

| | | | |
|---------|--|----|--------|
| 氏名 | みなみかわ ともひこ 南川 智彦 | | |
| 学位の種類 | 博士（医学） | | |
| 報告番号 | 甲第 1651 号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成 29 年 3 月 21 日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士） | | |
| 学位論文題目 | The Effects of Dicalcium Phosphate Dihydrate-Coated Titanium Implants on Bonding to Bone in Ovariectomized Rats （骨粗鬆症ラットを用いたリン酸水素カルシウム二水和物コーティングチタン製インプラントの骨結合における効果） | | |
| 論文審査委員 | （主 査） 福岡大学 | 教授 | 山本 卓明 |
| | （副 査） 福岡大学 | 教授 | 大慈弥 裕之 |
| | 福岡大学 | 教授 | 喜久田 利弘 |
| | 福岡大学 | 講師 | 秋吉 祐一郎 |

内 容 の 要 旨

【目的】近年、変形性股関節症に対する人工股関節全置換術（THA）が普及し、セメントレスステムの良好な臨床成績が報告されている。ステム表面で骨との生物学的な固着を得るために様々な機種が開発されている。近年人口の高齢化が急速に進むにつれて骨粗鬆症を有する高齢者に対してもその適応が拡大しているが、低骨密度状態でのセメントレスステムの使用は、初期固定力の低下や骨新生の遅延が懸念されている。最も一般的に使用されているハイドロキシアパタイト（HA：hydroxyapatite）コーティングを用いた先行ラット研究で骨粗鬆症状態での有用性が報告されている。HAに代わるより生体親和性の高い材料としてリン酸水素カルシウム二水和物（DCPD：Dicalcium Phosphate Dihydrate）がある。DCPDは生体内で3ヶ月以内に溶出すると言われ、チタンインプラント表面に構造を阻害することなく直接的に骨との固着が得られることが期待されている。しかしながら、DCPDコーティングにおける骨粗鬆症条件下での有用性を調査した報告はない。本研究の目的は、骨粗鬆症モデルラットにおいて DCPD コーティングが大腿骨とインプラントの固定性に与える影響を push-out 試験を行い調査することである。

【対象と方法】

20 週齢の Wister 雌ラット 21 匹を全身麻酔下に傍正中切開にて両側卵巣摘出術を行い、術後 8 週間飼育することで骨粗鬆症ラットモデルを作成した。28 週齢時にチタン製サンドブラストインプラントを両側の大腿骨顆間部より逆行性に骨髓腔内に挿入した。右大腿骨へは DCPD コーティングインプラントを、左大腿骨へは非コーティングインプラントを

挿入し、4週間後に右脛骨および両側大腿骨を摘出した。卵巣摘出後に2匹、インプラント挿入後に1匹死亡、またインプラントの設置不良を2匹に認め、計5匹は除外された。残る16匹について定量的コンピューター断層撮影（pQCT：Peripheral quantitative computed tomography）による骨密度測定とpush-out試験による骨とインプラントの力学的強度を測定した。pQCTでは右脛骨近位骨幹端の全骨密度および海綿骨骨密度を測定し、先行文献でのラット脛骨のpQCT値と比較し骨粗鬆症状態を評価した。また、両側の大腿骨（32本）の軟部組織を除去した後にポリメタクリル酸メチル樹脂に固定し、インプラントが5mm露出するように大腿骨骨幹部で切断し試験標本を作製した。EZ-Test pressure deviceを用いて骨幹部と並行になるようにインプラントに負荷をかけた。破綻する直前の最大値を最大剪断力として記録した。

【結果】

pQCTでの右脛骨全骨密度および海綿骨骨密度は $566.0 \pm 26.3 \text{ mg/cm}^3$ および $114.5 \pm 38.2 \text{ mg/cm}^3$ であり、先行文献の値と同等であり骨粗鬆症モデルラットが作成されていた。また、push-out試験による骨とインプラントの平均最大強度はDCPDコーティングが $72.6 \pm 21.2 \text{ N}$ 、非コーティングが $33.5 \pm 10.7 \text{ N}$ であった。DCPDコーティングの方が有意に高い結果であった（ $p < 0.05$ ）。

【結論】

骨粗鬆症ラットモデルによる骨粗鬆症条件下でのDCPDコーティングは、非コーティングと比較し、固定強度を有意に改善させた。人工関節インプラントのコーティング材料としてDCPDはより高い生体親和性、早期溶出性も持つことが示されており、本研究でも術後4週での骨とインプラントの結合力を約2.2倍増強させる事が示された。DCPDコーティングは、骨粗鬆症条件下においても、骨とインプラントの固定性を改善できる有用な材料であることが示唆された。

審査の結果の要旨

本論文は、骨粗鬆症状態でのリン酸水素カルシウム二水和物（以下DCPD）コーティングチタン製インプラントの初期固定性をpush-out試験を用い調査した基礎的研究である。研究を行った背景であるが、近年人口の高齢化が進むにつれて骨粗鬆症を有する高齢者も増加している。人工股関節全置換術（以下THA）の症例数は年々増加傾向にあり、なかでもセメントレスシステムの使用が急速に増加し、骨粗鬆症を有する高齢者に対しても適応が拡大している。骨粗鬆症の存在は、骨新生の遅延からステムのルーシングに繋がるのが危惧されるため、骨粗鬆症患者に対応できる人工股関節が求められてい

る。そこで、早期溶出性を有する DCPD コーティングにおける骨粗鬆症条件下での固定性を明らかにするため本研究を行った。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さ、審査委員との質疑応答は以下の通りである。

1. 斬新さ

健常モデルでの DCPD コーティングの有用性については報告されており、現在臨床応用され使用されている。しかしながら、骨粗鬆症条件下でこの DCPD コーティングチタン製インプラントの固定性について調べた報告はない。

2. 重要性

人工関節インプラントのコーティング材料として DCPD はより高い生体親和性、早期溶出性も持つことが示されているが、骨粗鬆症条件下でその骨とインプラントの結合力についての検討が必要となっている。今回の実験では、DCPD コーティングインプラントは骨粗鬆症条件において非コーティングチタン製インプラントと比較して固定性が有意に高い結果が得られた。DCPD は骨粗鬆症条件下においても、骨とインプラントの固定性を改善できる有用な材料である可能性が示唆された。

3. 実験方法の正確性

成熟ラットを使用し、確立された方法で骨粗鬆症ラットが作成されている。Sham-controlled rats との比較が無いものの、過去の骨粗鬆症ラットと同等の骨密度低下が再現されている。同一個体内の左右大腿骨において DCPD コーティングの固定性を比較されている。固定性の計測には push-out device (島津社製) を使用しており、正確性と信頼性は証明されている。統計的処理には Mann-Whitney U 検定が使用されている。

4. 表現の明確さ

解りやすい英文、明確な表現で記載され、native speaker のチェックも受けている。整形外科的用語も適切に使用されている。本論文は福岡大学医学紀要に2016年9月28日付けで採択されている。

5. 主な質疑応答

質問：今回、ポーラス加工のインプラントを使用しなかった理由は？

答：ラット用の小さいインプラントには技術的に困難でした。

質問：DCPD のコーティング方法によっても固着性が変わってくるのではないかと？

答：可能性はありますが、本実験では電気化学析出法を使用しました。均一な薄い膜でコーティングすることができます。

質問：プッシュアウトだけではなく、組織観察を行うべきではなかったのか？

答：本データには含まれていませんが、別実験として組織標本を作製して固着性の観察を行いました。

質問：健常ラットでの比較をしていないのはなぜか？

答：インプラントの数に限りがあるなかで、骨粗鬆条件下での DCPD コーティングの有無での固定性の評価に注力したためです。

質問：固定性の比較について垂直方向だけではなく、回転方向などの強度も評価すべきではないか？

答：垂直方向以外の固定性は評価しておりません。

質問：サンドブラスト加工をした際の金属の摩耗粉が付着している場合、セメントレス固定の際にオステオインテグレーションを阻害するという報告があるが、本インプラントでは保証されているのか？

答：インプラントは実験用であり、摩耗粉の付着状況など品質の保証確認はできておりません。

質問：なぜセメントレス固定が増えてきているのか？

答：セメント固定の方が技術的に難しいこと、脂肪塞栓など合併症の報告があることからセメントレス固定が増えていると考えられます。

質問：DCPD コーティングインプラントはすでに臨床応用されているのか？

答：国内でも使用されております。

質問：HA と DCPD の違いについては

答：HA は安定した構造であるため、溶出性に関して DCPD の方がより速い点が大きな違いです。

早期にコーティングが溶出し、骨とインプラントの直接結合することでより固定性が得られると考えております。

質問：実際の臨床の現場では、チタンインプラントとコーティングのあるインプラントでの成績については？

答：近年、チタンポーラス構造の開発により臨床成績に差がないとの報告があります。

質問：臨床では高齢者で骨粗鬆症のある患者ではどちらを使うことが多いのか？

答：高齢患者においては表面コーティングのあるインプラントを使用することが多いと思います。

質問：表面構造の違いで感染率に影響があるのか？

答：特に表面加工の違いで感染率が高くなるという報告はありません。本実験でも感染例は認めませんでした。

質問：臨床の現場では、骨粗鬆症患者を有する患者に対する人工股関節の症例数は多いのか？

答：当院では術前に骨密度の測定も行っておりますが、65歳以上の約2~3割は骨粗鬆症である印象があります。

質問：骨粗鬆症の治療薬を使用してから人工関節を行うという発想はあるのか？

答：術前検査で骨粗鬆症がある場合には、治療薬を投与して手術に臨むことが推奨されています。

質問：骨密度の改善を待つて手術を行うということか？

答：実際には人工股関節を希望する患者では、痛みが強くADLが低下している場合が多いため、骨密度が改善するまで待つことができないのが現状です。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位に値すると評価された。