

2008J2019A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21（2009）年3月

主任研究者 三浪明男

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 三浪 明男

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究	
三浪明男	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究	
—新しい人工手関節の開発と屍体を用いた置換後の3次元運動解析—	
三浪明男	----- 14
2. 指MP関節人工関節開発のための機能的関節可動域の計測	
—第1報 電気角度計の計測値の信頼性の検証—	
加藤博之	----- 20
3. 関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究	
—母指CM関節人工関節の開発研究—	
砂川 融	----- 24
4. 人工肘関節置換術後の生体内動態とそれに影響を及ぼす因子	
村瀬 剛	----- 27
5. 修復不能な腱板断裂を伴うリウマチ肩に対する新しい人工関節の開発	
—腱板断裂肩におけるCT ostoabsorptiometry法を用いた応用解析—	
岩崎倫政	----- 32
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 36
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 39

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究

主任研究者 三浪明男 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：関節リウマチ（RA）は全身の関節が罹患する。下肢関節、特に高度に罹患した股関節と膝関節においては耐久性に優れた人工関節が開発されつつあり良好な治療成績が報告されている。一方、肩関節、肘関節、手関節、母指 CM 関節、手指 MP 関節などの上肢関節が RA により高度に破壊された場合には切除関節形成術を含む滑膜切除術、手関節固定術などの従来の上肢機能再建術では十分な機能回復が期待できない。最近、上肢関節に対しても人工関節置換術が施行されることが多くはなっているが、耐久性という点で下肢人工関節に比べると多くの問題点を包含しており、日本人にフィットした上肢人工関節の開発が急務であり、それによって RA 患者の ADL および QOL の向上が図られ介護を必要とする割合が低下、および健康寿命が延伸することが期待される。今年度の開発研究においては①三次元有限要素法を用いた人工肩関節の開発、②非 RA 患者、RA 患者および人工肘関節置換術後患者における運動解析、③dart throw motion をもたらす人工手関節の開発研究、④母指 CM 関節および手指 MP 関節の人工関節の開発研究、⑤HDP（骨セメント）およびメタル製ステム表面と骨に対して生物学的活性（結合能、誘導能、骨形成能）を持つ分子の化学・糖鎖工学的的手法を用いた導入実験を実施した。

分担研究者

加藤博之
信州大学医学部教授
砂川 融
広島大学大学院保健学研究科教授
村瀬 剛
大阪大学大学院医学研究科助教
岩崎 倫政
北海道大学病院講師

研究協力者

齋藤直人
信州大学医学部保健学科教授
石川 淳一
山の手通八木病院院長
正富 隆
行岡病院手の外科センター長
益子 竜弥
北海道大学病院助教
大泉 尚美
北海道大学病院
平田 裕子
ナカシマプロペラ株式会社

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者の RA 病期が進行した時に、骨、軟骨、靭帯、腱など全てに広範な変性・破壊および他の疾患に見られない重度の機能障害に陥る。下肢機能は移動するために必要な機能であるのに対して、上肢機能は食事動作、整容動作、トイレレッキング動作など人間として最低限に保持すべき尊厳に関わる重要な機能であり、上肢に対する機能再建は生活の質 (Quality of life=QOL) を高める医療として最優先に推進されるべきものであると考える。

RA 患者に対する上肢機能再建手術治療は長年行われてきているが、関節としての要素 (無痛性、可動性、安定性、整合性、耐久性) を全て保ったままの関節機能再建は困難でこれらの要素のいずれかを犠牲にせざるを得ないのが現状である。その意味でこれらの関節の重要な要素のうち耐久性以外のほぼ全てを満たしている適切な人工関節開発の必要性が求められている。膝関節や股関節などの下肢関節に対する人工関節はほぼ完成の域に達し、ほぼ半永久的な人工関節が完成しつつある。しかしながら、上肢人工関節の場合、肩関節では牽引力も加わる力を腱板などで支える形、肘関節は牽引力も加わる蝶番運動を側副靭帯で支える形など、手関節では捻りも加わる蝶番関節を側副靭帯で支える形など、上肢人工関節の基本構造は下肢のものとは比べて根本的に異なるものである。

RA により破壊された上肢関節の各関節の自然経過例の解明、上肢関節の障害程度と ADL の関係は未解明で、また RA のように免疫機能亢進の状態ではどのような人工関節材料の材質が適当かについても未解明の状態である。加えて、上肢関節のように

比較的小さな関節では RA により骨が脆く再手術が困難な関節置換に関する基本的対応も術者により考え方が異なり未解明な要因が極めて多い。今年度の研究においては肩関節、肘関節、手関節に対する人工関節の開発を行った。肩関節については三次元有限要素法を用いて開発、肘関節については動態解析を行った。手関節については dart thrower motion を simulation した新たな人工関節の開発を行っている。

また、ステム・セメント・界面、セメント・骨界面のルーズニングが人工関節置換術の長期成績に影響することは周知の事実である。私たちは糖鎖工学的手法を用いて、ステム表面あるいはセメントに生物学的活性を持つ糖鎖を結合することにより骨・セメント・ステム間の機械的結合ではなく生物学的結合を図る研究を行っている。

この研究開発により、上肢関節に強い機能障害を有する多くの RA 患者がより非侵襲的で安定した成績を望むことができる人工関節置換術の恩恵を享受できるようになり、介護を必要とする割合が低下すること、および健康寿命が延伸することが期待される。

B. 研究方法

1. 人工肩関節 (岩崎)

DICOM データの読み込みから解析データの出力までを自動的に行うことができる CTOAM 解析ソフトウェアを開発した。解析の対象は、MRI で明らかな腱板断裂を認め、三次元 CT が撮影可能であった 57 例 66 肩とし、棘上筋腱単独断裂群 (SSP 群) 41 肩 (平均年齢 63.9 歳)、肩甲下筋腱断裂を伴わない広範囲腱板断裂 (M-SSC(-) 群) 14 肩 (65.8 歳)、肩甲下筋腱断裂を伴う広範囲腱板断裂

(M-SSC(+))群) 11 肩 (66.7 歳) の 3 群に分類した。解析ソフトを用い、まず CT の水平面像にて肩甲関節窩の関節軟骨下骨の Hounsfield unit (HU) 値を 1 mm 間隔で計測し、256 段階のグレースケールでプロットした 1 mm 幅のスリットを作成する(図 1)。全スライスにおいて計測を行い、得られたスリットを積み上げることで HU 値の分布を二次元に投影したマッピングイメージが得られる(図 2)。同様に、CT 矢状面像にて肩峰下面の HU 値を計測してマッピングイメージを作成した。高 HU 値の分布する領域に応じて応力分布パターンを肩甲関節窩は前上方型、前方・後方型、後上方型の 3 タイプに、肩峰は前方型、中央型の 2 タイプに分類した。



図 1. 解析手順(1)

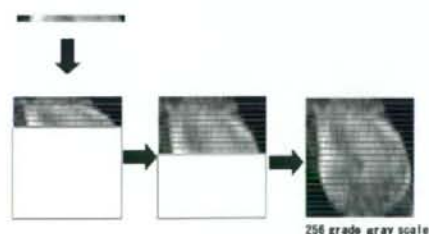


図 2. 解析手順(2)

2. 人工肘関節 (村瀬)

大阪大学式人工肘関節置換術を施行した関節リウマチ 15 症例 18 肘を対象とした。手術時平均年齢は 59.3 歳、術後追跡期間は 42 ヶ月であった。①術側肘関節の CT 撮影を行い、独自に開発した 3 次元骨モデル作成ソフトにより上腕骨、尺骨、および TEA 上腕骨および尺骨コンポーネントの 3 次元モデルを作成した(図 3)。既知の各コンポーネント CAD モデルを CT データから作成した各コンポーネントのモデルに重ね合わせることで、上腕骨、尺骨への TEA 各コンポーネントの設置位置・アライメントを定量化した(図 4)。上腕骨遠位、尺骨近位に解剖学的指標を基準として座標軸を設定して、各コンポーネントの上腕骨・尺骨に対する屈曲/伸展、内旋/外旋、外反/内反で表現した。②次に X 線透視装置を用いて肘関節屈曲動作側面像を連続的に撮影した X 線透視動態画像からコンピューター上で人工関節の輪郭抽出を行い、CAD データとの形状マッチングする 2D/3D レジストレーション法を用いてインプラントの連続的空間位置姿勢を計算して人工肘関節の生体内での 3 次元運動を定量化した。③ ①と②のデータを照合することで、コンポーネント設置位置・アライメントが TEA3 次元動態へ及ぼす影響を検討した。

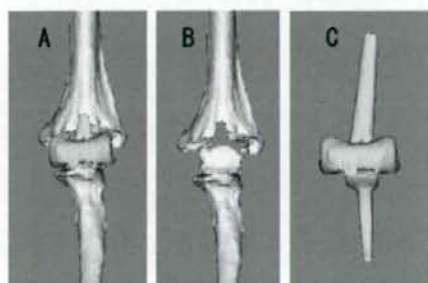


図 3. 肘関節 CT 撮影より上腕骨・TEA コンポーネントのモデル (A)、上腕骨単独モデル (B)、TEA 単独モデル (C) を作成。

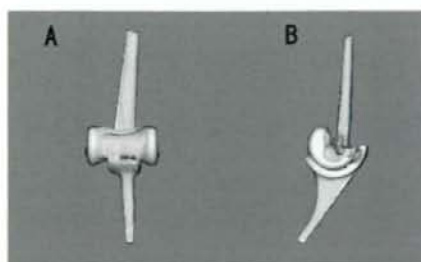


図4. 既知の各コンポーネントCADモデルをCTデータから作成した各コンポーネントのモデルに重ね合わせた。

3. 人工手関節 (三浪)

我々がデザインした新しい人工手関節は生体関節面形状に近づけ、さらに骨切除量を少なくするため表面置換半拘束型である。摺動面は生理的な手関節運動と考えられる投げ矢面(dart thrower plane)での掌背屈運動をもたらすため橈骨ステム軸に対して axial plane で 10 度の回旋をつけた。コンポーネントは橈骨・手根骨ステム・骨頭の 3 parts よりなり、手根骨側は第 3 中手骨基部まで届くステムを有し、橈骨側は橈骨髓腔に適合するステム形状を持つ。高頻度に発生する手根骨のゆるみに対応するため第 2、第 4 中手骨ヘスクリューによる手根骨ステムの強固な固定を可能にした。摺動面形状は初回モデルとして橈骨手根関節をシミュレーションした 2 つの半楕円形を組み合わせたものと手根中央関節をシミュレーションした卵円形摺動面を考案した。卵円形は月状骨側(尺側)の曲率を舟状骨側(橈側)より小さくすることで掌背屈運動にともない生理的な回旋(回内外)運動が生じることを期待した。さらに卵円形摺動面として橈尺屈にあそびを有する(橈屈 5°、尺屈 25°)もの(橈尺屈半拘束型)と橈尺屈を完全に拘束したもの(橈尺屈完全拘束型)の 2 つを作成した(図 5)。屍体上肢(新鮮凍結 1 体、解剖用 1 体)を肘関節近位で

切断し、肘関節 90 度屈曲位、前腕回内外中間位で固定板に K 鋼線で固定した。第 3 中手骨骨幹部に刺入した木棒 2 本を通して磁場センサーを固定した。橈側・尺側手根伸筋腱、橈側・尺側手根屈筋腱の 4 つに重錘を下げ、手関節掌背屈運動を再現した。解析方法として手関節橈尺方向を X 軸、掌背方向を Y 軸、近位、遠位方向を Z 軸として 3 次元座標を決定し、手関節掌背屈運動時の 3 次元運動方向および回転角度を測定した(図 6)。人工手関節挿入前と先に述べた摺動面の形状相違による 3 種類の人工手関節(半楕円形、卵円形[橈尺屈半拘束、完全拘束])挿入後で比較した。目的とする投げ矢面での運動が獲得できているかどうか、さらにそれぞれの摺動面での手関節運動の相違について検討した。また実際の置換を想定して考案した手術器機を用いて解剖屍体を用いた置換術を施行し、手技上の問題点・改良点についても検討した。



図 5. 卵円形摺動面と置換後

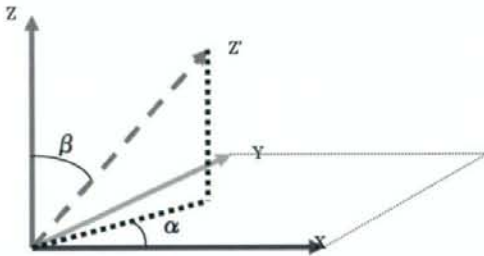


図 6. 3次元運動解析と座標軸

4. 母指CM関節人工関節(砂川)

手および手関節疾患の既往がなく、調査時母指の対立運動時に愁訴のない健常ボランティア成人男性4名の右手を対象とした。非験者には本研究の目的と結果の意義、および検査には放射線被爆を伴うために人体に何らかの影響がある可能性について十分に説明し、本研究への協力の承諾を得た。

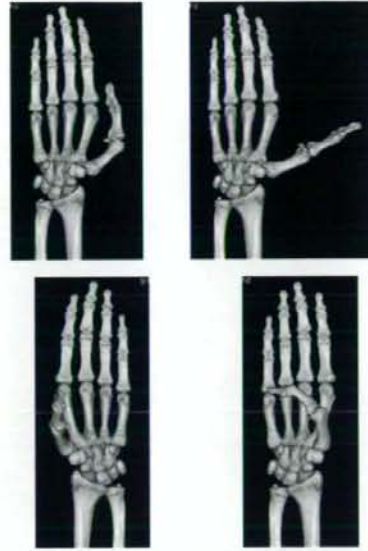


図 7. 母指対立運動。内転位(左上)、最大橈側外転位(右上)、最大掌側外転位(左下)、最大対立位(右下)。

本研究で使用したのは16列マルチスライスCT(GE社製)である。全身への放射線被爆を最小限とし、鮮明なデータを獲得するために非験者をCT検査台上に腹臥位とし、肩関節挙上位、前腕回内外および手関節中間位で手指を伸展した状態で母指自動内転位、自動最大橈側外転位、自動最大掌側外転位、自動最大対立位の4肢位(図7)で前腕末梢から母指尖部までCT撮影(slice厚1.25mm、pitch0.63mm)を行い、骨のvolumeデータを取得した。0.63mm厚の2次元画像とした後にDICOM形式でパーソナルコンピュータ(Mac OS X)上にデータを転送し、得られた骨データのスライス画像(各例約120枚)を市販のソフトウェア(Image-J, Adobe Photoshop)を使用して各々の骨データを手動で分離し、このデータを使用しMatlab®上で開発したオリジナルソフトウェアで三次元骨表面モデルを自

動的に作成した。

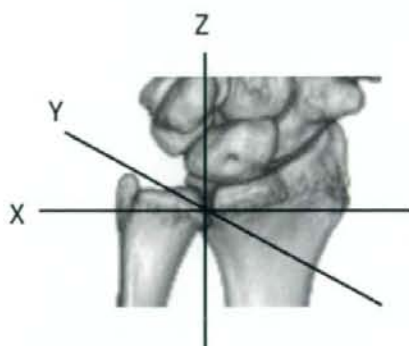


図8. 三次元座標軸 (左: 尺骨、右: 橈骨)

次に同様に作成したソフトウェア上で内転位を基準として残りの3肢位での対象骨の回転角度を各々計測した。まず橈骨、尺骨を重ね合わせ、橈骨の骨軸をZ軸、橈骨末梢の掌側縁を通りZ軸と垂直な線をX軸(橈骨の横軸に近似)、X、Z両軸に垂直な線をY軸(橈骨の前後軸に近似)として三次元座標を構築(図8)した後に、各々の骨が重なり合うために3軸周りで必要となる回転角度を計測した。各々の骨を重ね合わせる際には、まず各々の骨を剛体と考えて自動計測した重心を運動前後で座標上で移動させ重ね合わせた後に、Eular角を求める原理で3軸周りの回転角度を自動的に計測した(図9)。つまり計測した回転角度は、各々の骨の重心を中心とした回転角度である。また、X軸周りでは掌屈方向を+、Y軸周りでは尺屈方向を+、Z軸周りでは回外方向を+として表示した。

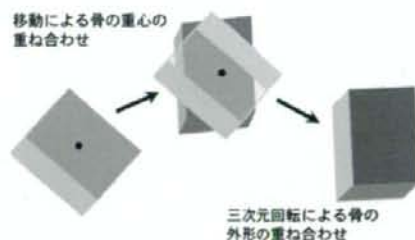


図9. 骨の重ね合わせ

5. 指MP関節人工関節(加藤)

a. 対象と方法

指関節に変形や愁訴のない健常成人6人の右手の示指、中指、環指、小指のMP関節を対象とした。対象者の年齢は22~52(平均28)歳であった。小指に先天性の屈指症を有した1指は除外した。電気角度計には1軸電気角度計35型(Biometrics, UK)を用いた。電気角度計の基準角度の設定はアンプの出力電圧2.5Vを角度 0° 、3.5Vを角度 90° とした。次に右手の拳を作った状態で、4個の電気角度計の両端を中手骨直上と基節骨直上に設置した。データをコンピューターに入力し解析にはBIMUTAS[®]II(株キッセイコムテック社、長野)を用いた。

b. 電気角度計の固定方法

電気角度計の皮膚への固定方法には2つの異なった設置方法を用いた。即ち、1) 両面粘着テープで設置するのみ(図10)、2) 両面粘着テープに加えて弾力性のある絆創膏(テーピングテープ・キネシオロジーテープ、ニチバン株式会社、東京)で圧迫固定する(図11)、方法を用いた。1)の固定法では、電気角度計の計測値が 0° 、

25°、50°、75°の角度で指を固定し、同時に側面X線断層撮影し、得られたX線像から基節骨と中手骨においてそれぞれの骨頭部の背側頂点と底部の背側頂点を結ぶ線のなす角度をMP関節のX線像屈曲角度とした。2)の固定法では、電気角度計の計測値が0°、30°、60°の角度で指を固定してX線断層写真を撮影し、同様の方法でMP関節のX線像屈曲角度を測定した。両固定方法とも電気角度計角度とX線角度を比較した。

1)の固定方法では23指を計測し、2)の固定方法では12指を計測した。測定のべ回数は、1)の固定法で92回、2)の固定法で36回であった。



図 10. 固定法 1) 1軸電気角度 35 型 (Biometrics, UK) を基節骨、中手骨上の皮膚に両面テープのみで固定している。



図 11. 固定法 2) 1軸電気角度 35 型 (Biometrics, UK) を基節骨、中手骨上の皮

膚に両面テープと弾力性のある絆創膏で固定している。

c. データ集積

データ集積は多用途生体情報解析プログラム BIMUTAS® II (株式会社キッセイコムテック社、長野、日本) を用いた。

d. 倫理面への配慮

本研究は信州大学医学部内の倫理審査規定にのっとり実施された。

界面 (骨・セメント間およびセメント・ステム間) でルーズニングが発生することより、セメントおよびメタル製ステム表面に骨に対し生物学的活性 (結合能、誘導能、骨形成能) を持つ分子を化学・糖鎖工学的手法を用いて導入する研究を行っている (岩崎)。

(倫理面への配慮)

本研究は当初は開発研究であるために、動物実験において組織を回収する際には深麻酔により安楽死させ、苦痛を全く与えないようにして行う。正常人あるいは各関節に障害の持たない別の理由で受診した患者の四肢各関節のX線写真などを用いての研究であるため、使用の許可については同意を得るなどの倫理面の配慮を行う。上肢人工関節が試作され、患者に応用されるということになると臨床研究となり、通常の治験以上にインフォームドコンセントや倫理面には最大限の配慮を行う。当該事項に関しては文部科学省・平成10年10月3日付け15国文科研振第15号通知を厳守して研究を遂行すると考える。また、それぞれの大学あるいは研究機関での倫理委員会の承認を得た上で研究を開始する。

C. 研究結果

1. 人工肩関節

SSP群(表1)では肩甲関節窩は100%の症例で前方に高応力を認め(前上方型あるいは前方・後方型)、特に80%は前上方のみに応力の集中を認めた。肩峰下面は31/41例(76%)が前方に高応力を認めた。M-SSC(-)群(表2)では肩甲関節窩の高応力は前方、後方が半数ずつであったが、肩峰下面は100%が中央に高応力を認めた。M-SSC(+)群(表3)では肩甲関節窩、肩峰下面とも100%前方に高応力を認めた。

表1. SSP群 (n=41)

	前方型	中央型
前上方型	26	7
前方・後方型	5	3
後上方型	0	0

表2. M-SSC(-)群 (n=14)

	前方型	中央型
前上方型	0	4
前方・後方型	0	6
後上方型	0	4

表3. M-SSC(+)群 (n=11)

	前方型	中央型
前上方型	6	0
前方・後方型	5	0
後上方型	0	0

2. 人工肘関節

上腕骨コンポーネントの設置アライメントは、平均で屈曲 $6.8^\circ \pm 5.2^\circ$ ($-3.9^\circ \sim 15.2^\circ$)、外旋 $4.4^\circ \pm 4.2^\circ$ ($-3.8^\circ \sim 9.2^\circ$)、外反 $-2.4^\circ \pm 4.2^\circ$ ($-8.7^\circ \sim$

5.7°)と症例間で 20° 近いばらつきを認めた。尺骨コンポーネントの設置アライメントは、屈曲 $7.6^\circ \pm 3.0^\circ$ ($2.7^\circ \sim 14.9^\circ$)、外旋外反 $-3.2^\circ \pm 11.3^\circ$ ($-16.7^\circ \sim 20.1^\circ$)、外反 $2.0^\circ \pm 4.2^\circ$ ($-8.8^\circ \sim 8.2^\circ$)と 35° を超えるばらつきを認めた(図12)。コンポーネントの設置アライメントとTEA動態の関連については、尺骨コンポーネントの外反設置がTEA3次元動態における上腕骨・尺骨コンポーネント間の外反位、および外旋位と有意な相関を示した($R=0.55$ および 0.72 、図13)。一方、上腕骨コンポーネントの設置位置・アライメント、および尺骨コンポーネントの回旋設置とTEA3次元動態の間には明かな関連を認められなかった。

本計測方法の検者内誤差は、上腕骨コンポーネントで屈伸 1.0° 、内外反 1.2° 、回旋 0.5° 、尺骨コンポーネントで屈伸 0.3° 、内外反 0.2° 、回旋 0.8° 、検者間誤差は上腕骨コンポーネントで屈伸 1.0° 、内外反 1.2° 、回旋 1.5° であった(図14)。

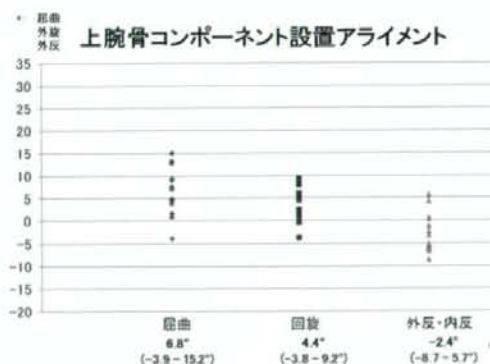


図12. 上腕骨コンポーネントの上腕骨に対する設置アライメント

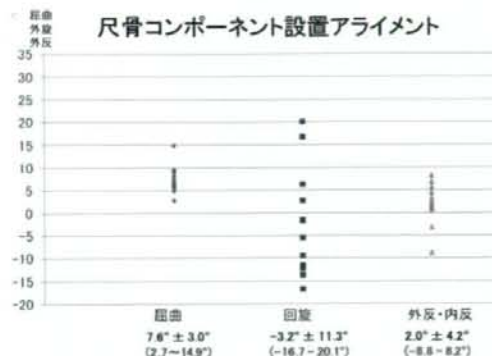


図13. 尺骨コンポーネントの尺骨に対する設置アライメント

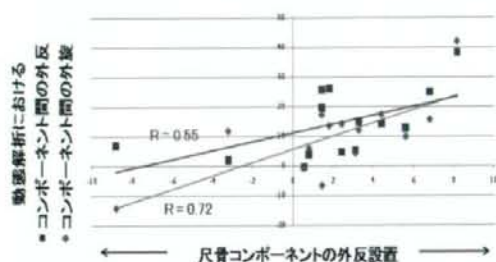


図14. 尺骨コンポーネントの外反設置と3次元動態における上腕骨・尺骨コンポーネント間の外反位、および内旋位の関連

3. 人工手関節

投げ矢面での運動が再現されているかどうかを検討するため掌背屈運動方向を XY 平面の α 角で検討すると、いずれの摺動面でも置換前と同様の投げ矢運動が再現されていた。 α 角は背屈で置換前・70.1、半楕円形・59.5、卵円形半拘束型・70.4、卵円形完全拘束型・65.8 度であった。掌屈では置換前 102.3、半楕円形 96、卵円形半拘束型 104、卵円形完全拘束型 112.2 度であった。背屈・掌屈とも卵円形半拘束型で最も置換前と近似した投げ矢運動が再現された (図 15)。

掌背屈回転角度 (角度 β) は背屈が置換前 : 50.4、半楕円形 43.9、卵円形半拘束型 52.3、卵円形完全拘束型 48 度であった。掌屈は置換前 72.9、半楕円形 63、卵円形半拘

束型 56.9、卵円形完全拘束型 47.7 度であった。置換後はいずれの摺動面でも掌屈が低下していた (図 16)。回内外運動すなわち Z 軸周囲の回転角度 γ は卵円形で 1.2 度とわずかであった。半楕円形では過大な回旋運動が起きていること、また逆に卵円形では予想より回旋運動はほとんど起こらないことを意味していた (図 17)。

今回の実験に際し実際の置換を想定して橈骨および手根骨の骨切りガイドを考案し、使用した。正確な骨切りが可能であり、安全に人工手関節置換が行えた。第 4 中手骨へのスクリューは尺側 CMC 関節の可動域を温存し、スクリューの緩みを防ぐため有鉤骨までの長さにすべきと考えられた。手根骨骨切りガイドは橈骨側との間を開大させて使用するためリウマチ手関節で予想される橈側と尺側での軟部組織の緊張バランスの相違を確認でき、必要となる軟部組織の解離の際に極めて有用と考えられた。

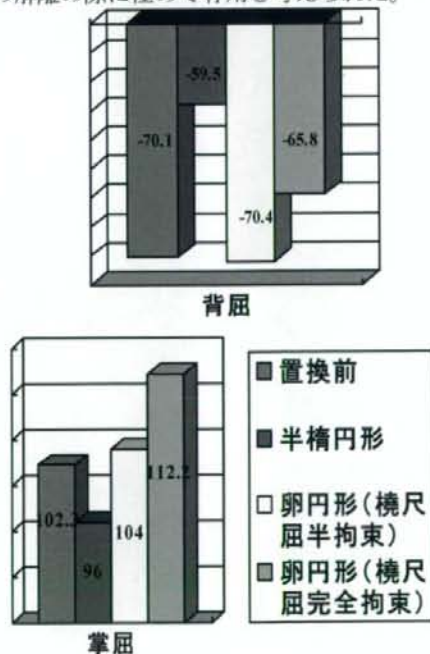


図 15. XY 平面での運動方向 (角度 α)

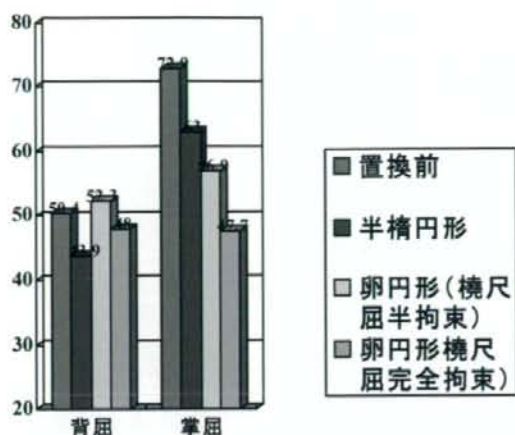


図 16. 掌背屈角度 (角度 β)

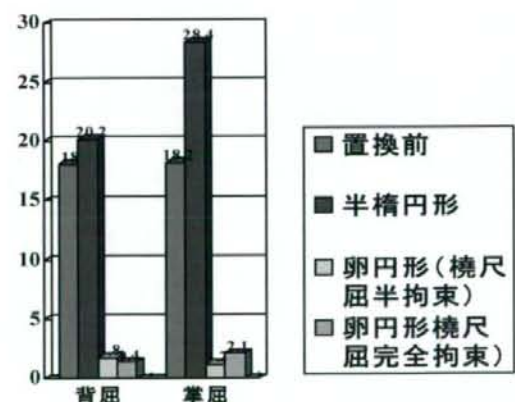
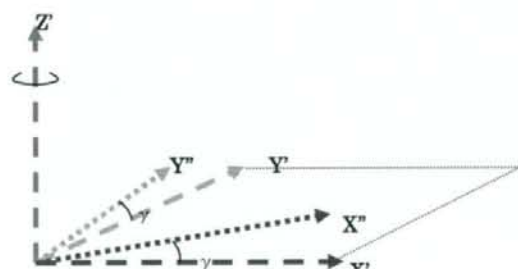


図 17. Z 軸周囲の回旋角度(角度 γ)

4. 母子 CM 関節人工関節

橈側外転運動での第 1 中手骨の回転角度は平均で X、Y、Z 軸周りに各々 5.1° 、 -23.6° 、 1.4° 、大菱形骨の回転角度は各々 -3.9° 、 -0.7° 、 0.3° 、舟状骨の回転角度は各々 4.0° 、 1.1° 、 3.0° であった。掌側外転運動での第 1 中手骨の回転角度は平均で X、Y、Z 軸周りに各々 35.5° 、 18.9° 、 -18.9° 、大菱形骨の回転角度は各々 -0.2° 、 -0.5° 、 0.9° 、舟状骨の回転角度は各々 -3.1° 、 -1.2° 、 8.8° であった。最大対立運動での第 1 中手骨の回転角度は平均で X、Y、Z 軸周りに各々 24.0° 、 19.4° 、 -18.7° 、大菱形骨の回転角度は各々 -2.7° 、 -1.0° 、 0.9° 、舟状骨の回転角度は各々 0.8° 、 8.2° 、 10.9° であった。

5. 指 MP 関節人工関節

固定方法 1) と固定方法 2) における電気角度計の値とその時の各指の X 線像屈曲角度を示す (表 4、5)。両固定法とも、電気角度計角度よりも X 線計測角度の方が小さい値であった。両角度間の差違は、MP 関節伸展位では大きく、MP 関節屈曲位では小さい傾向があった。固定方法別の差違は、1) 法では 1.9° - 18.3° (平均 10.8°) であったが、2) 法では 0.6° - 8.3° (平均 3.8°) とわずかであった。両角度間の差は 5° 以内であったのは、1) 法では 92 回の測定中 35 回 (38%)、2) 法では 36 回中 31 回 (86%) であった。

表4. 固定法1の指MP関節屈曲角(n=6)

電気角 度計の 角度	示指	中指	環指	小指*
0	-11.1 ± 4.5**	-11.3 ±5.2	-12.5 ±6.9	-17.5 ±6.6
25	15.6 ±3.9	17.8 ±4.8	14.1 ±6.0	6.7 ± 5.9
50	43.1 ±5.7	45.7 ±4.2	43.8 ±7.9	39.6 ±8.4
75	59.6 ±5.0	71.4 ±3.0	71.7 ±5.7	73. 1 ±2.8

*:小指は n=6,**:各数値は平均値±1SDを示す。

表5. 固定法2の指MP関節屈曲角度(n=3)

電気角 度計の 角度	示指	中指	環指	小指
0	-3.8 ± 1.5*	-4.3 ± 1.4	-3.8 ± 1.2	-8.3 ± 0.5
30	25.2 ±0.6	26.7 ±1.2	27.0 ±1.7	25.2 ±1.6
60	56.8 ±0.6	59.1 ±0.8	59.4 ±1.9	55.8 ±0.6

**:
各数値は平均値±1SDを示す。

化学・糖鎖工学的手法を用いた生物活性を有する分子の導入方法については理論的には実証済みなもので、ターゲットとなる分子選択とステム表面への実際への導入、さらに動物体内（ウサギ、ラット）での活性の維持などに関する成果が得られており、最終的にはステム・骨間の骨形成の促進とそれに伴う結合能の向上を動物体内で実証

する。

D. 考察およびE. 結論

1.人工肩関節

本研究の結果、棘上筋腱断裂では過去に報告されてきたように前上方へ応力が偏位していることが示された。広範囲断裂肩の肩甲関節窩における応力分布については、これまで上方への応力偏位が生じることは報告されてきたが、前後方向の応力変化は明らかにされていなかった。本研究結果では、肩甲下筋腱断裂を伴わない例では応力は後方へ、肩甲下筋腱断裂を伴った例では前方へ偏位する傾向があり、断裂腱の種類により応力分布が大きく異なることが示唆された。この結果から、修復不能な腱板広範囲断裂を伴う症例に対する新しいグレンoidコンポーネントでは個々の症例により応力を受けるフード部分の位置やコンポーネントの設置角度を変化させる必要があると考えられた。本解析ソフトを用いれば1症例につき数分程度で解析が可能であり、術前にプランニングを行って個々の症例に応じたオーダーメイド人工関節の作成が可能となる有用な手法であると考えている。

コンポーネントのゆるみのもう一つの原因として、RAによる骨の脆弱性や骨破壊のためコンポーネントの固定性が弱いことがあげられる。その問題点を解決するため、骨組織を誘導し生体の骨と癒合するために糖鎖工学的手法を用い、BMPやオステオポンチンなどの細胞増殖因子、細胞接着分子を人工関節素材に導入してゆるみを減少させる実験を開始しており、モデル蛋白質として選択したアルブミンをSulfo-EMCSを用いて天然高分子であるキトサンに化学的に結合させることに成功し

た。今後はキトサンに導入したアルブミン素材を人工関節インプラントに応用する実験を施行し、最終的には生理活性物質を導入した素材を用いた人工関節を開発する予定である。

2. 人工肘関節

生体内 3 次元人工関節動態解析によって明らかになった TEA コンポーネント間の不良 3 次元動態には、術前から存在する変形、TEA 各コンポーネントの設置位置・アライメント、軟部組織の影響、TEA 摺動面デザイン、などが影響を及ぼしていると考えられる。本研究では CT データより得られた 3 次元モデルから各コンポーネントの設置状態を定量化し、TEA 動態との関連を調べた。結果より分かったことは、上腕骨・尺骨へのコンポーネント設置アライメントは、予想以上にばらつきが大きく、従来の方法では手術精度が不十分である事と、特に尺骨コンポーネントの不正確な設置が不安定な TEA 3 次元動態につながっている事であった。本研究では、術前に CT 撮影を行っていないために、術前と比べて、どれだけ関節が延長されたかを定量化出来なかった。関節部の過度の延長は、軟部組織の緊張や不均一な軟部組織バランスを惹起し、術後の不安定動態につながると考えられるので、それらをはじめとする他の因子が TEA 術後の動態にどの程度影響しているかを今後明らかにしていく必要はある。

TEA コンポーネントの設置精度を上げるために 3 次元テンプレートをを用いたコンピューターを用いた術前計画や手術ナビゲーション技術などの手術支援方法を導入して、インプラントの設置精度を向上させていく、あるいは、患者個々の骨形状に最適化され

たカスタムメイド人工関節開発の必要性があると考えられた。

3. 人工手関節

手関節は手根中央関節、橈骨手根関節の 2 関節を有し、掌背屈、橈尺屈さらに回内外の複雑な運動様式をもつため 1 関節の人工関節で置換することに矛盾と困難が生じる。正常手関節の運動解析では近位手根列は Intercalated segment であり遠位手根列の運動に誘導されること、手関節の回転中心は有頭骨頭にあること、生理的運動である dart thrower motion は手根中央関節が主であることから人工手関節では手根中央関節の置換を目指すことが理論的であると考える。

今回いずれの摺動面でも dart thrower motion が得られていたが橈骨手根関節をシミュレーションした半楕円形では橈尺のあそびが大きく、回旋不安定性を認めたのに対して手根中央関節をシミュレーションした卵円形では安定しており、特に橈尺屈半拘束型では置換前に近似した dart thrower motion が得られていた。

さらに今回の置換に際して考案したデバイスにより正確に骨切りが可能であり、安全に人工手関節置換が行えることが証明された。

4. 母指 CM 関節人工関節

本研究の結果から母指対立運動中、大菱形骨の回転運動はわずかであったが舟状骨には明らかな回転運動を認めた。本研究では各々の骨の回転角度を計測したが、回転角度の差つまり第 1 中手骨と大菱形骨間では CM 関節を、大菱形骨と舟状骨間では ST 関節を、舟状骨の回転角度はそのまま RS

関節の回転運動を表していると考え。本計測結果から母指運動中は、従来報告されているように CM 関節が明らかに有意に運動しているが、ST 関節では各々の軸周りで $8\sim 10^\circ$ 程度の回転運動を行っており、また RS 関節では Y 軸、Z 軸周りで 10° 程度の回転運動を行なっていることが判明した。

昨年本研究課題で手関節の“dart-throw”運動において舟状骨が corner bone であることを報告し人工手関節をデザインする上で橈側のデザインの重要性を指摘したが、母指対立運動を再建するために人工 CM 関節をデザインする上でも、これまで開発され臨床応用されている人工関節のように CM 関節だけを模倣したのでは不十分であり、特に隣接関節も罹患している可能性のある関節リウマチ患者ではそれだけでは破損・ゆるみの原因になると考えられ、より大きな可動性がありかつ安定性を得られるような摺動面を有する半拘束あるいは拘束型の人工 CM 関節をデザインする必要性があると考えられた。

今回使用した関節運動計測システムの信頼性については、生体を使用した研究であるために正確な検証が不可能であるが、外表から計測できる手関節の運動角度と今回の計測で得られた手関節の角度を規定する有頭骨の動きが近似しているために、計測結果に大きな誤差はないものと考えられる。

5. 指 MP 関節人工関節

電気角度計の固定方法を工夫することにより指 MP 関節の屈曲角度を 1 軸電気角度計で正確に測定可能であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告書に個々に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書に個々に記載

関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究
—新しい人工手関節の開発と屍体を用いた置換後の3次元運動解析—

主任研究者 三浪 明男 北海道大学院医学研究科 教授
分担研究者 岩崎 倫政 北海道大学病院 講師
研究協力者 石川 淳一 山の手通八木病院 院長
研究協力者 平田 裕子 ナカシマプロペラ株式会社

研究要旨：生理的な手関節運動である投げ矢運動(dart thrower motion)を誘導する人工手関節を開発し、これまで解剖屍体を用いた X 線解析・3次元運動解析など基礎実験を行ってきた。摺動面の異なる3種類(楕円形、卵円形、楕円形・楕円形)では卵円形摺動面により安定した投げ矢運動が誘導された。さらに、楕円形・楕円形・楕円形で最も置換前に近似した投げ矢運動が再現され、理想的と考えられた。また必要となる手術器機を用いた置換術を解剖屍体に行った結果、安全かつ正確な人工手関節置換術が可能であり、本機種の実用性が証明された。臨床応用に向けて、トランスレーショナルリサーチとして医師主導型治験を企画し、厚生労働省に治験実施を申請中である。

A. 研究目的

これまで我々はより生理的な手関節運動(dart thrower motion、投げ矢運動、手関節背屈から掌尺屈への運動)をもたらす人工手関節がゆるみの発生を抑え、長期使用に耐えうるものになると考え、新たな人工手関節の開発を進めてきた。そのデザインコンセプトに基づいて作成した摺動面の異なる3種類(半楕円形・卵円形・楕円形)の人工手関節を屍体手関節に挿入し、magnetic tracking device(モーションスター)による3次元運動解析を行った。さらに置換に際して必要な手術器機を開発し、実際のリウマチ手関節での置換手術において予想される手技上の問題点・改良点について検討した。

B. 研究方法

我々がデザインした新しい人工手関節は生体関節面形状に近づけ、さらに骨切除量を少なくするため表面置換半拘束型である。摺動面は生理的な手関節運動と考えられる投

げ矢面(dart thrower plane)での掌背屈運動をもたらすため、橈骨ステム軸に対して axial plane で 10 度の回旋をつけた。コンポーネントは橈骨・手根骨ステム・骨頭の 3 parts よりなり、手根骨側は第 3 中手骨基部まで届くステムを有し、橈骨側は橈骨髄腔に適合するステム形状を持つ。高頻度に発生する手根骨側のゆるみに対応するため第 2、第 4 中手骨ヘスクリューによる手根骨ステムの強固な固定を可能にした。摺動面形状は初回モデルとして橈骨手根関節をシミュレーションした 2 つの半楕円形を組み合わせたものと手根中央関節をシミュレーションした卵円形摺動面を考案した。卵円形は月状骨側(尺側)の曲率を舟状骨側(橈側)より小さくすることで掌背屈運動にともない生理的な回旋(回内外)運動が生じることを期待した。さらに卵円形摺動面として橈尺屈にあそびを有する(橈屈 5° 、尺屈 25°)もの(橈尺屈半拘束型)と橈尺屈を完全に拘束したもの(橈尺屈完全拘束型)の2つを作成した(図1)。

屍体上肢(新鮮凍結1体、解剖用1体)を肘関節近位で切断し、肘関節 90 度屈曲位、前腕回内外中間位で固定板にK鋼線で固定した。第3中手骨骨幹部に刺入した木棒2本を通して磁場センサーを固定した。橈側・尺側手根伸筋腱、橈側・尺側手根屈筋腱の4つに重錘を下げ、手関節掌背屈運動を再現した。解析方法として手関節橈尺方向をX軸、掌背方向をY軸、近位、遠位方向をZ軸として3次元座標を決定し、手関節掌背屈運動時の3次元運動方向および回転角度を測定した(図2)。人工手関節挿入前と先に述べた摺動面の形状相違による3種類の人工手関節(半橈円形、卵円形[橈尺屈半拘束、完全拘束])挿入後で比較した。目的とする投げ矢面での運動が獲得できているかどうか、さらにそれぞれの摺動面での手関節運動の相違について検討した。また実際の置換を想定して考案した手術器械を用いて解剖屍体を用いた置換術を施行し、手技上の問題点・改良点についても検討した。

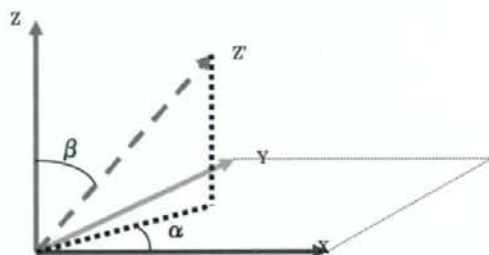
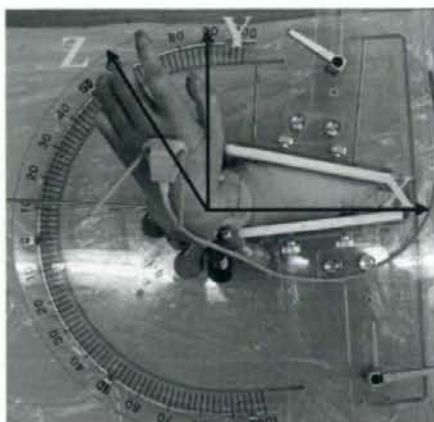


図2. 3次元運動解析と座標軸



図1. 卵円形摺動面と置換後

C. 研究結果

投げ矢面での運動が再現されているかどうかを検討するため掌背屈運動方向をXY平面の α 角で検討すると、いずれの摺動面でも置換前と同様の投げ矢運動が再現されていた。 α 角は背屈で置換前-70.1、半橈円形-59.5、卵円形半拘束型-70.4、卵円形完全拘束型-65.8度であった。掌屈では置換前 102.3、半橈円形 96、卵円形半拘束型 104、卵円形完全拘束型 112.2度であった。背屈・掌屈とも卵円形半拘束型で最も置換前と近似した投げ矢運動が再現された(図3)。

掌背屈回転角度(角度 β)は背屈が置換前: 50.4、半橈円形 43.9、卵円形半拘束型 52.3、卵円形完全拘束型 48度であった。掌屈は置換前 72.9、半橈円形 63、卵円形半拘束型

56.9、卵円形完全拘束型 47.7 度であった。置換後はいずれの摺動面でも掌屈が低下していた(図4)。回内外運動すなわち Z 軸周囲の回転角度 γ は卵円形で 1-2 度とわずかであった。半楕円形では過大な回旋運動が occurring こと、また逆に卵円形では予想より回旋運動はほとんど起こらないことを意味していた(図5)。今回の実験に際し実際の置換を想定して橈骨および手根骨の骨切りガイドを考案し、使用した。正確な骨切りが可能であり、安全に人工手関節置換が行えた。第4中手骨へのスクリューは尺側 CMC 関節の可動域を温存し、スクリューの緩みを防ぐため有鉤骨までの長さにするべきと考えられた。手根骨骨切りガイドは橈骨側との間を開大させて使用するためリウマチ手関節で予想される橈側と尺側での軟部組織の緊張バランスの相違を確認でき、必要となる軟部組織の解離の際に極めて有用と考えられた。

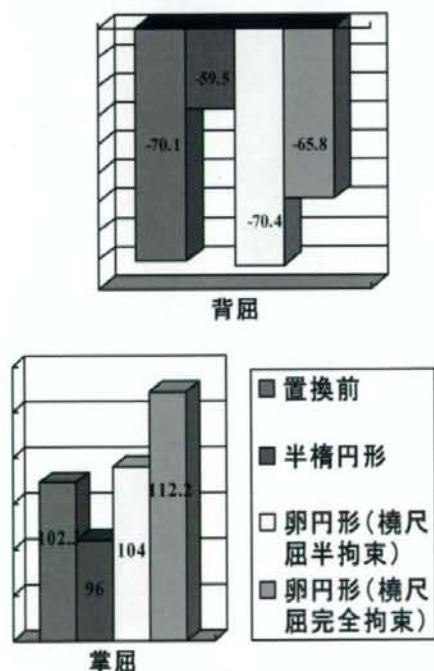


図3. XY平面での運動方向(角度 α)

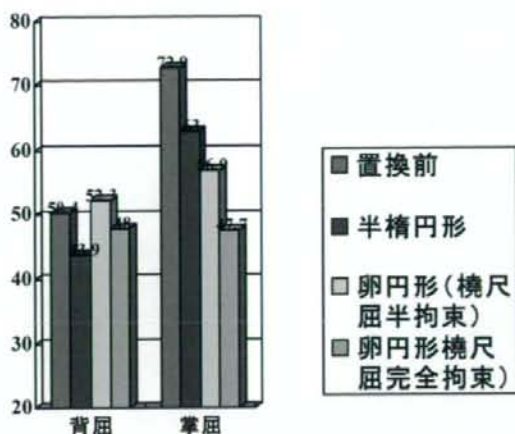


図4. 掌背屈角度(角度 β)

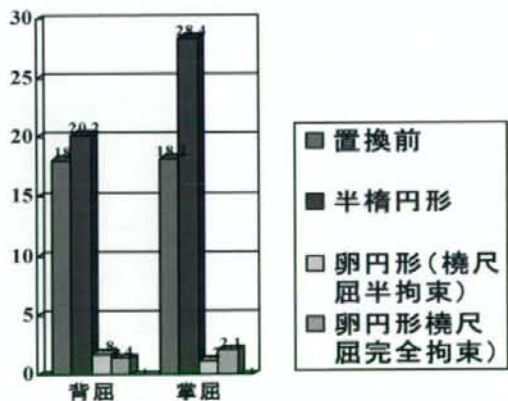
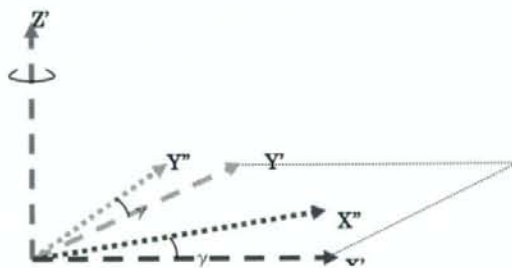


図5. Z軸周囲の回旋角度(角度 γ)

D. 考察

手関節は手根中央関節、橈骨手根関節の2関節を有し、掌背屈、橈尺屈さらに回内外の複雑な運動様式をもつため1関節の人工関節で置換することに矛盾と困難が生じる。正常手関節の運動解析では近位手根列はIntercalated segmentであり遠位手根列の運動に誘導されること、手関節の回転中心は有頭骨頭にあること、生理的運動である dart thrower motion は手根中央関節が主であることから人工手関節では手根中央関節の置換を目指すことが理論的であると考えられる。

今回いずれの摺動面でも dart thrower motion が得られていたが橈骨手根関節をシミュレーションした半楕円形では橈尺のあそびが大きく、回旋不安定性を認めたのに対して手根中央関節をシミュレーションした卵円形では安定しており、特に橈尺屈半拘束型では置換前に近似した dart thrower motion が得られていた。

さらに今回の置換に際して考案したデバイスにより正確に骨切りが可能であり、安全に人工手関節置換が行えることが証明された。

E. 結論

新たな人工手関節を開発し、摺動面形態が異なる3種類で運動解析を行った。手根中央関節の置換を意図した卵円形摺動面(橈尺屈半拘束型)によって最も正常に近い安定した dart thrower motion が再現された。生理的な dart thrower motion の再現により理想的な人工手関節となる可能性が示唆され、臨床応用に期待できると考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩崎倫政、三浪明男: SLAC (scapholunate advanced collapse) および

SNAC (scaphoid nonunion advanced collapse) wrist に対する手術治療適応と手術選択、臨整外 43、207-211、2008

- 2) 船越忠直、岩崎倫政、三浪明男、真島任史、末永直樹、原田和夫、西村紳一郎: キトサン-ヒアルロン酸ハイブリッド線維による Scaffold の肩腱板再生への組織工学的応用、北海道整災外 49、22-29、2008
- 3) 大泉尚美、久田幸由、三浪明男、末永直樹、綿谷美佐子: 腱板断裂術後早期の積極的後療法プログラムは安全に良好な臨床成績が期待できるか?、肩関節 32、393-396、2008
- 4) 山口浩、末永直樹、大泉尚美、三浪明男、細川吉博: Surface-holding repair technique を用いて修復した腱板広範囲断裂の術後成績、肩関節 32、397-400、2008
- 5) 山根慎太郎、大泉尚美、三浪明男、末永直樹、山口浩: 修復不能な腱板断裂を伴う肩関節症に対する人工骨頭置換術と筋腱移行術の成績、肩関節 32、465-468、2008
- 6) 大泉尚美、末永直樹、岩崎倫政、三浪明男、但野茂、成田陽一: 肩関節外転運動時における三次元筋力数値解析、北海道整・災・外 50、1-7、2008
- 7) 末永直樹、大泉尚美、三浪明男、山口浩: 肩外側後面の感覚障害は肩甲上神経麻痺の所見として有用か?、肩関節 32、661-664、2008
- 8) 伊藤浩、松野丈夫、谷野弘昌、山中康裕、伊藤達也、大木信幸、中村聡喜、三浪明男、西村生哉、比嘉昌: ハイブリッド型人工股関節の開発、北海道整・災・外 50、180-184 2009
- 9) Ishikawa, J, Kato, H, Fujioka, F, Iwasaki, N, Suenaga, N, Minami, A: Tumor location affects the results of simple excision for multiple osteochondromas in