pd casting alloy: Comparison with cytotoxicity to fibroblast L929 and V79 cells, *Mater. Trans.*, **43**, 3155-3159 (2002).
- 6) K. Isama, T. Tsuchiya, Effect of γ -ray irradiated poly(L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **13**, 153-166 (2002).
- 7) K. Isama, T. Tsuchiya, Enhancing effect of poly(L-lactide) on the differentiation of mouse osteoblast-like MC3T3-E1 cells, *Biomaterials*, **24**, 3303-3309 (2003).
- 8) J. Y. Martin, Z. Schwartz, T. W. Hummert, D. M. Schraub, J. Simpson, J. Lankford, Jr., D. D. Dean, D. L. Cochran, B. D. Boyan, Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63), *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 389-401 (1995).
- 9) 吉成正雄、歯科インプラントの現状と展望、*バイオマテリアル*、**20**、408-417 (2002)。

[研究協力者]

松下富春 (株式会社神戸製鋼所医療材料部)

12. 整形外科インプラントの不具合データに関する研究

佐藤道夫

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
分担研究報告書

整形外科インプラントの不具合データに関する研究
(医療用具の有効性・安全性評価手法の開発に関する研究)

分担研究者 佐藤 道夫 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 室長

研究要旨：医療用具の不具合データの収集・解析は用具の安全対策、承認申請時に考慮すべき情報として非常に役立つと共に、より良い用具の発展にとって重要である。本年度は過去20年間の人工関節、接合材の破損、摩耗、ゆるみに関する国内文献検索を行なってデータベースを作成すると共に、その集計を行った。その結果、日本では人工股関節の報告が他に比して多いことがわかり、米国の膝関節が多いのと対照的であった。股・膝関節の不具合報告数に関しては、日米とも、ほぼ市販数に比例していると思われた。また、人工関節の破損、摩耗、ゆるみについては、日米で異なった比率になると共に、それぞれの不具合の年推移も各不具合によって特徴があり、日本の股関節報告では、摩耗が増加傾向、ゆるみが減少傾向にあった。接合材ではプレートの破損報告が増加傾向にあり、米国でも傷害に繋がる破損報告が一番多いことと考え合わせると、プレートに最も注意を払うべきと考えられた。また、昨年度までに構築した米国の整形外科インプラント用具の不具合情報(16,620件)データベースについても、Web検索が可能なシステムを作成した。

A. 研究目的

人工関節、接合材などの整形外科インプラントは、長期に渡って体内に埋め込まれて使用される。その間、磨耗、破損など性能の劣化が進行することもあるが、これらを長期的に推測評価する手法は未だ十分に確立しているとは言い難い。また、承認前に行われる臨床試験も経過観察期間が1年程度に留まっており、実際の長期臨床使用での性能評価に

は不十分な場合もある。従って、現実的には市販後の事例収集を行って、長期の使用実態を把握することが非常に重要となる。その一つとして、不具合情報の収集・解析は安全対策に必須であるだけでなく、承認申請時に考慮すべき情報として非常に役立つと共に、より良い用具の発展にとって欠かせないものである¹⁾。

国内においては、過去に破損等について日本整形外科学会でアンケー

トが採られたことはあるが継続的なものではない。不具合情報に関しては、厚生労働省が精力的に集積・整理を行っているところである。筆者も試用データについてデータベースを作成した²⁻⁴⁾。一方、インプラントの長期成績や個々の事例の不具合などの学術誌への報告は各研究者によってなされており、文献を調査することで我が国の不具合状況の一端を掴むことは可能である。今年度は、人工関節、接合材の破損や感染例等について、国内文献検索を試みた。

一方、欧米では不具合データベースが作成されており、米国では公開も行われている⁵⁾。米国の公開データは膨大であるが、それ故に整形外科領域に限って整理把握することは困難である。前年度では、整形外科インプラントのデータのみを抽出して、その全体像と年度推移、及び細分類別傾向を把握することを試みたが、今年度は、ネットワークでのデータベース利用も可能にすることを目的とした。

また、英米の安全性情報や、英国・スウェーデンにおける人工関節の埋植後追跡結果についても調査を行った。

B. 研究方法

整形外科インプラントの市販後の不具合データ収集を目的として国内の文献調査を行う。前年度までは、過去の2度にわたる整形外科学会のアンケートを紹介すると共に、数値をグラフ化して解析を加えた⁶⁾。ま

た、補足の意味でアンケート当時の出荷数についても調査した。

今年度は、医学中央雑誌検索によって、国内の過去20年間の人工関節、接合材(プレート[骨板]、髓内釘、釘、骨ねじ、接合材[固定材])の、「破損[破損、折損、亀裂、ひび]」「感染」「摩耗」「ゆるみ[ゆるみ、弛み、緩み、弛緩]」事例に絞ってデータ収集を行った。これらのデータについては、Accessを用いて、データベースに再構築し、データの集計はExcelで行った。個々のデータに、股関節、膝関節、接合材、感染、破損、摩耗、ゆるみなどの分類付けも付記した。さらに、整形外科学会の破損アンケート調査、米国の不具合集計データとの比較も試みた。また、国内の回収報告、及び用具の出荷数についても調査した。

米国の膨大なデータについては、前年度までに整形外科インプラントのみに整理したもの(16,620件)⁷⁾について、Web検索が可能なように検索プログラムを自作した。また、米国の安全性情報についても調査した。

英国、スウェーデンの事例については、それぞれの人工関節登録システムの報告に基づいて、紹介を試みた。さらに、英国の不具合報告状況についても調査を行った。

C. 研究結果

人工関節、接合材国内文献検索

検索でヒットしたものは、3,260件に及んだが、内1,190件は感染のみであった。感染については、精査

すると、「感染予防、感染なし、非感染性」が、40%程度は含まれており、実際には感染に至っていない事例が多かったが、参考までに、年ごとの文献数の推移を図1に示す。

不具合(破損、摩耗、ゆるみ)と感染の複合例については、真の感染例のみに絞った。用具別の報告比率は図2に示す通りで、股・膝関節が殆どであり、両者はほぼ同数であった。股・膝関節報告の年推移を図3に示す。年と共に若干の増加傾向があることがわかる。

不具合(破損、摩耗、ゆるみ)の用具別報告比率を図4に示す。同一報告内に複数種類の用具が記述されているものは、それぞれの用具に、1報告として重複集計した。股関節が約半分を占め、ついで膝関節が1/4、その他の関節、髄内釘、骨ねじ、プレート、釘の順であった。用具別の年推移も図5、6に示した。なお、図6は図5の接合材部分のみを取り出したものである。人工関節においては、各年においても上記の順番はほぼ同様だが、1999年から、股関節の報告が急増しているのが顕著である(図5)。接合材においては、髄内釘、骨ねじの報告が多いのは、同様だが、最近のプレート報告の増加が目立つところである(図6)。

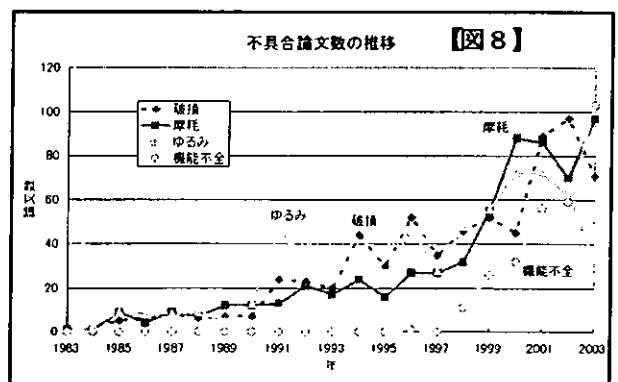
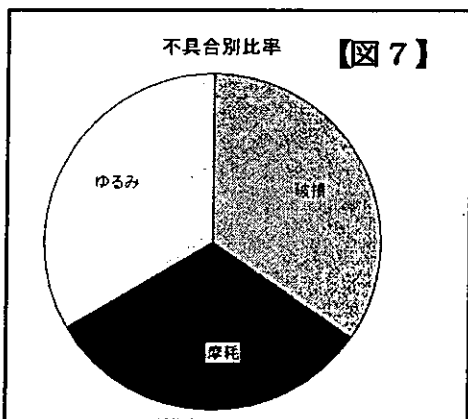
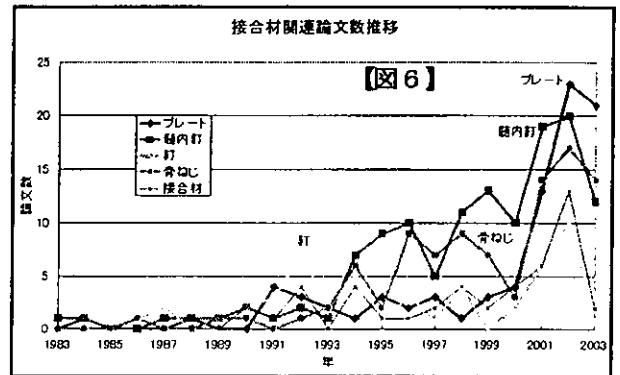
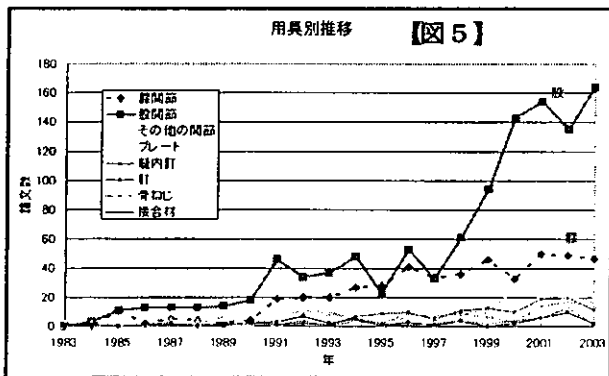
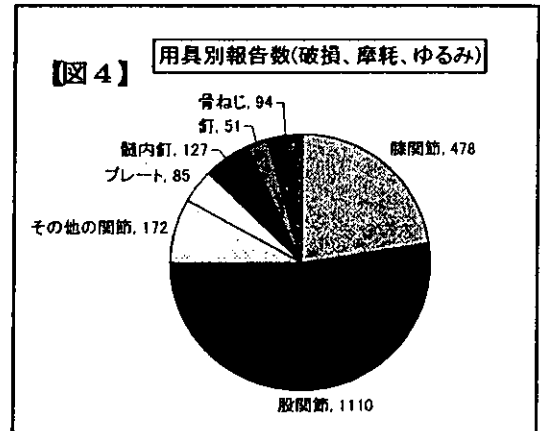
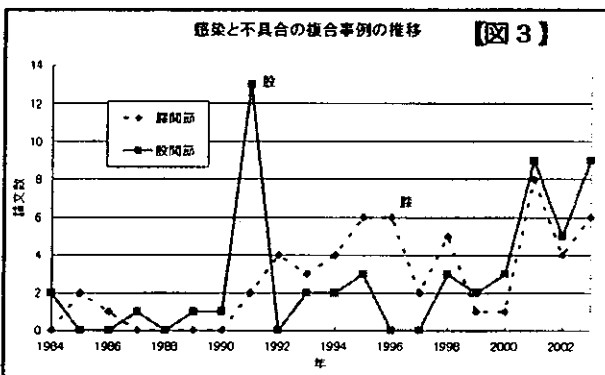
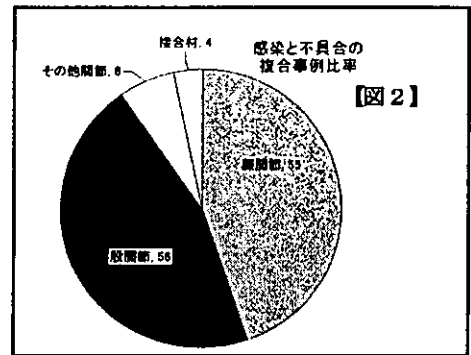
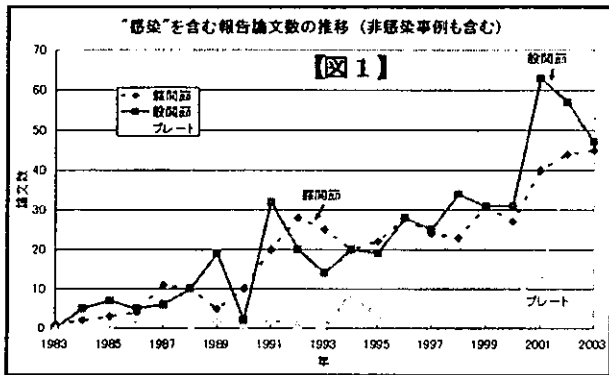
図7には、不具合別の比率を示す。同一報告内に複数の不具合が記

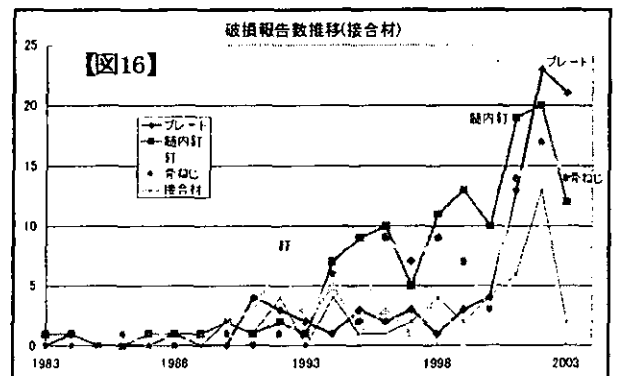
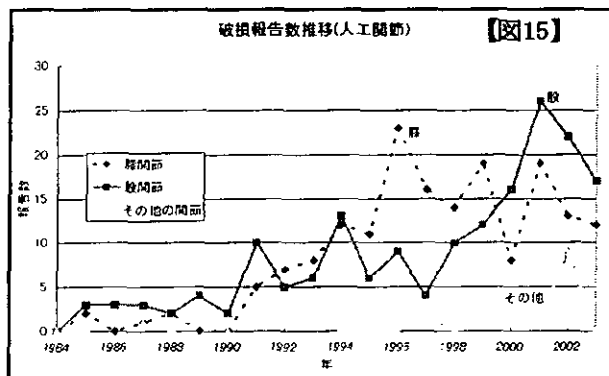
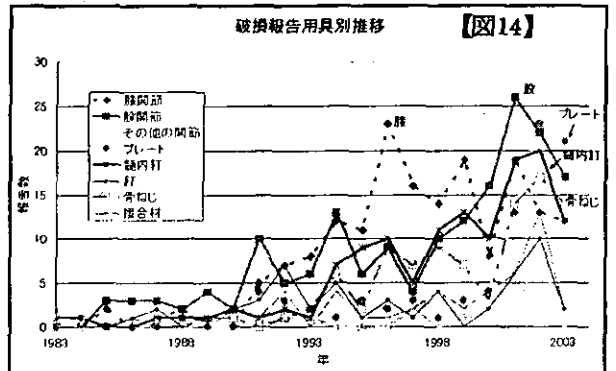
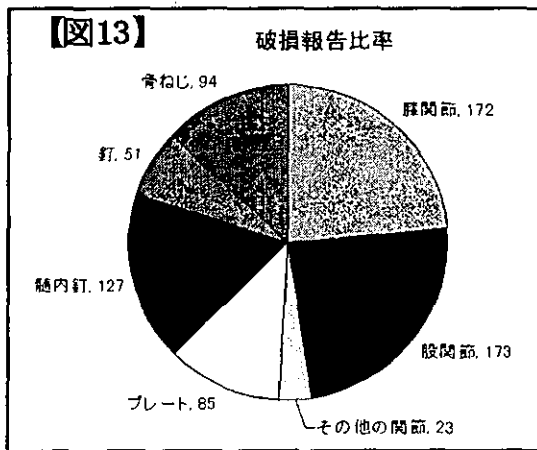
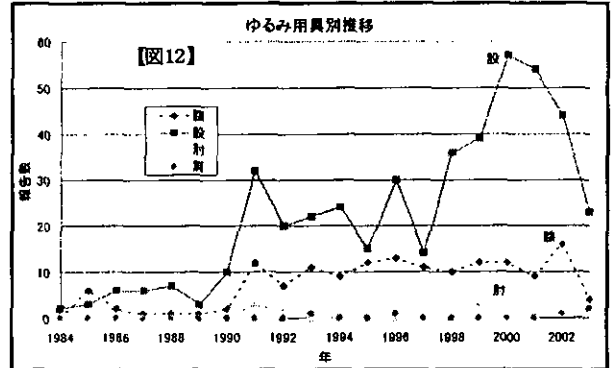
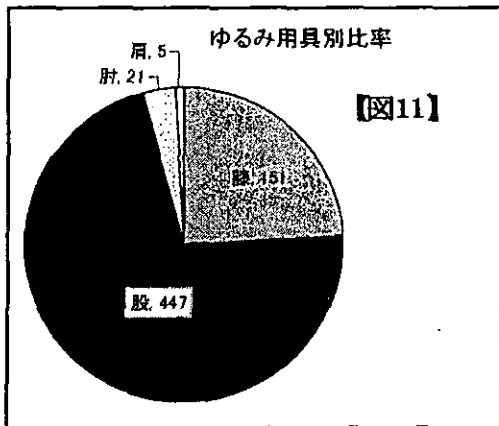
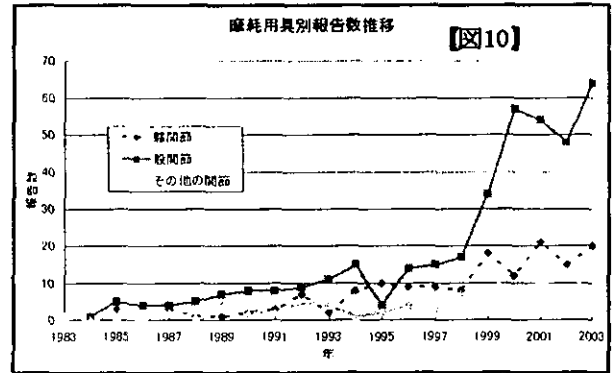
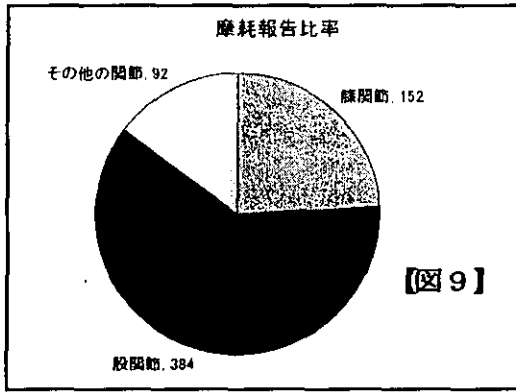
述されているものは、それぞれの不具合に1報告として重複集計した。3不具合とも、ほぼ同数であった。また、図8には、不具合別の年推移を示した。各年ごとに若干の差はあるが、ほぼ同レベルであると思われる。なお、機能不全は他の不具合と重複するが、参考までに記載した。

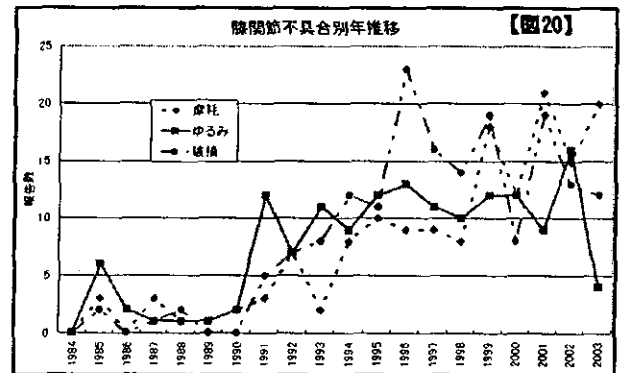
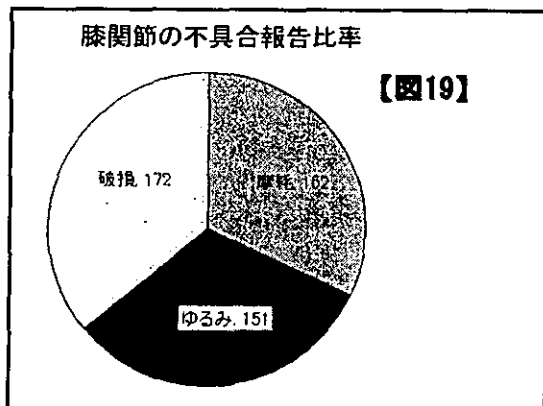
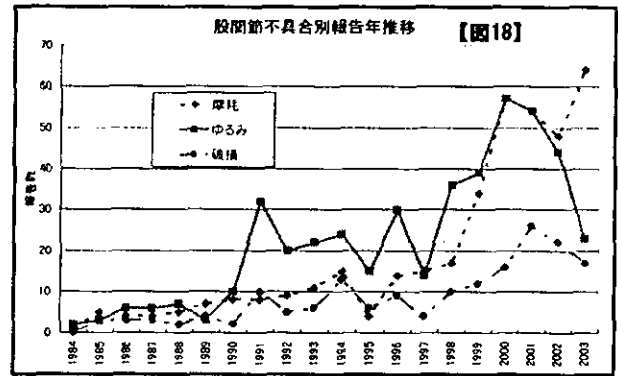
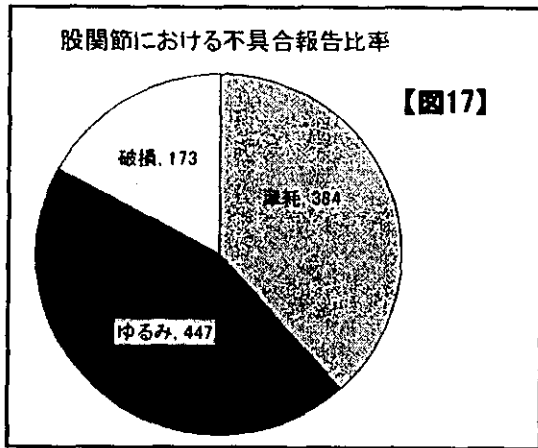
摩耗、ゆるみは人工関節についてのみの集計であるが、不具合別にみると、摩耗においては(図9)、全体の比率(図4)よりも股関節の比率が多くなっている。年推移(図10)も不具合全体の推移(図5)と同様に、1999年から、股関節の報告が急増している。

一方、ゆるみについては、摩耗以上に股関節の報告比率が高くなっており、膝関節の3倍近くに及んでいる(図11)。年推移でも股関節が多いことに変わりはないが、最近になって、やや減少傾向がある(図12)。

他方、破損においては、人工関節と接合材とに2分され、人工関節では、股関節、膝関節がほぼ同数である(図13)。接合材では、髄内釘、骨ねじ、プレート、釘の順であった。年推移は、図14~16に示す通りである。年によっては、膝と股の報告数は逆転している。接合材においては、髄内釘、骨ねじの報告が多いのは、同様だが、最近のプレート破損報告の増加が目立つところである。







股関節に限って、不具合別にみると、ゆるみの報告が一番多く、破損が少なかった(図17)。年推移でも、ゆるみが多い傾向はあるが、最近では、摩耗の方が多くなっている(図18)。一方、膝関節では、3不具合がほぼ同数になっている(図19)。しかし、その中でも股関節とは異なり、破損が一番多くなっていた。年推移では(図20)、年ごとの変動が激しいが、ほぼ同数の報告といえるであろう。

国内の回収報告

不具合に直接関連するものとして、国内の整形外科インプラントに関する回収報告⁸⁾を調べてみた。

2000年より2003年度において、クラスⅡ(中程度)の回収報告は、骨接合用品3件(ラベル不良等)、人工膝関節4件(緩んだプラグが脱落する可能性、脛骨インサートの早期磨耗の報告例、ビーズ焼結不良によるビーズ落屑の可能性)、人工股関節8件(臼蓋カップの破損例、大腿骨ステムの破損例、ジルコニア・セラミック・ヘッドの破碎例、PEの一部早期磨耗)などがあつた。クラスⅢの報告(軽度)では、骨接合用品5件(ラベル不良)が挙げられる。整形外科インプラントではクラスⅠ(重篤)に属する回収報告は上記期間に関する限りなかった。

米国の不具合情報

前年度までに作成した整形外科インプラントの不具合報告データベースについては、イントラネットでは既に検索可能であるが、インターネット上での検索が可能ないように整備した後で、当所の療品部のページに掲載(図21)する予定である。

検索可能なデータベースは、

①「FDA医療用具全体の一般的名称と分類」、②「FDA整形外科インプラントの一般的名称と分類」、③「FDA整形外科インプラントのMAUDE報告」の3種である(図22)。

なお、検索に際しては、ひらがな・カタカナ、全角・半角、大文字・小文字の区別はしておらず、いずれで入力しても同一結果となるようにしている。

①「FDA医療用具全体の一般的名称と分類」では、一般的名称(Device Name)、通知番号(Regulation Number)、分野コード(Medical Specialty Code)、分野名(Medical Speciality)、分類コード(Product Code)、クラス分類(Device Class)で、検索でき(図23)、検索結果例は図24の通りである。なお、分野コードと分野名は図25に示す通りである。

②「FDA整形外科インプラントの一般的名称と分類」では、一般的名称(Device Name)(原語)、通知番号(Regulation Number)、一般的名称に記載された材料(原語)、通知記載材料(和名)、通知の表題(原語)、通知の説明(原語)、セメント使用の有

無[使用,両方,非]、用具分類(和名)、用具の使用部位(和名)、分類コード(Product Code, 英3文字)、クラス分類[1,2,3]で検索できる(図26)。各項目の記載内容は、表1に示す通りである。

検索結果は、図27の様に一覧表示され、参照したい名称をクリックすることで、目的の詳細結果が図28の様に表示される。ANDやNOT検索についても、図29の様に検索可能である。

③最も肝心な、「FDA整形外科インプラントのMAUDE報告」では、商品名(Brand Name)、製造企業名、通称名(Generic Name)、一般的名称・分類(Device Name)、分類コード(Product Code)、通知番号(Regulation Number)、通知記載材料、分類(和名)、使用部位、報告年、セメント使用の有無[使用,両方,非]、不具合型[D,IN,M(死亡,傷害,機能不全)]、テキストの各項目で検索できる(図30)。各項目の記載内容は、表1に示す通りである。

検索結果は、図31の様に15症例ごとに区切って、No, 和名分類、商品名、企業名、不具合程度、報告日が表示され、表示したいNoをクリックすることによって、その明細(図32)を知ることができる。なお、項目内の記載事項が空白の項目は表示せず、テキストに関しては、同一症例でコメント時期等の違いによる複数のテキストを含む場合もあるため、それらを併記表示するようにしている。原文ではテキストは全て大文字

だが、読みやすさを考慮して全てを小文字に変換して、表示させている。文頭も小文字にしている点は容赦願いたい。

また、明細表示(図32)の分類コードについては、「FDA整形外科インプラントの一般的名称と分類」データベースにリンクさせて、この分類の説明を表示できるようにしており、さらに、その表示画面(図33)で分類コードをクリックすれば、その分類に属する不具合報告を一覧できるようにしている。

米国の安全性情報

FDAは、不具合データベース以外にも、各機器ごと、或いは一般的な情報として安全性情報を発出しており、年別件数は、1997～2002年において、各々、11、17、10、5、8、7件であった。その内、整形外科インプラントに関する通知を列挙すると、1997、2001年に人工股関節、2002年に骨セメントについての情報提供がなされている。具体的には、2002/10/31のWeb Notification: Complications Related to the Use of Bone Cement in Treating Compression Fractures of the Spine (脊椎圧迫骨折への骨セメント使用における合併症)、1994/7/15のFDA Safety Alert:

TMJ Implant(顎関節)による骨変成、2001/9/13のRecall情報: ジルコニア製セラミック大腿骨頭、などである。TMJ Implantについては、患者さんに重篤な被害を与えた例もあり、インプラントの評価をする際には必ずといって良いほど、引き合いに出される事例である。

英国の不具合情報

英国MDA(Medical Device Agency、2003年4月よりMedicines Control Agencyと統合されて、Medicines and Healthcare products Regulatory Agencyと改称)は、Adverse Incident Centerを有し、広く英国及び海外からの情報を収集・解析しており、2002年からはWebサイトからも不具合情報を受け付けている。また、年度ごとの報告書も作成⁹⁾しており、Webサイトで入手可能である。

全機器の報告数の推移を図34に示す。全数は毎年上昇しているが、非CEマーク製品は報告数・比率ともに減少している。おそらく、非CEマーク製品の市販数自身が減少傾向にあるためと推定される。報告元は、National Health Serviceからが一番多いが、企業報告も徐々に増えている。

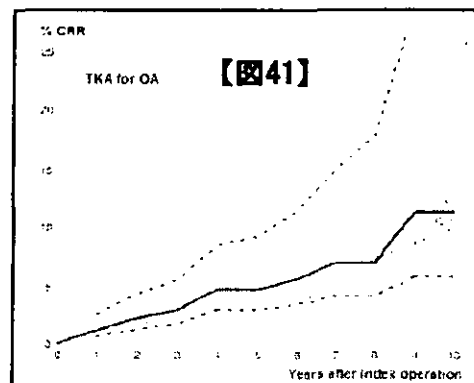
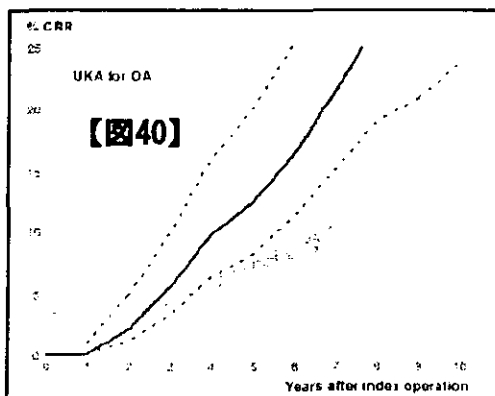
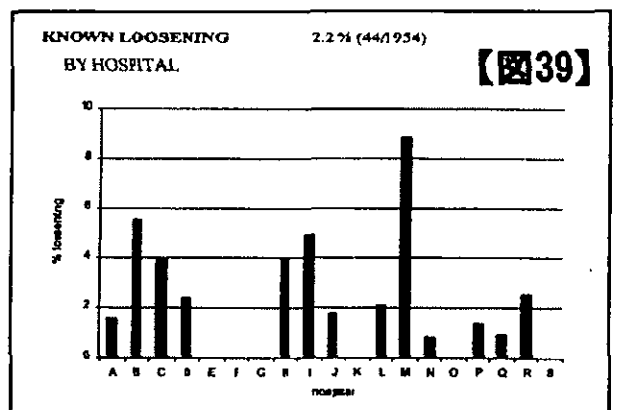
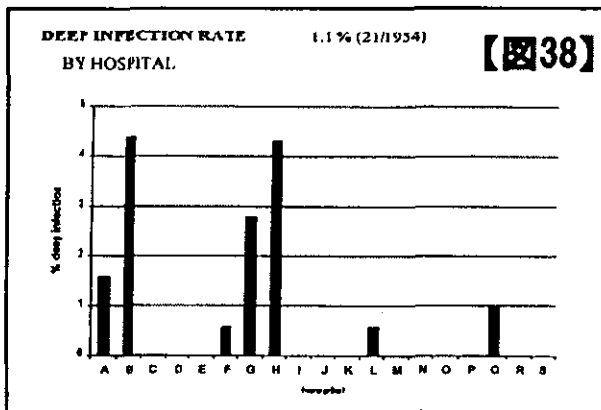
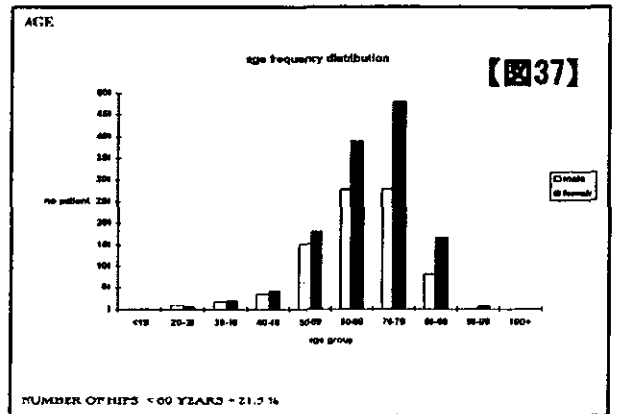
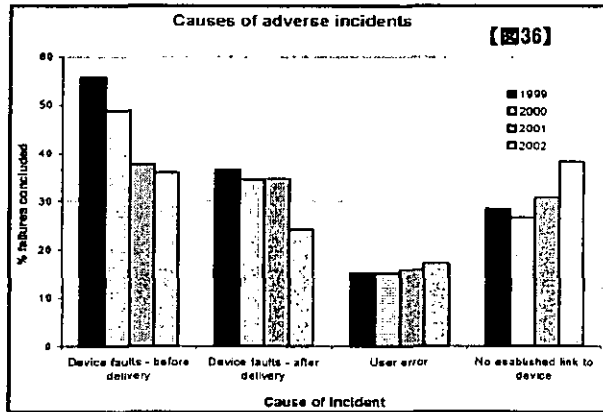
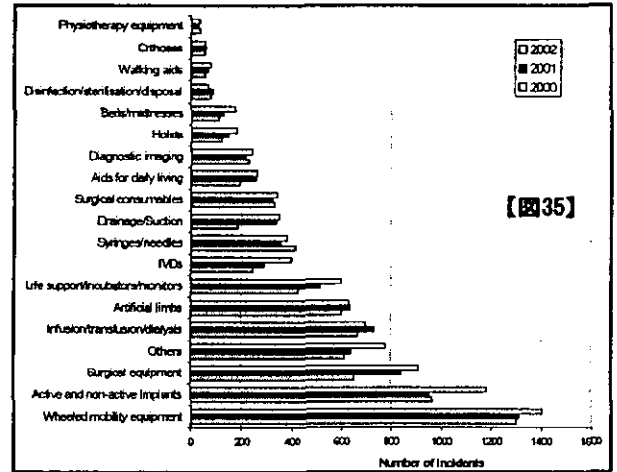
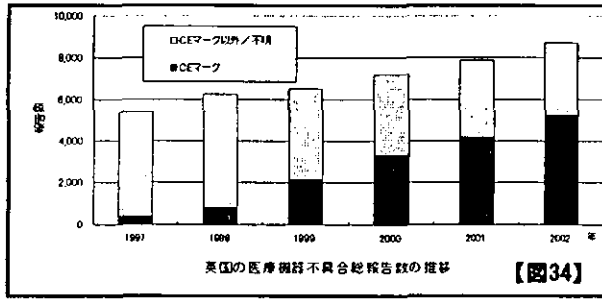


図35に示すように、2002年の機器別の集計データでは、車いすの報告が最も多く、1,400件(全数の16%)にも及んでおり、次にインプラントの報告が1,200件弱(13.5%)と多い。これらの内、2%の報告が死亡に、8%が重篤な傷害に関連があった。また、報告の18%についてはMDAによる徹底的な調査が、46%についてはMDAの指導によって企業による調査が行われている。全体の20%については特に対応を必要とせず、データベースへの記録のみに留められている。

不具合報告への対応策としては、56件のsafety warning、42件のEU当局への通知が発出されている。Safety warningの年推移(1999～2002年)は、58、53、56、56件であった。

また、385製品のリコール、306件の使用説明の改訂や研修勧告、1,176企業への設計・製造工程・品質システムなどの改良、が指示されている。不具合の原因の割合は、配送前(設計、製造、品質管理、包装)、配送後(性能/メンテナンス不良、劣化)、使用者エラー、非機器由来が、各々、36%、24%、17%、38%であった。年々、使用者エラー、非機器由来が増加傾向にある(図36)。

インプラント関係の2002年のDevice Alertでは、埋め込み薬液注入ポンプ、冠動脈ステント、内耳、人工股関節、ステントグラフト、足指関節について発出されており、同様に、Safety Noticeでは、埋め込み除細動器、人工股関節になされて

いる。ペースメーカーについては、Pacemaker Technical Notesにおいて毎年、不具合に限らず報告が行われている。

英国では、ペースメーカー、埋植心臓弁、人工乳房、人工関節などにおいて、各機器の登録制度(表2)¹⁰⁾が確立されており、全体の集計結果や傾向も明らかにされている。

【表2】

| 登録制度 | 設立 | 年間登録数 | 全登録数 |
|--------------------|------|---------|----------|
| 全国ペースメーカーデータベース | 1978 | 約18,000 | 約250,000 |
| 人工心臓弁 | 1986 | 約5,500 | 約70,000 |
| 全国乳房インプラント | 1993 | 約10,000 | 約40,000 |
| 水頭症シャント | 1994 | 約3,800 | 14,000 |
| Trent 地区整形外科インプラント | 1990 | 約5,000 | 44,000 |
| 北西部整形外科インプラント | 1992 | 約5,500 | 14,200 |

英国Trent地区の人工関節登録制度

この制度の目的は、人工股・膝関節の使用と臨床成績のデータを集めることで、英国の1保健区(人口400万人、26の病院)だけを対象にしており、臨床的な診療方法に関する情報などもある程度収集することである。当初は、Trent地区の整形外科医の希望によって、整形診療のやり方にばらつきが見られること、再置換例が多く機関によるばらつきも見られること、から1990年より調査が開始された。

集積情報は、患者データ(年齢と性別)、インプラントのタイプ(メーカー、モデル)、置換手術の理由、入手可能な場合には摘出の理由、手術に関する情報(セメントの有無、

併用薬、clean air手術室使用の有無、術者の年齢・技術レベルなど)である。人工関節でのデータ収集方法は、用紙に記入して郵送し、センター病院で集計する方法を取っている。

股関節での集計¹¹⁾を見ると、年齢、男女別は図37に示す通りであり、60~70才代が最も多く、60才以上が8割近くを占め、女性の方が多い。使用されているモデルは、セメントタイプ(79.6%)の方が、非使用タイプ(17%)より多い。術中合併症は5.2%(109/2114)で、セメント使用タイプ(4.2%)より、不使用タイプ(9.1%)の方が有意に多い。なお、術者のレベルによる有意差は見られない。再手術例は6.9%で、ゆるみ(50%)によるものが最も多く、次いで、感染(31%)、脱臼(20%)であり、セメントレスタイプで再手術比率が高かった。病院によって差はあるが、深部感染/施設比率が1.1%(図38)、ルーシング/施設比率は2.2%(図39)であった。

さらに、Charnley型人工股関節置換の第1年目に登録(97%以上)された患者に対して、5年たった時点で第3者の医師によって調査が行われた。この調査に対して2,111患者の67%が協力し、1,080股関節(90%)の臨床評価と499例のレントゲン評価が行われた¹²⁾。その結果、5年間でルーシングの比率は2.3%、深部感染1.4%、脱臼5%、再置換3.2%であった。さらに、レントゲン評価によって判明した総不具合は5.2%であり、

全不具合比率は実に約9%であった。この結果から、英国全体での登録制度の必要性を訴えている。

スウェーデンの人工膝関節登録

大学間の協力で、1975から開始されており、目的は、統計学、疫学を用いたSwedish Knee Arthroplasty Registerを確立して、人工膝関節のbiofunctionを探ることである。人工膝関節再建率への、デザインや材料の影響を調べ、デザイン以外のファクターの有無を検討し、また、人工膝関節置換による長期での副作用(発ガン)評価を行うことも視野に入れる。

1975~1996の間に、55,000関節のデータを解析¹³⁾し、5年間の累積再建率(CRR)は改善されており、同一モデルの下記のセメント使用例において、Marmor unicompartmentalモデル(1,969事例)では11%→5%に、

Total Condylar arthroplastiesモデル(376事例)では10%→2%と良くなっていた。この改善においては、デザインの改良よりも、より良いガイド器具、手技、患者選択の効果が大きいと評価されている。

また、特定モデルにおいては、他社製品より6年間で2倍以上の不具合があったことも報告されている。

1983~1990での、CRRの比較においては、PCAモデル(722例)では、2年後に15%であったが、Marmorモデル(1,564例)、及び、St.Georgモデル(1,441例)では、5年後に5-7%であった。この理由は、大腿部のルー

スニングの差にあるとされている。

1976～1992での、30,003例の一次人工膝関節置換では、変形性関節症例の方が、慢性関節リウマチ症(RA)例より多く、RAでの置換は減少傾向であった。

unicompartmentモデル(図40)と tricompartmentモデル(図41)でのCRRを比較すると、明らかに tri-compartmentalモデルの方が成績が良かった。また、膝関節置換によって、癌が増加するという事はなかった。

D. 考察

国内文献検索

[感染]

人工関節の感染については、英国の人工股関節において、再置換の原因の30%を感染が占めていること、「膝関節置換術後深部感染に対し抗菌薬投与のみの保存的治療は無効である」、「ゆるみが認められる症例や慢性化した感染例では、炎症の鎮静化に人工関節や骨セメントの抜去が不可避である」¹⁴⁾などの意見も多く見られること、さらに、「感染による人工関節のルースニングにより、ビーズの脱落及びアルミナセラミックスクリューの破損が進み、人工関節の破壊、更には股関節の破壊へと進展した」¹⁵⁾など、感染によってゆるみ、さらには用具の破損に至る例もあること、など、人工関節手術において感染を防ぐことは、用具の不具合を避けるためにも大きな因子の一つといえる。

また、摩耗粉が感染に影響を与える可能性を示唆した報告もある。

「人工関節摩耗粉(コバルトクロム合金, 高密度ポリエチレン, メチルメタクリレートポリマー)による局所感染防御能の低下を確かめる実験によって、摩耗粉を貪食後、細菌を添加した場合と摩耗粉を貪食させずに、細菌を添加した場合、前者で低下が認められた」¹⁶⁾。

一方、感染性と非感染性の鑑別の試みも行われている「弛みを来たした人工関節例を感染例(A群)と非感染例(B群)に分けて関節液中のサイトカイン濃度を測定し、化膿性膝関節炎例(C群)、変形性膝関節症例(D群)と比較した。その結果、インターロイキン(IL)-6濃度はA群及びC群がB群よりも50～60倍高く、IL-8も10～20倍高かった。D群はB群と同程度であった」¹⁷⁾。

なお、インプラント自身と感染の関連については、特定モデルのインプラントに起因することが明らかな例は殆どなく、初年度の報告で述べた、複雑な構造を有する用具のみ¹⁸⁾のようであった。

[手術手技]

手術手技に触れている報告も多く、「looseningの予防策として手術手技の習熟, RAのコントロールや日常生活上の指導が必要で, insertの摩耗の予防にも手術手技の習熟や適切なinsertの選択, 生活上の指導が重要と考えられた。感染症では術中清潔操作, 手術時間短縮を図ること

が重要で感染症の早期発見が予後の上で非常に重要である」¹⁹⁾、「膝蓋骨脱臼の多くは、手術手技不良に由来すると考える。コンポーネントの弛み、磨耗や破損は、人工関節の機種、材質、患者の筋力や局所の状況にもよるが手術技術の善し悪しにも関連する」²⁰⁾、などである。

[特定モデルでの不具合]

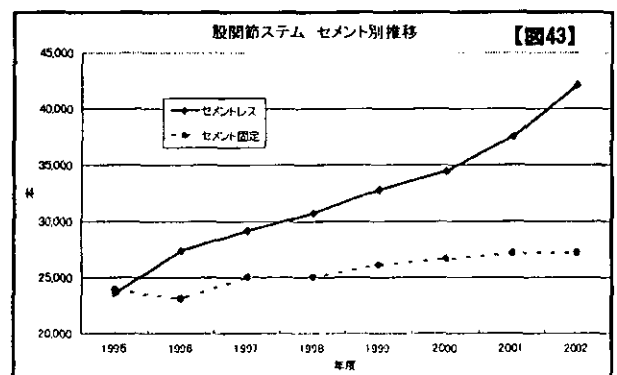
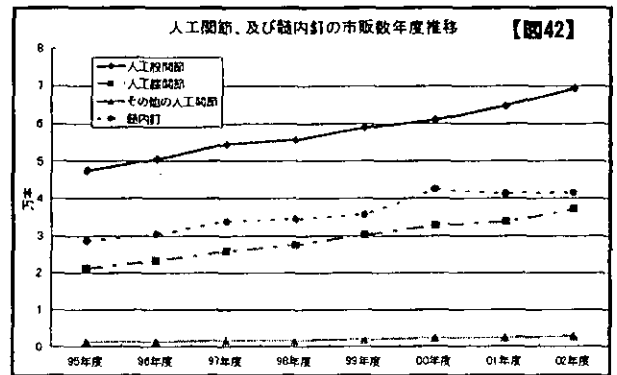
さらに、古い例ではあるが、特定モデルでの不具合も見つかっている。「人工骨頭の特定の機種では、その特性によりHDPの異常摩耗が起り易いと考えられた²¹⁾」。

[用具の出荷数]

用具の実際の出荷数を知ること是不具合評価の上で非常に重要なことであり、今回調査できた部分を以下に示す。1995～2002年度での出荷数の総計²²⁾は、人工股関節(THR、ハイポウラ、単純人工骨頭の合計、462,345)、膝関節(231,529)、その他の関節(15,878[肩(6,569)、肘(3,482)、手足指関節(5,827)])、髓内釘(288,048)であった。接合材のデータについては髓内釘のみしか入手できなかったが、他の用具についても似かよった値と思われ、一症例で多数の接合材を使用することも少なくないため、人工関節以上の出荷数があると推定される。出荷数の推移を図42に示す。

なお、股関節の中でも、セメントタイプの股関節は、横ばいだが、セメントレスが徐々に増加しているこ

とが分かる(図43)。



[検索と集計]

検索において、「プレート」は、「マイクロプレート」に由来する検索ノイズが非常に多く、むしろ「骨板」の方が適切な結果を与えた。「ひび(3件)」「亀裂(5件)」では、該当数が少なかった。ゆるみにおいては、「弛み」「弛緩」でヒットしてくるものが360例もあり、これらは「ゆるみ」では、検索されないことに注意する必要がある。

集計解析については、1文献に多くの事例が記されている場合もあるため、症例数とは一致しない。従って、あくまでも不具合の実数ではなく、傾向を掴むための数と捉える必要がある。