

特集：2024年度日本バイオマテリアル学会各賞紹介
学会賞（技術）

銀含有ハイドロキシアパタイト被覆インプラントの開発と実用化

人工関節等を使用する整形外科手術における術後感染は大きな問題である。そこで我々は、銀の抗菌性に着目し、溶射法にて銀含有ハイドロキシアパタイトを金属表面に付与する技術を開発した。そして、佐賀大学での動物実験にて抗菌性能や安全性を評価し、治験を経て、世界初の抗菌性人工股関節を実用化した。さらに脊椎分野への応用を進め、抗菌性脊椎ケージの開発も行った。本稿では、本技術の開発の経緯、コーティング層の性能と安全性、および臨床評価について述べる。

キーワード：術後感染，抗菌性，フレーム溶射，人工股関節，脊椎ケージ



野田 岩男* Iwao Noda

京セラ株式会社メディカル事業部
佐賀大学医学部病因病態科学講座微生物分野
Medical Div. KYOCERA Corporation
Div. of Microbiology, Dep. of Pathology & Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University



森本 忠嗣 Tadatsugu Morimoto

佐賀大学医学部整形外科科学講座
Dep. of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,
Saga University



井田 貴夫 Takao Ida

京セラ株式会社メディカル事業部
Medical Div. KYOCERA Corporation

はじめに

変形性関節症などの関節疾患で疼痛が生じて歩行困難となった場合、人工関節による関節置換術が行われるが、まれに合併症を生じることがある。特に術後感染は重篤な問題であり、一旦感染を発症すると治療には長期間(数週間～数ヵ月間)を要するため、患者さんの苦痛のみならず、医師、看護師等、医療スタッフへの負担も大きく、また治療費が3～5倍に増加するなど、病院経営や医療保険財政にも影響を及ぼしている。

抗菌性インプラントの開発

そこで、このような術後感染の問題に鑑みて、京セラと佐賀大学は2005年より抗菌性人工股関節の開発を目指した共同研究を開始した。我々は無機系抗菌材料の中で広い抗菌スペクトルと高い抗菌性能を有する銀イオンに着目した。そして優れた骨伝導性を有するハイドロキシアパタイト(HA)と銀を複合化して金属表面に付与する、銀含有HA(銀HA)コーティング技術を開発した。そして佐賀大学における動物実験にて、生体内での抗菌性、骨伝導性などの性能ならびに安全性の評価が行われ、非臨床試験および治験を経て厚生労働省から承認を取得し、2016年に世界初の抗菌性人工股関節として実用化した(図1)。銀HAコーティングの最大の特徴は、銀イオンによる抗菌性とHAによる骨伝導性を両立させたことである。

また、脊椎分野への応用も進め、銀イオンによる神経細胞への影響を動物実験にて評価し、銀HAコーティングを施した抗菌性脊椎ケージ(図2)を開発した。



図1 抗菌性人工股関節



図2 抗菌性脊椎ケージ

銀HAコーティングの性能と安全性

銀HAコーティングのSEM観察では溶射皮膜に特有の溶射粒子の積層構造が見られた¹⁾。また37℃の牛血清による擬似生体内環境での溶出試験では、銀イオンの溶出が認められ、最長6ヵ月でも溶出は持続していた²⁾。

臨床評価を行う前に銀HAコーティングの性能と安全性を評価した。

(1)抗菌性

銀HAコーティングの抗菌性を評価するため、JIS Z 2801規格を参考としたフィルム密着法抗菌試験を行った。試験菌としては術後感染の主要な起因菌である6種の細菌を使用

し、擬似生体内環境で試験を行ったところ、銀HAコーティングはこれらの細菌に対して抗菌性を有することを確認した³⁾。また動物実験にてラット骨内でも抗菌性が確認された⁴⁾。

(2)バイオフィーム形成阻害効果

銀HAコーティングのバイオフィーム形成阻害効果を流動下擬似生体内環境にて評価したところ、試験片上のバイオフィーム被覆率は、培養28日においても、銀HAコーティングではHAコーティングに対して有意な低下が認められた⁵⁾。

(3)骨伝導性・骨固定性

銀HAコーティングの骨伝導性と骨固定性を評価するため、ウサギの脛骨、大腿骨に銀HAコーティング試験片およびHAコーティング試験片を埋入した。術後4週での組織観察では銀HAおよびHA共にコーティング層表面に新生骨が形成されていた。一方、骨からの押し出し試験では、術後4週、8週にて両者の押し出し荷重に有意差は認められず、銀HAコーティングはHAコーティングと同等の骨伝導性と骨固定性を有することが確認された(社内データ)。

(4)神経細胞への影響

銀HAコーティングの脊椎分野への応用に対する安全性を評価するため、動物実験にて神経毒性を評価した。HAコーティング群、銀HAコーティング群、チタン群の3群のチタン製脊椎ケージをラットの腰椎椎間板に挿入した。術後8週の運動機能試験では3群間で運動機能と感覚機能の有意な差異はなかった。一方組織学的観察では、脊髄に変性、壊死、または銀の蓄積は認められなかった。よって銀HAコーティング脊椎ケージは神経毒性には直接関与しないことが確認された⁶⁾。

(5)生物学的安全性

治験に先立ち、銀HAコーティングの生体内での安全性を担保するため、ISO 10993-1に準拠した一連の生物学的安全性試験を行ったところ、いずれの試験においても毒性の兆候は認められなかった⁷⁾。

抗菌性人工股関節の臨床評価

銀HAコーティング人工股関節の安全性を確認するため、佐賀大学にて20症例の治験を実施した。その結果、股関節機能およびQOLは改善され、重篤な不具合や銀に起因する有害事象は認められなかった⁸⁾。

市販後の銀HAコーティング人工股関節の臨床成績については、50股関節の術後5年の成績が佐賀大学から報告されている。日本整形外科学会(JOA)スコアを用いて、手術前と手術後5年の臨床成績と股関節機能を評価した。またインプラントの安定性と術後の合併症も調査した。その結果、JOAスコアは全ての症例で増加し、平均値は術前41点から術後86点に向上した。またX線検査ではインプラントの固定性は良好であった。一方、脱臼と深部静脈血栓症がそれぞれ1例ずつ発生したが、アルギリア(銀皮症)等、銀に関連する有害な副作用は認められなかった⁹⁾。

おわりに

我々は、人工股関節置換術における術後感染の問題に鑑みて産学連携で研究に取り組み、銀HAコーティング技術を開発し、世界初の抗菌性人工股関節を実用化した。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に依存するとされているが、我々の開発した銀HAコーティングは、銀量を適切に制御することによりこれらの毒性の問題を回避するとともに、抗菌性と骨伝導性を両立した技術である。今後、更なる臨床応用の拡大を目指していきたいと考える。

日本バイオマテリアル学会の投稿規定の基準による利益相反はありません。

参考文献

- 1) Noda I, Miyaji F, Ando Y, Miyamoto H et al.: J Biomed Mater Res 2008, 89B: 456-465.
- 2) Kii S, Miyamoto H, Ueno M, Noda I, Hashimoto A et al.: J Orthop Sci 2023, Nov 2.
- 3) Noda I, Miyamoto H, Ueno M, Eto S et al.: ORS 2015 Annual meeting, Poster No.1906.
- 4) Akiyama T, Miyamoto H, Yonekura Y, Tsukamoto M et al.: J Orthop Res 2013, 31(8): 1195-2000.
- 5) Noda I, Miyamoto H, Ueno M, Eto S et al.: ORS 2016 Annual meeting, Poster No.1231.
- 6) Nakashima T, Morimoto T, Hashimoto A, Kii S, Tsukamoto M et al.: JOR Spine 2023, 6: e1236.
- 7) 野田岩男, 宮本比呂志, 馬渡正明, バイオマテリアル-生体材料 2017, 35(4): 2-7.
- 8) Eto S, Kawano S, Someya S, Miyamoto H et al.: J of Arthroplasty 2016, 31(7): 1498-503.
- 9) Kawano S, Ueno M, Fujii M, Mawatari D, Mawatari M: Arthroplasty Today 2023, 19: 101067.