

平成17年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集
及び安全性情報の提供のあり方に関する研究

総括・分担研究報告書

主任研究者 勝呂 徹

平成18(2006)年 3月

目次

I. 総合研究報告

- 植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び
安全性情報の提供のあり方に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
主任研究者 勝呂 徹

II. 総括研究報告

- 植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び
安全性情報の提供のあり方に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
主任研究者 勝呂 徹

III. 分担研究報告

1. 人工素材の耐用性と力学的問題点の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
中村孝志
2. 人工股関節の不具合調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
佛淵孝夫
3. 骨接合材料の不具合調査と分析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
糸満盛憲
4. 人工素材問題の臨床的研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
原田義忠
5. 骨接合材料不具合実態調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
勝呂 徹

IV. 平成17年度班会議プログラム・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48

日時 平成18年 2月 4日

場所 京都宝ヶ池プリンスホテル

- 1 主任研究者報告：厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス
総合研究事業）植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び安
全性情報の提供のあり方に関する研究の趣旨説明
- 2 分担研究者報告
- 中村孝志 人工素材の耐用性と力学的問題点の検討報告
- 佛淵孝夫 人工股関節の不具合調査報告
- 原田義忠 人工素材問題の臨床的研究報告
- 糸満盛憲 骨接合材料の不具合調査と分析報告
- 勝呂 徹 骨接合材料不具合実態調査研究報告
- 3 総括
- 勝呂 徹 平成18年度研究目標の設定

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総合研究報告書

植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び安全性

情報の提供のあり方に関する研究

主任研究者 勝呂 徹 東邦大学医学部整形外科教授

総合研究要旨

植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び安全情報提供のあり方に関する研究班において初年度の研究は、植込み型医療機器又はインプラント医療機器のうち整形外科領域のものの不具合の実態を把握することからとし、現在臨床的に用いられている植込み型又はインプラント医療機器の優れた臨床効果の反面に見られる不具合発生の実態を知るため、情報収集とその発生頻度、および今後安全情報提供のあり方を検討することを目的としてこの研究班を構成した。現在各メーカーからの不具合情報として報告があがって来るのみで、臨床的に生じている不具合及びその程度は全く不明である。それ故、植込み型又はインプラント医療機器の不具合発生の実態を本邦にて明らかにすることが重要である。すなわち不具合の原因を追及する事により、植込み型又はインプラント医療機器の持つ宿命であるのか、これらを植込む側に問題があるのかを検討を行い、それらの結果を踏まえ、最終的な目的は、臨床使用された植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指すものである。不具合の発生率の把握が可能であるならば、長期にわたる医療機器の安全性が明らかになるものと考えている。インプラント医療機器の情報の共有化が可能であり臨床家と患者へもたらすメリットは大きい。臨床的に認められている植込み型又はインプラント医療機器の不具合は、手術件数の多い骨接合材料の問題が多い。しかし重篤な問題の発生頻度は少ない。整形外科領域での不具合は、人工関節によるものが頻度が高く、臨床的に重篤な有害事象の発生が問題である。

現在まで、この研究班では植込み型又はインプラント医療機器の臨床現場からの不具合情報の収集を行っており、漸次不具合の分析と解析を行っている。植込み型あるいはインプラントの不具合これらの結果を広く臨床医と患者に公開すべきサーバーへのデータ蓄積を行い当該医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指している。

研究目的は臨床使用された植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立と登録制度の確立の準備として基本データサーバ登録制度である。すなわち臨床医からの現場で生じた植込み型又はインプラント医療機器の不具合の報告制度を作るための実態調査を行った。①植込み型又はインプラント医療機器の使用実態調査、②製造販売企業から情報収集、③不具合例の分析、④植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立等を目的としている。植込み型又はインプラント医療機器には様々な医療機器があり、その詳細も調査対象としてしなければならない。運動器領域（整形外科領域）に於ける植込み型又はインプラント医療機器とは、運動器領域で用いられる生体植込み型人工材料である。人工材料には金属素材としてステンレス、コバルト合金、チタン合金、セラミック、ジルコニア、シリコン、テフロン、ハイドロキシアパタイト、骨セメントなどがある。これらの素材を用いて運動器の機能再建に適した形状に作成したものは植込み型又はインプラント医療機器と言われ、かつ長期間に使用されることから高品質の素材が求められている。今日生体医療用材料として用いられている素材の新たな展開がされているが、従来の医療機器の問題は、長期にわたり発生する可能性が示唆されている。研究班の方向性は、広く植込み型又はインプラント医療機器の問題点の提唱と実態を正確に把握することが重要であり、分担研究者相互間の連携をとり情報の収集と登録を行う。

結論的には3年計画の1年目であるので、平成17年度からの正確な結論を導き出すことは困難であるが、今後調査を継続することで安全性および不具合情報共有を確立することが可能と思われた。植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報で重篤な健康被害の発生の代表的なものの1つは、長期に生体に植込む人工関節がある。用いられる素材の種類によっては、関節局所の重大な健康被害のみでなく、身体に重篤な有害事象をもたらす、素材へのアレルギーなどが報告されている。平成17年度の調査については、身体に関する重篤な不具合は報告されていないが、関節局所ではセラミック素材の破損などが散見されている。骨接合材料を適性に使用したにも関わらず生じる、骨接合材料の不具合と患者への有害事象を減少が可能である。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報の収集及び安全性情報の提供のあり方に関する研究

主任研究者 勝呂 徹 東邦大学医学部整形外科教授

研究要旨

現在臨床的に用いられている植込み型又はインプラント医療機器の優れた臨床効果の反面に見られる不具合発生の実態を知るためには、情報収集とその発生頻度、および今後安全情報提供のあり方を検討することを目的としてこの研究班を構成した。現在まで実際に生じた不具合に関する具体的な情報収集は行われていない。各メーカーからの不具合情報として報告があがって来るのみで、実態は全く不明である。それ故、医療機器の不具合発生の実態を本邦にて明らかにすることが重要である。すなわち不具合の原因を追及する事により、インプラントの持つ宿命であるのかインプラントを受ける側に問題があるのかを検討を行い、それらの結果を踏まえ、最終的な目的は、臨床使用された植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指すものである。さらに植込み型又はインプラント医療機器の不具合の発生率の把握が可能であるならば、長期にわたる当該医療機器の安全性が明らかになるものと考えている。この仕組みにより、植込み型又はインプラント医療機器の不具合発生等の観点からの情報の共有化が可能であり臨床家と患者へもたらすメリットは大きい。現在まで、班員による植込み型又はインプラント医療機器の臨床現場からの不具合情報の収集をおこなっており、漸次不具合の分析と解析が行われている。植込み型又はインプラント医療機器の不具合のほとんどが人工関節である。しかし、いずれも短期的に生じた不具合でなく長期に使用されたことによる摩耗などであり、素材に伴う問題で生じていた。このように不具合の原因を追及する事により、当該医療機器の持つ宿命であるのか、これらを植込む側に問題があるのかを検討を行いつつ、植込み型又はインプラント医療機器の情報の共有化を図るべき大規模調査結果が集まりつつあるので、これらの結果を広く臨床医と患者に公開すべきサーバーへのデータ蓄積を行い、当該医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指し準備を行っている。基本データの収集が終了次第分析を行う予定である。

A. 研究目的

優れた臨床効果の反面に見られる不具合発生の実態を知るために情報収集とその発生頻度、および今後安全情報提供のあり方を検討することである。現在まで実際に生じた不具合に関する具体的な情報収集は行われていない。各メーカーからの不具合情報として報告があがって来るのみで、実態は全く不明である。それ故、臨床現場からの医療用具の不具合発生の実態を本邦にて明らかにすることが重要である。すなわち不具合の原因を追及する事で、植込み型又はインプラント医療機器の持つ宿命であるのかこれらを植込む側に問題があるのかを検討することで、それらの結果を踏まえ、最終的な目的は、臨床使用された植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指すものである。さらに患者の登録制度の確立が可能であるならば、長期にわたる医療機器の安全性が明らかにすることができるものと考えている。この制度の確立が可能であれば、植込み型又はインプラント医療機器の情報の共有化が可能であり臨床家と患者へもたすメリットは大きいものと予測される。

B. 研究方法

研究方法

植込み型又はインプラント医療機器の使用実態調査を行う。収集された不具合発生症例の分析を行う（素材の問題か植込み時の問題かなど具体的に分析を行う）。運動器領域（整形外科領域）に於ける植込み型又はインプラント医療機器とは、運動器領域で用いられる生体植込み型人工材料である。人工材料には金属素材としてステンレス、コバルト合金、チタン合金、セラミック、ジルコニア、シリコン、テフロン、ハイドロキシアパタイト、骨セメントなどがある。これらの素材を用いて運動器の機能再建に適した形状に作成したも

のは植込み型又はインプラント医療機器と言われている。本邦においては人工関節など関節機能再建に用いられる当該医療機器数は、約200,000以上であり、優れた臨床効果をもたらしている。しかし時に破損などの不具合に基づく問題が散見されるに至っている。海外および本邦においての当該医療機器の不具合に関する明確な報告システムは十分でないことから、その実態は不明である。このような観点から、本邦におけるすべての植込み型又はインプラント医療機器の実態を臨床の現場から調査をおこない、当該医療機器の持つ宿命であるのかこれらを受ける側に問題があるのかを検討を行い、その結果を踏まえ、最終的な目的は、臨床使用された植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指すものである。

基本情報の収集のために分担研究者相互の連携をとり、各地区における医療者側からの植込み型又はインプラント医療機器の不具合例の実態を収集する。基本的にはアンケート調査方式をとり、協力を頂ける施設にその不具合の詳細情報を登録して頂き、分析を行い、不具合発生因子の検討を行っている。

研究班の方向性

現在、臨床的に様々なタイプの植込み型又はインプラント医療機器が用いられ、失われた機能回復に優れた臨床的効果をもたらしている。これらの医療機器の適正使用にも関わらず、生体要因あるいは植込み時の要因などにていくつかの問題が報告されるに至っている。これらの不具合の大規模臨床データベースの構築により生体内に於ける自然経過、当該医療機器の持つ生体内劣化などの詳細を知ることができる。現在臨床的に用いられている植込み型又はインプラント医療機器の優れた臨床効果の反面に見られる不具合発生の実態を知るためには、情報収集とその発生頻度、および

今後安全情報提供のあり方を検討することである。本邦にてこれらの植込み型又はインプラント医療機器を頻繁に用いている施設の専門家中心の研究班は、各関連施設を中心に当該医療機器の不具合情報を収集し、その解析と登録を開始している。すなわち不具合の原因を追及する事により、植込み型又はインプラント医療機器の持つ宿命であるのかこれらを受ける側に問題があるのかを検討を行い、それらの結果を踏まえ、臨床使用された植込み型又はインプラント医療機器の安全性確認と不具合情報の提供制度の確立を目指すものである。さらに当該医療機器の不具合の発生率の把握が可能であるならば、長期にわたる医療機器の安全性が明らかになるものと考えている。不具合を認めたと当該医療機器の収集と不具合の分析および現在臨床応用されているものの力学的強度の分析を行い、その問題点の検討を本年度から行う。これにより不具合の発生した機器の報告例と臨床応用的問題とあわせ検討を行う。

初年度の不具合発生分析結果を報告する。また、医療機器の不具合の発生率を把握する制度の確立を目指す。医療機器に伴う不具合発生情報の報告システム構築を最終目的として、医療者側からの医療機器不具合情報の確実な登録システムの構築がなされる方向を目指している。

C. 研究結果

平成17年度の骨接合術件数とそれに伴う不具合件数および骨接合不具合結果を以下に示す。

プレート骨接合術463件（プレートの不具合2件、スクリューの不具合5件）、骨接合術264件（髄内釘の不具合5件、横止めスクリューの不具合0件）、Tension band wiring83件（ピンの不具合2件、ケーブル、軟鋼線の不具合2件）、ピンニング243件（キルシュナー鋼線、ピンの不具合3件）、ケーブル、軟鋼線による骨接合術31件（ケーブル、軟鋼線の不具合2件）、スクリュー固定237件（スクリューの不具合3件）、創外固定100件（創外固定器本体の不具合0件、ワイヤーの不具合1件、ピンの不具合1件）、吸収性材料による骨接合術17件（ピン、スクリューの不具合0件）、セラミック材料による骨接合術4件（ピン、スクリューの不具合0件）。骨接合不具合結果は、男性30人、女性10人。手術時年齢：平均39.5歳（9～86歳）。合併症：糖尿病2人、喘息1人、統合失調症1人、高血圧2人、骨粗鬆症3人、肺気腫1人、サルコイドーシス1人。術式：骨接合術37例、骨切り術3例、偽関節手術1例。損傷骨：鎖骨・肩甲骨2例、上腕骨3例、尺骨4例、橈骨3例、手根骨 1例、中手骨・指骨1例、骨盤・寛骨臼2例、大腿骨12例、膝蓋骨3例、下腿骨10例、中足骨・趾骨2例。骨折部位：近位部12例、骨幹部9例、遠位部2例。骨折型：単純17例、粉碎14例。皮下/開放：皮下骨折19例、開放骨折14例。不具合を生じた金属による骨接合材料：プレート固定（プレート6例、スクリュー5例）、髄内釘固定（髄内釘8例、横止めスクリュー1例）、Tension band wiring（ピン2例）、ピンニング4例、ケーブル、軟鋼線固定（ケーブル2例、軟鋼線2例）、スクリュー固定3例。不具合を生じた創外固定：ピン5例、ワイヤー3例。材料名：ステンレス14例、Ti合金2例。不具合、健康被害の状況：材料の不具合（破損12例、逸脱8例、変形2例、抜去不能1例）、健康被害（疼痛7例、変形6例、偽関節4例、感染9例、皮膚穿孔1例、その他、壊死2例、再骨折2例、神経麻痺1例）。不具合、健康被害が発生するまでの期間：平均3ヶ月（1日～1年）。不具合、健康被害後の処置：再手術25例、抜去6例、後療法を遅らせる1例、経過観察3例、であった。平成18年度も同様に調査する予定である。一方人工股関節に関する不具合調査と不具合の原因に関する研究から、アルミナセラミックス骨頭はポリエチレンに対してピンオンデスクやヒップシュミレーター等の試験からポリエチレンの磨耗が金属骨頭に比べて低

いといわれ、初期の臨床研究でも良好な成績が報告されていた。しかし、長期成績は期待されたほどよいものではないとの報告が見られるようになってきている。また使用されているアルミナ骨頭の性質として、初期と最近とで性能が異なり、最近のものでは結晶粒径が小さく、また、高純度と改善されている。本年度は初期アルミナと現在使用されているアルミナとの臨床成績の違いを比較するために、私たちは2種類の異なったアルミナ骨頭を使用したセメント人工股関節の長期臨床成績を比較調査した。

京セラ社製セメント固定人工股関節において2種類の異なったアルミナ骨頭の臨床成績を比較した。

1981年から89年までは旧タイプのアルミナでイトリアを7%含んだものを使用し、1989年から93年までは現行の高純度アルミナを使用した。高純度アルミナは旧アルミナよりもアルミナ粒子径が小さく、機械的強度に優れていた。旧アルミナを77関節(28mm 骨頭)に使用し(グループⅠ)、現行高純度アルミナはグループⅡとして50関節(26mm 骨頭)、グループⅢとして88関節(22mm 骨頭)に使用した。平均観察期間はグループⅠが17年4カ月、グループⅡが12年3カ月、グループⅢが10年であった。再置換をエンドポイントとした10年生存率はグループⅠ、Ⅱ、Ⅲでそれぞれ90.8%、100%および97.5%であった。また、X線上の緩みをエンドポイントとすると10年生存率はグループⅠ、Ⅱ、Ⅲでそれぞれ77.2%、91.6%および96.5%であった。再置換およびX線上の緩みをエンドポイントとした10年生存率はグループⅠとⅡ、グループⅠとⅢの間にはともに有意差があるが、グループⅡとⅢの間にはともに有意差を認めなかった。

われわれの以前の研究で、両股前後面のX線写真を利用したポリエチレンの摩耗計測を行ったが、グループⅠである28mm径の旧アルミナは現行ア

ルミナである26mm骨頭のグループⅡや22mm骨頭のグループⅢと比較して高いポリエチレン摩耗率を示していた。また、再置換で摘出した骨頭の電顕写真でも旧アルミナは現行アルミナより荒い表面を呈していた。今回の研究でも旧アルミナは現行アルミナと比較して、再置換率やX線上の緩みにおいて有意に劣る長期の臨床成績であった。しかし、同じ現行アルミナの26mmと22mmの間には有意差は認められず、骨頭の大きさの違いは臨床成績に影響はなかった。今回の結果は高純度アルミナ骨頭の優れた臨床成績を示していた。

D. 考察

整形外科では、様々な種類の骨接合材料や人工関節が生体内植込み型インプラントとして用い、基礎疾患の治療を行い、優れた臨床成績をおさめている。しかし、人工関節の使用症例は増加の一步をたどっているが、臨床的不具合の正式な報告は少ない。これは未だ不具合発生の問題点の認識等による物である。一方骨接合材料を適性に使用したにも関わらず、骨接合材料の不具合、患者への健康被害が生ずることがあるが、製造販売業者から不具合情報が報告されることはあるが、大規模にまとまった、詳細な検討を報告したものはない。また、骨接合材料を受ける側の問題、使用する医師側の問題などの詳細な検討を報告したものもない。骨接合材料の不具合、患者への健康被害の情報を収集、分析し、共有することでより安全に使用することができ、医師、患者にとって非常に有益であると考えられる。これらの調査例の詳細につき分析、検討することで、人工関節および骨接合材料の問題、患者側の問題、あるいは使用する医師の材料選択の問題、手術手技の問題など、原因を知り得ることができると推測される。そして、この結果から、人工関節および骨接合材料を使用する安全性の確立、不具合情報の共有を確立させることは、社会への貢献度が大きいと考えら

れる。

E. 結論

3年計画の1年目なので、平成17年度の結果から結論を導き出すことは難しい。しかし、今後、調査を継続することで安全性および不具合情報共有を確立することは多大な有益を医師、患者にもたらすことと考えられる。

F. 健康危険情報

植込み型又はインプラント医療機器の不具合情報で重篤な健康被害の発生の代表は、長期に生体に植込む人工関節である。用いられる素材の種類によっては、関節局所の重大な健康被害のみでなく、身体に重大な被害をもたらす、素材へのアレルギーなどが報告されている。平成17年度の調査にては、身体に関する重大な不具合は報告されていないが、関節局所ではセラミック素材の破損などが散見されている。

整形外科では、様々な種類の骨接合材料を用いて治療を行っている。しかし、骨接合材料を適性に使用したにも関わらず、骨接合材料の不具合、患者への健康被害が生ずることがある。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
無し

H. 私的財産権の出願・状況

無し

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

「植込み型又はインプラント医療機器の不具合の収集及び安全性情報のあり方に関する研究」

分担研究「人工素材の耐用性と力学的問題点の検討」報告

京都大学医学研究科感覚運動器系外科学整形外科

中村孝志

研究要旨

植込み型又はインプラント医療機器の代表は、人工関節である。特に股関節疾患に対する人工股関節置換術は歴史的にも、古く臨床的にも不具合が報告されている。この研究の目的は素材の問題点を検討することで安全性の確認と予防を目的としている。1. アルミナの性能によるポリエチレンの磨耗と臨床成績の比較、2. 最近実用化されたクロスリンクポリエチレンの短期での臨床の磨耗特性、3. ポリエチレン粉の生物学的効果の3つの面からおこなった。その結果、ポリエチレンとアルミナ組み合わせによる人工股関節は長期にわたり安定していることから、次世代のクロスリンクポリエチレンの有用性が明らかとなった。

今回の研究では1. アルミナの性能によるポリエチレンの磨耗と臨床成績の比較、2. 最近実用化されたクロスリンクポリエチレンの短期での臨床の磨耗特性、3. ポリエチレン粉の生物学的効果の3つの面から行った。

1. アルミナの性能によるポリエチレンの磨耗と臨床成績の比較

アルミナセラミックス骨頭はポリエチレンに対してピンオンデスクやヒップシュミレーター等の試験からポリエチレンの磨耗が金属骨頭に比べて低いといわれ、初期の臨床研究でも良好な成績が報告されていた。しかし、長期成績は期待されたほど良いも

のではないとの報告が見られるようになってきている。また使用されているアルミナ骨頭の性質として、初期と最近とで性能が異なり、最近のものでは結晶粒径が小さく、また、高純度と改善されている。本年度は初期アルミナと現在使用されているアルミナとの臨床成績の違いを比較するために、私たちは2種類の異なったアルミナ骨頭を使用したセメント人工股関節の長期臨床成績を比較調査した。

京セラ社製セメント固定人工股関節において2種類の異なったアルミナ骨頭の臨床成績を比較した。1981年から89年までは旧タイプのアルミナでイトリアを7%含んだものを使用し、1989年から93年までは現行の高純度アルミナを使用した。高純度アルミナは旧アルミナよりもアルミナ粒

子径が小さく、機械的強度に優れていた。旧アルミナを77関節(28mm 骨頭)に使用し(グループI)、現行高純度アルミナはグループIIとして50関節(26mm 骨頭)、グループIIIとして88関節(22mm 骨頭)に使用した。平均観察期間はグループIが17年4カ月、グループIIが12年3カ月、グループIIIが10年であった。再置換をエンドポイントとした10年生存率はグループI、II、IIIでそれぞれ90.8%、100%および97.5%であった。また、X線上の緩みをエンドポイントとすると10年生存率はグループI、II、IIIでそれぞれ77.2%、91.6%および96.5%であった。再置換およびX線上の緩みをエンドポイントとした10年生存率はグループIとII、グループIとIIIの間にはともに有意差があるが、グループIIとIIIの間にはともに有意差を認めなかった。

われわれの以前の研究で、両股前後面のX線写真を利用したポリエチレンの摩耗計測を行ったが、グループIである28mm径の旧アルミナは現行アルミナである26mm骨頭のグループIIや22mm骨頭のグループIIIと比較して高いポリエチレン摩耗率を示していた。また、再置換で摘出した骨頭の電顕写真でも旧アルミナは現行アルミナより荒い表面を呈していた。今回の研究でも旧アルミナは現行アルミナと比較して、再置換率やX線上の緩みにおいて有意に劣る長期の臨床成績であった。しかし、同じ現行アルミナの26mmと22mmの間には有意差は認められず、骨頭の大きさの違い

は臨床成績に影響はなかった。今回の結果は高純度アルミナ骨頭の優れた臨床成績を示していた。

2、最近実用化されたクロスリンクポリエチレンの短期での臨床の摩耗特性

さらに今回の調査ではソケット側のポリエチレンに関する検討を行った。

近年、ポリエチレンの摩耗の問題を解決するためにクロスリンクされたポリエチレンが開発されてきた。現在、クロスリンクポリエチレンはいくつかのメーカーから製造、発売され使用が可能となっている。クロスリンクポリエチレンで作られたソケットは、ここ数年の間に臨床で広く用いられるようになってきている。一部のクロスリンクポリエチレンは、*in vitro*においても、*in vivo*においても、優れた耐摩耗特性を示している。しかし、全てのクロスリンクポリエチレンが同じではない。というのは、クロスリンクポリエチレンはメーカーにより様々な方法で製造されているからである。このような理由でクロスリンクポリエチレンの摩耗成績はそれぞれの材料で明らかにする必要がある。

本検討では、クロスリンクポリエチレンの人工股関節置換術における摩耗に関する臨床成績とジルコニア骨頭と金属骨頭に対するクロスリンクポリエチレンの摩耗成績を比較して、最低3年のX線写真を用いた成績比較した。

対象と方法

1999年11月から2001年12月にかけて22.

225ミリ骨頭を用いたセメント型のプライマリ手術が施行された94例を対象とした。患者はランダムに4つのグループに分けられた。コントロールとしてのグループAは23患者（男性1例、女性22例）26股関節でコンベンショナル（非クロスリンク）ポリエチレンソケット（BC、京セラ）にジルコニア骨頭（PHS、京セラ）の組み合わせとした。他のソケットはすべてクロスリンクポリエチレンソケット（Aeonian、京セラ）とし、大腿骨側を以下の3つのグループに分けた。グループBは17患者（男性1例、女性16例）25股関節でジルコニア骨頭（PHS）との組み合わせ、グループCは20例（女性20例）23股関節で別のジルコニア骨頭（HHZ、神戸製鋼所）との組み合わせ、グループDは17例（男性2例、女性15例）20股関節でステンレス（オートロン90）骨頭（Elite、DePuy）との組み合わせとした。骨頭表面性状についてはいずれもほぼ同等であった。（ $Ra < 0.02\mu\text{m}$ 、 $Ry < 0.2\mu\text{m}$ ；データはメーカーからの提供による。）

術前診断は二次性的変股症がほとんどで、これらのグループ間における患者の手術時年齢、追跡期間、体重、ソケット設置角等の患者の諸因子は統計学的な有意さはなかった。

コンベンショナル（非クロスリンク）ポリエチレンであるBCソケットはGUR415からなり、ステアリン酸添加でram押し出し成形により形作られ、エチレンオキシドガスにて滅菌される。平均分子量は 7.3×10^6 である。クロスリンクポリエチレンである

AeonianソケットはGUR1050からなり、ステアリン酸は添加されずcompression moldingにより形作られる。平均分子量は 7.3×10^6 である。クロスリンクは3.5Mradのirradiationの後110度でannealingを行うことにより達成される。滅菌は窒素ガス下での2.5Mradの γ 線照射による。

全て手術はDallのアプローチを用い、大腿骨頭を移植骨として用いた。移植骨はPLLAスクリューで臼蓋の上外側面に固定された。臼蓋のソケットはvacuum-mixされた骨セメント（Endurance、デピュー）で、大腿骨側のステムはcement gunを用いたいわゆるthird-generation techniqueで挿入固定された。

ポリエチレンウエアのX線学的検討：ポリエチレンウエアはSychterzの方法をTanakaが修正したcomputer-aided techniqueに基づき、ソケット中心に対して骨頭中心の相対的なpenetrationをX線上で測定した。本研究で用いた測定方法はX線写真のデジタル化、ソフトウェアの使用も含め、以前にretrieveされた骨頭を用いて検証を報告しているものと同様である。これらは、検者がblind fashionで測定を行った。intra-observer repeatabilityを評価するため、ランダムに選ばれた10例について測定を3度繰り返し、それぞれの測定は1週間の間を空けた。統計学的解析にはグループ間の比較に関してはFisher's post-hocテストに引き続いたANOVAを行った。統計学的有意さはP値が0.05以下の場合に有意とした。

結果

測定信頼性：intra-observer repeatabilityのcoefficientはポリエチレンウエアの測定手技において0.990 から0.998であった。ポリエチレンウエアの測定の平均誤差は 0.081 ± 0.062 mmであった。

X線写真を用いたポリエチレンウエアの測定：線摩耗率はクロスリンクポリエチレンであるAeonianソケットであるグループB（クロスリンクソケットと京セラ、ジルコニア骨頭）で 0.067 ± 0.044 mm/year、グループC（クロスリンクソケットと神戸製鋼所、ジルコニア骨頭）で 0.059 ± 0.027 mm/year、グループD（クロスリンクソケットとデピュー、ステンレス骨頭）で 0.068 ± 0.039 mm/yearであり、コンベンショナルポリエチレンであるBCソケットであるグループA（非クロスリンクソケットと京セラ、ジルコニア骨頭）の結果 0.170 ± 0.098 mm/yearよりも有意に低かった。体積摩耗率も同様にクロスリンクポリエチレンからなるグループBで 19.82 ± 13.10 mm³/year、グループCで 17.23 ± 7.79 mm³/year、グループDで 20.00 ± 11.70 mm³/yearであり、コンベンショナルポリエチレンからなるグループAの成績 49.19 ± 29.09 mm³/yearよりも有意に低かった。direction of wearは各群とも統計学的な有意さはなかった（グループA、 $-7.80 \pm 34.90^\circ$ 、グループB、 $-7.61 \pm 41.90^\circ$ 、グループC、 $-5.44 \pm 35.91^\circ$ 、グループD、 $-8.26 \pm 40.40^\circ$ ）。骨頭の材質に関してはクロスリンクポリエチレンへの摩耗の影響は有意な差は認められなかった（表2）。体重、

ソケット設置角等はウエアへの影響は認められなかった。

考察

現在、数種類のクロスリンクポリエチレンが異なるメーカーから発売され使用可能となっている。クロスリンクポリエチレンのいくつかは、*in vitro*においても、*in vivo*においても、優れた耐摩耗特性を示している。しかし、Digasらは術後3年での3次元スタディで荷重下においてクロスリンクポリエチレンがコンベンショナルポリエチレンと摩耗成績において違いが認められなかったことを報告している。クロスリンクポリエチレンのとりわけ*in vivo*における摩耗成績は controversialで、なお多くの報告により検証される必要がある。

新しいポリエチレンの目的は摩耗量を減らすことであり、それはポリエチレン中のフリーラジカルを減らすことにより達成されると考えられている。これらのクロスリンクポリエチレンはirradiation、sterilizationそしてthermal treatmentといった様々な過程を経て生産される。クロスリンクポリエチレンのmechanical behaviorは原料のポリエチレンの選択とクロスリンクを生じさせる方法により左右される。AeonianソケットはGUR1050からなり、ステアリン酸は添加されずcompression moldingにより形作られる。平均分子量は 7.3×10^6 である。クロスリンクは3.5Mradのirradiationの後110度でannealingを行うことにより達成される。滅菌は窒素ガス下での2.5Mradの γ 線照射による。

我々の短期成績では、Aeonianソケットのジルコニア骨頭に対する摩耗成績はコンベンショナルな非クロスリンクソケットに比して優れていた。

さらに、クロスリンクポリエチレンソケットに対して骨頭材料のmaterial propertyがどう影響するかについてはなお、明らかではない。Clarkeらのレビューによると、新たに導入されたジルコニア骨頭は1980年代から臨床応用されているが、その成績は報告によりかなり異なっている。Sakodaraらは、クロスリンクポリエチレンのウエアはscratched counter surfaceに対し、*in vitro*において摩耗量が著しく増加することを報告している。この問題を明らかにするために、異なるメーカーからの2種類のジルコニア骨頭とステンレス骨頭を本検討において使用し、比較を行った。Aeonianソケットのジルコニア、ステンレス骨頭に対する摩耗は、ほぼ同様の成績であった。セラミック骨頭は*in vitro*のhip simulatorにおいてポリエチレンソケットに対しての摺動面に非常に優れた材料であることが示されている。この優れた成績を示す理由はセラミックのwettability、tribological propertyによると考えられている。にもかかわらず、Aeonianソケットはステンレス骨頭との組み合わせの場合に比べても、ジルコニア骨との組み合わせにおいて優れた摩耗成績を示さなかった。これは、手術時点での骨頭のsurface finishがそれぞれほぼ同等であるため、Aeonianソケットに対してはあまり影響を及ぼさなかったと考

えられる。しかし、近年ジルコニアのtetragonalから monoclinic への相転移がひとつの理由ではないかと推察されている。いくつかの文献ではretrieveされたジルコニアの相転移に関して、monoclinic phaseがより多く認められ、長期フォローの個体においてsurface roughnessとの間に相関があったと報告されている。さらに、ジルコニアのthermal conductivityは他のセラミックス、とりわけアルミナに比べ比較的低いとされる。これらの事実は*in vivo*でのジルコニア骨頭の相転移の加速、surface roughness の増大といった摩耗に影響する因子についての可能性を示唆しているものと思われる。

これらの成績はいわゆる初期のbedding-in periodを含んでいる。Digasらはクロスリンクポリエチレンソケットのpenetration rateは術後6ヵ月から小さくなると報告している。従って、我々は今後、これ以上のより良い摩耗成績を期待して良いのではないかと考えている。しかし、クロスリンクポリエチレンの摩耗率は明らかにcounter surfaceに影響される。さらに、Scottらはクロスリンクポリエチレンからの摩耗粉のサイズはコンベンショナルポリエチレンのそれよりも比較的小さい、そしてGreenらはより小さい摩耗粉はマクロファージをより活性化させ、このマクロファージからの様々なサイトカインにより活性化されるosteoclastにより惹き起こされるosteolysisを生じる。しかし、長期成績が明らかとなるには時間を要すると思われる。こ

これらの報告はクロスリンクポリエチレンの *in vivo*における長期観察が必要であることを強く示唆している。

クロスリンクポリエチレンの製造過程は、メーカーによってかなり異なっており成績にも影響するものと考えられるが、京セラ、Aeonianソケットについての臨床成績は、今のところ短期ではあるが、良好な成績であった。

3、ポリエチレン粉の生物学的効果

ポリエチレン磨耗粉は入手可能でかつ本研究に適した代替磨耗粉を選定するべく、インプラントの材質、磨耗粉の粒度、試験実績等の観点から検討した結果、人工股関節から発生する代表的磨耗材料であるポリエチレン粉(Ceridust3615)、及び粒径が数 μm 程度と微粉末グレードのジルコニア粉の2種の市販品を選定し、以降の生体毒性評価試験に供した

エアパウチ作成法および使用した疑似磨耗粉

Edwardsらの方法に準じて雄のWisterラットにエアパウチの作成を試みた。作成部位は、ラットの歩行によってパウチの形態が影響を受けない必要があるため、背部とした。麻酔下に背部を剃毛し、肩甲間部皮下に25ゲージ針で空気を20ml注入した。4日後に更に10mlの空気を追加注入し、初回の注入から7日後の状態を観察したほか、各種粉末を含む溶液を注入した。

ポリエチレン粉末はクラリアントジャパン社より提供を受けたCeridust3615(平均

粒径6.5–8.5 μm の低分子量ポリエチレン)を使用した。ジルコニア粉末は住友大阪セメント社より提供を受けた表面積15 m^2/g のものを使用した。エアパウチに注入する磨耗粉の量は、結晶性関節炎の炎症惹起例である5mgが適当と判断した。

エアパウチの作成および再現性の検討

予備実験として生後9ヶ月のリタイアラットを用いたほか、生後7週、10週のラットにエアパウチ作成を試み、週齢(月齢)によるパウチ形成の違いを検討した。また生後7週のラットに作成したパウチにはポリエチレン粉末5mgを培養液(RPMI-1640)5mlに拡散させた溶液5mlを注入し、24時間後に組織を採取して観察した。

ポリエチレン粉の生物学的効果

生後7週のラット15匹にエアパウチを作成し、初回の空気注入から7日後にパウチが形成されていることを確認した。5匹ずつ3群に分け、第1群は対照として粉末を含まない培養液(RPMI-1640)を5ml、第2群はポリエチレン(Ceridust3615)2.5mgを含む培養液5ml、第3群はジルコニア粉末5mgを含む培養液5mlを注入した。溶液注入から6時間後、24時間後にリン酸緩衝生理食塩水5mlをパウチに注入し、続いてパウチ内容3mlを回収した。回収した溶液はマイクロチューブに分注して -70°C で保存し、1週間以内にサイトカイン定量を行った。

サイトカインの測定はAN' ALYZA Immuno

assay System (Genzyme/TECHNE社) を用いたELISA法で行った。測定対象はIL1 β 、IL6、TNF α である。

結果

エアパウチの再現性

生後9ヶ月のリタイアラットでは、空気は皮下の広範囲に拡散し、切開した際の所見は単なる皮下気腫であった。

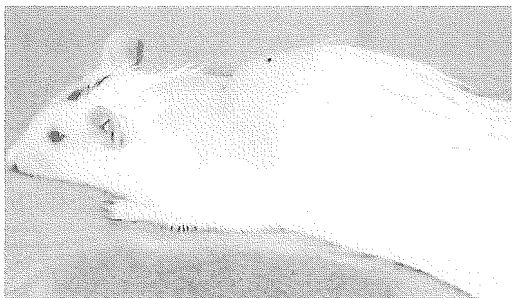
生後7週のラットでは、6匹中5匹でドーム状～半球形の良好なパウチを形成した。

(図1)

生後10週のラットでは、5匹中1匹で良好なパウチ、3匹で一部空気が周辺に拡散した小さなパウチを形成した。1匹は皮下気腫となった。

ポリエチレン粉末を注入したラットのパウチ内壁の組織像を示す。Lining cell様の数層の細胞を認め、組織内にポリエチレン粉末の存在が確認された。(図2) 組織像からは局所の炎症所見ははっきりしなかった。

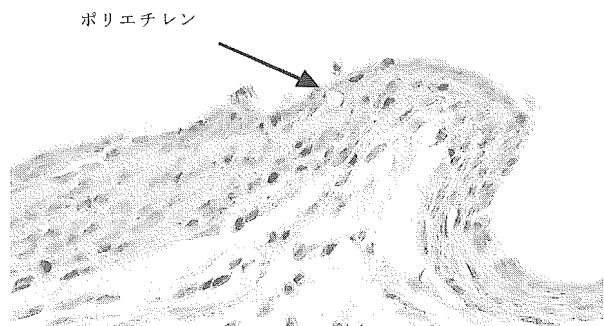
(図1) ラット皮下に空気を注入した状態



(図2) エアパウチの組織像

上図：全体像

下図：組織内に取り込まれたポリエチレン粉末を示す



サイトカイン定量

パウチ内容のサイトカイン定量の結果を表 1 に示す。各群 5 匹ずつ行ったが、ポリエチレン群の 1 匹が 6 時間後の検体採取時に死亡したため、ポリエチレン群の 24 時間後のみ 4 匹の結果である。対照群と t 検定で比較した結果も合わせて示す。

ポリエチレン群は 6 時間後で IL1 β 、IL6、TNF α 全て有意に上昇しており、24 時間後にも IL1 β 、TNF α は引き続き有意に高値を示した。一方、ジルコニア群は 6 時間後に IL1 β 、IL6 で有意な上昇を示したものの、24 時間後は対照群と有意差を示さなくなった。

表 1 サイトカイン定量の結果

IL1 β

	6時間	24時間
粉末なし	1077.0 \pm 66.3	248.1 \pm 67.4
ポリエチレン(+)	3923.1 \pm 790.7*	1692.5 \pm 227.3**
ジルコニア(+)	2165.5 \pm 303.4*	535.2 \pm 106.2

IL6

	6時間	24時間
粉末なし	245.0 \pm 26.7	74.9 \pm 26.7
ポリエチレン(+)	5666.0 \pm 540.4**	112.2 \pm 56.6
ジルコニア(+)	1558.1 \pm 278.7**	43.5 \pm 10.4

TNF α

	6時間	24時間
粉末なし	23.3 \pm 2.1	3.7 \pm 1.4
ポリエチレン(+)	72.1 \pm 14.4*	13.4 \pm 2.5*
ジルコニア(+)	45.2 \pm 9.6	7.2 \pm 2.1

(平均 \pm S.E.; 単位pg/ml)

* p<0.05; ** p<0.01

考察

ラットエアパウチを利用した実験の報告はみられるものの、パウチの作成法そのものについての詳細な記述はなく、再現性を検討するところからはじめることとなった。エアパウチは皮下に空気を注入して作成するため、加齢したラットではパウチを形成して空気を保持するより、皮下に空気が拡散して皮下気腫となる傾向を示した。文献的には体重200g程度のラットを使用したとしているものもあり、今回の結果と合わせてエアパウチ作成に適した週齢は 6 週から 8 週までと考えられた。また、注入する部位についても、腰部で特に正中を外れると空気が拡散しやすい印象を持った。このため、注入部位も肩甲間の正中となるよう心がけた。

疑似摩耗粉をパウチ内に注入した場合の変化を観察したところ、ポリエチレンとジルコニアでサイトカインの変化に違いが見られた。ジルコニア群は 6 時間後に IL1 β 、IL6 の有意な上昇がみられたが、24 時間後には著明に低下して対照群と同レベルとなっていた。一方ポリエチレン群では 6 時間後の IL6 の値が対照群の 20 倍以上、ジルコニア群の約 3.5 倍と極めて高値となったほか、24 時間後も IL1 β の上昇が認められた。ジルコニア群に対してポリエチレン群は炎症の程度が強く、なおかつ遷延する傾向があるといえる。このような違いは粉末の量の違いだけでなく、材質の違いも影響していると思われる。

ラットエアパウチモデルはパウチの作成

に1週間とやや時間を要するものの、空気の注入、粉末を含む溶液の注入、サンプルの回収いずれも皮下の浅いところに注射するだけで手技は単純である。実際ラットの麻酔もジエチルエーテル吸入麻酔だけで済み、短時間にサンプルの採取を繰り返すことも可能である。

今後さらに粉末の種類、量を変えて実験を繰り返すことで、材料の違いによる炎症反応の違いが明らかになるものと期待できる。

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

「植込み型又はインプラント医療機器の不具合の収集及び安全性情報のあり方に関する研究」

分担研究 「人工股関節の不具合調査」報告

佐賀大学整形外科

佛淵孝夫

研究要旨

本年度は人工股関節の不具合調査として以下の二つの項目について調査検討を行った。一番目の項目はセラミック・セラミック人工股関節の破損調査であり、その破壊様式と頻度を調査した。さらにその破壊メカニズムについて臨床事例から推察した現象から理論的および実験的検証を行い、途中経過であるが一部報告した。二番目の項目は人工関節インプラントのデータベースを用いた調査検討である。用いたデータベースは分担研究者が独自に開発作成した検索機能付き人工股関節インプラントデータベースである。

1. セラミック・セラミック人工股関節の不具合調査

セラミック・セラミックの褶動面を持つ人工関節は低摩耗性を目指した比較的新しい人工股関節であるが、破損などの問題が指摘されている。佐賀大学整形外科で使用され、5年以上経過した249関節の破損状況に調査検討した。

1) インプラント不具合例の調査

佐賀大学医学部整形外科で1998年9月から2000年7月まで、アルミナセラミックをインレイとし、ポリエチレンで裏打ちライナーをセメントレスメタルシェルに固定し、28mm径のアルミナ骨頭を褶動面としたセラミック・セラミック型の人工股関節を用いて

きた。

「対象」

この間の症例数は235例276関節で、今回調査出来たのは死亡10関節、経過観察不能例17関節を除いた209例249関節である。フォローアップ率は90.2%であった。男性が28関節、女性が221関節で、手術時平均年齢は62歳(40歳～83歳)平均観察期間は5.4年(5～7年)であり、全て同一術者、同一手技、同一後療法であった。

「原因疾患」

THAに至った原因疾患の内容と関節数は表1に示すとおりであるが、249関節中218関節(88%)が変形性股関節症であった。

表1. 原因疾患の内容と関節数

変形性関節症	218	関節
大腿骨頭壊死	14	関節
関節リウマチ	8	関節
再置換術	5	関節
その他	4	関節

「 評価方法 」

評価方法としては①X線学的評価、②術後合併症、③再置換術をエンドポイントとしたKaplan-Meierの生存率とした(表2)。

表2. 評価方法

①X線学的評価
clear zone
ステムの沈下
②術後合併症
③Kaplan-Meierの生存率
エンドポイント： 再置換
・インプラント破損による再置換
・緩みによる再置換

「 結果 」

結果1 X線学的評価と術後合併症 (表3)

X線学的評価ではカップ側に緩みを1関節に認め、再置換術となっていた。ステム側では2mm以下の沈下を5関節に認めたが、進行性ではなく臨床的には問題とならなかった。術後合併症では脱臼を11関節(4.4%)、神経麻痺を1関節に認めたが、保存

的に対処し全例改善した。深部感染や肺塞栓、重篤な深部静脈血栓は認めなかった。インプラントの破損を15関節(6.0%)に認め、前例骨頭とライナーの置換術を行った。

表3. X線学的評価と術後合併症

①X線学的評価	カップ	ステム
ステムの沈下	—	5 (2mm以下)
緩み	1	0
②術後合併症		
脱臼		11
深部感染		0
神経麻痺		1
肺梗塞		0
重篤な深部静脈血栓		0
インプラント破損		15

結果2 インプラントの破損形態と股関節数

249関節中15関節(6.0%)のインプラント破損形態と関節数を図1に示す。最も多いのがライナーの脱転で11関節、次いでインナーの脱転あるいは破損が3関節、骨頭ボールの破損が1関節であった。破損発生時期は術後3年6か月から6年2か月であり、急激な増加傾向はない。