

「骨形成因子（BMP）による骨修復能力を付加した新しい人工股関節の開発」

信州大学医学部整形外科

齋藤直人

村上成道(代理)

BMPの臨床応用に向けた研究の結果として、新しい人工股関節の開発について報告させていただきます。

人工股関節置換術は現在幅広く行われており、良好な臨床成績が報告されています。しかし、長期では、ポリエチレンの磨耗粉によるosteolysisなどによりloosningが生じ、再置換に至る症例が増えています。人工股関節再置換術におけるもっとも大きな課題は、人工股関節周囲の大きな骨欠損の修復です。現在行われている自家骨には、骨の絶対量の不足、採取部位の疼痛という問題点があり、また、広範囲な骨欠損の場合、同種骨を用いたimpaction born graft等を用いることが多いですが、disease transmissionや免疫反応の問題が完全に解決されていないのが現状です。人工股関節自体に修復能を有し、骨移植することなく骨欠損を修復することができれば理想的だと考えます。

我々は、recombinant human BMP-2と合成ポリマーをステム表面に付加した人工骨頭で人工骨頭置換術を行うモデルを考案しました。イヌの大腿骨近位骨幹部を欠損させ、設置した人工骨頭のステム周囲の骨欠損が修復されることを示し、BMPを付加した新しい人工股関節を開発することを目的としました。

BMPはrecombinant human BMP-2を用い、その担体としてポリ乳酸パラジオキサノンポリエチレングリコール共重合体（以下PLA-DX-PEG）を使用しました。スライドは

その構造式です。

PLA-DX-PEGは、モル比46:14:40で、平均分子量が約1万のものを使用しました。この分子量のPLA-DX-PEGは常温でスライドのようなゲル状になり、液体や完全な固体に比べ扱いやすい性状を持っています。

また、PLA-DX-PEGには周囲の水を吸収して膨らむ性質「膨潤性」があります。スライドはポーラスチタンにPLA-DX-PEGを塗布し、水につけ、2時間を経過したのですが、金属の表面からポリマーが膨張し、金属表面を覆っているのが観察されます（図1）。

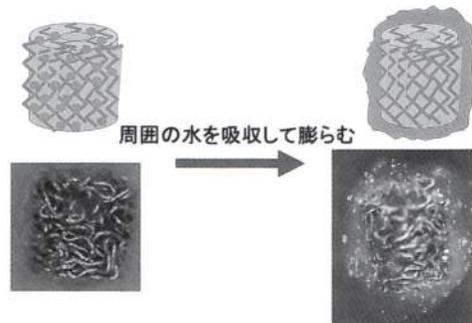


図1 PLA-DX-PEGの膨潤性

PLA-DX-PEGとrecombinant human BMP-2の複合体の作成法を示します。PLA-DX-PEGをアセトンに溶かし、さらにrecombinant human BMP-2を入れます。遠心をかけ、アセトンを完全に除去し、BMP、PLA-DX-PEGのコンポジットが完成します。

ビーグル犬(雄、体重9.0~12.0kg)



小転子を越え近位骨幹部に
ステム半周にわたる骨欠損



術直後X-P

図2

使用したインプラントを説明します。ステムと骨頭はコバルトクロム合金、ステム表面にポラスチタンを取り付けたイヌ用の人工骨頭を作成しました。骨頭のサイズは16mm径で、ポラスチタンは25mmの長さがあり、その表面積は6cm²となります。

ステム周囲、ポラスチタンに、先ほどの作成法でつくったBMPとPLA-DX-PEGのコンポジットを塗布し、BMP付加工骨頭としました。担体の量は200mgを使用し、BMPが100 μ g、500 μ g、1000 μ gの3群を作成しました。コントロールは、BMPを含まないPLA-DX-PEGのみを付加した人工骨頭としました。各群N=4としました。評価法として、術直後より2週ごとに経時的にX線写真を撮影し、12週で塗擦、HE染色による組織検を作成しました。ステム周囲の骨欠損の修復を評価し、コントロールと比較しました。一部、術後6ヶ月経過を観察し、これを評価しました。

ビーグル犬、オス、体重9~12kgを使用しました。イヌの大腿骨骨頭を切除し、大腿骨近位骨幹部内側半分を欠損として作成しました。骨欠損は小転子を越え、ステム内側半周

にわたり、ポラスチタンが完全に露出するように作成しました。スライド右は術直後のレントゲン写真です(図2)。

スライドは術中写真です。全身麻酔下に行い、全側方アプローチで股関節に到達し、人工骨頭を設置しております。

結果です。BMPを塗布した人工骨頭は術後2週よりステム周囲に骨様陰影を認めました。特にBMP1,000 μ gでは著明な骨形成陰影を認めました。コントロールでは変化を認めませんでした。

術後4週経過時に、BMP500、1,000 μ gとも、骨欠損部は骨様陰影で覆われています。BMP1,000 μ g群のほうが多い陰影を認めました。BMP100 μ g群では遠位の骨皮質に近い部位のみ骨様陰影を認めました。コントロール群では変化が認められませんでした。

術後6週間で、BMP付加群は500、1,000 μ g群とも、骨欠損はほぼ完全に骨様陰影で覆われました。しかし、陰影は1,000 μ g群のほうが多く見られました。100 μ g群では、半数で完全に修復できない例が存在しました。コントロールでは骨欠損部の修復は認められませんでした。

術後12週のX線写真です。コントロールでは骨欠損の修復は認められませんでした。BMP付加群では骨欠損の修復は認められましたが、濃度に依存して、骨形成量に差を認めました。大腿骨の形状にあわせてリモデリングも進んできました。

骨形成の経過を表に示します。コントロールでは全例に骨形成は認めず、骨欠損の修復は認めませんでした。100 μ gでは、4週、6週で骨欠損の部分修復を認め、完全修復は1匹のみでした。BMP500、1,000 μ gでは骨欠損の修復を全例で認めましたが、用量の増加に伴い、形成された新生骨の量を多く認めました。500 μ gが骨欠損部を覆う適切な用量と考えられました。

術後6ヶ月のコントロールとBMP500 μ g群のレントゲン像と肉眼像です。BMP付加では新生骨は吸収されず残存しております。肉眼的にも皮質骨に覆われています。コントロールではインプラントが露出しており、皮質骨の形成は認めません。

術後12週時のHE染色の組織像です。人工股関節を縦切しています。BMP1,000 μ g付加群では、残存した骨皮質と連続するように骨形成が認められます。コントロールではポーラス周囲に新生骨の形成は認めず、軟部組織のみに認めます。

先の標本の20倍像です。チタンのポア内部にBMP付加群では新生骨の進入を認めます。コントロールでは、このような新生骨の進入は認められませんでした。

さらに、6ヶ月を経過したBMP500 μ g付加群の人工股関節の横断像を作成しました。これは骨欠損部を中央でカットした組織の肉眼像です。新生骨で覆われているのが確認できます。

20倍像です。チタンの形状に合わせ、それを覆うように新生骨が確認されます。スライド下では、母床骨との境界ではありますが連続性を認めます。

実験の結果は、PLA-DX-PEGをキャリアとしたBMP付加により、ステム周囲の広範囲な骨欠損を修復できることを示しました。生体分解性ポリマーであるPLA-DX-PEGは生体内で周囲の水を吸収して膨らむ性質があります。今回の実験においても、この性質によりチタン孔内に付着させたPLA-DX-PEGは生体内でチタンのポアよりしみ出し、周囲の骨欠損部へステムを取り囲むように膨らみ、骨形成の足場になります。その後、BMPを徐放しながら急速に分解して骨に置き換わることにより、広範囲な骨欠損を短期に修復したと考えられます。

我々のモデルは、BMPによる骨欠損を修復できる新しい人工股関節です。人工股関節は大きな骨欠損を伴う人工股関節再置換術に極めて有効と考えます。

大きな骨欠損を有する人工股関節再置換術を骨移植せず、BMPによる骨欠損を修復できる新しい人工股関節のモデルを作成しました。recombinant human BMP-2・PLA-DX-PEG composit をステム表面に付加した人工骨頭で、ステム周囲の骨欠損が修復されることを示しました。

スライドをありがとうございました。

伊丹 ありがとうございました。

どなたかご質問は？ はい、どうぞ。

モロ 東京大学のモロと申します。貴重なご講演をありがとうございました。

まず、1点教えていただきたいことがあるのですが、ご講演の中で、PLA-DX-PEGの表面への処理について、結合とか付加、塗布という、いくつかの表現を用いておられたのですが、これは具体的には、ただ塗ったというだけですか。

村上 塗っただけです。チタンのポアの表面に、ちょうど手術時に、作成しておいたコン

ポジットを塗りこんだという、付加です。

モロ そうしますと、私どもも似たような実験をしております、経験的に、このPLA-DX-PEGというのは、ポリエチレンの磨耗粉と同様に骨吸収を誘導すると思うのですが、これが溶け出した場合、ポリエチレンと同様に、逆に磨耗の原因になってしまうのではないかというのが大変心配なのですが。

村上 ここは一つポイントで、間にジオキサノンを含むことによって、吸収性を非常に高めております。今回は示しておりませんが、2週間ぐらいは残っているのですが、その後急速に吸収が進むということによって、例えばほかの、異所性につくった骨においても、ポリマー自体が、6週の段階で全く残ることはありません。ということで、スタートのときの足場になるだけであって、その後は全く吸収されてしまうということで、邪魔にはなっていないと考えております。

モロ PEG自体が消えるということはあるのでしょうか。PLAは消えるかもしれませんが、PEGを用いていらっしゃるんですが、それは最終的に残るような気がするのですが。

村上 最終的にできた骨の中には残る……。これだと組織カット、金属が入っていますので、正確には見れませんから、異所性に見ておりますが、それでは残存しているものはないように、かつ異物反応等も起きていない、ということは確認しております。

モロ あともう1点なのですが、もちろん、最終的に実用化を目指しておられると思いますが、滅菌といったものに関してはいかがでしょうか。

村上 手法として、初めから付加したものでいくのか、滅菌したステム自体に清潔な状態でのポリマーを塗るのか、どちらがいいかという形で両方検討してやったのですが、滅菌のことも考えると、もともと金属として滅菌されたものに、清潔な状態でのポリマーを塗布するという形の手法のほうがいいのではないかとということで、今回こういう形のモデルで考えております。

モロ わかりました。どうもありがとうございます。

伊丹 ほかにございませんか。では、大変興味ある成績を見せていただきましてありがとうございます。