

## 4. Bone ingrowth typeのcementless implantに対する polyethylene particle の影響に関する実験的研究

—polyethylene particleの大きさによる異物反応の差異とosteolysis—

報告者：大阪大学整形外科

中田活也・菅野伸彦・増原建作  
阪上彰彦・片岡英一郎・高岡邦夫

国立大阪病院整形外科  
大園健二

〔伊丹〕次に、「Bone ingrowth typeのcementless implant に対する polyethylene particle の影響に関する実験的研究」、大阪大学の中田活也先生、お願いします。

〔中田〕今回は助成金をいただきまして、どうもありがとうございました。

それでは、スライド、お願いします。

〔はじめに〕

一般に人工関節の弛みの原因として、機械的要因と生物学的要因が考えられている。生物学的要因としてpolyethyleneなどの各種particle に対する異物反応が注目されている。異物反応はparticleの種類、大きさ、形状などにより異なるとされているが、その詳細については明らかでない。

今回我々はcementless implant に対するpolyethylene particleの影響を解明するための第1段階として、異物反応をより発生させやすいpolyethylene particleを選択するために本研究を行った。本研究では人工股関節の弛みに対する生物学的要因を検討するために、機械的要因を除去した上で、

polyethylene particleの大きさの違いによる異物反応の相違とosteolysisの発生の有無について検討した。

〔対象及び方法〕

工業的に製造したpolyethylene particleを粒子分級器により2種類の大きさのparticleに分離し、small群とlarge群とした。small, large各群の粒径はレーザー回折散乱法を原理とした粒度分析計を用いて測定し、small群は4から35の平均粒径17マイクロメートルで、large群は60から450の平均粒径170マイクロメートルであった。SEMによる形状評価では、両群とも類球状から棍棒状などの不規則な粒子であった。

以下、各実験の詳細について述べる。実験1では、両群のparticleをそれぞれ100ミリグラムずつウサギの大腿骨顆間非荷重部髓内に挿入した。実験2では、実験1と同様に、ウサギの大腿骨顆間非荷重部に、両群のparticleを10ミリグラムずつ挿入した。さらに実験3では臨床上で見られるparticleの徐放性を再現し、particle同

士の凝集防止と髄内での拡散促進のために分子量650でbiodegradableな特性を持つワックス状のpolylactic acidを併用した。その実験3において、polylactic acid 1グラムに各群のparticle 100ミリグラムを混合して挿入した。各実験において、日本白色ウサギ12羽ずつを使用し、small, large各群ともparticle挿入後、4、8、12週で2羽ずつ屠殺した。particleの挿入法は、各実験における各群とも、drillingと洗浄後にparticleを右側大腿骨に挿入した。左側はコントロールとして、実験1、2では、drillingと洗浄のみを施行し、実験3では、drillingと洗浄後にpolylactic acidのみを挿入した。また、particleのバックフローを防ぐために、プラグとして、直径3ミリメートルのKワイヤーを用いた。各群のparticleにおける骨髄内での異物反応の差異を組織学的に検討し、またosteolysisの発生の有無を軟X線を撮影して検討した。

#### 〔結果〕

particleを100ミリグラム挿入した実験1のsmall群では、particleは拡散せずに凝集し、particleのかたまりを線維性被膜が取り囲んだため、particle間に炎症反応が浸潤していなかった。(図1)

実験1のlargeでは、particle同士の凝集は比較的少なく、particle間に線維性組織の侵入が見られたが、異物巨細胞は出現しなかった。

次にparticleを10ミリグラムのみ挿入した実験2のsmall群では、particleの凝集は軽度で、particle間に組織球が浸潤してくるが、やはり少数のparticleは凝集しており、異物巨細胞によるparticleの貪食は認められなかった。

実験2のlarge群では、particle間の凝集はさらに粗になり、少数の異物巨細胞が出現するが、大きいparticleの周囲に付着するのみで、particleの貪食は起こっ

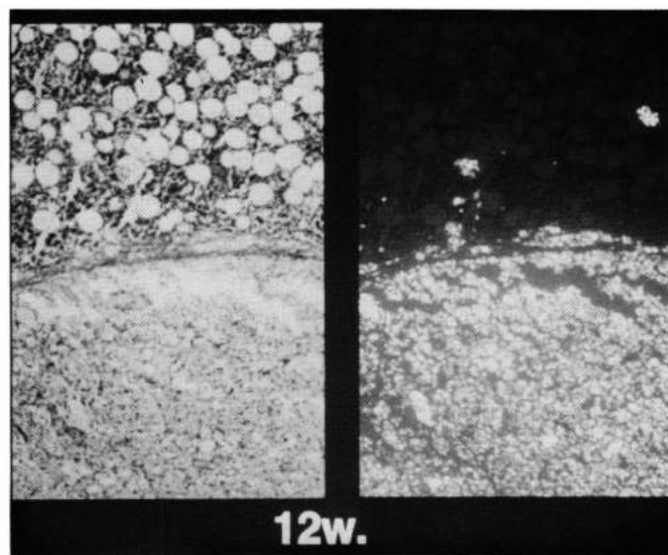


図1 実験1 (small群, 12週)

ていない。(図2)

一方、実験3のpolylactic acidのみを挿入したコントロール群において、挿入後4週ではpolylactic acidは吸収されずに残存し、炎症細胞の浸潤が認められるが、挿入後8週ではpolylactic acidの吸収とともに炎症反応は消退していき、さらに12週ではpolylactic acid及び炎症細胞ともに完全に消えて、ほぼ正常の骨髄形態に復帰し

ていた。

実験3のlarge群では、実験2と同様に、異物巨細胞の出現は見られたが、particleを貪食した異物巨細胞はなく、大きいparticleの周囲に付着するのみであった。しかしながら、実験3のsmall群では、polylactic acidの吸収とともに、particleは髄内に拡散され、12週目にはsmall群のparticleを貪食した異物巨細胞の集簇が

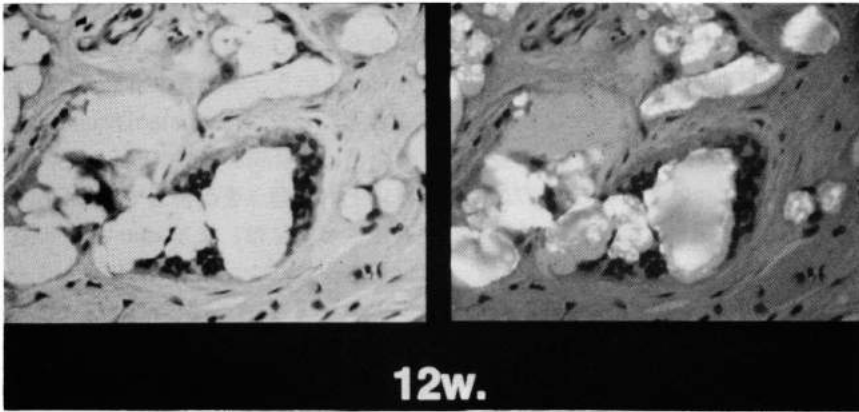


図2 実験2 (large群, 12週)

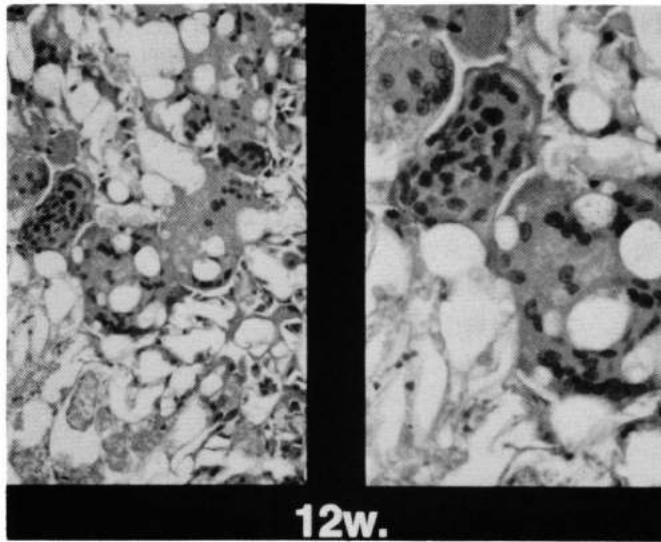


図3 実験3 (small群, 12週)

出現していた。(図3)

異物巨細胞がparticle周囲に付着したのみであった実験3のlarge群では、軟X線でosteolysisは発生しなかった。また、実験3のsmall群でも、particleを貪食した異物巨細胞の集族は出現したが、軟X線でosteolysisは発生していなかった。

#### 【考察】

人工関節の弛みの原因の一つとされている生物学的要因においては、発生したparticle debrisに対する異物反応によりosteolysisが発生し、人工関節の弛みに至るとされている。ところが、異物反応によるosteolysisの発生のメカニズムやosteolysisから弛みに至る過程の詳細については明らかでない。

人工関節の弛みに関するin vitroの研究では、弛んだインプラントの周囲組織の培養やparticleによる滑膜細胞やマクロファージの活性化により、インターロイキンやTNFなどの各種サイトカインが産生されることや、in vitroでの骨吸収が発生することなどが明らかになりつつあるが、依然としてin vivoのosteolysisにいかに関係しているかは不明である。

一方、弛みに関するinvivoの研究では、生体内にparticleを挿入する実験が数多く行われてきた。しかし、particleに対する異物反応は発生するものの、巨細胞やマクロファージがparticleを貪食してosteolysisを発生させ得た系は今まで存在していない。

本研究では、実験3のsmall群において、巨細胞によるparticleの貪食を実験的に作成することに成功した。これは凝集しやす

いparticleをpolylactic acidを併用することによって髄内で拡散することができたからではないかと考えられる。しかし、どの実験においてもosteolysisを発生させ得なかった。

本系の問題点として、まずsmall群のparticleでも、平均粒径が17マイクロメートルであり、貪食されるには大きいのではないかという点、次に、実験3において、polylactic acid自身の炎症反応の影響がどれほどあるのかという点、さらにparticleの貪食が起こってもosteolysisは発生しなかったという、本研究の事実より、生物学的要因のみで本当にosteolysisは発生するのかという疑問などが挙げられる。

以上の問題点を改善して、osteolysisを発生させるには、まずparticleの貪食を促進するために、1マイクロメートル未満のparticleを作成すること、次に、臨床的に見られるparticleの徐放性を再現するために、今回用いた炎症反応を誘発するpolylactic acidの併用以外の挿入法を開発すること、さらに生物学的要因だけではなく、機械的要因も加味したモデルを作成することなどが必要であると考えられた。

【伊丹】ありがとうございました。ただいまのお話にご質問ございませんでしょうか。

また、どうぞ、研究を続けてみていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

これで研究成果報告を終わりました、レントゲンカンファレンスに移りたいと思います。