

特別賞

抗菌性人工股関節の開発

¹京セラメディカル株式会社、²多久市立病院、
³社会福祉法人恩賜財団済生会唐津病院、⁴独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター、
⁵佐賀大学医学部付属病院、⁶佐賀大学大学院医学系研究科整形外科博士課程

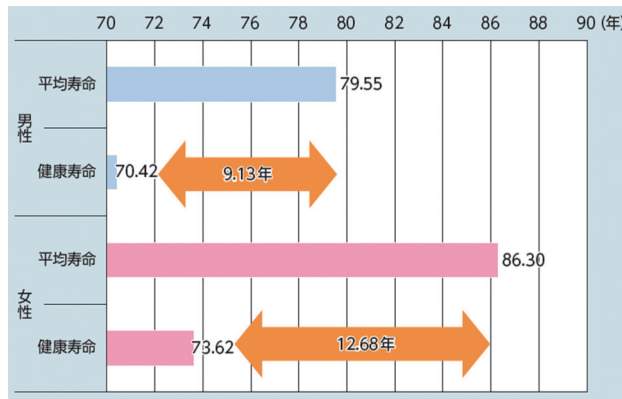
水野 浩彰 ¹	松永 和也 ¹	安藤 嘉基 ¹	正山 祐一 ¹
辻 裕規 ¹	示野 医晃 ¹	山梨 有香 ¹	住井 昭代 ¹
村上 隆幸 ¹	山下 満好 ¹	桜井 伸子 ¹	小林 隆幸 ¹
藤本 佑 ¹	馬場 郁雄 ¹	嶋崎 貴文 ²	米倉 豊 ³
秋山 隆行 ⁴	塚本 正紹 ⁵	江頭 秀一 ⁶	上野 雅也 ⁶

1. 緒言

1.1. 背景

我が国は2013年度より「健康日本21(第二次)」の中心的テーマに健康寿命の延伸を掲げ、その数値目標の中に運動器に関連する項目を含めた(図1)。運動器障害は健康寿命を阻害し、要介護原因の2割強を占める。運動器疾患の病理変化は40歳台からすでに始まっており、50歳台以降に顕在化し、要介護状態の原因となる。これは高齢社会になり明らかになった新しい課題である¹⁾。

厚生労働省によれば2010年の時点で、要支援となる原因は、変形性股関節症やリウマチ等の関節疾患と、骨折・転倒が合わせて32%である。つまり、我々の健康寿命を短縮している最も大きな要因が骨・関節等の運動器障害である。今後の日本社会が迎える超高齢化と現在の骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチ患者数(それぞれ推定約1200万人、1000万人、80万人)を考慮すると、運動器障害が将来にわたり恒常的に増加することは確実である。したがって、長寿であるだけでなくQOL(Quality of Life:生活の質)を保ちつつ生き生きと過ごせるようにするためには、骨・関節障害の総合的な対応が急務であり、重度の関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料等の骨・関節インプラントの高機能化を図ることは、その目的達成に大きく貢献すると考えられる²⁾。



平均寿命と健康寿命の差は、日常生活に制限のある「不健康な期間」を意味し、2010(平成22)年で、男性9.13年、女性12.68年であった。今後、平均寿命の延伸に伴い、こうした健康寿命との差が拡大すれば、医療費や介護給付費を消費する期間が増大することになる。(注):健康寿命:人の寿命において「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」

図1 健康寿命の定義と平均寿命との差³⁾

1.2. 人工股関節置換術

人工股関節置換術とは、疾患や骨折等により股関節の機能である支持性と可動性を喪失した股関節を人工関節(インプラント)に置き換える手術である(図2)。実用化から50年が経過し、確実な除痛効果とQOL改善及びADL(Activities of Daily Living;日常生活動作)維持に寄与し、優れた長期臨床成績が報告されている。国内では年間約10万件の手術が行われており、今後の社会の超高齢化とともに手術件数は今後も増加すると予測される⁴⁾。

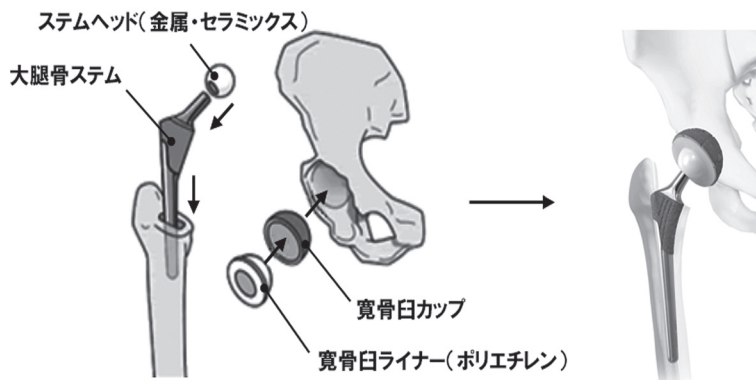


図2 人工股関節置換術

1.3. 人工股関節置換術における課題

人工股関節置換術後の主な合併症として、脱臼、人工関節のゆるみ・破損及び術後感染が挙げられる。近年では、人工関節の材質やデザイン及び手術手技の改良による脱臼やゆるみの抑制、手術環境の整備による感染対策等が進んでいるが、術後感染は感染部位が骨内に及ぶため治療に難渋することが特に多く、合併症の中で最も時間と費用を要する^{5, 6)}。術後感染は1960年代には約9%の発生率であったが、周術期の適切な感染予防や手術時の清潔操作等により現在では約1%に減少したものの、今もなおゼロには至っていない⁷⁾。現在、国内で年間約10万件の手術が実施されていることを考慮すれば、年間1,000例前後の感染例が発生していると推定される⁸⁾。

表1 術後感染の予防策

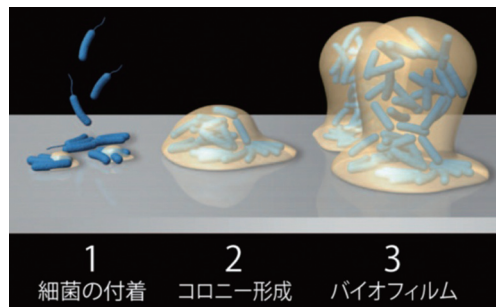
感染予防等の実施主体	予防策
患者側	<ul style="list-style-type: none"> ・手術前の禁煙、歯科治療 ・糖尿病等の易感染性に関連する疾患の十分なコントロール ・患者さんの自己免疫能を高めるための栄養改善等
病院側	<ul style="list-style-type: none"> ・手術室をクリーンルームにし、術野からの落下菌を低減させるといったハード面での対策 ・職員への感染予防に対する啓蒙活動や感染制御に対するチーム活動の推進といったソフト面での対策
医療スタッフ側	<ul style="list-style-type: none"> ・宇宙服型の完全シールドされた術衣の着用(図3) ・手術中の入室者数の制限等の術中対策 ・予防的抗菌薬の使用
医療機器メーカー側	<ul style="list-style-type: none"> ・抗菌性縫合糸や抗菌性創傷被覆材等の感染リスクを低減させるための製品の実用化

感染は、手術部位への細菌侵入によって発生し、発熱、発赤、疼痛等の臨床症状が現れ、症状が進むと皮膚に瘻孔の形成や人工関節のゆるみが発生し、その結果人工関節の入れ替えが必要になる。治療は二期的再置換術が一般的であり、その間患者さんは数か月入院生活を強いられる。さらに治療中に患肢の短縮が起きることも多い。これらは患者さんにとって大きな苦痛である。また術後感染は再発することもあり、手術を何度も繰り返した後、患肢の切断に至ることもある^{9, 10)}。治療は長期間に及ぶため、医師、看護師等の医療スタッフへの負担も大きく、病院経営や医療保険財政にも甚大な悪影響をもたらす。治療費が約5倍に増加するとの報告もある¹¹⁾。そのため、様々な側面から感染予防策(表1)が行われているものの、術後感染は今もなおゼロにはなっていない。その原因の一つが術後に生じるバイオフィームであると考えられている¹²⁾(図4)。

そこで我々は、感染対策の新たな選択肢として、バイオフィームの形成阻害能を有する世界初の抗菌性人工関節の開発に取り組むこととした。



図3 宇宙服型の術衣を着用した人工関節手術風景¹²⁾



人工関節のような人工物の表面には、細菌が付着しやすく、手術部位に細菌が入りこむと、細菌の増殖とバイオフィーム形成を促し、感染の原発巣となり得る。バイオフィームは、菌が固い表面に付着することを可能にしたねばねばした粘着物である。抗菌薬に対して抵抗性を示す理由は、バイオフィームの厚さのため抗菌薬が届かないことや、バイオフィーム内の細菌が休眠状態にあり、増殖しない細菌に対して抗菌薬の効果がほとんどないためである。

図4 人工物表面へのバイオフィーム形成プロセスのイメージ^{6, 13, 14)}

2. 研究開発の経緯

2.1. 銀 HA コーティング技術の研究開発

2005年より我々は抗菌性人工関節を開発するための研究を開始した。抗菌剤には、広い抗菌スペクトルと優れた抗菌性能を持ちながら比較的安全性が高いとされる銀を採用した。銀の抗菌メカニズムの一つである銀イオン説では、銀イオンが微生物の細胞内部に取り込まれ、SH基又は核と反応し、酵素阻害あるいは蛋白質の構造破壊を引き起こして菌を破壊するとされている¹⁵⁾。銀は医薬品や医療機器として臨床使用実績があり、人工関節に用いる際にも安全上の懸念が小さいと考えられた。例えば、硝酸銀は新生児の目の感染予防に長年使用されている。スルファジアジン銀やカルボキシメチルセルロース銀は創傷被覆材として使われている。銀合金は歯科用銀合金として多数使用されている。欧州では、金属銀をコーティングした腫瘍用大型インプラントが臨床使用されており、短期の臨床成績では術後感染率の大幅な低減が認められている。しかし、銀の副作用として局所アレルギー症(皮膚の変色)の報告があり、今後の長期的なフォローアップが必要とされている⁹⁾。また、銀の毒性により骨形成が阻害されるためインプラントの骨内部分にはコーティングできていない。したがって、生体内で安全に使用できる銀量に抑え、なおかつ抗菌性能と骨固定性能を合わせもつ、人工関節用の抗菌コーティング技術の開発が望まれている。

我々はそれらの課題を解決するため、骨の主成分であるハイドロキシアパタイト(HA)に数%の酸化銀を添加して金属表面にフレーム溶射するコーティング技術(銀 HA コーティング技術; AG-PROTEX[®])を開発した¹⁶⁾。HA 単独のコーティング技術は、京セラメディカルが1990年代に人工関節の表面に生体活性化処理を施す技術として実用化したものであるが、銀 HA コーティングはその技術をさらに高機能化させたものである。本技術のフレーム溶射は約2,700℃の高温であるため、添加した酸化銀の大半が揮散し、コーティング中の銀濃度を一定範囲にコントロールすることは至難の技であった。また安定した性能を発揮させるためには、複雑な3次元形状の人工股関節表面の銀濃度をコントロールしつつ、一定の膜厚範囲でコーティングを行う必要があった。そのため安定して製造できる体制を確立するまでの膨大なバリデーション試験を経て、本技術を完成させることができた。

2.2. 銀 HA コーティングの抗菌性能評価

まず我々は生体材料の抗菌性能評価方法を開発した。JIS Z 2801 抗菌試験は日用品を対象としている。そこで生体内環境により近い条件に改良するため、試験培地を体液と同じ栄養価の高い非働化牛血清に、試験温度を体内と同じ37℃に試験条件を変更した¹⁷⁾。そして術後感染症の主要な原因菌6種類を用いた抗菌試験を実施し、いずれの菌種においても抗菌効果を有することを確認した(図5 (a))¹⁸⁾。

次に、薬剤耐性菌の中でも特に臨床において問題となるバイオフィルム形成 MRSA (BF-MRSA) を用いて抗菌性能を評価した。HA コーティングと銀 HA コーティング上で細菌を培養したところ、HA コーティングは表面の88%が BF-MRSA によって被覆されたが、銀 HA コーティングは表面の9%が被覆されるにとどまった(図5 (b))¹⁷⁾。

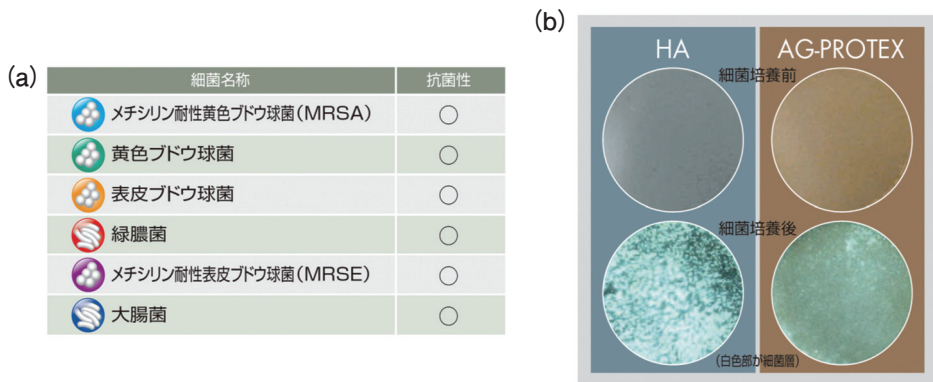


図5 (a) 抗菌試験, (b) 細菌付着阻害試験^{14, 17, 18)}

さらに、我々はバイオフィーム形成阻害試験を考案し実施した。試験菌はBF-MRSAを使用し、流動状態の37℃牛血清中で最長28日間培養し、バイオフィーム被覆率を測定した結果、培養期間中(3日を除く)、銀HAコーティングのバイオフィーム被覆率はHAコーティングの場合よりも有意に低かった。試験結果全体の傾向から判断し、少なくとも28日間はバイオフィーム形成阻害効果が持続すると考えられた(図6)¹⁹⁾。なお、培養期間3日のみの追加試験にて、銀HAコーティングのバイオフィーム被覆率はHAコーティングの場合よりも有意に低いことを確認した。

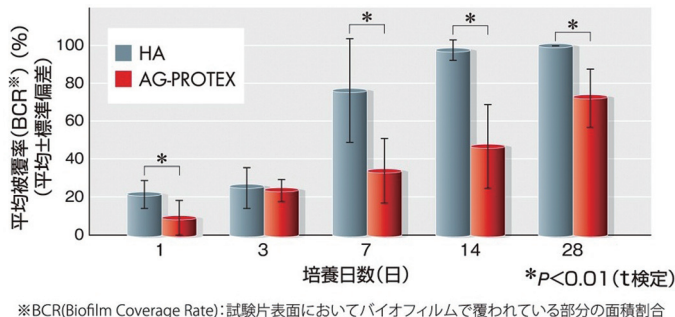


図6 バイオフィーム形成阻害試験^{14, 19)}

また、生体内での抗菌効果の確認のため、ラット脛骨内に試験片とともにMRSAを接種して細菌数を測定した。試験期間中、銀HAコーティングの生菌数は、HAコーティングの場合よりも有意に低いことを確認した(図7)²⁰⁾。生体内で少なくとも3日間の抗菌効果を有することが確認されたということは、術後感染リスクが高い期間(術後24~48時間)において、初期感染の原因である術中の落下菌を殺菌することができるということであり、臨床上も抗菌効果が期待できる意義のある結果である。

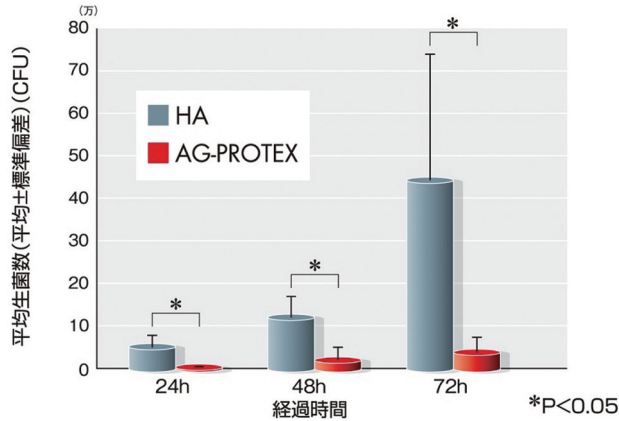


図7 骨内での抗菌性能試験^{14, 20)}

2.3. 銀 HA コーティングの骨固定性能評価

人工関節は、骨内に固定して長期間使用されるため、骨固定性能が担保されていることは非常に重要である。銀HAコーティング人工股関節の開発にあたっては、従来のHAコーティングと同様の骨固定性能が得られる必要があった。そこで、ラット脛骨内に試験片を埋植し、埋植12週間後の骨組織を評価した結果、ラット脛骨内に埋植された銀HAコーティングはHAコーティングと同様に新生骨が形成されることを確認した(図8)²¹⁾。

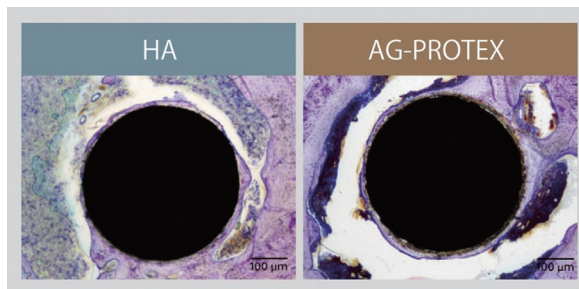


図8 骨伝導性試験^{14, 21)}

また、ウサギ大腿骨内に試験片を4週及び8週間埋植し、骨組織から試験片が押し出される時の荷重を測定した結果、銀HAコーティングはHAコーティングと同等の骨内固定力を有することを確認した(図9)。よって、銀HAコーティングは、HAコーティングの特性である骨固定性能が保たれていることが証明された。

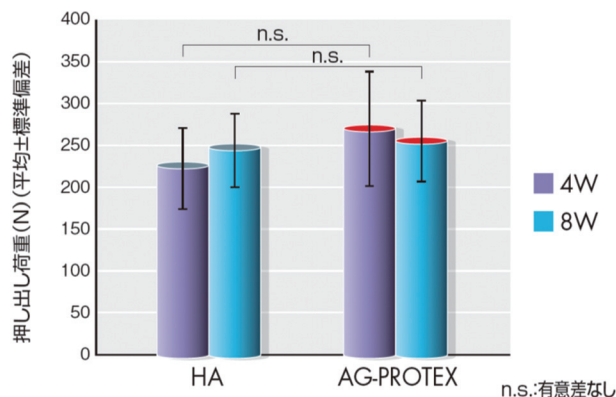


図9 骨内固定力試験¹⁴⁾

2.4. 銀 HA コーティングの生物学的安全性試験

医薬品・医療機器等を開発する際には、リスクとベネフィットの観点から安全性を検討する必要がある。銀 HA コーティングでは、許容できない毒性が見られる場合には、臨床で使用することはできない。そこで、生物学的安全性試験を実施し、いずれの試験においても毒性は認められないことを確認した(表2)。

表2 ISO 10993-1に基づいた生物学的安全性試験

実施した試験項目	試験結果
細胞毒性	毒性なし
皮膚感作性	皮膚感作性なし
刺激性(皮内反応)	適合
全身毒性(急性及び亜急性)	毒性なし
遺伝毒性(復帰突然変異、染色体異常)	陰性
埋植(骨内)	組織傷害性を示さない

2.5. 銀 HA コーティング人工股関節の臨床試験

上述のように非臨床試験にて、銀 HA コーティングは銀イオンの溶出による抗菌性能と骨固定性能を合わせ持ち、生物学的安全性も確保されていることが確認できたため、銀 HA コーティング人工股関節が従来の HA コーティング人工股関節と同様に使用可能であり、重篤な不具合を生じないことを確認するため、20名の患者さんにご協力頂き、佐賀大学医学部附属病院にて臨床試験を実施した(図10)。

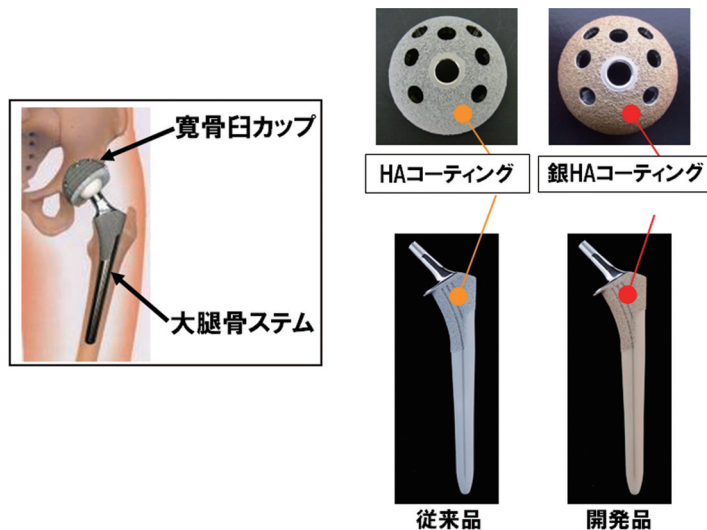


図10 人工股関節(従来品と開発品)の製品写真

その結果、重篤な不具合が生じないことが確認でき、銀に起因する有害事象もなかった。また、臨床試験では、既往歴又は合併症として、B型肝炎(1症例)、C型肝炎・慢性C型肝炎(4症例)、慢性腎不全(血液透析実施、1症例)、糖尿病・2型糖尿病(2症例)、結核性股関節炎(1症例)、大腿骨骨髓炎(1症例)を罹患しており、感染を引き起こす可能性が高いと考えられる患者さんにも銀HAコーティング人工股関節が使用されたが、術後1年を経過した現時点でも術後感染は1例も認められていない²²⁾。

以上の試験結果を踏まえて、厚生労働省へ製造販売承認申請を行い、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査を経て、2015年9月に製造販売承認を取得した。保険適用も認められ現在販売中である。

3. まとめ及び今後の展望

我々は、人工股関節置換術における術後感染率の低減を目指して、産学連携で研究に取り組み、抗菌剤に銀を用いた抗菌性コーティング技術(銀HAコーティング技術; AG-PROTEX[®])を搭載した抗菌性人工股関節の開発に世界に先駆けて成功した。銀の毒性として知られるアルギリアや骨形成阻害等は銀量や銀濃度に依存するとされているが、AG-PROTEX[®]は銀量を抑えることによりこれらの毒性問題を克服し、生体内で安全に使用することができるとともに、抗菌性能及び骨固定性能を合わせ持つ世界初の画期的な技術である。

感染予防に対する臨床的な効果を検証するためには大規模な症例数での検討が必要であり、今後の臨床成績を待つ必要があるが、必ずや良い結果が得られるものと信じている。

今回、銀HAコーティングは人工股関節に適用したが、人工膝関節や脊椎インプラント等の他の整形外科用インプラントの他、歯科治療に用いるデンタルインプラントへも適用可能であり、これらのインプラントの術後感染の予防に寄与する可能性がある。さらに整形外科用インプラント以上に術後感染が大きな問題となっている、人工心臓、人工血管、ペース

メーカー等の人工臓器分野においても、ハイドロキシアパタイトの優れた生体親和性と銀の抗菌作用を利用して、感染予防に寄与できる可能性もある。

我々の開発した抗菌性人工股関節は小さな一歩ではあるが、術後感染に苦しむ患者さんやその治療に難渋している医療スタッフへの福音となることを願って止まない。

4. 謝 辞

最後に、本稿に記載された研究成果を得るために熱心な御指導と多大な御協力を頂いた佐賀大学の前学長 佛淵孝夫先生、並びに医学部整形外科教授 馬渡正明先生、同准教授 園畑素樹先生、同助教 河野俊介先生、医学部病因病態科学講座教授 宮本比呂志先生に深く感謝申し上げます。また、京セラメディカル株式会社の関係者の方々の多大な御助力、御尽力に心より感謝申し上げます。

5. 引用文献

- 1) 提言 超高齢化社会における運動器の健康 - 健康寿命の延伸に向けて -, 日本学術会議臨床医学委員会 運動器分科会, 平成26年9月1日
- 2) 未来型人工関節を目指して - その歴史から将来展望まで : 3-5, 日本医学館, 2013
- 3) 平成26年版厚生労働白書
- 4) 矢野経済研究所マーケットレポート, 矢野経済研究所, 2014.
- 5) 関節が痛い . COM <http://www.kan-setu.com/>
- 6) 川那辺圭一. 人工股関節—人工関節の感染の診断と治療. 臨床雑誌整形外科 2009 ; 60 (8) : 835-843.
- 7) Kuper, M, and Rosenstein A., Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2008 ;37(1):E2-5.
- 8) 神野哲也. 人工関節—人工関節置換術における術後感染の現況. 臨床雑誌整形外科 2009 ; 60(8) : 794-799.
- 9) 野田岩男, 宮本比呂志, 馬渡正明. 銀含有アパタイトコーティング. バイオマテリアル—生体材料— 2011 ; 29(4) : 266-270.
- 10) 宮本比呂志, 安藤嘉基, 野田岩男ほか. 新規の抗菌性生体材料. 化学療法の領域 2010 ;26(9) : 125(1869)~129(1873).
- 11) Safer Joint Replacements. MIT Technology Review, 2010
- 12) 医療法人寿尚会洛陽病院 WEB <http://www.rakuyohp.or.jp/practice/joint.html>
- 13) 吉野横一. 人工膝関節の合併症 治療と対策, 金原出版, 2006
- 14) 京セラメディカル株式会社 AG-PROTEX カタログ, M-103-1
- 15) 大谷朝男(編). 多様化する無機系抗菌剤と高度利用技術. アイピーシー, 1997.
- 16) Noda, I., et al., J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009 ;89(2):456-65.
- 17) Ando, Y., et al., Materials Science and Engineering C. 2010 ;30(1):175-180.
- 18) Noda, I., et al., Abstract of ORS, Poster No.1906, 2015.
- 19) Noda, I., et al., Abstract of ORS, Poster No.1231, 2016.
- 20) Akiyama, T., et al., J Orthop Res. 2013 ;31(8):1195-200.
- 21) Yonekura, Y., et al., J Bone Joint Surg Br. 2011 ;93-B:644-649.

22) Eto, S., et al., J Arthroplasty. 2016 ;31 (7):1498-503.

