

200934008B

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 19 ～ 21 年度 総合研究報告書

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 19 年度～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 三浪 明男

平成 22 (2010) 年 4 月

## 目 次

I. 総合研究報告	
関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究	----- 1
三浪明男	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 28
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 31

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)患者において一旦病期が進行すると保存治療では関節機能を原状に復することは不可能である。下肢機能は体幹が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、整容、トイレティンク動作など人間として最低限保持すべき尊厳に関わる機能であり、上肢に対する機能再建は生活の質(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。下肢関節に対する人工関節はほぼ完成の域に達し、半永久的な人工関節が完成しており、RA患者に多大な福音をもたらしている。しかしながら、上肢人工関節の場合、各関節ごとに独特な困難な問題点が存在しており必ずしも長期成績は満足すべきものではない。本研究では日本人にフィットした上肢人工関節（主に肩、肘、手、手指関節）を開発することにより上肢機能の向上をはかり介護の割合を低下することである。

I: 肩関節

RA肩では、肩甲上腕関節の骨破壊に加えて、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、高率にルーズニング（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、骨頭の上方位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、骨頭の上方位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。

II: 肘関節

生理的動態を再現し、長期にわたって良好な機能を維持する新規人工肘関節の開発を目指して、2D/3D レジストレーション法を応用した3次元動態研究を行った。まず、①大阪大学式人工関節置換術後の肘関節動態透視 X 線動態画像を用いて人工関節の生体内での動きを正確に解析し、本人工肘関節の問題の究明を試みた。次に、②人工関節の各コンポーネントの上腕骨・尺骨への設置位置・アライメントが3次元動態に及ぼす影響について調査した。さらに、③異なるデザインの機種間比較を行うために国産人工肘関節としてもう一つの代表的な機種である工藤式人工肘関節を対象として同様の3次元動態解析を行った。その結果、①外反が強くと外旋角も大きい症例ではポリエチレンインサートの接触領域は狭

くなり、いわゆる線接触が生じており、摺動面への荷重ストレスが偏在していることが観察された。②尺骨コンポーネントの外反設置が人工肘関節 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、および外旋位と有意な相関を示した ( $R=0.55$  および  $0.72$ )。③工藤式人工肘関節施行例コンポーネント間の回旋・内外反の症例間の偏位量は、ほぼ  $10^\circ$  以内に収まっており、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。

### III: 手関節

生理的手関節運動としての dart thrower motion (投げ矢運動) を生体内で再現可能な人工手関節を開発し、基礎的実験を行ってきた。本人工手関節置換術後に生理的手関節運動に近似したデータが得られ、臨床応用に耐えうる耐久性が証明された。これらの実験データから、本人工手関節の臨床応用の可能性が示され、臨床応用承認のための医師主導型治験に向けた準備を行い、最終的には本研究期間内に医師主導型臨床治験の開始が可能であった。

人工関節置換術の最も重要な合併症は術後の人工関節のゆるみ (ルーズニング) の発生である。ルーズニングは骨・セメント界面あるいはセメント・インプラント界面に発生する。そこでインプラント表面を糖鎖工学的および組織工学的的手法によりセメントあるいは骨と強い親和性を有する糖鎖あるいは骨形成因子 (Bone morphogenetic protein など) をコーティングして機械的ではなく生物学的結合を起こすための基礎的研究を行っている。これにより半永久的な人工関節の作成が可能となることが期待される。

### IV: 母指 CM 関節

人工手関節の開発、特にデザインする上での補助データを獲得するために、独自に開発したシステムを使用し正常手関節の三次元運動計測を行い、生理的手関節運動である “ Dart-throw ” 運動での橈骨に対する手根骨の運動の特徴を明らかにした。本運動中有頭骨と月状骨はほぼ二次元平面状を回転運動するのに対し、舟状骨は三次元的な回転運動を行っており、人工関節デザインにあたって安定性と可動性を獲得するためには舟状骨部分に相当する手関節橈側の工夫が必要なが判明した。次に、人工母指 CM 関節の開発、特にデザインする上での補助データを獲得するために、同様のシステムを使用し正常母指の対立運動中の三次元骨回転角度計測を行い、母指の基本動作である対立運動での橈骨に対する第 1 中手骨、手根骨の運動の特徴を明らかにした。本運動中、第 1 中手骨だけではなく舟状骨も橈骨に対して回転運動を行っており、人工関節デザインにあたって安定性と可動性を獲得するためには、正常よりも大きな可動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。

### V: 手指 MP 関節

指 MP 関節人工関節のデザインにおける運動角度を明らかにするために同関節の機能可動域 (ROM) を算出した。指 MP 関節の機能的可動域は母指: 屈曲  $3^\circ$  - 屈曲  $35^\circ$ 、示指: 屈曲  $11^\circ$  - 屈曲  $56^\circ$ 、中指: 屈曲  $18^\circ$  - 屈曲  $67^\circ$ 、環指: 屈曲  $14^\circ$  - 屈曲  $75^\circ$ 、小指: 屈曲  $20^\circ$  -  $79^\circ$  であった。機能的可動域は母指では伸展位で、示指から小指にかけて徐々に屈

曲位に移行した。

#### 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)患者において一旦病期が進行すると保存治療では関節機能を現状に復することは不可能である。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、整容、トイレティンク動作など人間として最低限保持すべき尊厳に関わる機能であり、上肢に対する機能再建は生活の質(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罹患関節に対して関節の重要な要素(無痛性、可動性、安定性、整合性、耐久性)の全てを満たす関節機能再建は困難であり、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。この意味からも関節の重要な要素のほぼすべてを満たす人工関節開発の必要性が求められている。下肢関節に対する人工関節はほぼ完成の域に達し、半永久的な人工関節が完成しており、RA患者に多大な福音をもたらしている。しかしながら、上肢人工関節の場合、各関節ごとに独特な困難な問題点が存在しており必ずしも長期成績は満足すべきものでは

ない。

これらの現状に基づいて最終的には日本人RA患者に最も良く適合する上肢人工関節の開発を行い、RA上肢機能の改善をはかることが重要である。本研究開発により、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が期待される。

#### I: 肩関節

RA肩では、肩関節の安定化機構と運動時の力源として不可欠である回旋筋腱板の修復不能な広範囲断裂を伴う例が多い。腱板機能が欠損すると、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ず上方偏位することによって、三角筋のレバーアームが減少し筋力が効果的に作用せず、術後の機能は著しく制限される。現在本邦において使用可能な人工肩関節では、骨頭を安定化させることができないため、除痛は得られても極めて不満足な機能しか得られていないのが現状である。さらに、

関節の不安定性、不適合性により肩甲関節窩(グレンoid)コンポーネントのルーズニング(ゆるみ)や脱臼・亜脱臼などの合併症も多く、腱板機能不全の肩関節に全人工肩関節置換術を行うことは禁忌とさえ考えられている。このような腱板修復不能な RA 肩に対し、上腕骨頭を安定化し求心位を保持することが可能な新しい人工肩関節を開発することが本研究の最終目標である。今回我々は、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デザインを考案した。本研究の第一の目的は、新しくデザインしたグレンoidコンポーネントを挿入した人工肩関節の三次元有限要素モデルを用いてコンポーネントおよびセメント層の応力解析を行うことである。

一方、これまで腱板断裂に伴って骨頭は上方偏位が生じるとされてきたが前後方向の偏位は不明であり、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方向やフードの形状を決定するためにも、断裂腱の違いによる応力分布を知ることは重要である。そこで、第二の研究目的として、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応力分布を解析する CT osetoabsorptiometry 法(CTOAM)を用いて、断裂腱の種類やサイズと応力分布の関係を調査した。

## II: 肘関節

人工肘関節は RA に伴う肘関節破壊の治療の一端を担うようになり中長期成績の良好な報告も多くなされるようになった。しかし、ゆるみや不安定性、術中術後骨折など合併症率は依然高い。そのため、95%以上の 10 年生存率が報告されている人工膝関節や人工股関節と比較し、人工肘関節の 10 年生存率は 60-90%

と未だ低いのが現状である。関節周囲の骨を可及的に温存できる非拘束・表面置換型の TEA が日本国内では特に好んで用いられるが、関節安定性を軟部組織に依存するために術後の脱臼・亜脱臼や不安定な動態特性が問題とされてきた。不良な 3 次元動態はポリエチレンインサートの摩耗の要因となり、早期のインプラントゆるみを引き起こすと考えられる。

そこで、最適な摺動面形状のデザインを行うために、まず従来型人工肘関節がどのような動態を実際に示しているか正確に評価することを最初の目標として研究を行った。従来機種が生体内 3 次元動態を解析してその問題点を把握できれば、新しい人工肘関節摺動面デザインに寄与すると期待できるからである。実際の肘関節屈伸動作透視 X 線動態画像に 2D/3D レジストレーション法を応用することで人工関節の生体内での動きを正確に解析するシステムを独自に開発し、3 次元動態からみた大阪大学式人工肘関節の問題の究明を試みた。次に、人工肘関節 3 次元動態に影響を与える因子の一つとして人工関節の各コンポーネントの上腕骨・尺骨への設置位置・アライメントに注目し、コンポーネントの設置状況と 3 次元動態との関連について調査した。不良なインプラント設置が術後動態に与える影響は今まで不明であった。さらに、異なるデザインの表面置換型人工肘関節に関する生体内 3 次元動態調査を行って機種間の比較検討をすることが、最適な摺動面形状を含めた今後の人工肘関節開発に必要と考えられたため、表面置換型の国産人工肘関節としてもう一つの代表的な機種である工藤式人工肘関節を対象として 3 次元動態解析を行った。これらの研究データは、生理的かつ円滑な肘屈伸運動と均一な関節荷重を実現するための関節面形状を同

定し、長期間にわたり良好な機能を維持する人工肘関節を開発するための重要な足がかりとなる。

### III: 手関節

本研究期間内の研究目的は以下のとおりである。

- 1) 生理的手関節運動としての dart thrower motion (投げ矢運動) を生体内で再現可能な人工手関節を開発し、解剖屍体を用いた3次元運動解析、疲労試験などの基礎的実験を行い、臨床応用へ向けた基礎的データを収集すること。
- 2) 臨床応用を見据えた本人工手関節置換術の手術手技の確立と機種サイズの決定すること。
- 3) 医師主導型治験開始に向けたプロトコール作成と実施体制を構築すること。
- 4) 長期間にわたりゆるみを生じさせないことを目標とした人工関節素材に直接に骨組織を誘導する手法を開発すること。

### IV: 母指 CM 関節

手関節運動に関する生体運動学的研究報告は複数認められるが、生理的手関節運動であるいわゆる“Dart-throw”運動(橈背屈から掌尺屈方向への運動)での解析報告は限られており、またその報告は各々の骨特有の回転軸(screw axis)を算出しその軸周りの回転角度を計測するものが主体で、従来の二次元的な掌背屈、橈尺屈運動の解析報告と同様で視覚的にとらえやすい前腕骨(橈骨)を基準として座標軸を設定し解析した報告は認められない。そこで独自に開発した in vivo 関節運動三次元角度計測システムを使用し、生体での“Dart-throw”運動前後の手根骨(舟状骨、月状骨、有頭骨)の橈骨に対する三次元回

転角度を計測することでその回転運動の特徴を明らかにし、人工手関節デザインの補助データを得ることが本研究の第一の目的である。

母指対立運動は手の基本的機能である把握、つまみを行なうために基準となる重要な運動で、これが損なわれると人としての手の機能はほぼ消失すると言っても過言ではない。従来本運動を解析する時、第1手根中手関節(以下CM関節)のみに焦点が当てられてきたが、橈骨舟状骨関節(以下RS関節)、舟状大菱形骨関節(以下ST関節)も本運動に深く関与しており、特に多関節疾患であるRAでは複数の関節が罹患するために障害された母指対立運動を再建するためにはCM関節だけに着目するのでは不十分であると考えられる。そこで同様のシステムを使用し、母指対立運動での第1中手骨、大菱形骨、舟状骨の橈骨に対する三次元回転角度を計測することで、各々の骨の回転方向の特徴を観察し、人工CM関節デザインの基礎データを得ることを第2の目的とした。

### VI: 手指 MP 関節

肘関節、手関節における日常生活動作(ADL)に必要な関節可動域(Range of Motion: ROM)すなわち機能的ROM(functional ROM: fROM)については既に報告されている。一方、指MP関節のfROMについては明らかにされていない。RAにおいて指MP関節の罹患頻度は手関節に次いで高く、また指MP関節破壊が進行すると掌尺側偏位変形を生じADL障害を受ける。その場合、人工指MP関節全置換術の適応があるが、現在までに開発された人工関節で長期間良好な成績を残しているものはない。



指 MP 関節 ROM については、健常人において伸張 30°、屈曲 90° とされているが、fROM については明らかではない。そこで健常人あるいは RA 患者の指 MP 関節の fROM を明らかにし、その範囲内の ROM に限定した人工関節をデザインすることにより、ROM の大きな従来の人工関節より優れた人工関節を作成できる可能性がある。指 MP 関節の fROM 測定にはリアルタイムの角度測定が可能な電気角度計 (Electrogoniometer、以下 EG) が有用である。しかし、EG の信頼性、EG との皮膚との動き、皮膚及び皮下組織の厚み、基準角度設定方法、EG の設置位置、設置時の strain gauge の緊張度などが、計測値の信頼性に影響を与える。そこで本研究では、1-A) EG 計測角度の信頼性の検証、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、を予備実験として行った後に、2) 指 MP 関節の fROM の算出を行った。

## B. 研究方法

### 1: 肩関節

#### 1) 有限要素解析

三次元 CAD ソフト Mechanical Desktop (Autodesk, Inc., San Rafael, CA) を用いて人工肩関節をデザインし、有限要素解析ソフト ANSYS (Ansys, Inc., Canonsburg, PA) 上で、肩甲骨と上腕骨の骨形状モデルにインプラント置換したモデルを作成した (図1)。グレンオイドコンポーネントと骨の間には骨セメント層 (厚さ 1 mm) を作成した。グレンオイドコンポーネントは、現在汎用されている keel 型コンポーネントと、コンポーネント上部に骨頭の上方化を抑えるためのフードをつけた新コンポーネントを作成した (図2)。新コンポーネント

はフードの厚さを 7 mm と 10 mm の 2 種類とした。皮質骨、海綿骨、チタン合金 (骨頭、ステム)、UHMWPE (グレンオイドコンポーネント)、骨セメントの各物性値は過去の文献値を参考に表1のごとく設定した。解析条件は、肩甲骨の内側端を拘束し、関節面には接触要素を定義した。荷重条件は、広範囲腱板断裂 (棘上筋・棘下筋腱断裂) をシミュレーションするため三角筋の前部・中部・後部線維と肩甲下筋、小円筋の計5つの筋力値を各筋の停止点に負荷した。これらの筋力値は、我々が以前報告した筋力数値解析モデル (Oizumi, Minami et al., 2006) により、広範囲腱板断裂肩をシミュレーションした値を用いた (表2)。モデルの要素数は約 25000、節点数は約 6000 であった。

解析は、1) 汎用コンポーネント、2) 新コンポーネント type 1 (フード厚 7 mm)、3) 新コンポーネント type 2 (フード厚 10 mm) の3種類のモデルで行い、グレンオイドコンポーネントおよびセメント層における von Mises 相当応力を比較検討した。

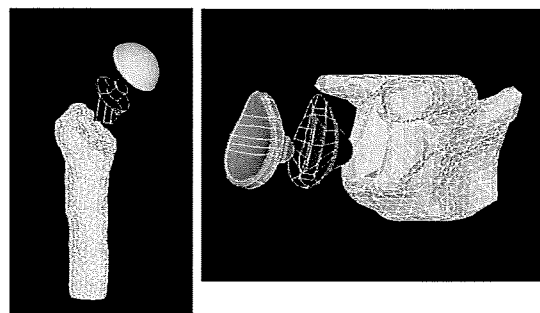


図1. 上腕骨、肩甲骨の有限要素モデル

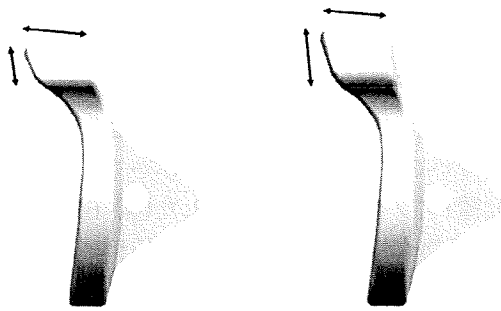


図2. 新コンポーネント type 1(フード厚 7mm)(左)、新コンポーネント type 2(フード厚 10mm)(右)

表1. 物性値

	ヤング率(MPa)	ポアソン比
皮質骨	8000	0.35
海綿骨	400	0.21
骨セメント	2000	0.23
UHMWPE	500	0.40
アルミナセラミック	380000	0.23
チタン合金	112000	0.33

表2. 荷重条件に用いた筋力値

	筋力値 (N)
三角筋前部線維	84.0
三角筋中部線維	207.5
三角筋後部線維	39.2
肩甲下筋	0.0
小円筋	36.0

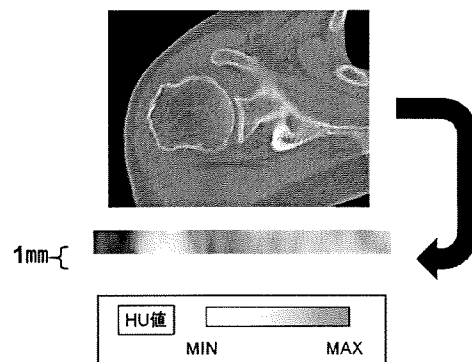
## 2) CTOAM による応力解析

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1mm間隔で計測し、256段階のグレースケールでプロットした1mm幅のスリットを作成する(図3)。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4)。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。

なお、本研究の対象患者に対しては、CT撮影のリスク、データの使用に関しインフォームドコンセントを行い了解を得た。

軟骨下骨のHounsfield unit (HU) 値を1mm間隔で測定



HU値を256段階のグレースケールでプロットした1mm幅のスリットを作成

図3. 解析手順(1)

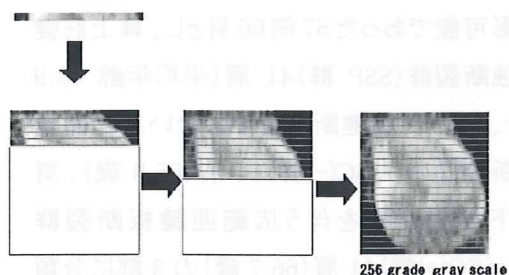


図4. 解析手順 (2)

(倫理面への配慮)

ボランティアに対する CT 撮影に際して、その目的、起こりうる不利益に関して事前に説明し、同意を得た。

## II: 肘関節

1) 大阪大学式人工肘関節置換術施行した RA15 症例 18 肘 (手術時平均年齢 59.3 歳、術後追跡期間 49.2 ヶ月) を対象とし、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。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、人工肘関節の生体内での 3 次元運動をコンピュータ上で再現した (図 5)。さらに得られたデジタルデータから、屈曲・伸展動作中の上腕骨コンポーネントに対する尺骨コンポーネントの屈曲/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、上腕骨コンポーネントと尺骨コンポーネントの摺動面近接距離から疑似接触領域を計算し可視化することで、関節面への荷重分布を調査した。



図5. 2D/3D レジストレーション法による人工肘関節の生体内動態解析

2) 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、および人工肘関節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、上腕骨、尺骨への人工肘関節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 6)。設置位置・アライメントと 3 次元動態の各データを照合することで、コンポーネント設置位置・アライメントが人工肘関節 3 次元動態へ及ぼす影響を検討した。

3) 工藤式人工肘関節置換術を施行した RA7 症例 7 肘 (手術時平均年齢 47.4 歳、術後追跡期間 57.1 か月) を対象とした。1) と同様に 3 次元動態解析を行い、機種間の相違を調査した。

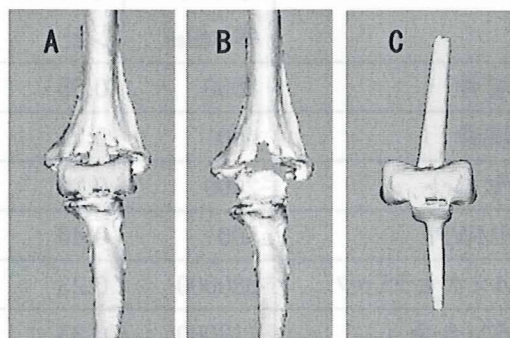


図6. 肘関節CT撮影より上腕骨・TEAコンポーネントのモデル (A)、上腕骨単独モデル (B)、TEA単独モデル (C) を作成

## III: 手関節

1) 基礎的データの構築: 解剖屍体に本新規人工手関節を置換し、X 線検査による 3 次元運動解析、さらに力学試験機を用いた疲労試験を行った。

2) 人工手関節置換術の手術手技の確立: 表面置換型人工手関節の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、橈骨側は橈骨骨髓にタイトにフィットさせるためのステム形状を持つ。ゆるみが生じやすいとされる手根骨側は、第 2、第 4 中手骨へのスクリー固定を追加した (図 7)。解剖用屍体手関

節に本人工手関節を挿入し、術式の確立および必要となる手術用付属器械を作製した。

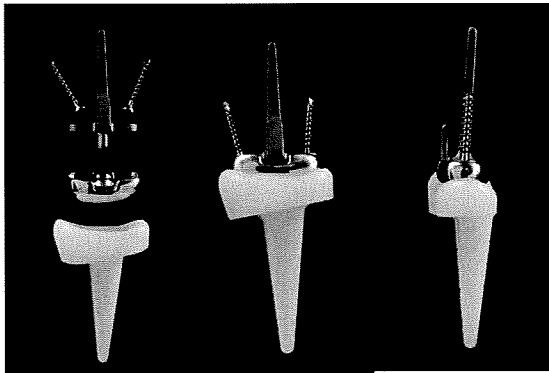


図 7. 開発した新規人工手関節

3) 機種のサイズ決定: 本人工手関節置換術の主な対象患者となる日本人女性の正常手関節 CT および解剖用屍体手関節を用いて、骨形状を計測し、各コンポーネントの適切なサイズを決定した。

4) 医師主導型治験開始に向けた準備: 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した。これらをもとに最終的な治験プロトコルを完成させ (PMDA 治験相談済み)、学内の医師主導型治験実施体制を確立させた。

5) 人工関節素材に直接に骨組織を誘導する手法の開発: 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、細胞接着分子を化学的に結合させることにより導入させる (図 8)。実験は、①モデル蛋白質としてアルブミンを選択し、このアルブミンとクロスリンカーを結合させる。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

最終的に導入する。という手順で行われた。

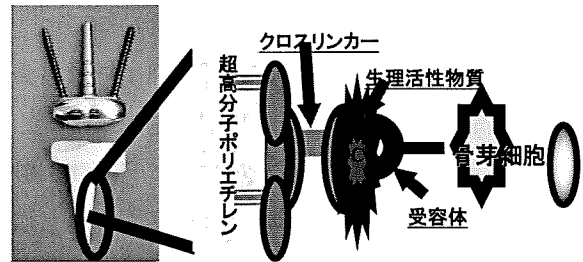


図 8. 人工関節素材 (超高分子ポリエチレン) への生理活性物質の化学的導入方法

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究対象者 (RA 患者) の人権擁護を最大限に配慮し、研究内容が苦痛を伴うものではなく、社会的不利益を蒙るものではなく、危険性を完全に排除し、個々の患者の QOL・ADL 向上が目的であることを説明し同意を得ている。

#### IV : 母指 CM 関節

1) 手関節疾患の既往がなく、調査時手関節に愁訴のない健常ボランティア成人男性 8 名の右手関節を対象とした。

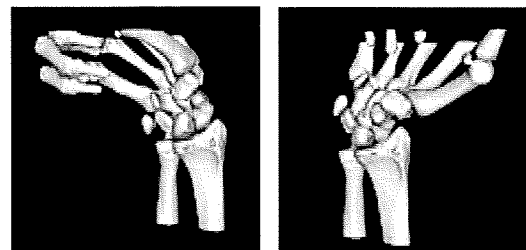


図 9. “Dart-throw” 運動. 手関節橈背屈 (右) から掌尺屈 (左) への運動。

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。全身への放射線被曝を最小限とし、鮮明なデータを獲得するために非検者を CT 検査台上に腹臥位とし、肩関節挙上位、前腕回内約 45° で放射線透過性の

特製の台の上で手関節を CT 撮影装置の中央に固定し検査を開始した。直径 3cm の棒を握った状態で手関節橈背屈位と掌尺屈位の 2 肢位(図 9)で前腕末梢から指尖部まで CT 撮影を行い、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、市販ソフト(Photoshop®)を使用して各々のスライス(約 90 枚)で橈骨、尺骨、舟状骨、月状骨、有頭骨の骨境界を分離した。次にこのデータを使用し、Matlab®ベースで作成したオリジナルソフトウェア上で三次元骨表面モデルを作成した。

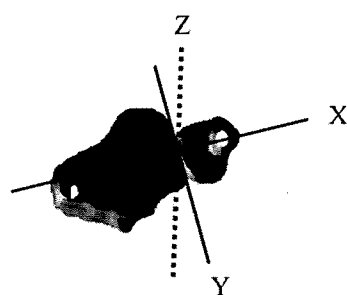


図 10.三次元座標軸(左:橈骨、右:尺骨)

最後に同様にして別に作成したソフトウェア上で 2 肢位の橈骨、尺骨を重ね合わせ、橈骨長軸を Z 軸、この軸に垂直で橈骨の尺骨切痕の掌側および背側縁を通過する線を Y 軸(橈骨の前後軸に近似)、両軸に垂直な線(橈骨の横軸に近似)を X 軸とする三次元座標を設定(図 10)した後に、各々の手根骨が重なり合うために設定した 3 軸周りで必要となる回転角度を計測した。計測にあたってはまず各々の手根骨の重心を一致させ、その重心周りに骨を回転させることで運動前後での骨表面データが最も重なる回転角度をその骨の回転角度として算出した(図 11)。回転角度の計測には Euler 角の原理を使用した。

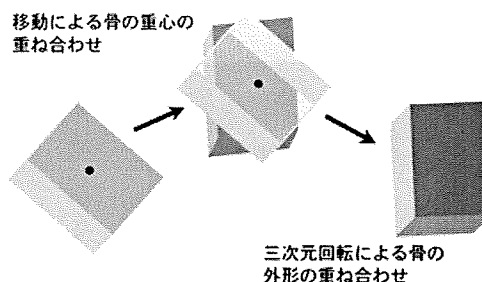


図 11.骨の重ね合わせ

2) 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。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検者を 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最大橈側外転位、自動最大掌側外転位の 2 肢位(図 12)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。

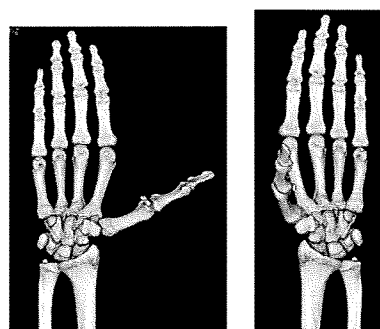


図 12. 母指対立運動. 母指最大橈側外転位(右)から最大掌側外転位(左)への運動.

回転角度の計測は研究 1)と同様に行なったが、3軸の設定は橈骨の骨軸を 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)とした(図 13)。

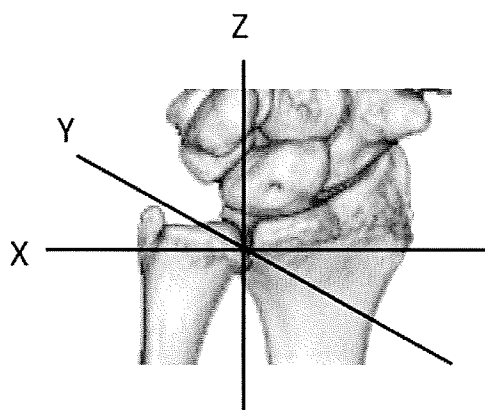


図 13. 三次元座標軸(左: 尺骨、右: 橈骨)  
統計学的処理には分散分析を行い、危険率  
5%未満を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

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。

#### V : 手指 MP 関節

1) 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 14)。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に入力し解析には BIMUTAS<sup>®</sup> II (株式会社、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(図 15)。この作業を 10 回反復し、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。

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 : 健常成人 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

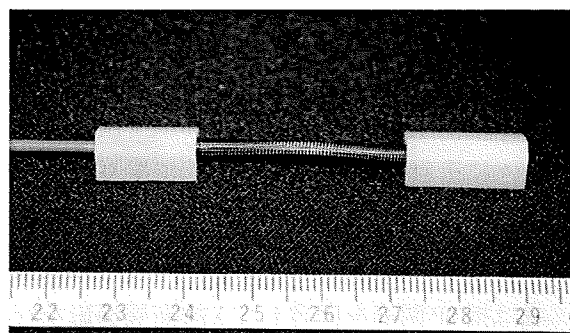


図 14. 1 軸電気角度計  
Stain gauge の両端に皮膚固定用の end block がある。左端の end block には電気信号をアンプ、コンピューターに伝えるコードが接続されている。

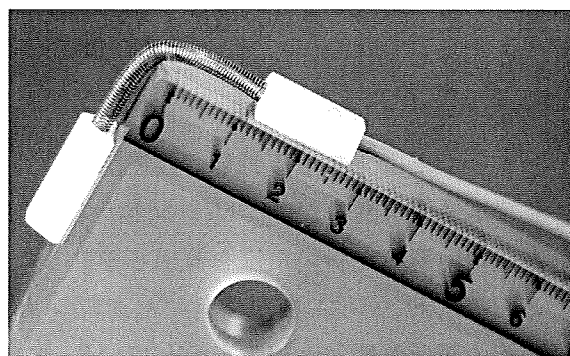


図 15. 三角定規 10 枚を重ねて作成した立方体の 90 度を電気角度計にて測定している写真

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 つの異なった方法を用い、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 の設置時伸長を 5mm とし、end block と皮膚との固定は設置法 2 と同様とした(図 16)。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 17)。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%未満を有意差ありとした。



図 16. 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。

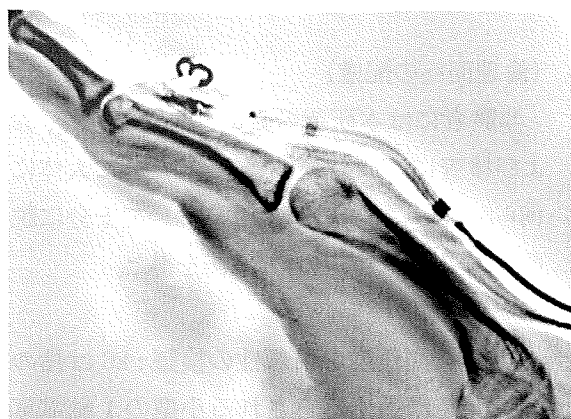


図 17. 中指において EG が屈曲 30 度を示した時の X 線像。基節骨と中手骨のそれぞれの骨頭の背側頂点と底部の背側頂点を結ぶ線のなす角度を X 線像屈曲角度とした。この例では X 線像屈曲角度は 28.4 度で、電気角度計測定値との差は-1.6 度である。

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。

### C. 研究結果

#### I: 肩関節

##### 1) 有限要素解析

肩甲骨コンポーネントの応力分布 (図 18); モデル 2)、3)ともフード基部に高応力を認めた。最大応力値は1) 1.78 MPa、2) 6.08 MPa、3) 3.13 MPa であり、新コンポーネントはフードが厚い方が応力は低くなっていた。

セメント層の応力分布 (図 19); モデル 1)ではセメント層の上部に最大 5.60 MPa の応力の集中を認めたが、モデル 2)、3)ではともに上部への応力集中は消失し、最大値も 3.56 MPa、3.89 MPa と低下していた。

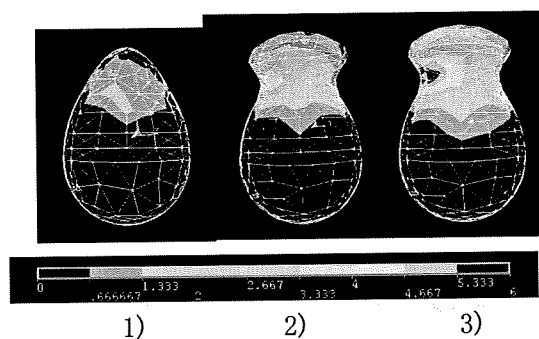


図 18. コンポーネントの応力分布

1) 汎用コンポーネント、2) 新コンポーネント type 1、3) 新コンポーネント type 2

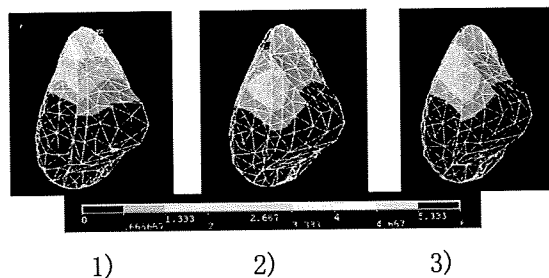


図 19. セメント層の応力分布 (同上)

##### 2) CT osteoabsorptiometry による解析

M-SSC(-)群 (表 3) 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 4) 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 3. 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 4. 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

#### II: 肘関節

1) 対象症例の内外反角の推移は症例によりばらつきが大きく、最大屈曲時の平均外反角は  $11.1^\circ$ 、最大伸展時の外反角は平均  $9.8^\circ$ 、最大外反角は平均  $17.3^\circ$  であった。回内外角の推移も同様にばらつきが大きく、最大回内角の平均は  $10.3^\circ$ 、回旋角の変位



量の平均は  $14.9^\circ$  であった。コンポーネント間の回旋・内外反は  $50$  度の外反・ $40$  度の外旋を示す症例もみられた。一方、屈曲動作中の内外反・回旋角の変位量は比較的小さかった。上腕骨コンポーネントと尺骨コンポーネントの摺動面近接距離から疑似接触領域に関しては、内外反角・内外旋角が中間位に近い状態で屈曲している症例では上腕骨コンポーネントとポリエチレンインサートの接触領域は広く保たれているのに対して、外反が強く外旋角も大きい症例ではポリエチレンインサートの接触領域は狭くなり、いわゆる線接触が生じており、摺動面への荷重ストレスが偏在していることが観察された(図 20)。

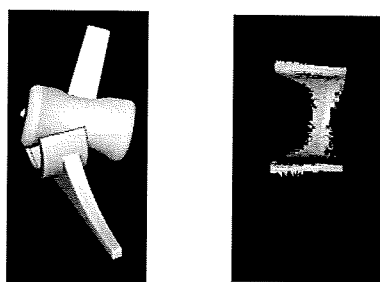


図20. 外反、外旋の強い症例ではインサートの接触領域は狭く、線接触を示している

2) 上腕骨コンポーネントの設置アライメントは、屈曲  $6.8^\circ$  ( $-3.9^\circ \sim 15.2^\circ$ )、外旋  $4.4^\circ$  ( $-3.8^\circ \sim 9.2^\circ$ )、外反  $-2.4^\circ$  ( $-8.7^\circ \sim 5.7^\circ$ ) と症例間で  $20^\circ$  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  $7.6^\circ$  ( $2.7^\circ \sim 14.9^\circ$ )、外旋  $-3.2^\circ$  ( $-16.7^\circ \sim 20.1^\circ$ )、外反  $2.0^\circ$  ( $-8.8^\circ \sim 8.2^\circ$ ) と  $35^\circ$  を超えるばらつきを認めた。コンポーネントの設置アライメントと人工肘関節動態の関連については、尺骨コンポーネントの外反設置

が人工肘関節 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、および外旋位と有意な相関を示した ( $R=0.55$  および  $0.72$ 、図 21)。

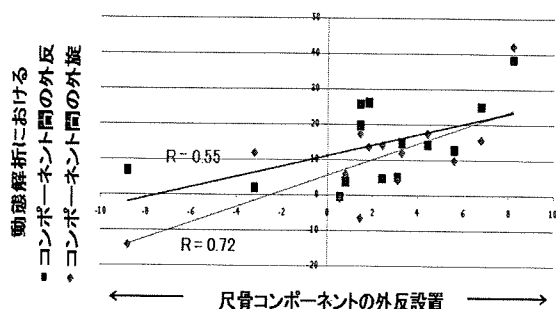


図21. 尺骨コンポーネントの外反設置と3次元動態における上腕骨・尺骨コンポーネント間の外反位、および内旋位の関連

3) 工藤式人工肘関節施行例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  $10^\circ$  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。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 22)。

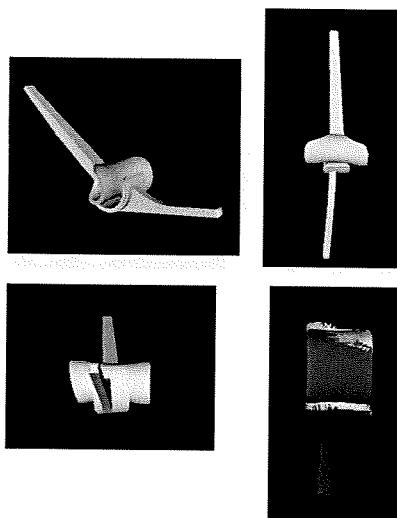


図22. 工藤式人工肘関節は適合性を概ね保ちながら屈曲しており関節面への均等な荷重が得られていた

### III: 手関節

1) 基礎的データの構築: 3次元運動解析により生理的手関節運動に近似したデータが得られた(図 23)。疲労試験により、人工手関節の脱臼および破損は認めず、インプラントの変位量も許容範囲内であった。これにより生体内において、本人工手関節は十分な耐久性を持つことが証明された。

2) 人工手関節置換術の手術手技の確立: 手術は通常の手関節背側アプローチにて行うことが可能であった。独自に開発した骨切りガイドを用いることにより橈骨および手根骨ステムともに正確に挿入することが可能であった(図 24)。各コンポーネントの置換後に安定した dart thrower motion が再現され、開発した手術用付属器械を用いることにより、インプラントの正確な挿入および固定が可能であった。

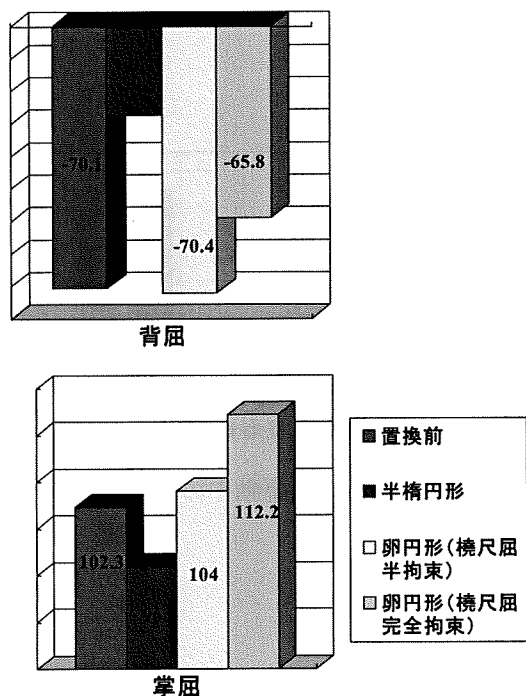


図 23. 3次元運動解析. 置換前(正常手関節)と橈尺屈半拘束(本人工手関節デザイン)型手関節置換術後のデータはほぼ近似している

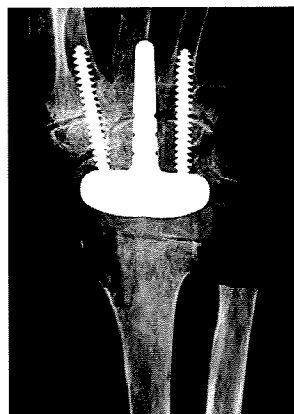


図 24. 置換術後 X 線像

3) 機種サイズの決定: 計測値から3種類のサイズのコンポーネントが必要であることが判明し、実際に作製した。

4) 医師主導型治験開始に向けた準備: PMDA 相談を経て、最終的に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 Figgie の評価項目を基にその臨床的有効性を判断し、さらに X 線評価および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治験実施が可能な体制を構築した。学内 IRB 審査の通過後、H22 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。

5) 人工関節素材に直接に骨組織を誘導する手法の開発: 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 (Sulfo-EMCS) 複合体を反応させることによりアルブミン-キトサン複合体を合成した。現在、最終段階であるこの複合体の人工関節素材への導入を行っている。

### IV: 母指 CM 関節

1) “Dart-throw” 運動中の有頭骨の回転角度は X、Y、Z 軸周りに各々  $37.1^{\circ} \pm 8.9^{\circ}$ 、 $38.6^{\circ} \pm 12.5^{\circ}$ 、 $1.1^{\circ} \pm 5.0^{\circ}$ 、月状骨の

回転角度は各々  $22.5^{\circ} \pm 15.6^{\circ}$ 、 $11.9^{\circ} \pm 11.2^{\circ}$ 、 $-2.4^{\circ} \pm 6.0^{\circ}$ 、舟状骨の回転角度は各々  $19.2^{\circ} \pm 6.0^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ} \pm 11.0^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ} \pm 2.4^{\circ}$  で、Z 軸周りに明らかな回転運動を行っているのは舟状骨のみであった (図 25)。本来強固な靭帯で結合されている舟状骨と月状骨間は、X 軸および Y 軸周りの回転角度には統計学的有意差を認めなかったが、Z 軸周りでは回転角度に統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。靭帯性の直接の結合のない有頭骨と月状骨、有頭骨と舟状骨の回転角度を比較すると X 軸と Y 軸周りには統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めしたが、Z 軸周りには統計学的有意差を認めなかった。

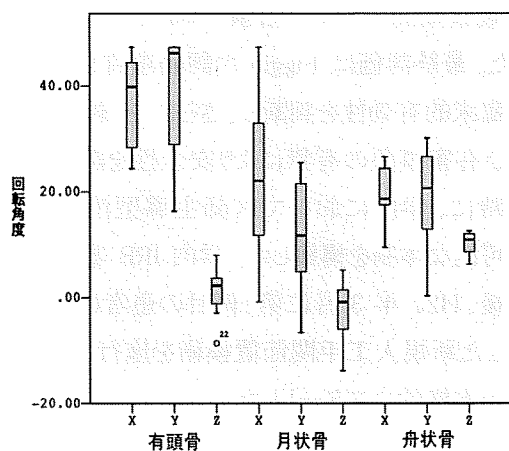


図 25. "Dart-throw"運動中の各手根骨の三次元回転角度

2) 平均回転角度は舟状骨で X 軸周り  $2.5^{\circ}$ 、Y 軸周り  $2.7^{\circ}$ 、Z 軸周り  $-3.5^{\circ}$  で、大菱形骨は X 軸周り  $2.5^{\circ}$ 、Y 軸周り  $0.6^{\circ}$ 、Z 軸周り  $-1.0^{\circ}$ 、第 1 中手骨は X 軸周り  $44.7^{\circ}$ 、Y 軸周り  $32.0^{\circ}$ 、Z 軸周り  $15.9^{\circ}$  であった (図 26)。

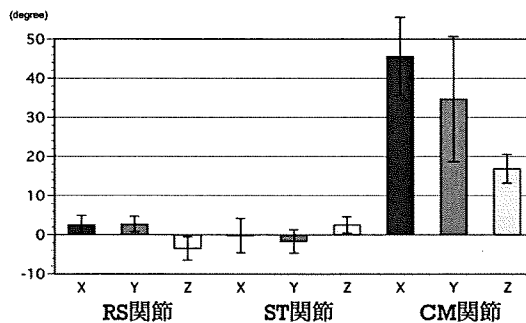


図 26. 母指対立運動中の各手根骨の三次元回転角度

舟状骨の回転角度はそのまま 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 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  $-0.2^{\circ}$ 、 $-1.7^{\circ}$ 、 $2.5^{\circ}$ 、 $45.6^{\circ}$ 、 $34.7^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ}$  であった (図 27)。

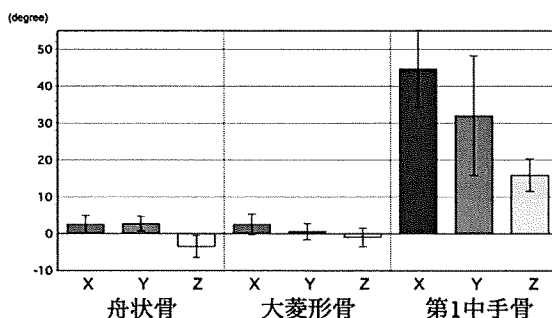


図 27. 母指対立運動中の各関節の三次元回転角度

#### V : 手指 MP 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 5 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 線像屈曲角度と電気角度計屈曲角度の間の差を表 6 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 6)。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。

2) 母指～小指 MP 関節の fROM : 図 28 に各 ADL 項目ごとの指の最小屈曲角度と最大屈曲角度を示した。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。

表 5. 立体モデルにおける電気角度計測定値

立体モデル 電気角度計による計測角度		
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 6. 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,  $p < 0.05$ )

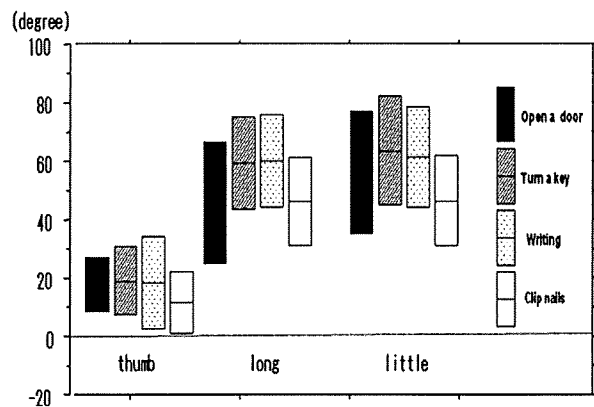


図 28. ADL4 項目における母指・中指・小指の平均 ROM

#### D. 考察

##### 1: 肩関節

有限要素解析の結果より、新コンポーネントではセメント層への過度の応力集中を軽減さ