

表4. 日本人におけるワーファリン使用量に関連する遺伝子多型報告³⁻⁶⁾

CYP2C9*3	
VKORC1	-1639G>A
	-1413A>G
	-136T>C (intron1)
	1173C>T (intron1)
	124C>G (intron2)
	837T>C (intron2)
	1542G>C (intron2)
	113A>C (Asp38Ser)
	343G>A (exon3)
GGCX	8016G>A

5. 抜去インプラントの不具合要因解析による
リスクアセスメント手法開発

迫田 秀行

平成19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)
「医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究」
(H19-医薬一般-015)
分担研究報告書

分担研究課題名
抜去インプラントの不具合要因解析によるリスクアセスメント手法開発

分担研究者 迫田秀行 国立医薬品食品衛生研究所 療品部
研究協力者 菅野伸彦 大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学
研究協力者 石川格 国立医薬品食品衛生研究所 療品部

研究要旨

人工関節置換術は QOL の大幅な改善が期待される有用な治療法であるが、不具合により再置換術が必要になることも多い。不具合の低減のためにはその要因を解明する必要があるが、*in vitro* 試験による再現や、臨床試験での検証は難しいため、不具合により摘出された抜去インプラントの解析が有効である。しかし、不具合はインプラントにのみ起因するわけではないため、その際には診療情報を含めた総合的な判断が必要である。

一般的に医療機器の技術進歩は早く、毎年のように新しい技術が導入される。一方で、埋植医療機器は使用期間が長く、抜去インプラントの不具合要因は、既に克服された要因によるものであることも少なくない。例えば、人工股関節では、摺動面に使用される超高分子量ポリエチレンコンポーネントの摩耗が不具合の要因になることが多く報告されている。しかし、超高分子量ポリエチレンの摩耗については研究が進み、対策も進んでおり、今後はこれに替わる問題が顕在化する可能性が考えられる。そこで、抜去インプラントを診療情報とともに入手し、個別に不具合の要因について調査することで、今後対策が必要なものの抽出を試みた。

現在までに5例の不具合要因解析を行い、その結果、摺動面における問題よりも、インプラントと生体の間の界面に関連する問題の方が多いことがわかった。不具合の要因は技術の進歩に伴い変化することから、継続的な調査が必要であると考えられた。

A. 研究目的

人工関節置換術は変形性関節症や関節リウマチの患者で、疼痛などの理由により歩行や起立が困難になるなどの場合に行われる。歩行が可能になるなど生活の質(QOL)が改善されることから、一般的に広く普及した治療法であり、本邦では年間約15万例¹⁾が行われ

ており、毎年着実に増加している。

一方で、不具合により抜去される事例も増加している。重篤な不具合が発生した場合は再置換術を行うが、不具合を起こしたインプラントを抜去する必要であることや、インプラントを支える骨の量が初回の手術に比べ減少しているなどの理由で、初回の手術に比べ

困難な手術となり、成功率も低下すると言われている。また、患者やその家族にとっては、手術による身体的負担や、長期の入院による経済的、社会的負担が生じ、社会全体としても医療費などの負担が生じることになる。従って、再置換の原因を分析し、再置換の必要のないインプラントの開発が急務となっている。

人工関節の再置換の原因は、合併症や転倒事故による骨折など患者に起因するものや、設置位置不良など手術手技に起因するものなども考えられる。つまり、不具合の全てがインプラントに起因するわけではない。また、不具合が主にインプラントに起因すると考えられる場合でも、使用年数や患者の体重、活動度など、不具合との関連性に影響を与えると考えられる重要な要素が少なくない。そのため、抜去インプラントの分析と並行して診療情報の分析も行い、総合的に判断する必要がある。

インプラントに起因するものとしては、摺動面に使用される超高分子量ポリエチレン (Ultra-high molecular weight polyethylene, UHMWPE) コンポーネントの摩耗や疲労といった、耐久性が問題になることが多い。例えば人工股関節では、摩耗粉の発生に起因するゆるみが最大の問題として研究が行われてきた。人工股関節の摺動面で発生する UHMWPE 摩耗粉により関節周囲のマクロファージが活性化され、最終的に関節周囲の骨溶解に至ることが知られてきたのである²⁾。その結果、人工股関節インプラントを支える周囲の骨がなくなってしまう、ゆるみを生じ、人工関節の機能低下や疼痛により再置換に至るのである。同時に、空気中におけるガンマ線照射滅菌がその後の長年にわたる UHMWPE の酸化劣化を引き起こし、摩

耗量の増大につながる³⁾ことがわかったため、1990年ごろには真空中や不活性ガス中におけるガンマ線照射滅菌か、酸化エチレンガスを用いたガス滅菌に置き換わった⁴⁾。また、耐摩耗性が向上した高密度架橋ポリエチレンと呼ばれる材料が開発され、市場に投入された⁴⁾。この材料は UHMWPE にガンマ線や電子線などの放射線を照射することで UHMWPE の分子鎖に架橋を施し耐摩耗性を向上させ、その後の熱処理により安定性を付与したものである。

このような新しい技術により、人工関節の長寿命化が期待される場所であるが、過去にも実験室レベルでは好成績であったものが臨床では不具合が多く発生した事例⁵⁾があり、最終的な評価は長期臨床成績に依存していることが現実である。

以上のように、人工関節の不具合要因は多様であり、また、技術の進歩により刻々と変化することが考えられる。本研究では、新しい人工関節の開発や審査へフィードバックすることを念頭に、最新の抜去インプラントを臨床情報とともに入手し、これを多角的に分析することで不具合要因の推定を行った。

B. 研究方法

1. 抜去インプラントの入手

大阪大学に抜去インプラントおよび診療情報の提供を依頼した。不具合により抜去された人工関節等のインプラントと X 線、年齢、性、身長、体重、手術日、職業、既往歴、再手術日等の診療情報を対象とした。被験者が感染していた場合、研究者も感染する危険性があるため、あらかじめインプラントの洗浄、滅菌を行った上で提供を受けることとした。なお、ポリマー製コンポーネントの変質を防ぐため、滅菌はエチレンオキシドガス滅菌

とした。

2. 抜去インプラントの観察

入手した抜去インプラントの各コンポーネントについて、目視あるいはデジタルマイクロスコープ (KEYENCE、VH-8000C) により、破損や傷などの状況を観察し、記録を行った。目視観察の記録にはデジタルカメラ (キヤノン、IXT digital 55) を用いた。

各コンポーネントは機械的に結合していることが少なくない。特にバイポーラ型人工股関節など、分解が容易ではない場合は、UHMWPE コンポーネントを切断し、分解した。また、骨セメントが付着している場合は、これを除去した。各コンポーネントの観察と記録は、このような分解作業前と、各作業工程が終了するごとに行った。

コンポーネント全体の変形が観察された 1 例では、変形の状況を記録するため、非接触式三次元形状測定機 (コニカミノルタ、VIVID 9i) により 3 次元形状を測定した。

3. UHMWPE コンポーネントの FTIR による分析

UHMWPE コンポーネントの物性についてフーリエ変換式赤外分光光度計 (FTIR) を用いて測定した。UHMWPE コンポーネントをバンドソー (ホーザン、K-100) で切断後、回転式マイクロトーム (大和光機工業、PR-50) により厚さおよそ 200 μm の試料を切り出した。試験片は摺動面に垂直に切り出した。また、人工股関節の場合は、リム部分の測定も行い、この場合はリム端面に垂直に試験片を作製した。FTIR (日本電子、SPX200) に顕微ユニット (日本電子、顕微赤外ユニット IR-MAU110) を取り付け、透過モードで測定した。アパーチャーサイズを 100 x 100 μm 、

スキャン回数を 8 回とした。測定は摺動面あるいはリム端面から 100・500 μm ごとに行った。(物性の変化が大きいと思われる表面付近は密に、小さいと思われる内部は疎に測定を行った。)

測定結果より酸化度、結晶化度、トランスビニレン指数を計算し、それぞれ深さ方向のプロファイルを作成した。酸化度とトランスビニレン指数の計算方法は ASTM⁶⁾に従った。結晶化度の計算方法は以下のように行った。

$$\text{結晶化度 [\%]} = \alpha / (\alpha + 0.25) \times 100$$

$$\alpha = A_{1896} / A_{1305}$$

ただし、A1305 と A1896 はそれぞれ 1305 cm^{-1} と 1896 cm^{-1} 付近におけるピーク面積である。

本研究では酸化度と結晶化度についてはコンポーネント中の最大値を使用した。トランスビニレン指数は、計算の元になるピークが小さく、ばらつきが大きくなりやすいこと、コンポーネント内部ではばらつきが一定であると考えられることから、本研究ではコンポーネントごとの平均を使用した。抜去インプラントとは別に 25、50、100 kGy でガンマ線照射した試料を試作し、そのトランスビニレン指数から、抜去インプラントが受けたガンマ線照射の有無およびおおよその線量を推定した。

4. 脂質による影響の検討

UHMWPE には、生体内で生体成分 (主に脂質) が進入し、それらが酸化度を算出するために使用される領域において赤外線の吸収を示すため、酸化度の算出に影響を与えることが報告されている⁸⁾。具体的には、脂質によるピークは 1740 cm^{-1} 付近に観察され、参加によるピークは 1712 cm^{-1} 付近と 1716 cm^{-1} 付近に観察される。本研究でも 1740 cm^{-1} 付近にピークが散見され、そのような影

響を示唆する結果が見られたため、脂質を除去する方法について検討を行った。具体的には、以下に示す方法で各試験片を順に洗浄し、各工程後のピーク面積とそこから算出される酸化度の変化を調べた。

- (イ) 常温のヘキサンに一晩浸漬
- (ロ) (イ) の繰り返し
- (ハ) ヘキサンで一晩煮沸
- (ニ) シクロヘキサンで一晩煮沸

5. 臨床情報との照合および総合分析

目視観察や FTIR 測定など、これまでに得られた情報と、臨床情報を統合し、症例ごとに不具合要因について考察を行った。

C. 研究結果

1. 抜去インプラントの入手

現在までに 8 例の抜去インプラントの提供が行われた。入手した抜去インプラントの一覧を表 1 に示す。このうち 5 例について解析を終了している。解析を終了したものの内訳は、人工股関節 4 例(うちバイポーラ型 3 例)、人工足関節 1 例であった。

2. 抜去インプラントの観察

不具合を生じたインプラントの抜去作業は困難で、金属製の工具なども使用する。特に、人工股関節では、大腿骨コンポーネントの大腿骨髄腔からの引き抜き、メタルシェルと寛骨臼からの抜去が困難である。また、バイポーラ型人工股関節では、UHMWPE 製ライナーと骨頭の分離にも困難を伴う。そのため抜去インプラントには、抜去の際に生じる傷がこれらの部分に多く残されている。深く鋭い傷は抜去の際に生じたものと推定されるが、そのような傷が多数見られた(図 1) が、不具合につながる所見ではないため、考察対象

からは除外した。

これに対し、生体内における繰り返しの荷重や動作により生じる傷は、滑らかなものになると考えられる。例えば、人工股関節大腿骨コンポーネントのステム先端では、つや消し加工の一部に光沢を持つ部分が観察された(図 2)。これは、大腿骨コンポーネントのゆるみのため、周囲の骨とこすれ、摩耗が生じたためと思われた。

人工股関節の骨頭の傷は、相対する UHMWPE 製ライナーの摩耗の促進につながるため、不具合の要因となることが知られている。しかし、今回解析を行った症例では、摺動面に目立つ傷が見られたものはなかった。

人工股関節の UHMWPE 製ライナーの摺動部では、多くの症例で機械加工痕が残る部分と、平滑化して光沢が見られる部分が観察された。摺動面のうち中央部には機械加工痕がなく光沢が見られ、摺動による摩耗により平滑化が進んだものと考えられた。その周囲のリムに近い部分では、機械加工痕が残る症例が多く、この部分では骨頭あるいはステムとの接触がほとんどなかったものと考えられた。さらにその外側のリムの直近の部分では、機械加工痕が消失している症例があった。これは、関節の摺動の際にステムのネック部分が接触する、ネックインピンジメントによるものと考えられた。

骨頭とのはめあいがゆるくなっていると思われる症例が多くあり、UHMWPE 製ライナーの摩耗の進行が原因である可能性が考えられたが、設計上のクリアランスが不明であるため、詳細はわからなかった。摩耗の進行のため、逆にクリアランスが小さくなり、摺動時の摩擦が大きくなる症例も見られた。

デラミネーションや割れなど、UHMWPE コンポーネントの明らかな破損は見られな

った。

3. UHMWPE コンポーネントの FTIR による分析

FTIR の結果を表 2 に示す。各 UHMWPE コンポーネントの平均のトランスビニレン指数は、OUH002 で約 0.01、OUH005 で約 0.013 であり、その他 3 例ではほぼ 0 であった。試作した試料のトランスビニレン指数から推定されたガンマ線照射量は OUH002 と OUH005 でそれぞれ 27kGy と 36kGy であった。この値は、整形インプラントのガンマ線滅菌で一般的に使用される照射線量である 25~35kGy の範囲にほぼあり、これらの試料では滅菌のためにガンマ線照射が施されたものと推定された。その他の試料では、推定された照射線量もほぼ 0 であり、エチレンオキサイドガス滅菌など、その他の方法で滅菌されたものと推定された。

各 UHMWPE コンポーネントの平均の結晶化度は 61~67% であった。ガンマ線照射を経た試料で若干高くなる傾向が見られたが、全体的に大きな差は見られなかった。

各 UHMWPE コンポーネントにおける最大酸化度は 0.65~1.67 と、比較的小さな範囲に分布していた。以前の研究の結果によると、最大酸化度が 4 を超えた場合に、デラミネーションなど材料の劣化に起因する力学的要因による不具合が発生することが報告されている⁹⁾。本研究においても、目視観察により明らかな破損は見られず、同様な結果であった。

4. 脂質による影響の検討

本研究では、異なる処理方法で段階的に脂質の除去を試みたが、各段階後の酸化度測定の結果の一例を図 3 に示す。各段階を経るごとに求められた酸化度が減少していることが

わかる。ここでは図示していないが、FTIR 測定の実データを見ると、酸化度の計算に使用される領域に現れるピークのうち、脂質によるものと思われる 1740 cm^{-1} 付近のピークが次第に小さくなり、UHMWPE の酸化によるものと考えられるその他の 1712 cm^{-1} 付近と 1716 cm^{-1} 付近のピークの大きさはあまり変わらないことがわかった。以上の結果から、UHMWPE 内に進入した脂質により酸化度は実際よりも大きく計算されてしまう可能性があること、ヘキサンやシクロヘキサンを用いることによりその影響を小さくできること、脂質を完全に除去するためには比較的長い時間がかかることがわかった。しかし、脂質の除去に最適な溶媒の種類や温度、必要な処理時間については結論を得ることができなかったため、さらに検討を要するものと考えられた。

5. 臨床情報との照合および総合分析

(1) OUH001

49 歳女性、変形性股関節症 (OA) のため、バイポーラ型人工骨頭置換術を施行。15.2 年経過して、ステム沈下とバイポーラカップの中心性移動のため、再置換となった。手術所見からは感染の所見なし。

アウターカップはセラミックス製で、破損や傷は一切観察されなかった。UHMWPE 製ライナーにデラミネーションや目立つ傷、破損などは見られなかった。骨頭との摺動は良好であったが、1 mm 程度の遊びがあり、設計値が不明であるため結論付けられないものの、摩耗の進行の可能性が考えられた。摺動部には機械加工痕なく、光沢があった。その周辺には機械加工痕があったが、リム付近には機械加工痕が失われている部分があり、ネックインピンジの発生が推測された。この部

分は全周にわたって存在しており、アウターカップの回旋が示唆された。骨頭および大腿骨コンポーネントには、抜去のためと思われる傷が観察されたが、不具合の原因になると考えられる傷や破損などは見られなかった。臨床情報より、セメントレス仕様で施行されたことが判明したが、大腿骨コンポーネントのステム部にはポーラス構造がなく、骨組織の付着も全く観察されなかった。このことから、新生骨と大腿骨コンポーネントの間に十分な結合力が得られず、大腿骨コンポーネントの沈下につながったと考えられた。

FTIR 測定の特ランスビニレン指数から、UHMWPE 製ライナーへのガンマ線照射なしと推定されたが、この結果はガス滅菌との臨床情報と一致した。最大酸化度は 1.3 であったが、そのほとんどが脂質によるものであり、UHMWPE の酸化劣化は進行していないと考えられた。

以上より、UHMWPE の摩耗やインピンジの可能性はあるものの、不具合の要因となった可能性は低く、その他のコンポーネントも含め破損や傷などが見られないことから、セメントレス仕様の大腿骨コンポーネントの表面設計が、不具合の第一要因として考えられた。

(2) OUH002

69 歳女性、大腿骨頸部骨折のため、パイポラ型人工骨頭置換術をセメント使用施行。術後早期からセメント周囲に X 線学的に Radiolucent line を認め、ゆるみによる疼痛のため 5.3 年で再置換となった。感染所見なし。临床上はセメント固定の機械的ゆるみが原因と考えられた。

金属製アウターカップに破損や目立つ傷は観察されなかった。UHMWPE 製ライナーに

デラミネーションや目立つ傷、破損などは見られなかった。骨頭との摺動は良好であったが、遊びが 2 mm 程度と大きめで、摩耗の進行の可能性が考えられた。摺動部は光沢があり、その周囲には機械加工痕が残る部分があった。さらにその外周部には、インピンジにより機械加工痕が失われたと思われる部分があり、OUH001 と同様の観察結果であった。

骨頭には分解時の傷以外の破損や傷は見られなかった。大腿骨コンポーネントはカラー付で、ステム部の近位部は粗面加工、遠位部はつや消し加工であったが、遠位端の一部で摩耗によると思われる鏡面化が見られた。ステム部にセメントの付着は見られなかった。

FTIR 測定の結果、UHMWPE 製コンポーネントはガンマ線照射による滅菌を施されていると推定された。しかし、最大酸化度は 1.16 とそれ程大きくなく、そのうち少なくとも半分は脂質の影響によるものと推定されたため、UHMWPE の物性が問題になった可能性は低いものと思われた。

このインプラントは、表面の粗面化でセメントの固着性を高め、カラーによりステムの沈下を防止するタイプであると思われるが、ステム近位のセメントの固着は良好で、ステム先端にはセメント界面との摩耗痕を認め、ステム沈下とともにセメント遠位に亀裂が生じ、ステムセメント間での動きが生じたものと思われた。

(3) OUH003

53 歳女性、OA のため人工股関節置換術をセメントレスで施行された。ゆるみのため 16.2 年で再置換した。感染所見なし。

寛骨臼側のメタルシェルおよび骨頭、大腿骨コンポーネントに抜去のための傷以外の破損や傷などは観察されなかった。大腿骨コン

ポーネントのステム部は、段差加工がされているものの、新生骨が進入するためのポーラス構造はなく、骨組織の付着も見られなかった。

UHMWPE 製ライナーのリム部分には変形や傷が多数観察された。しかし、摺動面の周りには全周にわたって機械加工痕が残っており、インピンジや脱臼によるものとは断定できなかった。摩耗が進行しており、本来の摺動面に加え、斜め奥に新たな摺動面が形成されていた。新たな摺動面は摩耗により形成されたためクリアランスがなく、摩擦が大きく、押し付けた場合は吸引力が発生していた。

FTIR 測定の結果、ガンマ線照射なしと推定された。最大酸化度は 1.03 で、脂質の除去により半分程度に減少した。以上の結果から、UHMWPE の材料の劣化は見られなかった。

以上の結果、OUH001 と同様に、セメントレス仕様の大腿骨コンポーネントの表面設計が、不具合の第一要因として考えられた。さらに、UHMWPE コンポーネントの摩耗が懸念された。摩耗が進行した原因として、患者が若いこと、埋入期間が長いことが考えられた。摩耗の進行によりクリアランスのない新たな摺動面が形成され、大きな摩擦抵抗力や吸引力が発生する可能性がわかった。このような力の発生は力学的なゆるみにつながる可能性が考えられ、今後検討を要するものと思われた。

(4) OUH004

49 歳女性、関節リウマチ (RA) のため、人工足関節全置換を施行された。ゆるみのため、3.9 年で再置換となった。

このインプラントは脛骨コンポーネント、UHMWPE 製インサート、距骨コンポーネン

トからなる。UHMWPE 製インサートはレール構造により脛骨コンポーネントと結合し、前後方移動と回旋が許容できるよう設計されている。入手時にこのレール部分がかみ合っており、全く動かない状態になっていたため、まず、レール部の製造不良が疑われた。しかし、3 次元形状計測の結果、レール部の寸法に問題はなく、UHMWPE 製インサートが後側方に向かって押しつぶされたように変形していることがわかった。

脛骨コンポーネントと距骨コンポーネントには、抜去に伴うもの以外に目立つ変形や傷は見られなかった。また、生体と相対する面にはセメントが多く付着しており、インプラントとセメントとの界面の固着性に問題はなかったものと思われた。

FTIR の結果、ガンマ線滅菌は受けていないものと推定された。最大酸化度は 1.67 で、今回調査した 5 例中、最も大きかったが、脂質の除去を行った結果、最大酸化度は 0.5 以下になり、酸化による材料の劣化はなかったものと考えられた。

一般的に、足関節には膝関節や股関節に比べ大きな荷重が加わるが、関節面は小さいため、高い応力が発生することが知られている。また、RA の患者では、土台となる骨がもろく、インプラント設置後にインプラントを取り巻く位置関係がずれ、インプラントに無理な力が加わる可能性が考えられる。逆に、インプラントの変形が初めに起こり、そのため周囲の生体組織に無理な力が加わり、その結果、関節の力学的な破綻に至った可能性もないわけではない。いずれにしても、材料に問題はなく、生体力学的な要因が不具合の第一要因として考えられた。

(5) OUH005

70歳女性、大腿骨頸部骨折のため、ハイポータ型人工骨頭置換術をセメント使用で施行された。術後早期からセメント周囲にX線学的にセメント破損を認め、ゆるみによる疼痛のため2年で再置換となった。

このインプラントはOUH002と同型であった。アウターヘッドに傷などは見られなかった。UHMWPE製ライナーに傷などは見られなかった。骨頭の摺動は良好であったが、クリアランスが2mm程度と大きめであった。OUH002も同程度であったこと、埋入期間が2年と比較的短期間であったことを考慮すると、このクリアランスは摩耗ではなく、仕様である可能性が考えられた。骨頭には、分解のために生じた傷以外の異常は見られなかった。大腿骨コンポーネントには粗面加工を施してあるが、ステム全長にわたり摩耗のために光沢が出た部分が観察された。

FTIR測定の結果、ガンマ線による滅菌が施されたものと推定された。これはOUH002と同様であった。最大酸化度は0.65と小さかった。

以上の結果から、OUH002と同様に、材料の物性に問題はなく、インプラントとセメントの界面において問題が生じ、不具合に至ったものと考えられた。

D. 考察

現在までに分析ができたものは5例と少なかったが、ここにその不具合要因を推定し、分類することが可能であった。

第一分類として、セメントレス仕様の人工股関節大腿骨コンポーネントにおける表面性状による影響が考えられた。この分類にはOUH001とOUH003が該当する。これらのインプラントでは、セメントレス仕様にもかかわらず、ステム部でポーラス構造を持って

いないため、新生骨とインプラントの結合性が低く、不具合に至った可能性が考えられた。一方で、若年の患者(49歳、53歳)にもかかわらず15年以上の成績を得られているという点では、当時の技術水準から言えば及第点といえるのかもしれない。

第二分類として、セメント仕様の人工股関節大腿骨コンポーネントにおけるインプラント・セメント界面の不良が考えられた。この分類にはOUH002とOUH005が該当する。これらの症例では術後早期にX線写真によりセメント界面、あるいはセメントに問題が見られ、短期間(5.3年、2年)で再手術となった。患者が比較的高齢(69歳、70歳)であり、比較的活動性が低いと推定されるにもかかわらず、短期間で不具合を生じており、セメント手術手技のばらつきによる要因が推定された。

この2例の大腿骨コンポーネントには、カラーがあり、ステム部表面が粗面加工されていることから、ステムとセメントの固着性により安定性を保つタイプ¹⁰⁾であると思われる。また、粗面加工されたステムではセメントのボイドなどの不良に対する許容度が低い¹⁰⁾とされている。これらの症例では、術後早期よりRadiolucent lineやセメントの破損が臨床上見られており、これが原因となってステムとセメントの界面が破綻し、不具合に至ったものと考えられた。このような不具合を防止するためには、例えば、セメントガンの使用などを含めた手術手技の改良が考えられる。また、ステムの表面加工は鏡面仕上げは、ステムセメント間での動きが生じてセメント摩耗や破壊が少なく、セメント手術手技のばらつきを許容すると考えられており、検討の余地はあると思われる。

従来報告されている典型的な不具合として、

摺動面における UHMWPE コンポーネントの摩耗とその摩耗粉に対する生体反応による骨溶解がある。今回調査した 5 例では、このような要因により不具合を生じた症例は報告されなかった。ただし、摩耗量の推定のためには、詳細な形状計測が必要であり、現在のところ実施していない。OUH003 では、明らかに摩耗が進行しており、その他の症例も含めて、不具合の一因になった可能性は否定できない。

摩耗量の増大を引き起こす、UHMWPE の酸化が、いずれの試料でも見られなかった。その一因として、長年の UHMWPE の酸化につながる、空気中におけるガンマ線照射滅菌が、1990 年ごろまでに使われなくなったことが考えられる⁴⁾。今回の症例では、3 例がガス滅菌と推定され、残りの 2 例も手術時期から、不活性ガス中または真空中におけるガンマ線滅菌であるものと考えられた。同様に、UHMWPE と相対する骨頭などの表面の傷が摩耗量の増大につながる事が報告されている¹¹⁾が、摺動面に傷が見られる症例もなかった。術中に生じる骨片やセメントの一部が摺動面に入ることによって傷がつく¹²⁾と考えられるが、術中の管理を適切に行えばこのような問題は生じないものと考えられた。

不活性ガス中または真空中におけるガンマ線滅菌については、その良否について議論があるところである。ガンマ線照射による架橋効果により摩耗が減少するため有効であるとする考え方と、酸素非存在下でもフリーラジカルは発生し、材料内部に溶存する酸素や生体内の酸素と反応して、ゆっくりではあるが酸化が進行する危険性があるという考え方がある。本研究では OUH002 と OUH005 がガンマ線滅菌であったが、ともに埋植期間が短かったことと、摩耗量の推定ができていない

ことから、摩耗抑制効果については知見が得られなかった。一方、酸化の進行については、問題なるような酸化は見られなかったものの、やはり埋植期間が短かったため、更なる検討が必要であると思われた。

E. 結論

不具合により抜去された整形インプラントを入手し、5 例について分析を行った。また、臨床情報も入手し、総合的に解析を行うことで、各症例について不具合要因の推定を行った。従来、摺動面に起因する不具合要因がクローズアップされてきたが、今回調査した 5 例では、摺動面が第一要因と思われる症例はなく、生体骨との接合面に問題があると推定されたものがほとんどであった。整形インプラントの不具合要因は技術の進歩とともに変化することが考えられ、今後も継続的な調査が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 迫田秀行, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江, 脇谷滋之, 天正恵治: 人工関節の不具合要因分析 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 29, 361-365 (2008)
- 2) 迫田秀行, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江, 脇谷滋之, 天正恵治: 微小試験片を用いた人工関節用 UHMWPE の疲労特性評価 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 29, 367-372 (2008)

2. 学会発表

- 1) 迫田秀行, 鄭徳泳, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 土屋利江: 人工関節の不具合要因分析 第 34 回 日本臨床バイオメカニクス学会, 34, 126 (2007 年 12 月、

東京)

2) 迫田秀行, 土屋利江: 微小試験片を用いた人工関節用 UHMWPE の疲労特性評価 第 34 回 日本臨床バイオメカニクス学会, 34, 127 (2007年 12月、東京)

3) 迫田秀行: 微小試験片を用いた人工関節用 UHMWPE 疲労特性評価法 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「医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究」成果発表会 (2008年 2月、東京)

4) 迫田秀行, 鄭徳泳, 脇谷滋之, 天正恵治, 佐藤道夫, 土屋利江: 微小試験片による抜去人工関節 UHMWPE の疲労特性評価 日本機械学会 2008年度年次大会, 852- (2008年 8月、横浜)

5) 迫田秀行, 石川格, 脇谷滋之, 天正恵治, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江: 人工関節の不具合要因分析 第 2 報 人工股関節 第 35 回 日本臨床バイオメカニクス学会, 35, 48 (2008年 11月、大阪)

6) 迫田秀行, 石川格, 脇谷滋之, 天正恵治, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江: 微小試験片を用いた高密度架橋ポリエチレンの疲労特性評価 第 35 回 日本臨床バイオメカニクス学会, 35, 70 (2008年 11月、大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

I. 参考文献

1. 株式会社矢野経済研究所: 2008年版 メディカルバイオニクス (人工臓器) 市場の中期予測と参入企業の徹底分析 19, (2008)
2. Ingham E and Fisher J Biological

reactions to wear debris in total joint replacement. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H, 2000, 214, 21-37

3. Besong AA, Hailey JL, Ingham E, Wroblewski BM and Fisher J A study of the combined effects of shelf ageing following irradiation in air and counterface roughness on the wear of UHMWPE. Bio-Medical Materials and Engineering, 1997, 7, 59-65
4. Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M and Edidin AA Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. Biomaterials, 1999, 20, 1659-1688
5. Greenwald AS, Ries MD, Stulberg BN, Goodman SB, Kraay MJ, Mckellop HA and Wasielewski RC Highly crosslinked polyethylenes: hopes vs. realities. American Academy of Orthopaedic Surgeons, 72nd Annual Meeting, 2005
6. ASTM F2381-04 Standard test method for evaluating trans-vinylene yield in irradiated ultra-high-molecular-weight polyethylene fabricated forms intended for surgical implants by infrared spectroscopy.
7. Costa L, Jacobson K, Brunella V and Bracco P Effects of microtomy on the material properties of ultra high molecular weight polyethylene. Polymer Testing, 2001, 20, 649-659

8. Costa L, Bracco P, Brach del Praver E, Luda MP and Trossarelli L Analysis of products diffused into UHMWPE prosthetic components in vivo. *Biomaterials*, 2001, 22, 307-315
9. 迫田秀行, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江, 脇谷滋之, 天正恵治: 人工関節の不具合要因分析 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 29, 361-365 (2008)
10. Scheerkinck T and Casteleyn PP The design features of cemented femoral hip implants. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2006, 88B, 1409-1418
11. Minakawa H, Stone MH, Wroblewski BM, Lancaster JG, Ingham E and Fisher J Quantification of third-body damage and its effect on UHMWPE wear with different types of femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1998, 80B, 894-899
12. Caravia L, Dowson D, Fisher J and Jobbins B The influence of bone and bone cement debris on counterface roughness in sliding wear tests of ultra-high molecular weight polyethylene on stainless steel. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H*, 1990, 204, 65-70



図1 抜去の際についたと思われる傷の例 (OUH001)



図2 人工股関節大腿骨コンポーネントのゆるみによると思われるステム部の傷の例 (OUH005)

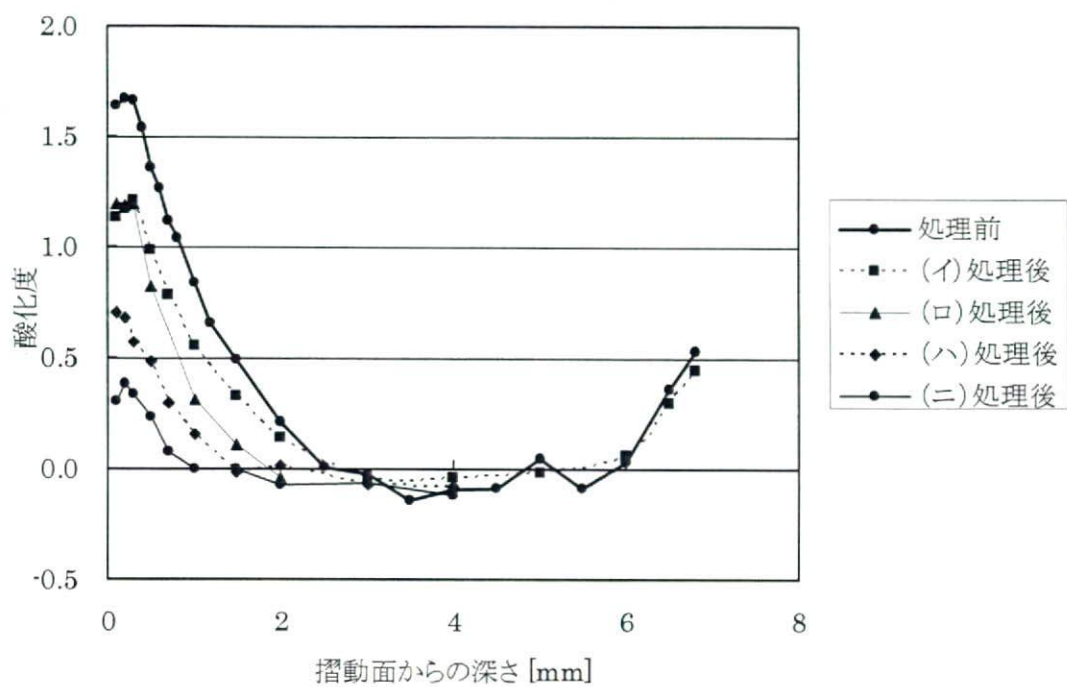


図3 脂質除去工程による酸化度測定への影響の例 (OUH004)

表1 現在までに入手した抜去インプラントの一覧

症例番号	対象部位	型式	コンポーネント			
OUH001	人工股関節	パイポーラ	アウターヘッド	ライナー	骨頭	大腿骨ステム
OUH002	人工股関節	パイポーラ	アウターヘッド	ライナー	骨頭	大腿骨ステム
OUH003	人工股関節	人工股関節	メタルシェル	ライナー	骨頭	大腿骨ステム
OUH004	人工足関節	-	脛骨コンポーネント	インサート	距骨コンポーネント	-
OUH005	人工股関節	パイポーラ	アウターヘッド	ライナー	骨頭	大腿骨ステム
OUH006	人工股関節	パイポーラ		ライナー		
OUH007	人工股関節	パイポーラ	アウターヘッド	ライナー		
OUH008	人工股関節	パイポーラ	アウターヘッド	ライナー		

表2 FTIR による分析結果の一覧

	トランス ビニレン指数	推定照射量 [kGy]	結晶化度 [%]	最大 酸化度
OUH001	0.000	-1	64	1.30
OUH002	0.010	27	66	1.16
OUH003	0.000	-1	61	1.03
OUH004	0.000	-1	61	1.67
OUH005	0.013	36	67	0.65

6. 米国不具合報告データ解析による
医療機器のリスクアセスメント手法開発

佐藤 道夫

平成20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)
分担研究報告書

米国不具合報告データ解析による
医療機器のリスクアセスメント手法開発
(医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究)

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： 医療機器のリスクアセスメント手法の一環として、医療機器の不具合データを解析することにより、不具合リスクが高い医療機器とその不具合内容をリストアップして臨床使用に際しての注意喚起に役立てることを最終目的とする。米国の膨大な医療機器不具合報告の公開データを入手し、データベースに再構築後、機器の種類、不具合ごとに分類し、時系列に追うことで、不具合の傾向を掴んだ。特に、製品に問題があるとされた報告、Adverse Eventを生じた事例に焦点を置き、報告数が多かった心臓血管系・整形外科系を中心に、頻出する機器分類・不具合内容をリストアップすると共に、注目すべき個別分類機器の不具合内容数について解析を行った。これらから、埋め込み型除細動器・ペースメーカー関連の電気的不具合、薬物溶出型冠動脈ステントでの閉塞、人工膝・股関節での摩擦・ゆるみ、人工股関節での脱臼、近年の埋め込み型注入器・止血機器・埋め込み型脊髄刺激装置の報告増加、などに最も注意を払うべきと思われた。

A. 研究目的

医療機器のリスクアセスメント手法の一環として、医療機器の不具合データを解析することにより、医療機器の不具合リスクとその傾向を明らかにし、それをもって不具合リスクが高い医療機器とその不具合内容をリストアップして臨床使用に際しての注意喚起に役立てることを最終目的とする。検討対象とする医療機器の不具合データとしては、公開データが入手可能であること、またそのデータが17年の長期にわたる膨大なものであるために偏りが無いと思われること、日本国内でも米国製の医療機器が輸入されて多数が使用されていること、などから、米国の医療機器不具合報告を取り上げる。機器の種類、不具合の内容を分類し、時系列に解析することによって、不具合の傾向を明らかにする。

FDAはManufacturer and User Facility Device Experience Database (MAUDE) 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しており、Web ページでのオンライン検索の他、データを圧縮したファイル形式でも提供している。1991年末から2008年までの17年間で百万件以上の報告を収集しており、市販後評価の貴重な資料となる。

米国の医療機器不具合報告データの集計・解析に関する研究は、当分担研究者による先駆的なデータベース作成研究^{1~3)}、及び集計解析を行った研究^{4~6)}に続いて、人工股関節などの部分的な分野で行われている例はあるが、各企業で個別機器について調査が行われている他は、あまり例がない。金属材料に焦点を

絞った研究^{7,8)}や内外比較研究^{9,10)}に加えて、昨年度の本研究¹¹⁾をさらに発展させるために、2008年の情報を追加して、臨床的に影響が大きいと推測される、製品に問題があるとされた報告、Adverse Eventを生じた事例に焦点を置き、報告数が多い心臓血管系、整形外科系の報告を中心に挙げた。また、参考までに、日本の不具合報告についても集計を行った。

B. 研究方法

FDAのオンライン対話型検索¹²⁾では、検索スピードは速いが、1996年の7月末の企業報告の制度的開始を境にして2つに分かれていること、また複雑な検索や集計は困難であること、から、従来通り、ファイルをダウンロード¹³⁾し、それらをAccess形式に変換してデータベースに再構築後、機器の種類(機器の分野、implantの有無、機器の一般名)、及び不具合(不具合の種類、健康被害状況)ごとに分類し、時系列に追うことで、不具合の傾向を掴むこととした。具体的には、年と各項目などとのクロス集計で解析を行った。

また、今回は、製品に問題があるとされた報告、Adverse Eventを生じた事例を取り上げ、その中でも頻出する機器分類をリストアップすると共に、注目すべき個別分類機器の不具合内容数について解析を行った。

また、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会に報告された不具合要約例¹⁴⁾(2003/8～2008/9、5年分、6万3千件強)を機器別に整理した。

C. 研究結果及び考察

【不具合報告のデータベース化】

不具合データは、ダウンロードした2009年1月21日現在で、不具合マスター(MDR報告: 1,092,854件)、機器情報(1,101,993件)、患者情報(1,096,566件)、不具合内容(564,618件)などが、別々のデータになっており、さらに時期別に分けられていた。そのため、全てを結合させて、大容量のデータベースとした後に、解析を容易にするために必要なデータのみを抽出した。

MDR報告データのみからの解析では、単独機器による報告は、1,089,972件(99.7%)であり、2機器によるものは2,016件(0.18%)、3機器: 510件、4機器: 169件などであった。複数機器報告については、同一機種でシリアル番号が異なるものが複数件あった時に一括して報告する場合などが該当する。最大で33機器をまとめて報告しているケースもあった。

単独患者の報告は1,088,936件(99.6%)で、2名によるものは1,892件(0.17%)、3名: 406件、4名: 85件などであった。最大で43名をまとめて報告しているケースもあった。

MDR報告データと機器情報データから、MDR Keyを連結キーとして、結合データベースを作成した。結合データベースでは、1MDR報告に複数の機器が掲載された集計となるが、不具合対象の機器の数を反映したものとなるため、不具合評価により適していると考えられる。また、機器分類の情報を付加し、報告された日付から年を切り出して、年別推移を得ることが可能になるようにした。

以下は、この結合データベース中、機器の分類(一般的名称、及び分野)を付加することが可能であった1,096,799件について精査することとした。また、1996年以降には健康被害の情報も記載されており、これらの情報も利用した。

また、従来通り、Implantの有無(Implant Flag)の情報を参考にすると共に、製品に問題があるとされた報告(Product Problem Flag)、及び、Adverse Eventを生じた事例(Adverse Event Flag)の情報を主題として取り上げた。

【機器全体での不具合報告】

機器全体の報告数、及びimplant Flag「Y」の機器報告数を報告年別グラフ『図1』にした。企業報告が導入された1996年の翌年に、集中的な報告に依るとされる増加によって8万件近くになっていたが、その後やや減少しつつも、2001以降は徐々に増加して2006年には10万件を超えていた。2008年にグラフ上はやや減少が見受けられるが、1月21日現在では2008年の集計が完了していないためと思われ、

増加傾向は続いていると推測される。

implanted 機器の総数は、377,964 件(34.5%)であったが、implanted 機器の年推移も総数と同様の傾向を示していた。

また、健康被害状況別の報告年別グラフ『図 2』も作成した。健康被害を生じている報告の増加傾向が著しいのが懸念される。

分野別比率『図 3』においては、心臓血管系(Cardiovascular)が最も多く、次いで、一般・形成外科系(General & Plastic Surgery)、一般病院系(General Hospital)、臨床化学系(Clinical Chemistry)、消化器・泌尿器系(Gastroenterology & Urology)、整形外科系(Orthopedic)等であった。

分野別の推移『図 4』をみると、心臓血管系の最近の増加傾向が顕著であった。一般病院系も他に比して増加傾向がみられるが、糖尿病関連の報告の増大によると思われる。

一般名別報告機器総数『図 5』では、埋め込み型除細動器「Defibrillator, Automatic Implantable Cardioverter」(4.2%)の報告が最も多い。2007 年までは後述する糖尿病関連の検査・治療機器が 1, 2 位を占めていたが、報告数推移『図 6』で明らかかなように、ここ数年の急増を反映して、これらを抜いてしまったことになる。次いで、「Pump, Infusion」(4.0%)、「Hexokinase, Glucose」(3.4%)の糖尿病関連の治療・検査機器が続いている。この両者は、『図 6』の 2008 年の「Pump, Infusion」の報告急増と、「Hexokinase, Glucose」の報告数激減によって、総数も 2007 年までとは逆転している。これらを含め、

「System, Test, Blood Glucose」(2.3%)、「Pump, Infusion, Insulin」(2.2%)、「Glucose Dehydrogenase, Glucose」(2.0%)とともに、糖尿病関連の検査・治療機器での報告の多さが目立つ(『図 6』中の点線で示した機器)。その次が、「Electrode, Pacemaker, Permanent」(2.9%)、腹腔鏡「Laparoscope」(2.4%)、「Coronary Drug-Eluting Stent」(2.3%)となっていた。腹腔鏡は減少傾向にあった。

総数で前年度との変化がみられた中では、

「System, X-Ray, Fluoroscopic, Image-Intensified」(1.7%)が挙げられる。最近の機器のようであるが、2007 年から報告数が激増『図 6』していた。

既に、部分的に述べたが、主要機器の報告数の推移を『図 6』に示す。増加が懸念されるのは、「Defibrillator, Automatic Implantable Cardioverter」、「Electrode, Pacemaker, Permanent」、「Pulse-Generator, Pacemaker, Implantable」などの、除細動器・ペースメーカー関連機器と、前述の「System, X-Ray, Fluoroscopic, Image-Intensified」であった。一方、「Coronary Drug-Eluting Stent」も最近の報告数が多い中で、その動向が注目される。

【製品に問題があるとされた機器での不具合報告】

ここまでは、報告全体にわたっての解析であったが、徐々にその範囲を絞って解析を進めたい。不具合報告には、機器の不具合が明確でないものも含まれているが、実際に製品に問題があるとされたものについてのみ集計を行った。その数は、718,872 機器で、全体の 65.5%であった。『図 7』の報告数年推移は、『図 1』と同傾向であるが、『図 8』の Event 別では、Malfunction の割合が、全体より多くなり、Injury が少なくなっている。

分野別では、比率『図 9』も、年推移『図 10』(消化器・泌尿器系で 1997 年にピークが見られないが)も、ほぼ全体と同傾向であった。

機器別報告数『図 11』では、総数で「Pump, Infusion」が最多となっている。また、「Coronary Drug-Eluting Stent」の順位がかなり下がっていた。ステントについては、機器に問題がなくても不具合報告に挙がる例が多いと思われる。機器別推移『図 12』は、総数と同傾向であった。

【Adverse Event を伴った報告】

さらに、製品に問題があるとされたものの中で、Adverse Event を伴った報告に絞って集計を行った。その数は、96,214 機器で、製品