

200934008A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 (2010) 年 4 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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三浪 明男

平成 22 (2010) 年 4 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. 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 osteoabsorptiometry 法を用いた応力解析— 岩崎倫政	-----	15
2. 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	-----	19
3. 関節リウマチ手関節に対する新しい人工関節の開発に関する研究 三浪明男	-----	24
4. 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	-----	27
5. 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2報 至適 電気角度計設置法の確立と母指、示指、中指、環指、小指の機能的関節可動域 加藤博之	-----	30

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および CT osteoabsorptiometry 法を用いた応力解析による修復不能な腱板断裂を伴うリウマチ肩に対する人工肩関節の開発、②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、③dart throw motion をもたらず人工手関節の開発研究と医師主導型臨床治験の開始、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
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は、骨、軟骨、靭帯、腱など全てに広範な変性・破壊が生じ、RA 患者は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須な機能であるのに対して、上肢機能は食事動作、整容動作、トイレティ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、長年の使用に耐え得る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軟部組織の支持性への関与が重大であり、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、指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および CT osteoabsorptiometry 法を用いた応力解析による修復不能な腱板断裂を伴うリウマチ肩に対する人工関節の開発研究、肘関節については人工肘関節置換術後の生体内動態とそれに影響する因子についての分析を行った。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研究と本人工手関節 (図 1) での医師主導型臨床治験を開始した。手指については母指 CM 関節に対する人工関節の開発研究と指 MP 関節開発のための機能的関節可動域の計測研究を行った。

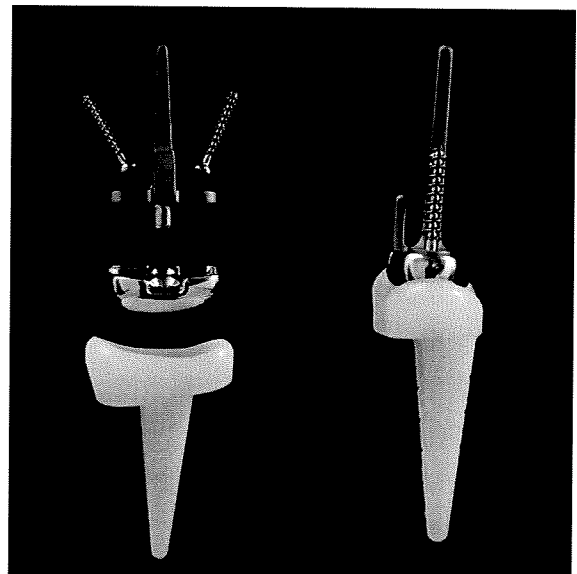


図 1. 開発した新規人工手関節

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。恒久的な人工関節の開発を目指し、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。

これらの研究開発により、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）

北海道大学大学院工学研究科バイオメカニカルデザイン研究室の協力を得て、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群 (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群 (M-SSC(+)) 群) 11 肩 (66.7 歳) の 3 群に分類した。解析ソフトを用いた手順を以下に示す。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 2)。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に

より 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 3)。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。

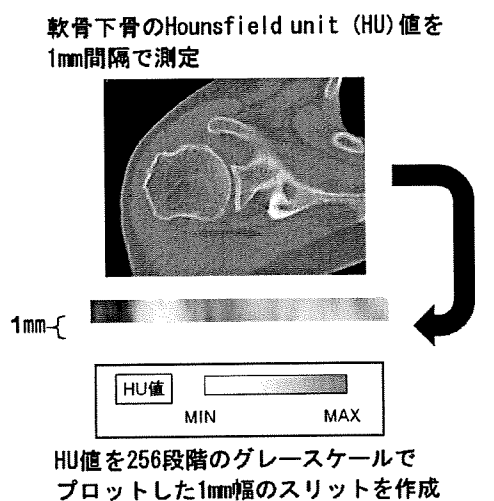


図 2. 解析手順(1)

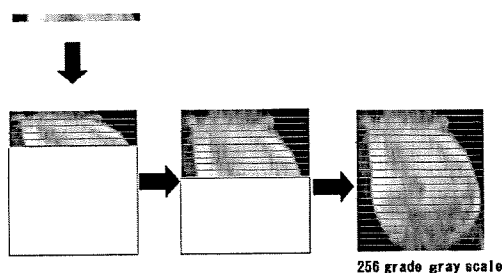


図 3. 解析手順(2)

2. 人工肘関節（村瀬）

工藤式人工肘関節置換術を施行した関節リウマチ 7 症例 7 肘を対象とした。本人工肘関節は非拘束型で、橈骨頭は全例切除し、置換しない。手術時平均年齢は 47.4 歳、術後追跡期間は 57.1 ヶ月であった。X 線透視装置を用いて肘関節屈曲・伸展動作の側面像を

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、人工関節のCADデータと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た。そして、上腕骨および尺骨コンポーネントの位置を6自由度座標軸上に表現することで、人工肘関節の生体内での3次元運動を可視化した。さらに、屈伸動作中のコンポーネント間の屈曲/伸展・内反/外反・内旋/外旋角の推移に関して定量的に解析した。また、上腕骨および尺骨コンポーネント間の疑似接触領域を求め、摺動面への荷重分布を判断した。人工膝関節システムで検証された本システムの位置計測の精度は、回転角 0.5° 、偏位 0.4mm である。

3. 人工手関節（三浪）

治験実施において最も重要な目標症例数および経過観察期間を、統計学的手法、予測される合併症の発症時期などから決定する。さらに有効性および安全性の評価基準も確立させる。これらをもとに最終的な治験プロトコルを完成させ(PMDA 治験相談も含め)、学内の医師主導型臨床治験実施体制を確立させる。

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10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。

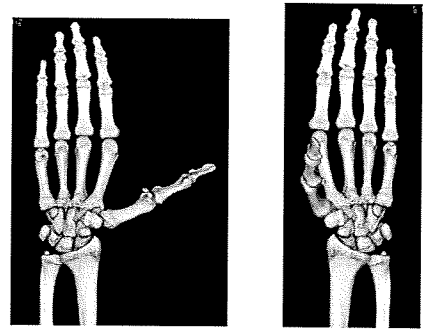


図4. 母指対立運動。最大橈側外転位(左)、最大掌側外転位(右)。

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自動最大橈側外転位、自動最大掌側外転位、の2肢位(図4)で前腕末梢から母指尖部までCT撮影(slice厚 1.25mm 、pitch 0.63mm)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 OSX)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。

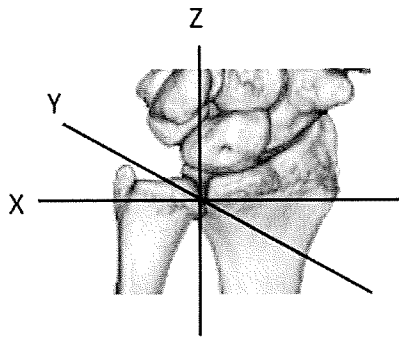


図 5. 三次元座標軸 (左：尺骨、右：橈骨)

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 5) 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 6)。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。

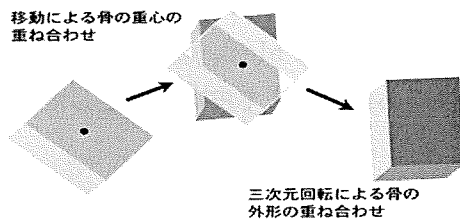


図 6. 骨の重ね合わせ

5. 指 MP 関節人工関節 (加藤)

1) 電気角度計(EG)計測角度の信頼性の検証:EG は指の関節測定に適するとされる小型の 1 軸電気角度計 35 型(Biometrics, UK)を用いた(図 7)。本 EG は、柔軟な strain gauge の両端に end block があり、strain gauge の電気抵抗の変化を end block の底面と垂直方向の角度変化に変換する。EG の基準角度の設定はアンプの出力電圧 2.5V を角度 0 度、3.5V を角度 90 度とした。データはコンピューターに入力し解析には BIMUTAS[®] II (株式会社キッセイコムテック社、長野)を用いた。

実験 1-A)EG 計測角度の信頼性:まず、30 度、60 度、90 度の角を有する三角定規を 10 枚重ね合わせて立方体を作成した。この立体モデルの 0、30、60、90 度の各角度面に EG を設置してそれぞれ既知の角度を計測した。この作業を 10 回反復し(図 8)、0、30、60、90 度の各角度別に、10 回の計測値の最小値、最大値、平均値、そして標準偏差を求めた。

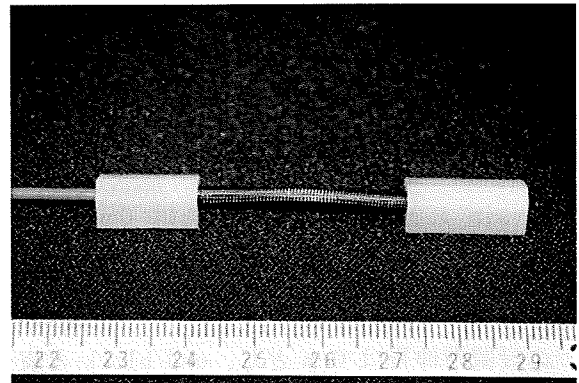


図 7. 1 軸電気角度計

Strain gauge の両端に皮膚固定用の end block がある。左端の end block には電気信号をアンプ、コンピューターに伝えるコードが接続されている。

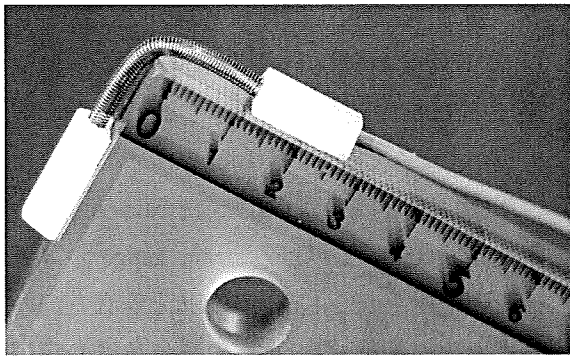


図 8. 三角定規 10 枚を重ねて作成した立方体の 90 度を電気角度計にて測定している写真

実験 1-B) 指 MP 関節角度測定における適切な EG の設置法の検討：健康成人 22 人の右手の示、中、環、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。右手で拳を作り示指～小指の MP 関節を約 75 度屈曲位とし、4 個の EG の end block を中手骨背側と基節骨背側の皮膚に固定して strain gauge の中央部が中手骨頭の中心に相当するように設置した。Strain gauge の設置時伸長度と end block の皮膚への固定法は、それぞれ 2 つの異なる方法を用い、その組み合わせにより 3 種類の設置法を考案した。すなわち設置法 1 では、strain gauge の設置時伸長は 0cm、end block と皮膚との固定は両面粘着テープのみを使用した。設置法 2 では、strain gauge の設置時伸長は 0cm とし、end block と皮膚との固定には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、東京) を用いた。設置法 3 は、strain gauge 設置時伸長を 5mm とし、end block と皮膚との固定は設置法 2 と同様とした (図 9)。被検者の右手の示、中、環、小指にそれぞれ EG を上記の設置法にて設置した。被検者は指

の MP、PIP、DIP 関節を伸展 0 度として徐々にそれらの関節を屈曲して握り拳を作るように指を動かした。EG の計測値が 0 度から 75 度の特定の角度を示した時に被検者は指 MP 関節を固定して X 線断層撮影を行い、指 MP 関節側面像を撮影した。これらの X 線像から MP 関節の X 線像屈曲角度を計測した (図 10)。X 線撮影を行った特定屈曲角度は設置法 1 では 0、25、50、75 度とし、設置法 2 と設置法 3 では、0 度、30 度、60 度とした。被検者数は設置法 1 では 6 名、設置法 2 と設置法 3 では 8 名であり、対象指数は設置法 1 では 24 指、設置法 2 と設置法 3 では 32 指である。3 種類の設置法別に、各特定屈曲角度において EG 計測値から X 線像屈曲角度値を引いた値を算出し総計した。この値は EG が示した屈曲角度と実際の MP 関節の屈曲角度との相違を示している。これらの値を各設置法別にすべての指で合計し、各設置法別に比較した。各設置法別の比較には Tukey 法を用い危険率 5%未満を優位差ありとした。

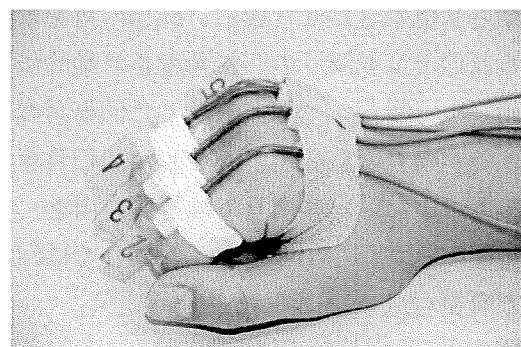


図 9. 設置法 3 strain gauge 設置時伸長を 5mm とし、end block 両面粘着テープと弾力性のある絆創膏で皮膚に固定した

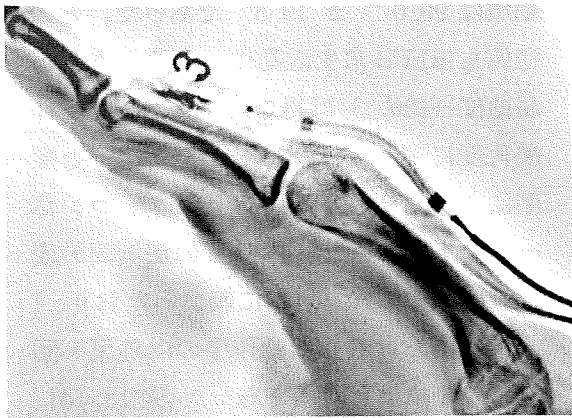


図 10. 中指において EG が屈曲 30 度を示した時の X 線像。基節骨と中手骨のそれぞれの骨頭の背側頂点と底部の背側頂点を結ぶ線のなす角度を X 線像屈曲角度とした。この例では X 線像屈曲角度は 28.4 度で、電気角度計測定値との差は -1.6 度である。

2) 指 MP 関節 FROM の算出：

ADL 項目の選定には、Disability of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH)、日手会機能評価法、PATIENT RATED WRIST EVALUATION (PRWE)、Modern Activity Subjective Survey (MASS)などを参考として 20 種類を選定した。手指の各関節に変形や愁訴のない健常成人 10 人の右手の母指～小指の MP 関節を対象とした。手指へ設置する方法は前述の設置法 3 を用いた。20 項目の ADL 動作を完遂する際の各指の MP 関節の最大伸展角度と最大屈曲角度を測定した。

これらの研究は信州大学医学部内の倫理委員会での審査承認を得て行った。

6. 人工関節素材に直接に骨組織を誘導する手法の開発 (岩崎)

人工関節素材に有機溶剤やエタノールなどを用いてクロスリンカーを導入し、このクロスリンカーの一端に BMP などの細胞増殖因子や細胞接着分子である蛋白質を化学

的に結合させることにより導入するものである (図 11)。具体的な実験計画は以下の手順である。①モデル蛋白質としてのアルブミンを、クロスリンカーに結合させる。②アルブミン-クロスリンカー複合体を天然高分子であるキトサンに化学的に結合させる。③最終的に合成されたアルブミン-キトサン複合体を人工関節素材に導入する。

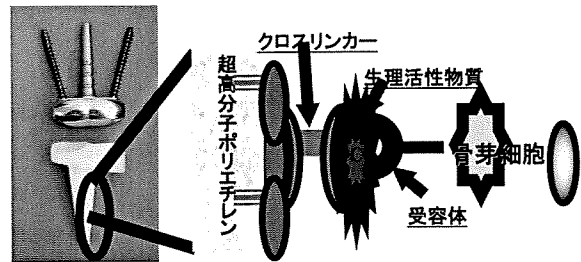


図 11. 人工関節素材 (超高分子ポリエチレン) への生理活性物質の化学的導入方法

(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上肢各関節の 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

対象症例のコンポーネント間屈伸可動域の屈曲/伸展は $123.5^{\circ} / -33.4^{\circ}$ で、可

動域は $90.0^{\circ} \pm 19.5^{\circ}$ であった。どの症例もほぼ日常生活動作で必要とされる屈曲位 (120°) は得られていた一方、伸展角度に関しては -11° から -57° と症例により偏りがみられた (図 12)。コンポーネント間の回旋・内外反の症例間の変位量は、ほぼ 10° 以内に収まったおり、1 症例内における屈曲動作中の内外反・回旋角の変位量も同様であった (図 13, 14)。摺動面接触領域においても、おおよそ均等な荷重分布が得られていた (図 15)。

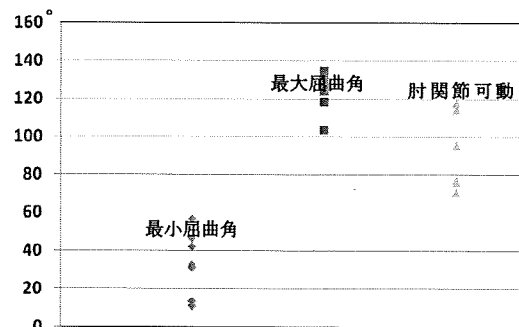


図 12. 肘最小屈曲角度 $33.4 \pm 16.8^{\circ}$, 肘最大屈曲角度 $123.5 \pm 10.1^{\circ}$, 肘関節可動域 Range of motion $90.0 \pm 19.5^{\circ}$

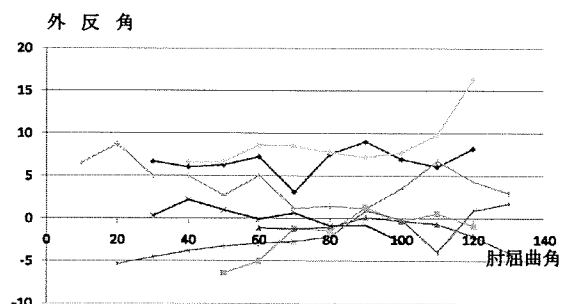


図 13. 上腕骨コンポーネントに対する尺骨コンポーネントの外反角度の肘屈伸運動時の推移

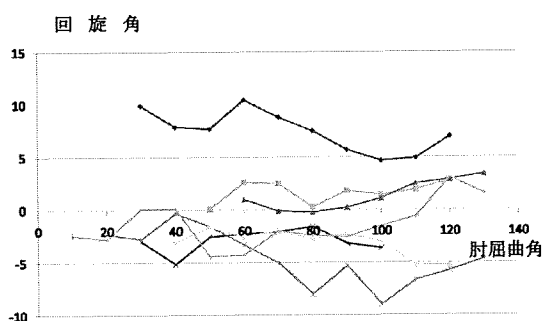


図14. 上腕骨コンポーネントに対する尺骨コンポーネントの回旋角度の肘屈伸運動時の推移

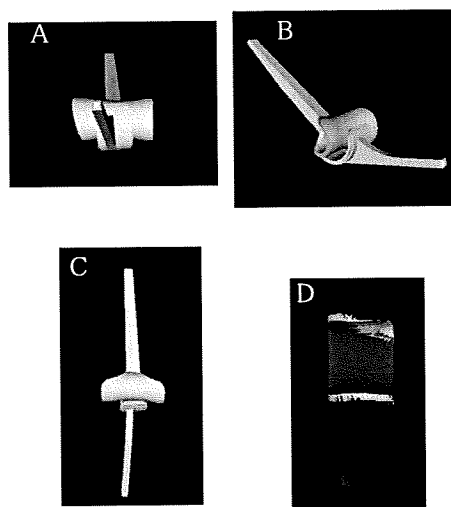


図15. 肘屈伸運動中の上腕骨・尺骨コンポーネントのアライメントは良好で (A-C)、関節面への均等な荷重分布が得られていた (D)

3. 人工手関節

2施設、20症例、術後経過観察期間1年半の治験プロトコルを作成した。最終評価は人工手関節置換術後の自覚的および他覚的評価を含む Figgie の評価項目を基準として臨床的有効性を判断し、さらに X 線上のゆるみやインプラント破損の有無、有害事象の有無により安全性を評価する。同時に、学内において医師主導型臨床治験実施が可能な体制を新たに構築した。学内 IRB

審査の通過および医薬品医療機器総合機構審査業務部 (PMDA) での審査を経て、平成22年3月に第1例目の患者に対し開発した新規人工手関節置換術を施行し、本治験が本格的にスタートした。

4. 母指 CM 関節人工関節

平均回転角度は舟状骨で X 軸周り 2.5° 、Y 軸周り 2.7° 、Z 軸周り -3.5° で、大菱形骨は X 軸周り 2.5° 、Y 軸周り 0.6° 、

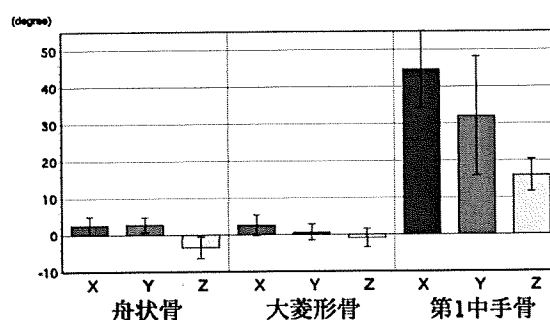


図16. 母指対立運動中の各手根骨の三次元回転角度

Z 軸周り -1.0° 、第1中手骨は X 軸周り 44.7° 、Y 軸周り 32.0° 、Z 軸周り 15.9° であった (図16)。

舟状骨の回転角度はそのまま橈骨舟状骨 (RS) 関節の回転角度であり、大菱形骨と舟状骨の回転角度の差は舟状大菱形骨 (ST) 関節の回転角度を、第1中手骨と大菱形骨の回転角度の差は CM 関節の回転角度を表しており、ST 関節と CM 関節の回転角度は X、Y、Z 軸周りに各々 -0.2° 、 -1.7° 、 2.5° 、 45.6° 、 34.7° 、 16.9° であった (図17)。

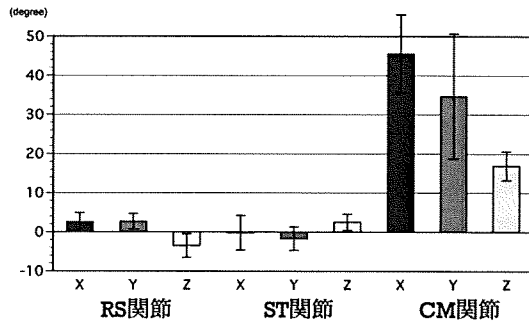


図 17. 母指対立運動中の各関節の三次元回転角度

5. 指 MP 関節人工関節

1) EG 計測角度の信頼性の検証：

実験 1-A) 立体モデルの各角度における 10 回の測定値の最大値、最小値、平均値、そして標準偏差を表 4 に示した。測定値のばらつきは角度 0 度の測定で最も小さく、角度 90 度の測定で最大であった。角度 90 度の測定における測定値の差は最大で 1.60 度であった。また標準偏差はすべての角度測定において 0.5 度以内であった。

実験 1-B) 3 種類の設置法における X 線像屈曲角度と電角度計屈曲角度の間の差を表 5 に示した。3 群間において設置法 2 は設置法 1 より有意に差が小さく、設置法 3 は設置法 2 より有意に差が小さかった (表 5)。この結果は設置法 3 が最も実際の角度に近い計測値を示す設置方法であることを示していた。

実験 2) 母指～小指 MP 関節の FROM: 各指ごとの、ADL20 項目における平均最小屈曲角度と平均最大屈曲角度をみると、母指は最も可動域が小さく、次いで示指の可動域が小さく、中指、環指、小指は同程度であった。また ADL20 項目中 14 項目が含まれる最小屈曲角度～最大屈曲度を各指の機能的 ROM とすると、母指: 屈曲 3 度～屈曲 35 度、示指: 屈曲 11 度～屈曲 56 度、中指: 屈曲

18 度～屈曲 67 度、環指: 屈曲 14 度～屈曲 75 度、小指: 屈曲 20～79 度であった。機能的 ROM は母指では可動域は伸展位にあり、示指から小指にかけて徐々に屈曲位に移行した。中指、環指、小指の機能的 ROM はほぼ同程度であった (図 18)。

表 4 立体モデルにおける電気角度計測定値

立体モデル 角度	電気角度計による計測角度	
	最小値～最大値	平均±SD(度)
0	-0.14～0.42	0.14 ± 0.15
30	29.86～31.28	30.24 ± 0.42
60	59.87～61.11	60.49 ± 0.39
90	90.12～91.60	90.67 ± 0.48

各角度ごとの測定回数は 10 回である。

表 5 各設置法別の電気角度計測定値と X 線像屈曲角度の差

設置法	誤差範囲	平均±SD(度)	
1	-24.23～0.97	-9.0 ± 6.9	* **
2	-13.32～2.70	-3.5 ± 3.6	
3	-7.96～2.73	-2.2 ± 2.1	

各設置法の指数は 96 指。*/**: 有意差あり (Tukey, $p < 0.05$)

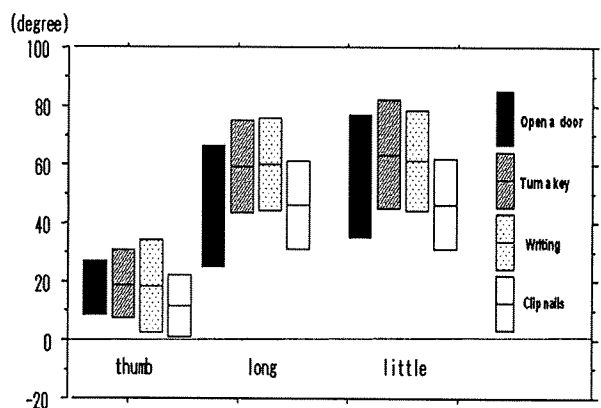


図 18. ADL4項目における母指・中指・小指の平均 ROM

6. 人工関節素材に直接に骨組織を誘導する手法の開発

図 11 の①では Sulfo-EMCS というクロスリンカーが本目的に最も有効であった。②キトサンにチオール基を導入し、このキトサン反応物とアルブミン-クロスリンカー複合体を反応させるとことによりアルブミン-キトサン複合体を合成した。現在、③に着手中であり、これが確立されると超高分子ポリエチレンへの蛋白質の化学的導入が可能となる。

D. 考察

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オイド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。

2. 人工肘関節

生体内 3 次元人工関節動態解析法は、従来機種の動態を客観的・定量的に評価することで人工関節摺動面形状の改良に極めて有用であると考えられる。我々が以前に報告した大阪大学式人工肘関節では、症例間で 3 次元動態に大きな差があり、外反・内旋の強い肘では摺動面の線接触から早期のポリエチレン摩耗・インプラントのゆるみが懸念された。大阪大学式は尺骨コンポーネントの関節インサート厚が大きいために関節置換術後に関節裂隙が拡大して結果的に軟部組織バランスを適切に保ちにくいこと、内因的な拘束性が比較的に強いためにインプラントの設置許容度が少ないこと、などが不安定な動態結果をもたらしたと考えられた。

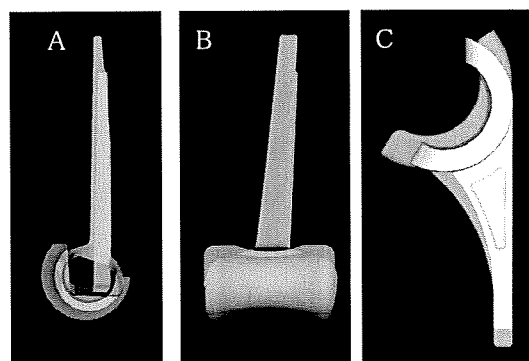


図19. 工藤式人工肘関節は大阪大学式人工肘関節（半透明）に比べて、上腕骨において曲率半径が小さく拘束性の低い摺動面形状（A, B）と薄い尺骨インサートを持っている。

一方、今回の解析により工藤式人工肘関節では比較的に安定した 3 次元動態を示していることが分かった。工藤式は比較的に薄いインサートと拘束性の低い摺動面形状を持っていること、体格に合わせて 3 種類のサイズが用意されていること、などからこれらの問題が起こりにくいと考えられた（図

19)。一方、可動域、特に伸展域の制限については、大阪大学式、工藤式とも同様に40度以上の症例がみられ、今後課題を残した。

3. 人工手関節

新規人工手関節の開発のために、2つのアプローチにて研究を続けている。第1に dart thrower motion (投げ矢運動) という手関節の生理的運動を生体内で再現可能なデザインを持ち、さらに、人工関節素材に生理的活性を有する人工関節である。今後はこの2つを融合させ、より生理的で長期間の耐久性を有する人工手関節を開発していく予定である。さらに、医師主導型臨床治験から得られる臨床データを基に、本人工手関節の早期臨床応用承認を目指していく。

4. 母指CM関節人工関節

今回の結果から母指対立運動中、舟状骨と第1中手骨はX、Y軸周りでは同方向の回転運動を行っているが、Z軸周りでは反対方向の回転運動を行っていることが明らかとなり、これは対立運動中に舟状骨は母指列の安定性に重要な役割を担っているためと考えられる。また母指対立運動では、従来報告されているようにCM関節が主動関節であるが、ST関節、RS関節も対立運動に寄与し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RA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

立方体モデルの既知の角度とEG計測値の差は、すべて2度以内であった。またその標準偏差0.48度であったことから、本EGの誤差は2度以内であると考えられた。本EGの設置法が測定値に与える影響をみると、X線像屈曲角度はEG計測値より常に小さいこと、また指屈曲角度が伸展位に近いほどのEG計測値が小さい傾向がみられた。この原因としてはMP関節が伸展位ではEGのend blockがstrain gaugeの弾性と皮膚のたるみにより浮き上がることが考えられた。そこで皮膚とend blockとの固定をより強固とし、さらにあらかじめstrain gaugeを伸長させて設置する設置法3でEGとX線像屈曲角度との差は、平均2.2°まで減少させることができ、96%の指においてその差は6°以内であった。この設置法3を用いた場合の小さな測定誤差は指MP関節の機能的ROMの解明にEGを用いることが妥当であることを示している。

上肢の機能的 ROM に関して、肘関節は屈曲 75 度～120 度、手関節は屈曲 54 度、伸展 60 度と報告されている。一方、指 MP 関節の機能的 ROM に関しては、前述した Hume らの報告がある。Hume らも EG を用いて計測しているが、示指から小指までの 4 指列のそれぞれを独立して計測していないこと、ADL 遂行時の特定の肢位で静止したときの指の角度を測定していること、などで今回の計測方法とは異なっている。今回の測定結果における各指 MP 関節の機能的 ROM は母指では Hume らの報告に類似していたが、示指から小指では Hume らの報告に比べて伸展位であった。今回の測定では、ADL 項目が Hume らの項目と異なっていること、ひとつの ADL を最初から最後まで完遂するのに必要な角度をリアルタイムに計測していること、などが Hume らと異なっていた。

6. 人工関節素材に直接に骨組織を誘導する手法の開発

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、モデルプロテイン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。

E. 結論

1. 人工肩関節

腱板機能不全を伴った RA 肩に対し、上腕骨頭の安定化機構をもった新しい人工肩関節を考案し、有限要素法による応力解析を行った。その結果、コンポーネントおよびセメント層への応力集中を改善し、ゆるみの危険性を減少させることが可能と考えられた。また、CT osteoabsorptiometry 法を用いた腱板機能不全肩の応力解析は、個々の症例に応じたオーダーメイドデザインの人工関節作成に有用な方法であることが示された。

2. 人工肘関節

表面置換型人工肘関節の 3 次元動態は、関節面デザインによって大きく異なる。工藤式で採用された薄型の関節インサートと曲率半径が比較的大きい摺動面形状が好ましい。本研究の前半で明らかになった上腕骨・尺骨の解剖的髓腔に適合したステム形状と、今年度の研究で得られた摺動面形状に関する知見を組み合わせることにより、次世代の表面置換型 RA 人工肘関節の開発が可能となると考えられる。

3. 人工手関節

医師主導型臨床治験が開始され、1 例目の手術を終え、今のところ順調である。

4. 人工母指 CM 関節

人工 CM 関節をデザインする上で有効な可動域と安定性を得るためには、CM 関節を模倣しただけでは不十分であり、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がある

と考えられた。

5. 人工指 MP 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。

6. 人工関節素材に直接的に骨組織を誘導する手法の開発

まだ解決しなければならない多くの問題が存在するが、今度もゆるみのない人工関節を目指していく。

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

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担報告書

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 osteoabsorptionmetry 法を用いた応力解析—

分担研究者 岩崎倫政 北海道大学病院 講師
研究協力者 益子竜弥 北海道大学大学院医学研究科 助教
研究協力者 大泉尚美 北海道大学病院 臨床客員助教

研究要旨： 関節リウマチ肩では、肩関節の重要な安定化機構の一つである回旋筋腱板の修復不能な広範囲断裂に加えて肩甲上腕関節の骨破壊を伴うことが多い。人工肩関節置換術を行う際に修復不能な腱板広範囲断裂が存在すると、骨頭を肩甲関節窩コンポーネントに対して安定化させることができないため、肩関節機能、関節可動域は著しく障害される。また、関節の不適合性のために肩甲関節窩コンポーネントに異常なストレスが加わり、高率にルースニング（ゆるみ）が発生し再手術を余儀なくされることも多い。従って、骨頭の上方向化を防止して安定化させる新しい人工肩関節の開発が長年の課題である。今回我々は、骨頭の上方向化を防止する機能をもった新しい肩甲関節窩コンポーネントを開発し、三次元有限要素法を用いた応力解析でその形状の検討を行った。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。

A. 研究目的

腱板の修復不能な広範囲断裂を伴う肩関節リウマチ (RA) においては、腱板機能の欠損のために上腕骨頭を肩甲関節窩に対して安定化させることができない。そのため、現在本邦において使用可能な人工肩関節では極めて不満足な機能しか得られておらず、脱臼や肩甲関節窩 (グレンoid) コンポーネントのゆるみなどの合併症も多い。これまで我々は、骨頭を安定化させるためにグレンoid コンポーネント上部にフードをつけた新しい人工肩関節をデザインし (図1)、有限要素法による応力解析を行ってきた。その結果、新コンポーネントはセメント層への応力集中を改善し、ゆるみの発生を減少させる可能性があることがわかった。

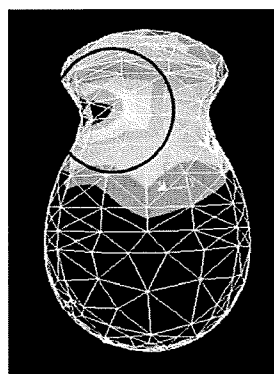


図1. 新コンポーネントの有限要素応力解析
コンポーネントのフード基部で上方偏位する骨頭による応力が発生していることが示された (前報より引用)

一方、これまで腱板の広範囲断裂に伴って

骨頭は前上方偏位が生じるとされてきたが、臨床では後上方に偏位した例を経験することもまれではなく、いまだ断裂腱の種類と偏位方向を詳細に調査した研究はない。コンポーネントの設置角度やフードの前後方向の形状や位置を決定するためにも、断裂腱の違いによる肩甲関節窩および烏口肩峰アーチの応力分布を知ることは重要である。そこで我々は、CT データより関節軟骨下骨の骨密度を計測することにより関節応力分布を解析する CT osetoabsorptiometry 法を用いて、断裂腱の種類やサイズと肩甲関節窩および肩峰下面の応力分布との関係を調査した。

B. 研究方法

北海道大学大学院工学研究科バイオメカニカルデザイン研究室の協力を得て、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。解析ソフトを用いた手順を以下に示す。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2)。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により 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3)。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。

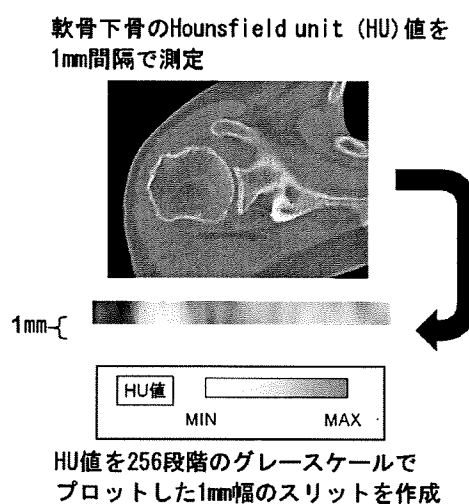


図2. 解析手順 (1)

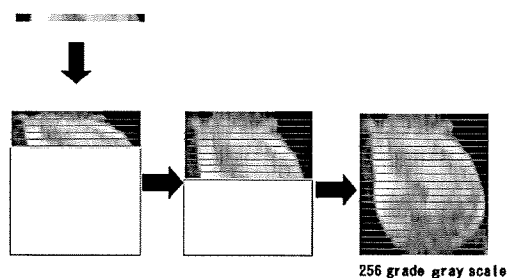


図3. 解析手順 (2)

C. 研究結果

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

D. 考察 および E. 結論

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オイド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性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、モデルプロテイン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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shimode K, Iwasaki N, Majima T, Funakoshi T, Sawaguchi N, Onodera T, Minami A: Local up-regulation of stromal cell-derived factor-1 after ligament injuries enhances homing rate of bone marrow stromal cells in rats.