

# 骨配向化を制御する 配向溝付き人工股関節 ステムの開発

Development of An Artificial Hip Stem with Oriented Grooves to Control Bone Orientation

Key-words : Biological apatite (BAP), Oriented groove, Artificial hip stem, Principal stress, Stress shielding

野山 義裕・中野 貴由  
石本 卓也・石坂 春彦  
坂井 孝司・吉川 秀樹  
中島 義雄

Yoshihiro NOYAMA<sup>\*1</sup>, Takayoshi NAKANO<sup>\*2</sup>, Takuya ISHIMOTO<sup>\*2</sup>, Haruhiko ISHIZAKA<sup>\*1</sup>, Takashi SAKAI<sup>\*2</sup>, Hideki YOSHIKAWA<sup>\*2</sup> and Yoshio NAKASHIMA<sup>\*1</sup>  
(\*<sup>1</sup>Nakashima medical Co., Ltd., \*<sup>2</sup>Osaka University)

## 1. はじめに

人工関節は、骨・関節疾患により機能破綻した関節部の機能再建を目的として選択される。2012年度の人工関節市場規模は、国内で年間約19.4万件と右肩上がり推移を維持しており<sup>1)</sup>、中でも股関節は術例数が最も多く、全体の約58%を占める最重要部位である。人工股関節を用いた置換手術 (Total Hip Arthroplasty: THA) は、現在ではインプラントのデザイン・材料・固定法が改善され、適用を見合わせていた若年層や、より活動的な患者に対して積極的に選択されるようになってきた。しかしその一方で、THAの再置換数は増加しており、国内は把握できる症例だけでも約3,500件/年<sup>1)</sup>、USでは46,000件/年<sup>2)</sup>と高い値を示している。この要因として、大腿骨に設置するTHAステムの再置換術の場合、インプラントの緩み (ルースニング) やインプラント周囲の骨折等が挙げられる<sup>3)</sup>。

THAステムのルースニング発生は、骨-インプラント間の力学特性の乖離による荷重伝達阻害現象、いわゆる応力遮蔽の影響が大きいと考えられている<sup>4)</sup>。そのため、骨のヤング率に近付けるための金属材料開発<sup>5)</sup> や骨形状との適合性を高めるインプラント設計<sup>6)</sup>、骨との結合性向上を目指したインプラント表面への生体活性付与<sup>7)</sup> 等の試みが行われているが、未だ決定的な解決策を得るには至っていない。この理由として、インプラント設置後の周囲骨の力学機能に関して十分

な理解がなされていないことがあると考えられる。

そこで本稿では、THAインプラントに対して材料工学的立場からインプラント周囲の骨微細構造に注目し、骨-インプラント間の界面に生じる局所的な *in vivo* 応力状態の把握と、従来存在しなかった骨-インプラント界面に生じる力学環境を制御し、応力遮蔽抑制と結果としての骨機能劣化の防止を可能とする、新しい概念を組み込んだTHAインプラントを提案したので解説する。

## 2. 骨の力学機能とBAPのc軸配向性

骨は細胞外基質と骨系細胞から構成され、力学機能の大部分が細胞外基質に支配されている。細胞外基質は、無機成分であるI型コラーゲン (collagen: Col) に生体アパタイト (biological apatite: BAP) 結晶が沈着したものであり (図1)、自己組織化によるBAPとColの複合化により強度と柔軟性を兼ね備えた骨となる。一方、骨構成細胞は主に骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞からなり、骨吸収と骨形成が共役しながら絶えず骨構造を改変している。このプロセスを骨代謝もしくは骨リモデリングと呼び、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスを保持することで、骨は力学的環境に対応した形態や強度 (剛性、靱性) を獲得している。Wolff則<sup>8)</sup>によると、骨は生体内外の力学的刺激にตอบสนองしてリモデリングを調整することから、現在では応力を感じるメカノセンサーとなる骨細胞が、骨にとって最適な力学機能を発揮するように、周囲細胞に対し多数の細胞突起を通じてネットワークを築き、細胞外基質を相互的に制御・構築していると考えられている<sup>9)</sup>。

2000年のNIH (National Institutes of Health) のコンセンサス<sup>10)</sup>によると、骨の力学特性は骨密度と骨質との両者によって規定される、と定義された。言い換えると、骨強度は骨量と骨質の両者が総合的に反映されたものである。筆者らはこの骨質に着目し、骨質指標としての骨微細構造的因子であるBAPのc軸

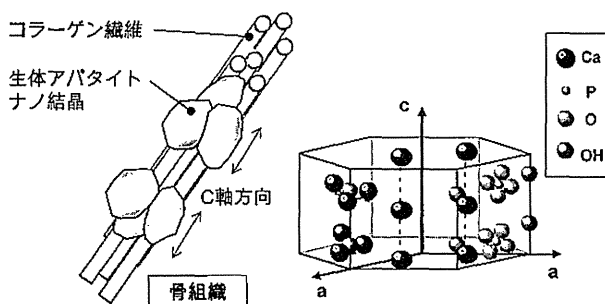


図1 骨組織の配向化構造とアパタイト結晶の概念図

優先配向性（以下，BAp 配向性）が，骨力学機能を強く反映することに注目している。

中野ら<sup>11)</sup>は，BAp は六方晶系の結晶構造を有し，BAp 配向性は Col の伸展方向にほぼ一致するため，BAp/Col 複合体としての骨の力学機能は，両者の優先配向度に応じた異方性を示すと報告している。さらに，BAp 配向性は骨に負荷する *in vivo* の応力分布により骨部位依存的に制御されると述べている<sup>12)</sup>。その一例として，ヒト腰椎体海綿骨の BAp 配向性を微小領域 X 線回折法<sup>13)</sup>を用いて解析したところ，骨梁伸展方向は *in vivo* 応力状態とよい相関を示し，特に最大主応力方向に BAp 配向性が優先的に形成されることを示した。石本ら<sup>14)</sup>は，ウサギ尺骨の骨欠損モデルを用いて，再生骨の骨密度と BAp 配向性の回復速度が必ずしも一致せず，再生骨の配向性はヤング率と同様，骨密度に遅れて回復したと報告している。さらに，BAp 配向性は局所的な *in vivo* 応力の方向や大きさに対応して敏感に変化した。こうした骨力学機能に対して優位に寄与する BAp/Col の配向化は，インプラント設置後の周囲骨の力学特性を理解する上で極めて重要な役割を果たす指標となる。

### 3. 周囲骨の力学機能を制御するインプラント

骨再生過程において，骨の力学特性と BAp 配向性との相関関係が明らかになった。そこで，インプラント埋入により生じる応力遮蔽のメカニズム解明のため，筆者らはセメントレス型 THA システムが埋入されたヒト献体を用いて，インプラント周囲骨での *in vivo* 応力状態変化と，結果としての BAp 配向性の変化について調査した<sup>15)</sup>。応力シミュレーション (FEM 解析) の結果，THA インプラントが埋入された大腿骨近位内側部の骨では，非埋入側に比べて最大主応力は低値を示した (図 2)。一方，骨密度は内骨膜側ほど低下していた。このことから，金属製インプラントの埋入によって周囲骨への応力伝達が阻害され，低下した *in vivo* 応力負荷に対応した骨の充進により，骨損失

が生じたと推察された。さらに，インプラント埋入による骨の応力遮蔽は，骨質 (BAp 配向性) の顕著な劣化をもたらすことが確認された。こうした変化は，*in vivo* 応力環境下の骨の力学機能適応能に基づいて生じることから，周囲骨への応力負荷を積極的に促すようなインプラント設計が，骨損失と骨質劣化の生じないインプラントの創製に有効であることが示された。

以上から，インプラント周囲の骨に生じる応力遮蔽は，骨-インプラント間の正常な荷重伝達を阻害するため，骨細胞の応力感受機能に基づき骨形成・骨吸収バランスが乱れ，最終的に骨量のみならず正常な骨微細構造の形成・維持機能を著しく劣化させることが理解できた。これはインプラントの，周囲の骨組織への力学的作用を把握することの重要性を示しており，THA インプラントを最適設計することで，骨-インプラント界面に存在する骨細胞の配列や遊走方向を制御するインプラントが実現可能であることを示唆している。

### 4. 骨配向化に基づく THA インプラントの設計

THA インプラント設置後の周囲骨の力学機能と骨微細構造を制御するインプラントの設計のため，本稿では THA システムの近位内側部にサブミクロンオーダーの配向溝を導入し，溝内部の骨に生じる *in vivo* の最大主応力分布が最適となる溝角度を応力シミュレーションより解析した<sup>16)</sup>。さらに，溝内部の最大主応力分布に対する THA システムのヤング率の影響についても検討した。その結果，THA システム表面の法線から近位方向へ 60° の配向溝において，最大主応力ベクトル分布は配向溝方向にほぼ一致し，比較的高い最大主応力値が観察された。一方，THA システムの材質は，低ヤング率であるほど最大主応力の絶対値は大きくなり，健全な骨新生が期待された (図 3)。このことから，最大主応力方向に配向した溝構造の導入および THA システム材質の低ヤング率化は，単なるインプラント材料を足場とした骨形成のみならず，溝内部の応力状態を正常化し，骨微細構造の健全化，さらには THA ス

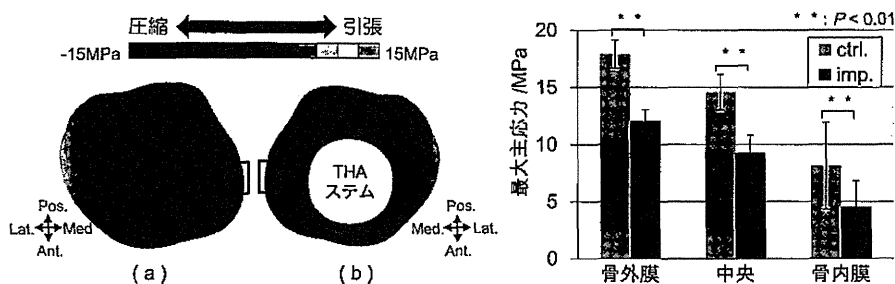


図 2 THA システム埋入による大腿骨近位内側部の最大主応力変化。(a)インプラント非埋側: ctrl., (b)インプラント埋入側: imp. (Y. Noyama et al., 2012<sup>15)</sup>より改変)

テムの長期固定化を促進することが期待された。

Ti-6Al-4V 合金製 THA ステムの表面に導入した配向溝の効能評価として、ビーグル犬を用いた動物埋入実験により、溝内部に形成する骨を量的・質的に解析した<sup>16)</sup>。その結果、24 週間後のステム近位内側部に位置する近位方向 60° 溝内で、新生骨形成は最大となり、その BAp 優先配向方向は溝深部方向に一致していた (図 4)。さらに BAp 配向性は、予め応力シミュレーションにより算出した最大主応力方向とよい一致を示しており、*in vivo* 応力を受感する骨細胞も骨成長した溝深部方向に配列・伸展して分布していた。このような骨細胞の異形状は、応力感受を効果的に行うための合理的形態と言える。

以上から、インプラント周囲骨の応力を制御する配向溝構造は、溝内への高量・高質な骨形成を促し、これまでの確率的な bone-in-growth によるアンカー効果だけでなく、自発的骨伝導能制御からの骨-インプラントの結合性向上・維持が期待できる表面形態制御技術として有用であることが証明された。さらに、その際の配向溝の最適角度は、正常大腿骨の近位内側部の海綿骨梁における最大主応力方向とほぼ平行となる角度であると結論付けた。

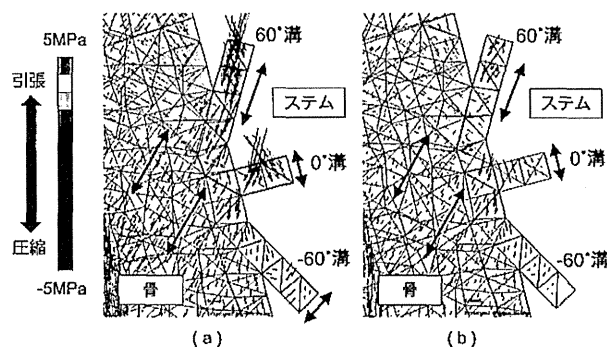


図 3 THA ステムの近位表面に導入した配向溝部の最大主応力ベクトル分布。(a)低ヤング率 (13GPa) ステム、(b)高ヤング率 (110GPa) ステム (Y. Noyama et al, 2013<sup>16)</sup>より改変)

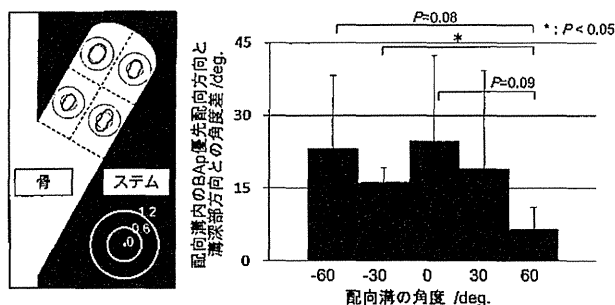


図 4 配向溝内に形成した骨の BAp 優先配向性と溝角度との関係 (Y. Noyama et al, 2013<sup>16)</sup>より改変)

## 5. ヒト用配向溝付きインプラントの開発

配向溝構造をヒト用 THA インプラントへ適用するため、ヒト大腿骨近位内側に分布する第 2 圧縮骨梁群の走行方向を測定し、THA ステム近位部に導入する配向溝角度を算出した。これは、海綿骨の骨梁パターンが力学的環境に応じて構造を変化させる特性<sup>8)</sup>に着目したものであり、骨内の最大主応力方向を把握する上でよい指標になるためである。調査の結果、骨形成に効果的な配向溝角度は、ステム表面の法線に対して近位方向へ 60° 方向であった。THA ステムの母材形状は、インプラント周囲の骨からの安定的な支持が期待できる髄腔占拠型ステムを採用し、これをベースとして配向溝を付与したインプラントを創製した (図 5)。この配向溝付き THA ステムの力学強度は、応力シミュレーションおよび疲労強度試験より、長期使用に耐えられるインプラントであることが示され、現在薬事申請の準備中である。

本概念は、原則としてインプラントの表面形態制御のみによる骨伝導能の付与であるため、他の整形外科インプラントや歯科インプラントへの適用も可能であると考えている。例えば、電子ビーム積層造形法<sup>17)</sup>やレーザー溶融積層造形法<sup>18)</sup>といった三次元立体造形技術を用いて、ポラス構造体の配向溝を THA インプラント表面へ設けることで、インプラントの表面形態と力学特性の両者を制御する複合体が実現できる<sup>19)</sup>。すなわち、骨へ荷重伝達を促進しやすい低ヤング率インプラントでかつ、早期の bone-in-growth が期待できるインプラントが創製できる。さらに、配向溝に対して骨-インプラント間の骨形成能向上を促す HA コーティング等を施せば、表面形態制御に表

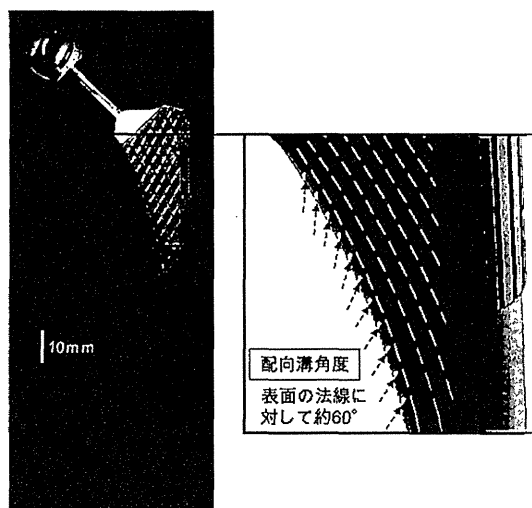


図 5 ヒト大腿骨用の配向溝付き THA インプラント

面修飾が合わさることで早期の骨結合が得られ、短期から長期にかけてより安定したインプラントの固定力が可能となる。

## 6. おわりに

急速な高齢化社会の進行を鑑みた場合、関節疾患罹患患者数は増加の一途をたどることは容易に予測でき、患者のQOL (quality of life) を維持し健康寿命を延ばすためにも、人工関節医療の重要性はますます増大する。しかしながら、日本の整形外科インプラントの自給率は極めて低く、国内市場シェアの約80%は欧米メーカーに占有されている。これらの最も大きな原因は、整形外科インプラントの開発が欧米を中心に進められてきたことにあると言われており、結果として、これらが今日の市場状況に繋がっている。ところが、整形外科インプラントに関連する技術力は、日本の大学や研究機関の精力的な取り組みにより今では同等以上であり、日本の高い医療技術のイノベーションによる国内市場シェアの奪還は遠くないと考える。

その成果の一つとして、本稿で挙げた材料工学的立場から骨の配向性を考慮した配向溝構造を有するインプラントは、骨系細胞動態に基づく初期、長期での固定、融合化の達成を可能とし、現状の整形外科インプラントの平均耐久年数(10~15年)をはるかに超え、半永久的に機能発現可能な次世代の革新的骨インプラントを実現するためのブレークスルーとなるものと確信している。こうした中、本開発インプラントは骨組織の組織学的・結晶学的知見と三次元シミュレーションによるデジタル技術が組み合わさった最適創造技術であり、各分野の最高の英知を結集した未来型インプラントとして、患者の早期な社会復帰に貢献できるものと期待している。

謝辞 本研究の一部は、JST先導的創造科学技術開発費補助金(社会システム改革と研究開発の一体的推進)の支援により遂行された。ここに感謝の意を表する。

## 文献

- 1) "2013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", 矢野経済研究所(2014) pp.267-353.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, National Hospital Discharge Survey: 2006 Annual Summary. (2010).
- 3) K. J. Bozic, S. M. Kurtz, E. Lau, L. Ong, T. P. Vail and D. J. Berry, *J. Bone Joint Surg. Am.*, 91, 128-133 (2009).
- 4) T. P. Vail, R. R. Glisson, T. D. Koukoubis and F. Guilak, *J. Biomech.*, 31, 619-628 (1998).
- 5) M. Tane, S. Akita, T. Nakano, K. Hagihara, Y. Umakoshi, M. Niinomi and H. Nakajima, *Acta Mater.*, 56, 2856-2863 (2008).
- 6) K. Kawate, Y. Ohneda, T. Ohmura, H. Yajima, K. Sugimoto and Y. Takakura, *J. Arthrop.*, 24, 65-70 (2009).

- 7) Y. Nakao, A. Sugino, K. Tsuru, K. Uetsuki, Y. Shiroaki, S. Hayakawa and A. Osaka, *J. Ceram. Soc. Japan*, 188, 483-486 (2010).
- 8) J. Wolff, "The Law of Bone Remodeling", Trans. P. Maquet, R. Furlong, Springer, (1986).
- 9) C. Palumbo, S. Palazzini and G. Marotti, *Bone*, 11, 401-406 (1990).
- 10) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *JAMA*, 285, 785-795 (2001).
- 11) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto, Y. Tabata and Y. Umakoshi, *Bone*, 51, 741-747 (2012).
- 12) T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi, *Bone*, 31, 479-487 (2002).
- 13) S. Miyabe, T. Nakano, T. Ishimoto, N. Takano, T. Adachi, H. Iwaki, A. Kobayashi, K. Takaoka and Y. Umakoshi, *Mater. Trans.*, 48, 343-347 (2007).
- 14) T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto and Y. Tabata, *J. Bone Miner. Res.*, 28, 1170-1179 (2013).
- 15) Y. Noyama, T. Miura, T. Ishimoto, T. Itaya, M. Niinomi and T. Nakano, *Mater. Trans.*, 53, 565-570 (2012).
- 16) Y. Noyama, T. Nakano, T. Ishimoto, T. Sakai and H. Yoshikawa, *Bone*, 52, 659-667 (2013).
- 17) T. Nakano, W. Fujitani, T. Ishimoto, J.-W. Lee, N. Ikeo, H. Fukuda and K. Kuramoto, *JSIJ Int.*, 51, 262-268 (2011).
- 18) 芹澤 愛, 池尾直子, "未来型人工関節を目指して—その歴史から将来展望まで—", 編集 吉川秀樹, 中野貴由, 松岡厚子, 中島義雄, 日本医学館, (2013) pp.273-277.
- 19) 野山義裕, 坂井孝司, 福田英次, 吉川秀樹, 中野貴由, 中島義雄, 臨床バイオメカニクス, (2014) submitted.

## 筆者紹介

野山 義裕 (のやま よしひろ)

1999年徳島大学大学院工学研究科博士前期課程修了。同年ナカシマプロペラ(株)入社。2008年ナカシマメディカル(株)分社化。2012年大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了。博士号(工学)取得。専門は材料力学、生体材料。  
[連絡先] 岡山県岡山市東区上道北方688-1 ナカシマメディカル(株) 薬事品証部  
E-mail: y-noyama@nakashima.co.jp



中野 貴由 (なかの たかよし)

大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻 教授。  
[連絡先] 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1  
E-mail: nakano@mateng.osaka-u.ac.jp

石本 卓也 (いしもと たくや)

大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻 講師。  
E-mail: ishimoto@mat.eng.osaka-u.ac.jp

石坂 春彦 (いしざか はるひこ)

ナカシマメディカル(株)薬事品証部 次長。  
E-mail: h-ishizaka@nakashima.co.jp

坂井 孝司 (さかい たかし)

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 講師。  
[連絡先] 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2  
E-mail: tsakai@ort.med.osaka-u.ac.jp

吉川 秀樹 (よしかわ ひでき)

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 教授。  
E-mail: yhideki@ort.med.osaka-u.ac.jp

中島 義雄 (なかしま よしお)

ナカシマメディカル(株)代表取締役社長。  
[連絡先] 〒709-0825 岡山県岡山市東区上道北方688-1  
E-mail: y-naka@nakashima.co.jp

## 人工股関節周囲の骨力学機能を考慮した 指向性溝構造の有効性評価

野山 義裕<sup>\*1</sup> 坂井 孝司<sup>\*2</sup> 福田 英次<sup>\*1</sup> 吉川 秀樹<sup>\*2</sup>  
中野 貴由<sup>\*3</sup> 中島 義雄<sup>\*1</sup>

Evaluation of effectiveness of oriented groove structure based on mechanical bone functions around artificial hip prostheses.

Yoshihiro NOYAMA, PhD., Takashi SAKAI, MD., Hidetsugu FUKUDA PhD.,  
Hideki YOSHIKAWA, MD., Takayoshi NAKANO, PhD., Yoshio NAKASHIMA

### Abstract

The main cause of revision total hip arthroplasty is mechanical failure between the bone and implant. To minimize failure rates, a surface morphology control technology that maximizes the mechanical function of the bones around the implant is essential. The local mechanical environment of the bone-implant interface is closely involved in anisotropy of the bone microstructure during remodeling, and artificially controls the in vivo stress on the bone, thus facilitating bone regeneration and healthy functioning. As a result, we can expect a stable long-term condition from the early post-operative stage. Here, we propose the use of a structurally oriented groove modification of the bones surrounding the implant, and evaluated bone formation in the grooves over time in animal experiments.

Artificial prostheses were prepared by electron beam melting, while oriented grooves were installed on the implant surface parallel to the direction of the principal stress arising in the proximal femoral region. After the implants had been placed in beagle femurs for 4 or 12 W, they were extracted to evaluate their fixation with bone. Furthermore, to examine the bone tissue formed inside the grooves, a quantitative evaluation of bone formation in the grooves using  $\mu$ CT and an orientation analysis of bone using microbeam X-ray diffraction were conducted.

The tensile strength of the implant had increased more significantly at 12 than at 4 W. Furthermore, the amount of bone tissue had increased inside the groove in the proximal region of the implant over time, and the orientation was distributed along the direction of the groove depth. When the oriented grooves of the medial and lateral sides were compared, marked bone formation was noted on the lateral side; however, in relation to the bone orientation, high-quality bone tissue was noted at 4 W, whereas little improvement was seen at 12 W.

Key words : bone quality, oriented groove, maximum principal stress, artificial hip prostheses, electron beam melting.

---

※ 1 ナカシマメディカル株式会社 〒709-0625 岡山県岡山市東区上道北方688-1

※ 2 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

※ 3 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1

Corresponding Author : Yoshihiro NOYAMA, PhD. NAKASHIMA MEDICAL CO., LTD

688-1 Joto-Kitakata, Higashi-ku, Okayama 709-0625, Japan

Tel : 086-279-6278 Fax : 086-279-9510 E-mail address : y-noyama@nakashima.co.jp

## 緒 言

近年の人工股関節は、若年層やより活動的な患者に対して積極的に施行されつつある<sup>5)</sup>。一方、人工股関節の再置換術は増加傾向にある<sup>9)</sup>。この要因の一つに金属製インプラントによる応力遮蔽が挙げられ<sup>5)</sup>、材料特性制御<sup>13)</sup>や構造特性制御<sup>6)</sup>によりインプラントの低弾性化を図ることで、インプラント周囲の骨に対する力学機能の破綻を抑制すると考えられている。こうした中、インプラント周囲の骨に生じる応力負荷を積極的に周囲骨へ促すようなインプラント設計が提案されている<sup>10)</sup>。ここでは、インプラントの最適な表面設計により周囲骨への健全な *in vivo* 応力分布を実現し、その結果インプラント周囲の骨損失や骨質劣化が生じ難くなるインプラントの創製が可能であることを示唆している。

骨-インプラント間の力学状態を理解する上で、*in vivo* 応力と深く相関する骨微細構造の異方性、すなわち、骨の構成主成分である生体アパタイト (BAp) 結晶とコラーゲン (Col) 繊維による複合体の優先配向は有用な指標となる<sup>8)</sup>。BApのc軸の優先配向は、骨密度以外の骨強度を支配する骨質因子であり、骨に働く最大主応力方向と相関があることから<sup>7)</sup>、この配向度合を解析することで、骨-インプラント界面に生じる局所的な *in vivo* 応力状態を把握することができる。さらに配向度合を設計指標とすれば、骨-インプラント間の結合力を制御するインプラントを開発する上で、有効なツールとなる。

そこで本稿では、骨-インプラント界面に生じる骨力学機能を調査するため動物実験を実施し、低弾性化したインプラントが周囲骨に及ぼす力学的影響について評価した。さらに、インプラント周囲骨に働く *in vivo* 応力分布に沿った最適表面構造をインプラントに導入することで、骨-インプラント間の結合力並びに骨状態の変化について経時的に評価した。

## 研究方法

### 1. 対象試料

動物実験には2歳のビーグル犬 (N = 4, 平均体重12.1kg) を用いた。人工股関節インプラントは、Ti-6Al-4V合金製の大腿骨ステムとSUS316L製の骨頭で構成されたユニポーラ型人工骨頭とし、術前に撮影した医用画像から3D-CADを用いて形状決定した。ステム形状として、ステム断面が角柱状となる rectangular 型ステム<sup>3)</sup>を採用した。

インプラント材料の低弾性化のため、ステム内部は格子構造とし、格子内部にはTi-6Al-4V粉末を充填させて焼結したパウダーソリッド複合体とした (図1)<sup>11,5)</sup>。作製には電子ビーム積層造形装置 (EBM S12, Arcam) を用い、真空中にて複合体の熱処理 (920℃×100時間) を行った。原料には、ガスアトマイズ法で作製された45~100 μmの粒度分布をもつ粉末を使用した。

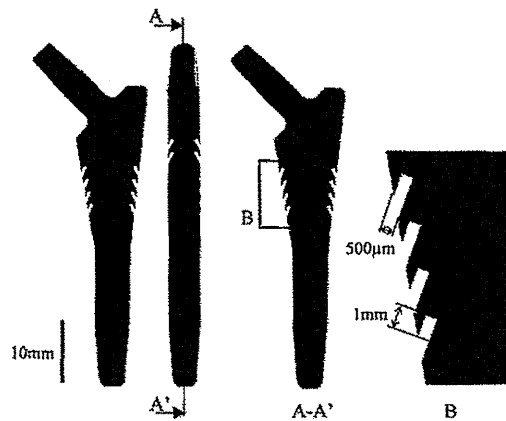


図1. Appearance of the implant with oriented groove structure for beagles.

ステムの近位表面には、予め有限要素解析で算出したインプラント周囲の骨に働く最大主応力ベクトルと平行となる指向性溝構造<sup>11)</sup>を導入し、それらをステム表面の法線に対して近位方向へ60°になるよう設置した。なお、全ての溝幅は500 μm、溝深さは1 mmとした。

2. 実験方法

インプラントを大腿骨に埋入後、4週と12週のステム周囲の骨状態について単純X線像および骨密度にて評価した。骨密度測定にはDXA法を使用し、Gruen分類<sup>2)</sup>を参考に領域分割して測定した。その後摘出した検体を10vol.%の中性ホルマリン緩衝溶液中で組織固定し、骨-ステム間の固着力を評価するため、図2のようなPull-out試験を実施した。検体を歯科用セメントで固定し、万能材料試験機(Model-5982, Instron)を用いてステムを単軸方向へ負荷速度1mm/minで引き抜いた。

Pull-out試験後の検体に固着した骨組織を観察するため、樹脂包埋により約300μmに薄切した試料片を作製し、ステム近位部の溝内の骨をμ-CT装置(SMX-100CT-SV3, Shimadzu)にて撮影した。さらに同骨のBAp配向性は、微小領域X線回折装置(R-AxisBQ, Rigaku)を用

いて測定した。X線回折ピークから得た(002)/(310)の積分強度比をBApのc軸配向性とし、楕円近似によりレーダー図で表記された楕円の長軸を最大配向度、長軸方向を最大配向方向として定量的に評価した。なお、無配向のアパタイト粉末の場合、積分強度比は0.6を示す。

結 果

インプラント埋入後の単純レントゲン像より、4週と12週ともにインプラントは適切な位置に設置されていた。さらに骨組織観察から、ステム周囲の骨に炎症所見やガルバニック腐食<sup>12)</sup>等の不具合は認められなかった。ステム周囲の骨密度は、コントロールとしたTiメッシュシステムに比べて増加傾向にあり、特に遠位側で顕著であった(図3)。指向性溝ステムの引き抜き荷重は、表1に示すようにTiメッシュシステムに比べて2倍以上と明らかに増加しており、それらは経時的に増加していた。

指向性溝内に形成した骨組織は内外側ともに多く、経時的に増加していた(図4)。特に外側では多量の骨が4週から既に形成されており、12週でもステム表面にも骨が固着してい

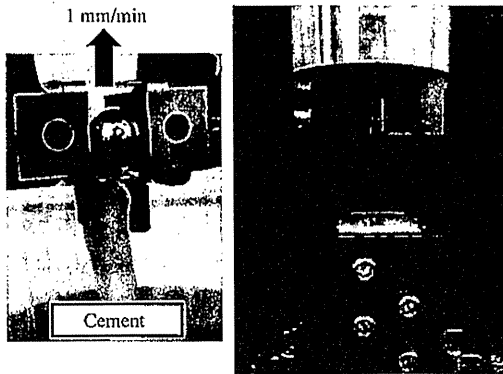


図2. Overall view of pull-out test.

表1. Change in pull-out strength (N) at 4 and 12 W.

Implants	4 W	12 W
Oriented groove	1,296±253	2,428±941
Ti-mesh	555±299	-

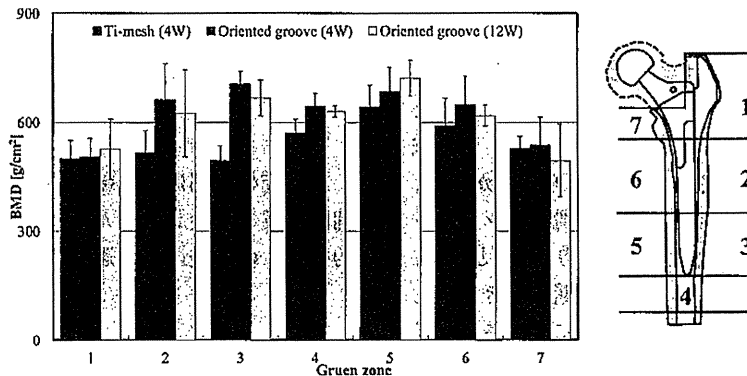


図3. Changes of BMD (g/cm<sup>2</sup>) at each zone.

た。一方, BAp 配向性は図 4 中 A 点のレーダー図 (最大配向度: 0.78) に示す通り, 楕円の凸方向は溝深部まで壁面に沿って伸長し, 12週ではその傾向が増していた。さらに外側では, 4週から既に内側に比べて高い面内配向を示し, 12週に至っても溝深部まで維持されていた。

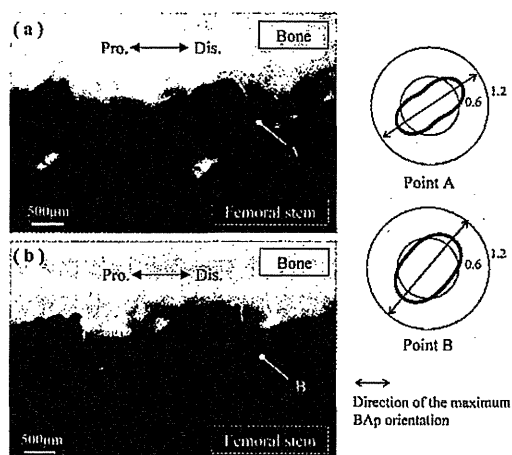


図 4. Micro CT images and distribution of BAp orientation inside the grooves in medial region of proximal femur after implantation at (a) 4 W and (b) 12 W.

## 考 察

中野ら<sup>7)</sup>によると, BAp 配向性は骨に負荷する主応力の方向や大きさに応答して変化する。つまり, 従来の骨強度指標である骨密度 (骨量) と同様に, 外的負荷に対して骨力学機能が適応し最適化される。さらに石本ら<sup>4)</sup>は, 家兎尺骨の欠損モデルを用い, 応力除荷環境下では BAp 配向性は有意に低下することを示している。すなわち, インプラントによる骨の応力遮蔽は, 骨の力学機能が適応されず, 骨損失や骨質劣化を引き起こしている可能性が高い。この応力遮蔽を抑制するには, 骨-インプラント間の荷重伝達促進が重要であり, 結果として, インプラントの安定した固定が期待できる。したがって, 骨力学機能を効果的に発揮させるインプラントの最適化が達成できれば, 応力遮蔽のないインプラントが実現可能と考察する。

本稿では, 電子ビーム積層造形法を駆使し, マクロ構造制御を行うことでインプラント周囲骨の力学機能の制御を図った。具体的には, 大腿骨ステムによる応力遮蔽の抑制を目指し, 生体骨類似の低弾性化と力学機能の制御を併せもつマルチスケール複合体の創製に成功した。さらに, 最大主応力方向に基づく指向性溝構造を施したステムは, 周囲骨の骨密度低下を抑制し, 術後 4 週といった早期からステム近位の溝内部に高量・高質な骨を形成させた。このことから指向性溝構造は, インプラント周囲の骨への力学環境を健全化させ, 骨-インプラント間の結合力を高める表面形態であることが実証された。

現在の主流として, インプラント固定に使用されるセメントレス法<sup>14)</sup>は, ポーラス構造により支持骨との直接的な固定により骨形成を促進している。しかしながらポーラス構造はランダムであり, 骨形成は確率論でかつ骨形成時期が不確定であることから, 骨のアンカー効果のみを期待した表面処理技術のみでは, 今後の更なる高機能化を目指すインプラントの開発に限界がある。そうした中, インプラント周囲の骨力学機能を健常時と同様に発揮させる, 従前にはない新しいインプラント設計技術は, 生体との長期にわたって融合可能なインプラントになる。

## 結 論

低弾性と指向性溝構造を兼ね備えたインプラントは, 周囲骨の自発的な骨伝導に効果的であり, 初期から長期にかけての安定したインプラント固定に有効である。

## <謝 辞>

本研究の一部は, 先端的創造科学技術開発費補助事業 (社会システム改革と研究開発の一体的推進) の支援により遂行された。



## 文 献

- 1) 福田英次, 高橋広幸 他: 電子ビーム積層造形法による骨類似機能化した人工関節の開発. まてりあ 第52巻: 74-6, 2013.
- 2) Gruen TA, McNeice et al.: "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 141: 17-27, 1979.
- 3) Huo MH, Martin RP, et al.: Total hip arthroplasty using the Zweymuller stem implanted without cement: A prospective study of consecutive patients with minimum 3-year follow-up period. *J. Arthrop.* 10: 793-9, 1995.
- 4) Ishimoto T, Nakano T, et al.: Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using recombinant bone morphogenetic protein-2. *JBMR.* 28: 1170-9, 2013.
- 5) 未来型人工関節を目指して—その歴史から将来展望まで—. In: 吉川秀樹, 中野貴由 他 (Ed.), 東京, 日本医学館, 2013.
- 6) Nakano T, Fujitani W, et al.: Formation of new bone with preferentially oriented biological apatite crystals using a novel cylindrical implant containing anisotropic open pores fabricated by the electron beam melting (EBM) method. *ISIJ International* 51: 262-8, 2011.
- 7) Nakano T, Kaibara K, et al.: Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analysed by micro-beam X-ray diffractometer system. *Bone* 31: 479-87, 2002.
- 8) Nakano T, Kaibara K, et al.: Biological apatite (BAp) crystallographic orientation and texture as a new index for assessing the microstructure and function of bone regenerated by tissue engineering. *Bone* 51: 741-7, 2012.
- 9) National Hospital Discharge Survey: 2006 annual summary, U.S. Department of health and human services, 2010.
- 10) Noyama Y, Nakano T, et al.: Bone loss and reduced bone quality of the human femur after total hip arthroplasty under stress-shielding effects by Titanium-based implant, *Mater. Trans.* 53: 565-70, 2012.
- 11) Noyama Y, Nakano T, et al.: Design and optimization of the oriented groove on the hip implant surface to promote bone microstructure integrity. *Bone* 52: 659-67, 2013.
- 12) Semlitsch M, Willert HG.: Properties of implant alloys for artificial hip joints. *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 18: 511-20, 1980.
- 13) Tane M, Akita T, et al.: Peculiar elastic behavior of Ti-Nb-Ta-Zr single crystals. *Acta Mater.* 56: 2856-63, 2008.
- 14) 2011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. 大阪, 矢野経済研究所, 238-307, 2011.

