

ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体を用いた
開大型楔状高位脛骨骨切り術に関する研究

2014

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

植村 健太

目次

1.	序論	3
1-1.	人工骨とその求められる性能	
1-2.	ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体	
1-3.	変形性膝関節症と膝の骨壊死	
1-4.	高位脛骨骨切り術	
1-5.	高位脛骨骨切り術における骨充填材料	
2.	本研究の目的	14
3.	ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体を用いた <i>Open wedge high tibial osteotomy</i> の短期成績に関する研究	15
3-1.	目的	
3-2.	対象	
3-3.	方法	
3-4.	評価項目	
3-5.	結果	
3-6.	考察	
3-7.	小括	

4.	<i>Open wedge high tibial osteotomy</i> における骨充填材料として ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体、 β 型リン酸三カルシウム、自家腸 骨を使用した研究	24
4-1.	目的	
4-2.	対象・群設定	
4-3.	方法	
4-4.	評価項目	
4-5.	結果	
4-6.	考察	
4-7.	小括	
5.	総括	34
5-1.	考察	
5-2.	結論	
図	36
表	63
謝辞	72
学会発表	73
引用文献	74
参考論文		

第 1 章 序論

1-1. 人工骨とその求められる性能

骨腫瘍や外傷などによる骨欠損の治療では、古くから自家骨移植が優れた方法としてゴールドスタンダードである。しかし、自家骨移植は自分の骨の一部を採取する必要があるため大きさや形状に制限があることからその代替品として同種骨や人工骨が用いられてきた。欧米では同種骨バンクが整備され広く利用されているが、我が国では宗教上の理由などから同種骨は普及していない。人工骨に関しては我が国で世界に先駆け臨床応用され、さらなる発展を遂げつつある[1]。国内での人工骨の使用は増加しており日本整形外科学会の調査によると現在は骨移植全体の約 40%で人工骨が使用されている[2]。バイオセラミックスとして 1980 年代にハイドロキシアパタイトと A-W ガラスセラミックスという素材に生体親和性があることが発見され[3 4]1985 年より商業生産が開始された。当初は緻密体を中心であったが新生骨の進入を期待して気孔を増やした多孔体、そして気孔間に連通性を持たせた連通多孔体等、さまざまな種類の人工骨が出現している。

現在生体活性セラミックスの代表としてハイドロキシアパタイト(以下 HA)と β 型リン酸三カルシウム(以下 β -TCP)が挙げられる[5]。どちらもリン酸カルシウム系の材料であり、生体毒性がなく骨伝導性を有する。カルシウムとリンの組成およびその結晶構造の違いにより、HA は生体内でその表面にアパタイト層を形成し天然骨と直接癒合

するという性質(分解吸収性は低い)、 β -TCP は生体内で自然に吸収されるという性質(分解吸収性は高い)を有する[6]。

名井らによれば、人工骨に求められる特性とは‘自家骨を代替できる特性’ということであり、すなわち①構造支持体としての十分な強度 ②手術中の形状調整が可能な加工性・取り扱いやすさ ③骨組織との高い親和性 ④生体内での分解吸収性 ⑤骨形成を促進する活性である[7]。構造支持体としての強度とは、主として体重などの強度に耐え得るということである。人工骨に求められる骨親和性とは、下記に述べる「骨伝導性」と呼ばれる材料そのものの性質を意味する。現在までのところ、単独の製品でこれらの特性を全て持ち合わせ、自家骨と同等以上の性能といえるような人工骨は未だ開発されていない。

骨の再生メカニズムには「骨伝導性 *osteoconduction*」と「骨誘導性 *osteoiduction*」の2つの作用があることが知られている[8]。「骨伝導性」は移植された材料に周辺の骨組織から新生血管や骨形成細胞が入り込むことで新生骨が形成される性質を指し、生体の修復機能を補助する作用である。骨伝導性を高めるには材料内部に骨形成の主役となる細胞が侵入可能なスペースを用意することが求められ、その為にはセラミックスを多孔化する必要がある。さらにそのスペースは細胞や組織が十分侵入可能な大きさを有しているべきであり、外部に対して開放されたものである必要がある。このことから、人工骨においては単なる「気孔率」ではなく、気孔の形状や大きさ、連通性や外部に繋がる最短ルートの連通孔径などが性能を左右する重要なパラメータであることが知られている[9]。一方、「骨誘導性」は周辺に骨組織がない環境

において、未分化な間葉系細胞を骨分化させる作用により新生骨が形成される性質を指し、こちらは能動的な作用と言える。この性質は骨に含まれる骨形成タンパク質 (*bone morphogenetic protein; BMP*) が主にその役割を担っている[10 11]。人工骨の主要素材であるセラミックスには、一般的には骨誘導性はないと考えられている[12]。人工骨には力学的支持性を確保しつつ、骨伝導性が発現しやすい細胞足場環境を提供することが求められる。

1-2. ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体

本研究では筑波大学・物質材料研究機構・株式会社クラレの共同開発製品である新しいタイプの HA、ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体『リジェノス®(株クラレ)』 (*Unidirectional Porous Hydroxyapatite*; 以下 *UDPHAp*) を充填材料として使用した[図 1]。UDPHAp は気孔率 75%、初期の圧縮強度は配向連通方向約 14MPa、1 方向に連通孔(長径約 300 μ m、短径約 100 μ m の楕円形)が開いている構造を持っている[図 2]。Karageorgiou らは、細胞進入には 50 μ m 以上・気孔構造は血管新生や骨伝導性に対して 100-300 μ m の孔径が適していると報告している[13]。

配向連通多孔体とは連通性(貫通性)のある柱状の気孔が特定の方向に配向した構造の多孔体を指す。この構造は生体骨と類似の微細構造(コラーゲン配向性・骨細管構造)を持っているため細胞や血液等の液体成分が速やかに侵入しやすく、中に作られる自家骨は異方性の構造(長管骨の HA は縦に並んでいる)が再現されやすいと考えられている。組織の侵入に関して、一般的な多孔体の多くは 3 次元的な網目構

造を有する。このような構造の場合、隣接する気孔間の接触部は各々の球状気孔直径よりも小さい、いわゆる‘ネック’となる。これに対して一方向性連通多孔体はボトルネックが無くストレートに貫通した気孔構造であり骨伝導に有利に働くと考えられている[図 3]。異方性付与に関して、脛骨などの長管骨においては、その長軸方向に沿ってコラーゲンやアパタイトがほぼ配向して存在していることが知られている[14]。より自然に近い組織修復を達成する手段として、再生の足場となる材料に周辺組織に合った異方構造を付与することは極めて合理的であると考えられる。圧縮強度に関しては、多孔化を行うことはセラミックス骨格部の割合の低下となり強度の低下は避けられない。しかし一方向性連通多孔体では気孔の配列化と同時に壁となるセラミックス骨格部も配列化されていることから配列方向の強度は他のランダムな構造の多孔体よりも高くなり、多孔化による強度の低下を最小限に抑えられる[15]。

UDPHApは上記に加えて新生骨の形成により強度が経時的に増加するという特徴を持っている[16]。Iwasashiらはウサギの脛骨に入れたUDPHApの骨誘導実験を行い、2週にて骨形成が認められ、6週では33-54%の新生骨形成率となりUDPHAp内への骨形成が行われていることがわかった[17]。この報告を含め筑波大学整形外科では複数の基礎研究の結果が報告されており、骨欠損部に設置したUDPHApの周囲に骨新生・血管新生が確認されている[表 1]。UDPHApの臨床報告は現在6編あるが[表 2]、全44例中1例に感染を認めたのみで他は大きな有害事象を認めていない。いずれの報告でもUDPHAp周囲の骨形成を認めている。

1-3. 変形性膝関節症と膝の骨壊死

変形性関節症 (*osteoarthritis*) は、荷重負荷による経時的ストレスや外傷、肥満、加齢、遺伝的素因などをはじめとする外因子要素が関与して発症する関節疾患である。なかでも歩行において荷重による負荷を強く受ける膝関節は一度炎症性変化を生じると腫脹や疼痛を生じやすく、変形性膝関節症 (*Knee osteoarthritis*: 膝 OA) は膝関節外科の中で患者数が最も多く、大規模コホート研究から国内の罹患患者数は 2,530 万人との報告もある[18]。膝 OA の発生頻度は、50 歳を増えると急激に増加し、60 歳以上では人口の 80% 以上になんらかの X 線学的な変化が出現し、約 40% に症状があり、約 10% が日常生活に支障をきたしている[19]。症状は疼痛や可動域制限であり、進行すると歩行能力の低下による日常生活動作 (*activity of daily living* : ADL) の著しい悪化をきたす。この ADL の低下が原因となって血液循環代謝機能の低下や肥満といったメタボリックシンドロームの進行を招くほか、日常生活機能や生体維持機能を著しく低下させ、高齢者においては寝たきり状態に陥るなど要介護人口を増加させる根本原因となっていることが社会・医療経済的問題となっている[20 21]。病変の局在により内側型・外側型・膝蓋大腿関節型・全型に分類されるが、日本では内側型膝 OA の頻度が多く、進行すると膝の内反変形 (O 脚) をきたす患者が多い[22]。

保存療法としては関節内注射や非ステロイド性抗炎症薬 (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*: NSAIDs) の内服を含めた薬物療法、サプリメント、運動療法、膝装具や足底板による装具療法がある。保存療法の積極的な介入により膝 OA

の多くの症例で進行の予防が可能である。しかし、手術の治療成績は術前の膝関節機能に影響を受けるので漫然と保存的に経過を観察するのは危険で、手術のタイミングを十分に考える必要がある[23]。

保存療法に抵抗する場合や膝関節の損傷が大きい場合には手術療法が考慮され、その方法としては後述する高位脛骨骨切り術の他に関節鏡視下デブリドマン、人工膝単顆片側置換術 (*Unicompartmental Knee Arthroplasty : UKA*)、人工膝関節全置換術 (*Total Knee Arthroplasty: TKA*)などがあげられる。人工関節置換術は関節の一部または全部を金属、セラミックス、超高分子ポリエチレン等の生体材料で置換し関節機能の獲得をはかる手術である。置換をする部位により、部分置換術 (*UKA*) と全置換術 (*TKA*) に分けられる。

比較的早期の膝 OA 症例や高齢で活動性の低い患者に対しては関節鏡視下デブリドマンが行われ、変性断裂した半月板の切除、遊離体の摘出、剥離した変性軟骨の切除、骨棘切除などが独立あるいは組み合わせで行われる。軟骨の病変が比較的軽くアライメントが良好な例では、ある程度の期間にわたって症状の寛解が望みうる。しかしこの手術は関節の変形や破壊の進行を止めるものではなく、短期的な除痛効果が目標で半月板切除後に膝内反が進行する症例もあり適応は慎重にすべきと考えられている[24]。

UKA は変性・変形した単顆のみを人工関節に置換する手術で、*TKA* と比べて骨や軟部組織の切除量および手術侵襲が少ないことが特徴の一つである[図 4]。前十字靭帯や後十字靭帯の両者が温存できることで、より生理的な膝運動を再現しようと

考えられている。しかし活動性の高い若年者では早期破綻をきたしやすいこと、狭い術野での操作が必要となりより正確な手術手技が求められ術野が狭いことによる術操作の不正確さやそれに起因する部品の設置不良などにより臨床成績が不安定となりやすいといった問題点がある。[25 26 27 28]。

膝 OA の最終的結末は TKA であり、現在日本では年間約 60,000 件以上施行されており成績も安定している[図 5]。TKA は関節の無痛性、支持性、可動性を獲得することができるすぐれた治療として知られている。この術式の利点は日常生活への復帰が 2 週間前後と比較的早く、変形や屈曲拘縮が高度の場合でもこれを矯正できることである。反面、屈曲は通常 120 度程度までしか得られず、術後はポリエチレンの摩耗や人工物の弛みを防ぐために関節に負荷のかかる仕事やスポーツは避ける必要があり、正常膝関節機能に比べれば不十分である。他には骨折、感染、破損などの合併症が生じ得ること、生じた場合の対処が困難であること等の問題がある[29 30]。

また、膝 OA に似た症状を呈する疾患として「膝の骨壊死」がある。膝関節の骨壊死は、全身性エリテマトーデス、腎移植後などの患者に合併することがあるが多くは何の誘因もなく特発性に発生する[31]。1968 年に Ahlback らによって *Spontaneous Osteonecrosis of the Knee* (特発性膝関節骨壊死症：以下 SPONK)として発表された[32]。現在はステロイド性や関節鏡後に起こるものを除いた膝の骨壊死を SPONK と呼ぶ[33 34]。SPONK の病因は未だにわかっていないが、誘因なしに突然起こる膝痛であり Kantor らによる血流障害(大腿骨頭壊死と同じ無血管性骨壊死 *avascular bone necrosis*)が原因とする説と Yamamoto らによる外傷(軟骨下骨の不全骨折

subchondral insufficiency fracture)が原因とする説に分かれている[35 36]。

SPONK は大腿骨内側顆の荷重面に特異的に発生し 60 歳以上の高齢者に発生し女性に多い。単純 X 線では初期には病的所見はみられず、進行してから特徴的な骨透瞭像を取り囲む硬化像がみられ、さらに進行すると関節裂隙は狭小化し骨棘形成がみられ膝 OA の像を呈する。Lotkeらによると、重症度は病変の大きさと相関するといわれている[37]。初期の病変に対しては免荷や安静などの保存療法が行われるが、保存療法に抵抗する場合には病変の大きさに応じて TKA、UKA、高位脛骨骨切り術などの手術療法が検討される[38]。

1-4. 高位脛骨骨切り術

高位脛骨骨切り術 (*High Tibial Osteotomy* : 以下 HTO) は、内側型膝 OA や SPONK に対する治療のひとつで良好な成績を残している[39 40]。歩行の際の立脚期初期の外側動揺を呈する症例はよい適応である。HTO は内反変形が強い脛骨近位部にて矯正骨切りを行い、そのアライメントを変えて歩行時の膝関節にかかる荷重負荷を変性の強い内側関節面から外側方向へ移動させることにより、疼痛の改善と軟骨変性の進行を防ぐ合理的な手法である[図 6]。人工膝関節置換術と比較すると、関節内に人工物を挿入することなく、自らの関節内構成組織を残したまま治療できるので本来の膝関節機能を温存できる利点があり、人工関節を適応しにくい比較的若年齢者で活動的な患者にはよい適応である[41 42 43]。

従来は楔状型高位脛骨骨切り術 (*Closed wedge HTO*) という方法で[図 7]のよ

うに脛骨の外側から骨を楔状に切り、同時に腓骨を切除し外反をかけながら下肢を短縮させて矯正を行う方法が主流であった。この方法は開大角の大きさ(矯正角度)に制限がないこと、骨移植が不要であることなどの利点がある。しかしながら矯正角度の微調整が困難、脛骨本来の後方傾斜角が減少する傾向がある、下肢全長の短縮、腓骨切離を要するためそれに伴う偽関節や腓骨神経麻痺、伸筋腱の剥離が必要となる、骨癒合の時期の判定が困難であるなどの欠点が指摘されている[44 45 46 47]。近年、開大型楔状高位脛骨骨切り術(*open wedge HTO*; 以下 *OWHTO*)という脛骨を内側から外側に向かって骨切りし内側を開大させるようにして矯正を行う方法が主流となっている。この方法では[図 8]のように骨切り線を基準に外反の力をかけ開大し生じた間隙(開大部:以下 *gap*)をプレートや骨充填材で保持する。この方法では矯正の調整が容易であること、脚長の短縮や腓骨神経損傷の回避などの利点がある[48]。反面、骨癒合に時間がかかるために術後早期の積極的な荷重負荷とリハビリテーションが困難である、骨移植が必要であるという欠点が指摘されている。

上記のように *OWHTO* においては獲得した下肢アライメントが変化しないように術後の体重負荷歩行訓練は慎重に行われ、その結果入院も長期間に及ぶため *TKA* に比べると積極的に行う施設は少数派である。*Takeuchi* らによると、上記のように *OWHTO* 術後に荷重を開始する際には内固定材、そして骨切り部に多大な力がかかることが予想される[49]。この力に対して近年、以前よりも強固なロッキングプレートが使用されている。最も使用頻度の高い2つのロッキングプレートは *Arthrex Opening Wedge Plate System™* (*Arthrex Inc., Florida USA*)と *TomoFix™ Medial High*

Tibial Plate (DePuy Synthes Co., Zuchwil Switzerland)であり、人工骨との組み合わせで術後の後療法においては以前より早期の荷重が可能となってきている。*Takeuchi*らは *Tomofix plate* と β 型リン酸三カルシウム(β -TCP)の組み合わせで術後2週より全荷重歩行を許可しており[50]、今後はより早い術後の荷重開始による後療法や入院期間の短縮などが期待されている。

1-5. 高位脛骨骨切り術における骨充填材料

OWHTOにおいて骨切りした *gap* の処置は、自家骨移植・他家骨移植・人工骨・空隙のままといった方法が報告されている。自家骨移植は主に腸骨が使用されるが、患者自身の骨であることから生体適合性や骨形成能が高いといった利点がある反面採骨部の痛み、創治癒不全、皮切や手術時間の増加などの問題が指摘されている[51]。他家骨移植は良好な成績が報告されている反面[52-53]、本邦では行える施設が限られている事、感染や免疫応答などの問題がある[54]。空隙のままといった方法では術後に開大角の損失やプレート・スクリューの破損等が報告されている[55]。骨セメントとは *polymethylmethacrylate* からなり、手術中に粉末のポリマーと液体のモノマーを混合し主に人工関節と骨を固着させる接着剤として使用されるものである[56]。骨セメントを開大予定の高さのブロックに工作し充填材料として使用した報告もあるが[57]、骨セメントと骨の生体力学的な相違の観点からより生物学的な再生を目指す上では否定的な意見が多い。

本研究ではこの *gap* に人工骨を使用した。人工骨の利点は商品として安定して

供給される為欠損部（開大部）の大きさの制限がないこと、採骨の為に皮切を増やす必要は無く、手術時間の短縮につながるということである。

第 2 章 本研究の目的

OWHTO において *gap* には充填材料が必要とされる。充填材料として何が最適かという点に関しては未だ結論が出ていない。*UDPHAp* に関しては基礎研究などで良好な成績が報告されているが、*UDPHAp* を用いた OWHTO に関する詳細な研究の報告はない。

本研究の仮説は「*UDPHAp* は OWHTO における骨充填材料として安全かつ有効である」とした。安全とは臨床成績に於いて有害事象が無いこと、有効とは従来の骨充填材料との比較に於いて同等（非劣性）であること、と定義した。

本研究の目的は、以下の2つである。

- ① *UDPHAp* を充填材料として用いた OWHTO の短期成績について調査し、その安全性を検討すること。
- ② β -TCP や自家腸骨を充填材料とした OWHTO と比較し臨床評価・画像評価を行い、*UDPHAp* の有効性を検討すること。

第 3 章

研究 1 ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体を用いた Open wedge high tibial osteotomy の短期成績に関する研究

3-1. 目的

UDPHAp を骨充填材料として用いた OWHTO の短期成績について調査し、その安全性を検討すること。

3-2. 対象

対象は OWHTO を行い、術後 12 カ月以上経過観察可能であった 7 名 7 膝(男性:2 膝 女性:5 膝)平均年齢 55 歳(34-72 歳)である。内側型変形性膝関節症が 5 膝、大腿骨内顆の特発性骨壊死が 1 膝、陈旧性外側側副靭帯損傷後の膝変形が 1 膝であった。

3-3. 方法

手術は脛骨近位内側から腓骨頭方向に向けて、また回旋を防ぐため脛骨結節後方の 2 方向で骨切りし、*Miniaci*らの手技に準じて術後の荷重線(術前片脚立位下肢全長正面像において大腿骨頭中心から足関節中心に引いた直線)が *Fujisawa point*(脛骨近位横径の内側から約 62.5%)を通るように骨切り角度・開大量を決定し

た[図 9][58 59 60]。内固定材として *Arthrex Opening Wedge Plate System™* (*Arthrex Inc., Florida USA*)を使用し、全例 *gap* の高さに合わせて *UDPHAp* を充填した。10mm 四方の立方体の上下を間隙の形に合うように切除し、連通孔が脛骨の長軸に一致するようにプレートの前後に2つを配置・残った隙間を顆粒 2g(粒径 1.5mm)で充填した。術後は 4-6 週から体重の 1/3 部分荷重を開始し、全荷重歩行は術後 8-12 週で許可した。

3-4. 評価項目

3-4-1. 画像評価

術後 1, 3, 6, 12 カ月に単純 X 線と CT を行い骨癒合や骨吸収の状態を評価した。単純 X 線では *van Hemert WL* らの方法に準じ正面 (*anteroposterior: AP*) 像を使用して *UDPHAp* の評価(骨癒合の *Grade* 分類)を行った[図 10][61 62]。片脚立位の正面像にて術前後の下肢荷重線の指標となる *Mechanical tibiofemoral angle (mTFA)* を計測した[図 11]。これは図のように大腿骨頭の中心から膝関節の中心に引いた線と脛骨の長軸とのなす角であり内反位はマイナス、外反位はプラスでそれぞれ表現し、理想値は 0 である[63]。

CT においては冠状断と矢状断において最も *UDPHAp* が良く見えるスライスを経時的に観察した。人工骨の吸収に関しては *Tanaka T* らの方法に準じイメージソフト *Osirix (Pixmeo SARL, Geneva Switzerland)* を使用し骨切り面と並行に切ったスラ

イスを作成し *UDPHAp* の立方体と顆粒、蝶番となる海綿骨それぞれの関心領域 (*ROI: Region of Interest*) の平均 *CT* 値を測定し術後の相対的な推移を観察した [44]。 *CT* 値とは対象物の X 線減弱係数のことであり水を 0、空気を -1000、皮質骨を +1000 として単位 *HU* (*Hounsfield Unit*) で表わす [64]。

3-4-2. 臨床評価

術前後の日本整形外科学会 *Japanese Orthopaedic Association* (*JOA*) 膝スコアの比較を行った [65]。このスコアは 100 点満点で以下の項目から成る: 歩行時痛 30; 階段昇降での痛み 25; 膝関節可動域 35; 膝関節の腫脹 10 [表 3]。

3-4-3. 有害事象

UDPHAp に起因するものとして人工骨の圧潰・脱転・再骨折や骨切り部の偽関節、手術自体に起因するものとして感染・深部静脈血栓症・血管損傷・プレートによる痛み・コンパートメント症候群・腓骨神経麻痺等の有無につき検証した。

3-4-4. 統計学的評価

術前・術後 3 カ月・術後 12 カ月での *mTFA* 値、術前後の *JOA* 膝スコアに関してはウィルコクソン符号順位和検定 (*Wilcoxon signed-rank test*) を用い、*p* 値 0.05 未満を有意差ありとした。術後の *CT* 値の変化に関しては対応のある *t* 検定 (*Paired t test*) を用い、*p* 値 0.05 未満を有意差ありとした。

3-5. 結果

1名経過中に転倒し大腿骨顆上骨折を受傷した者を除外した。

3-5-1. 画像評価

単純 X 線における骨癒合の経過では[表 4]に示すように徐々に骨癒合は進み術後 12 カ月では全例骨透亮像は消失していた。 $mTFA$ は -8.5° ($-6\sim-14$)から術後 3 カ月で -1.3° ($1\sim-3$)、術後 12 カ月で -2.0° ($0\sim-3$)へと変化した。術前と術後 3 カ月、術前と術後 12 カ月の間では有意な差を認めなかった($p<0.05$)。術後 3 カ月と術後 12 カ月の間では統計学的有意差を認めなかった($p=0.19$)[図 12]。

UDPHAp の立方体を設置した場所の平均 CT 値は術後 1 カ月と 12 カ月においてそれぞれ $949\pm 41HU$ から $852\pm 54 HU$ へと減少していた($p<0.05$)。UDPHAp の顆粒を設置した場所の CT 値は術後 1 カ月と 12 カ月でそれぞれ $654\pm 66HU$ から $848\pm 139HU$ へと増加していた($p<0.05$)。海綿骨の部分の CT 値は術後 1 カ月と 12 カ月においてそれぞれ $132\pm 50HU$ と $157\pm 24HU$ であり、有意差を認めなかった($p=1.0$)[図 13][図 14]。

単純 X 線と CT 双方にて経時的に骨透瞭像の減少と周囲硬化像の増強を認めた。症例を供覧する。

症例 5 63 歳女性。左膝の SPONK に対して OWHTO を行った。術前の $mFTA$ は -9° であり、 $11mm$ の開大を行ったところ術後の $mFTA$ は -2° に減少した。画像所見では術後 6-7 カ月経過時に UDPHAp と骨の切断端の間、特に内側後方部分に於

いて骨性の癒合部分を認めた。また、術後 12 カ月の CT では UDPHAp の立方体の一部に吸収像がみられた[図 15]。

症例 6 34 歳男性。陳旧性の外側側副靭帯損傷による膝変形に対して OWHO を行った。術前の *mFTA* は -8° であり、10mm の開大を行ったところ術後の *mFTA* は 0° に減少した。画像所見ではやはり術後 6 カ月経過時に内側後方部分に於いて骨性の癒合部分を認め、術後 12 カ月の CT では一部 UDPHAp の吸収像を認めた。CT の正面像に於いては術後 12 カ月経過時にも *Lucent line* (骨透亮像) がみられた部分もあった[図 16]。

3-5-2. 臨床評価

全例において膝痛の改善と ADL の改善を認め、JOA score は術前平均 71.2 点 (65-80) から術後 12 カ月の時点で平均 95.8 点 (85-100) と有意に増加していた ($p < 0.05$) [表 5][図 17]。歩行時痛、階段昇降での痛み、膝関節可動域、膝関節の腫脹の 4 項目全てにおいてもそれぞれ改善を認めたが特に歩行時痛・階段昇降での痛みの項目は有意に改善していた ($p < 0.05$)。

3-5-3. 有害事象

術後 12 カ月までの経過中に UDPHAp の圧潰や脱転、再骨折などは認められなかった。感染や神経障害などの副作用を起した者もいなかった。

3-6. 考察

画像評価では単純 X 線と CT 双方にて経時的に骨透瞭像の減少と周囲硬化像の増強を認めた。臨床評価では全例において膝痛の改善と ADL の改善を認めた。経過中に *UDPHAp* の圧潰や脱転、再骨折などはみられず、感染や神経障害などの副作用も認められなかった。

前述のように人工骨に求められる特性とは‘自家骨を代替できる特性’ということであり、①構造支持体としての十分な強度 ②手術中の形状調整が可能な加工性・取り扱いやすさ ③骨組織との高い親和性 ④骨形成を促進する活性 ⑤生体内での分解吸収性である[7]。

①強度に関して、多孔化するということは強度低下のリスクがあるが *UDPHAp* では骨格部も配向化されることから配向方向に於いては強度低下を防ぐことが可能である。[表 6]は現在市販されている高気孔率の連通多孔体 3 種類の気孔率と初期圧縮強度および海綿骨と皮質骨における圧縮強度を表す。配向方向 14MPa という数値は他の高気孔率を特徴とする連通多孔体の初期強度よりも高く、海綿骨よりも高い数値でありプレート併用化では十分な値と考える[66]。②加工性に関して、*OWHTO* における gap の開大角・開大量は症例により異なる為、個々の大きさに合わせて充填材料を加工する必要がある。*UDPHAp* は刃で簡単に骨切り面の形状に合わせて調整可能であり[67]、優れた加工性を備えている。

③骨組織との親和性④骨形成を促進する活性に関して、*UDPHAp* は多孔化により接触面積の増大を図り、連通孔により細胞や血液の進入が速やかに行われ早期

の組織侵入が確認され、配向性により再生組織への異方性付与がみられている[68 69]。すなわち再生の足場となる材料が周辺組織と合った異方構造を有し、一方向性連通多孔体によって速やかな組織侵入が実現し骨伝導性が発現しやすくなる。これらはより自然に近い組織修復を補助し *OWHTO* に有利に働くと考えられる。

⑤分解吸収性に関して、術後 1 カ月から 12 カ月の間に *UDPHAp* の立方体は *CT* 値の減小を認め、顆粒では増加を認めた。*CT* 値が減少するということは海綿骨の *CT* 値に近づくということであり、吸収され自家骨に置換していく過程と考えられる。立方体は配向連通方向を保って設置できるという性質によって周囲組織との親和と分解による骨吸収が示唆された。顆粒の部分では顆粒間に自家骨の新生がみられ、この為術後 1 年では平均 *CT* 値の相対的な上昇を認めたと考察した。

Koshino らは気孔率約 40%、多孔性の *HA* で連通孔の無いものを使用し *OWHTO* を行い孔の 70%以上に骨新生がみられたと発表しているが[70 71]、*UDPHAp* は気孔率 75%と高値であり一方向性連通多孔体を有し、上記の特性を含めより高い骨新生がみられると考える。事実、本研究での画像所見では全例において立方体や顆粒の辺縁は不鮮明になり周囲の骨新生がみられ、上記を支持する結果であった。

術後 12カ月の *CT*において立方体の一部に吸収像がみられると共に、*UDPHAp* と隣接する骨の間に骨透瞭像がみられる例があった。*Watanabe* らは犬で脛骨の楔状骨切り術を行い骨欠損部に *UDPHAp* を充填した。彼らは楔状の骨欠損部にプレスフィットするような形状の *UDPHAp* を隙間なく充填し[図 18]、12 週後の画像および組

織検査にて骨硬化像と骨切り部との癒合を認めた[72]。本症例では骨切りを行い同部位に外反の力をかけ開大しプレスフィットする楔の代わりに立方体 2 個と残った間隙に顆粒 2g を徒手的に充填し、立方体の連通孔は荷重軸と平行になるように配置した。骨透瞭像がみられた部分は欠損部に線維組織が入り込んだことによると考えられる。骨癒合の状態は問題なかったが配向連通孔の効果を最大限に引き出し、またこのような状態を防ぐためには立方体を周囲との隙間なく充填する必要があると思われた。

UDPHApの形状としては現在立方体と顆粒が発売されているが立方体は素材としての加工性は容易であるが欠損部の形に適合させるには技術を要し、顆粒は隙間から脱落する可能性や配向連通方向が維持できないというリスクがある。術中使用可能な鋳型や術前の画像から 3D プリンターなどを利用してオーダーメイドでの骨充填剤の作成など 骨欠損部に間隙を残さずフィットさせるための機器や手技の開発が理想的である。

OWHTO 術後に荷重を開始する際には内固定材、そして骨切り部に多大な力がかかることが予想される。近年、*Arthrex Opening Wedge Plate System* や *TomoFix Medial High Tibial Plate* といった以前よりも強固なロッキングプレートが使用されている。*Agneskirchner* らは、生体力学試験において長いロッキングプレートが他の短いプレートに比べて初期強度が高いとの結果を示した[73 74]。*TomoFix plate* は長いロッキングプレートだが太く大きいため脛骨前面の薄い皮下に設置されると患者の違和感が強い[60]。この為、ほとんどの症例でプレートの抜去が必要となる。

本研究では *TomoFix* が開発された欧米の患者よりは比較的体格の小さな日本人を治療する為、違和感が強く出ることを懸念し初期強度の劣る *Arthrex Opening Wedge Plate System* を選んで使用していたが、*UDPHAp* と同時に使用し大きな問題はみられなかった。

3-7. 小括

前述の目的①に沿って *UDPHAp* を充填材料とした *OWHTO* の短期成績について調査を行った。画像評価に於いて術後の矯正角度は維持され、臨床評価に於いて術前の膝関節機能は有意に改善された。有害事象は認められず、*OWHTO* における *UDPHAp* の安全性が証明された。

第 4 章

研究 2 Open wedge high tibial osteotomy における骨充填材料としてハイドロキシアパタイト配向連通多孔体、 β 型リン酸三カルシウム、自家腸骨を使用した研究

4-1. 目的

実験 1 にて *UDPHAp* が、*OWHTO* における骨充填材料として安全性に問題が無く術後経過も良好であることがわかった。

本実験では *UDPHAp* に加えて自家腸骨や β -TCP を用いた *OWHTO* との臨床評価・画像評価での比較を行い、*UDPHAp* の有効性につき検討することを目的とした。

4-2. 対象

2005 年 8 月~2013 年 2 月の間に *OWHTO* を行い、12 カ月以上経過観察可能であった 22 名 26 膝(男性 12 膝;女性 14 膝) 平均年齢 54 歳(25-72 歳)を対象に行った。全ての手術は同一術者(膝専門医)が執刀または第 1 助手として参加した。

4-3. 方法

手術は研究 1 と同様に内側から開大を行い *gap* には β -TCP(10 例)、UDPHAp (8 例) または自家腸骨 (8 例) を充填した。3 群間の患者背景 (年齢・男女比・身長・体重・BMI) を調査した [表 7]。内固定材は *Arthrex Opening Wedge Plate System™* (*Arthrex Inc., Florida USA*)、*DynaFix® VS™ Osteotomy System* (*Biomet Trauma, New Jersey USA*) または *TomoFix™ Medial High Tibial Plate* (*DePuy Synthes Co., Zuchwil Switzerland*) を使用した。術後は 4-6 週から体重の 1/3 部分荷重を開始し、全荷重歩行は術後 8-12 週で許可した。

4-4. 評価項目

4-4-1. 画像評価

単純 X 線において骨癒合時期に加えて術前、術後 6 カ月と最終経過観察時の *mTFA* および術前、術後 2 週、最終経過観察時の *medial proximal tibial angle* (以下 *MPTA*) を比較した。これは脛骨近位関節面と脛骨荷重軸 (骨軸) の角度であり脛骨を骨切り・開大する *OWHTO* において術前後の脛骨荷重軸の指標となる角度である [図 19]。骨癒合の時期は研究 1 で述べた単純 X 線 AP 像を使用した *van Hemert WL* らの方法における *Grade 4*: 骨緻密化期、つまり骨切り線以外は骨透亮像 (*lucent zone*) が消失し周囲との差がみられなくなった時期とした。

4-4-2. 臨床評価

JOA 膝スコアに関して、術前の 3 群間の比較と共に術前後のスコアの比較を行った。また、自家腸骨移植を行った患者については術後の腸骨採骨部の痛みについて電話調査を行った。

4-4-3. 組織学的評価

プレート抜去時に極細ノミなどを使用してイメージ下に2-3mm大の人工骨の遺残を採取し組織学的な評価を行った[図20]。採取部の μ CTデータから人工骨または骨がみられる切片を作り、*Hematoxylin-Eosin (HE)*染色・*Villanueva-Goldner (VG)*染色・*Toluidine blue (TB)*染色・*Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP)*染色を行った。VG染色は石灰化骨と未石灰化骨(類骨)を分けて染色することができ、TB染色は核酸、海綿骨、硝子軟骨などを染色する[75]。TRAP(酒石酸耐性酸性フォスファターゼ)染色は、破骨細胞のマーカーである[76]。切片の観察は光学顕微鏡(DP80、オリンパス社)を用いた。

4-4-4. 統計学的評価

3 群間における以下の項目:患者背景、術前の画像評価における *mTFA*・*MPTA* および JOA 膝スコア、骨癒合時期については一元配置分散分析 (*Single-factor ANOVA*)を用い、*p* 値 0.05 未満を有意差ありとした。術後の *mTFA* と *MPTA* の変化量に関しては対応のある *t* 検定 (*Paired t test*)を用い、*p* 値 0.05 未満を有意差ありとした。術前後の JOA 膝スコアの比較に関してはウィルコクソン符号順位和検定 (*Wilcoxon signed-rank test*)を用い、*p* 値 0.05 未満を有意差ありとした。

4-5. 結果

患者背景に関して年齢、男女比、身長、体重、BMIにおける3群間に統計学的有意差はみられなかった[表 7]。原疾患に関しては β -TCP群 10例中膝OAが8例、先天的な膝内反変形が2例；UDPHAp群 8例中膝OAが6例、特発性大腿骨内顆骨壊死が1例、陳旧性外側側副靭帯損傷後の膝変形が1例；腸骨群 8例中膝OAが7例、脛骨骨折が1例であり膝OAが多かった[表 7]。

4-5-1. 画像評価

骨癒合時期は β -TCP群が 9.4 ± 2 カ月、UDPHAp群が 8.6 ± 3 カ月、自家腸骨群が 6.5 ± 2 カ月となっていた。3群間に有意差はみられなかった($p=0.06$)が、自家腸骨で早い傾向であった[図 21]。

術前のmTFAは3群間(β -TCP、UDPHAp、自家腸骨)でそれぞれ $-10.1 \pm 3^\circ$ 、 $-7.8 \pm 8^\circ$ 、 $-9.5 \pm 8^\circ$ と有意差を認めなかった[表 8]。全体平均では術後6カ月から最終経過観察時の間で平均 $0.8 \pm 3^\circ$ から $0.5 \pm 3^\circ$ と漸減していた($p=0.14$)。 β -TCP群では $1.1 \pm 3^\circ$ から $1.1 \pm 3^\circ$ 、UDPHAp群では $0.25 \pm 2^\circ$ から $0.25 \pm 2^\circ$ と殆ど変化はなかった($p=0.5$)。自家腸骨群において $1 \pm 4^\circ$ から $0.125 \pm 4^\circ$ と有意差を認めた($p < 0.05$) [図 22]。

術前のMPTAは3群間(β -TCP、UDPHAp、自家腸骨)でそれぞれ $82.9 \pm 3^\circ$ 、 $84.8 \pm 4^\circ$ 、 $83.2 \pm 4^\circ$ と有意差を認めなかった[表 8]。全体平均では術後2週から最終経過観察時の間で平均 $91.6 \pm 3^\circ$ から $91.2 \pm 3^\circ$ と漸減していた($p=0.15$)。

β -TCP 群では $91.1 \pm 3^\circ$ から $90.4 \pm 3^\circ$ ($p=0.14$)、UDPHAp 群では $91.8 \pm 3^\circ$ から $91.4 \pm 2^\circ$ ($p=0.28$)、自家腸骨群では $92.0 \pm 4^\circ$ から $92.0 \pm 5^\circ$ ($p=0.50$)と有意差を認めなかった[図 23]。

4-5-2. 臨床評価

術前の JOA 膝スコアは β -TCP 群が 73 ± 18 点、UDPHAp 群が 69 ± 6 点、自家腸骨群が 56 ± 13 点と 3 群間で有意な差を認めた($p < 0.05$)[表 8]。術前後の JOA 膝スコアは平均 術前 66.5 ± 15 点から 94.2 ± 7 点へと有意に増加していた($p < 0.05$)。 β -TCP 群 (73.0 ± 18 点から 94.0 ± 8 点)、UDPHAp 群 (69.4 ± 6 点から 95.6 ± 6 点)、自家腸骨群 (55.6 ± 13 点から 93.1 ± 9 点)と各々の群においても術前後で JOA 膝スコアの有意な増加がみられていた($p < 0.05$)[図 24]。

自家腸骨移植を行った患者 8 例中 7 例との電話調査では、うち 4 例は術後 10 日以上腸骨採骨部の痛みがあったと答えた。その中の一例、64 歳(手術時)男性は術後 8 年以上経過した現在でも痛みがあり掃除機を 10 分以上かけられないと話した[表 9]。逆の膝の OWHTO を β -TCP で行った 44 歳男性は、もしもう一度手術を受けるとしたら人工骨を希望すると回答した。

4-5-3. 組織学的評価

組織学的評価に於いては β -TCP 1 例、UDPHAp 2 例を対象とした。実体顕微鏡での外観は 3 例とも大きな差はみられなかった[図 25]。全例 VG 染色に於いて染色される部分が確認された。UDPHAp では連通孔周囲の骨新生がみられた。 β -TCP においては徐々に骨に置換されている部分が観察できた。また全例において TRAP 染色

陽性部位は確認できなかった。[図 26 27]。

4-6. 考察

今回行った研究においては *OWHTO* に対して β -TCP、*UDPHA_p*、自家腸骨を使った結果を比較し検討した。画像評価において術後の骨癒合時期や矯正角度の維持に関して 3 群間に有意差はみられなかった。臨床評価では 3 群とも術前後に臨床スコアの有意な改善を認めた。

画像評価に於いて骨癒合時期は自家腸骨で早い傾向であったが、これは人工骨である前者 2 つと比較すると自分の組織である自家骨の生体適合性が吸収置換性を含め優れていることによると考えられる[77]。しかし人工骨からみても有意差は無く、同等に有効であった。*MPTA* の術後経過は 3 群間に有意差なく開大した脛骨の圧潰は見られなかったが、自家腸骨のみ術後の *mTFA* の角度に統計学的有意差がみられた。前述のように自家腸骨は生体適合性や骨癒合能という観点からは腸骨そのものの脆弱性により数値に差が出た可能性は考えにくい。他の要因としては自家腸骨を使った症例は初期(2005~2006 年)の症例が多くデジタル化される以前のフィルム上にて分度器を使用して手作業で計測を行った為、その後行われた PC 画面上でのデジタル計測と比べると 1-2° の誤差が出た可能性がある。また、数値そのものも $1 \pm 4^\circ$ から $0.125 \pm 3^\circ$ と 1° 未満であり現実的には 3 群間、及び自家腸骨の術前後の *mTFA* の角度には有意差はないと考察した。

術前後に於いては全例日常生活動作の改善を認め臨床評価スコアの有意な改

善を認めた。自家腸骨による骨移植を行った患者は 7 例中 4 例が採骨部の痛みを訴え、そのうち 1 例は 8 年経過しても疼痛が続いていた。自家腸骨は自分の組織であるため生体適合性や吸収置換性に優れるが、メインの手術創以外に採骨部への手術侵襲やそれに伴う感染などのリスク・疼痛の残存による影響等を考慮しなければならない。これらは自家骨採取時の合併症として複数報告されており、本調査は人工骨の有意性を示唆する結果となった[78 79]。

組織評価においては VG 染色に於いて染色される骨組織を認め、骨細胞の進入がみられた。TRAP 染色では β -TCP、UDPHAp 共に染色される組織はなく破骨細胞は認められなかった。田中らは、動物実験に於いて β -TCP 設置後 2 週で β -TCP の表面に多数の TRAP 陽性の破骨細胞様細胞を認めたと報告している[80]。今回の β -TCP の症例は術後 13 カ月での採取となっており、標本中にも β -TCP は観察されず吸収された後であった為と考える。UDPHAp に関しては動物実験を含めた過去の報告でも TRAP 染色陽性細胞を認めた報告は無い。しかし研究 1 の術後 12 カ月の画像評価において UDPHAp の吸収が示唆されたことより今回の研究でも少ないながらも吸収された部分は存在し、これは UDPHAp の吸収様式が破骨細胞等による貪食ではなく加水分解による形態をとるからではないかと考えられる。

それぞれの骨充填材について考察すると、自家腸骨は前述のように自分の組織である為、生体適合性や吸収置換性・強度全てにおいて人工骨より優れている。但し、手術創以外に正常な組織に侵襲を加える必要があり、同部位の感染リスクや疼痛などの副作用が残存するリスクなど人工骨には無い欠点がある。 β -TCP はその生体適

合性、骨誘導能、吸収性により人工骨として使用されている。特に気孔率 60%の β -TCPは初期強度も約 20MPa 有り荷重部に使われている。初期強度に関しては気孔率 75%のものではある程度骨が形成されるまでは荷重に不安が残る為、最近はこの気孔率 60%のものが OWHTO では使用されている。しかし、田中らによると 6 年の経過では気孔率 75%の β -TCP はほぼ全て吸収されたが気孔率 60%の β -TCP は約 1/3 が残存したとのことである[81]。骨が形成されていない残存した β -TCP 充填部位は死腔となり術後感染などが生じた場合には抗菌薬が到達しない可能性があり、長期的に問題となり得ることが懸念されている[82]。

HA の分解吸収性は低いと言われているが、連通多孔体であるアパセラム-AX® (HOYA株)において Yamasaki らは兎の大腿骨欠損モデルに設置したアパセラム-AX®が術後 48 週で 50%が骨吸収されたと報告し[83]、同じく連通多孔体であるネオボーン®(コバレントマテリアル株)において Tamai らは良性骨腫瘍切除後に充填したネオボーン®が術後 35 カ月で 26%に吸収がみられたと報告している[84]。野口らは犬の脛骨に骨欠損部位に UDPHAp を充填する研究を行い、設置後 2 年で約 30%、3 年で約 50%が骨に置換されたと報告した[85]。UDPHAp に関してはその配向連通多孔体構造により従来の HA において低いといわれていた生体内の分解吸収性が長期的には期待できる。

現在 OWHTO の大多数はその良好な吸収能から β -TCP が使用されている。UDPHAp は連通孔周囲に骨形成を行い、徐々にその強度が増加した後に徐々に骨吸収が起こると考えられている。Funayama らは兎の大腿骨欠損に UDPHAp を充填

し配向連通方向の強度を経時的に調べたところ術後 6 週で 2 倍、26 週で 3.5 倍となりその強度は調査内での最終 104 週まで保たれたと報告している[86]。対して β -TCP は良好な骨形成を認めるが骨吸収も早く、設置後一時的に強度が低下する可能性が懸念されている[87]。UDPHAp は強度を保ちつつ経時的に吸収と自家骨への置換が進むと考えられ、今後長期的な経過観察を要する。

臨床評価においては術前の JOA 膝スコアに 3 群間で有意差がみられた。 β -TCP 群には 25 歳の男性の両側内反膝に対して OWHTO を行った 2 例が含まれている。この患者の愁訴は大学体育会レベルのテニスプレー中の痛みであり、日常生活動作を主に評価する JOA 膝スコアは術前後とも 100 点であった。また、自家腸骨群には疼痛の為歩行が殆ど行えず術前のスコア 35 点(術後 12 カ月 95 点)という患者がおり、これらの影響により有意差が見られたと考える。

本研究は同一術者による限られた施設内での症例を対象としており、3 群間の症例数はそれぞれ 10 例、8 例、8 例の計 26 例であった。OWHTO における内固定材や骨充填剤の違いによる臨床成績を比較した文献では、Aryee らは 3 群間の比較で計 60 例[60]、Onodera らは 2 群間の比較で 19 例ずつ計 38 例[62]に対して研究、考察を行っている。本研究は同一術者の過去 10 年の症例を全て抽出したが、限界として後ろ向き研究であるため症例数が制限されること、3 群間の患者の振り分けに関して術者バイアスがかかっていることが挙げられる。

4-7. 小括

β -TCP や自家腸骨を充填材料として OWHTO を施行した症例と UDPHA_p を使用した症例を比較し臨床評価・画像評価を行った。3 群間の成績に有意差は無く術後経過は良好であり OWHTO において UDPHA_p は有効であった。

第 5 章 総括

5-1. 考察

高位脛骨骨切り術は変形性膝関節症や膝の骨壊死などの疾患に対して自らの関節内構成組織を残したままの治療が可能であり本来の膝関節機能を温存できるという利点があり、人工関節置換術などを適応しにくい比較的若年者で活動的な患者には良い適応である。近年行われている OWHTO では獲得した下肢アライメントが変化しないようにするには骨切り角度や術式に加えて強固な内固定材と共に開大した部分に充填する材料が重要である[88]。

研究 1 においては骨充填材料として配向連通方向と平行に約 14MPa の初期強度を持った *UDPHAp* を用いたが、連通孔を脛骨軸と平行にした立方体と同様に顆粒例においても経時的に辺縁は不鮮明となっており周囲の骨形成の進行が示唆された。経過中に *UDPHAp* の圧潰や脱転、再骨折などは認められず OWHTO における安全性が確認された。研究 2 においては画像評価や臨床評価を β -TCP や自家腸骨と比較し有意な差はなく、組織評価においては *UDPHAp* 周囲に骨組織の進入を認め OWHTO における有効性すなわち非劣性が確認された。

2 つの研究を通して配向連通多孔体という構造的特性をもつ *UDPHAp* は OWHTO において自家骨を代替する特性 すなわち ①構造支持体としての十分な強度 ②手術中の形状調整が可能な加工性・取り扱いやすさ ③骨組織との高い親

和性 ④骨形成を促進する活性 ⑤生体内での分解吸収性を持ち合わせていることが証明された。

今後は本研究対象となった患者の経過観察を継続し、OWHTO における *UDPHAp* の長期経過について研究を進めていきたいと考えている。配向連通多孔体内への速やかな組織の侵入性を利用し *BMP* など成長因子の担体として *UDPHAp* を活用し、より高い骨との親和性や骨形成能を獲得できる方法を探究していきたい。また、術後の後療法に関して本研究では術後 8-12 週での全荷重としていたが今後はプレートの種類なども考慮しながら更に早い荷重と日常生活への復帰を計画する予定である。

5-2. 結論

ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体を使用した OWHTO 後の短期成績は良好であり、安全性が確認された。過去に行った β 型リン酸三カルシウムや自家腸骨を充填材料として OWHTO を施行したものと *UDPHAp* を使用したものを比較し臨床評価・画像評価を行ったが 3 群間の成績に有意差は無く *UDPHAp* の有効性が確認された。本研究によって「ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体は *Open wedge high tibial osteotomy* における骨充填材料として安全かつ有効である」という仮説は証明された。

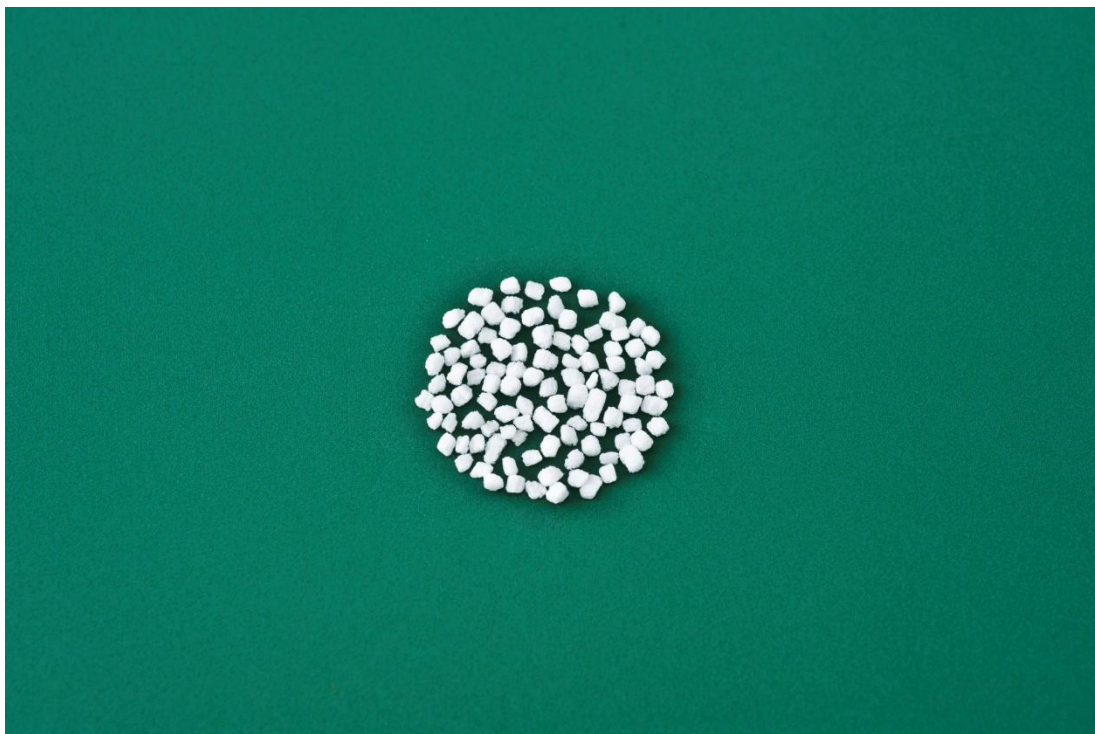


図 1 ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体『リジェノス®』

(上:立方体 下:顆粒) (株)クラレより提供

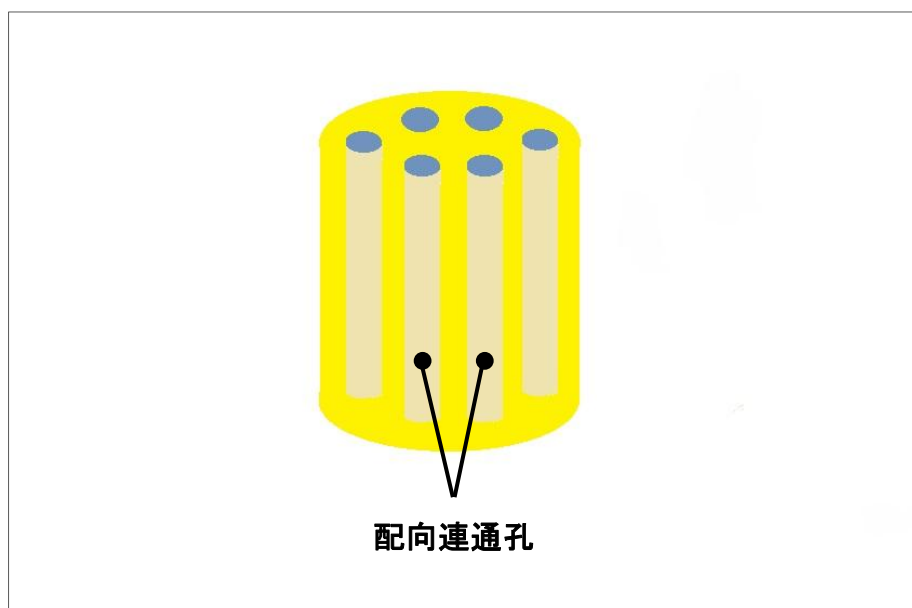
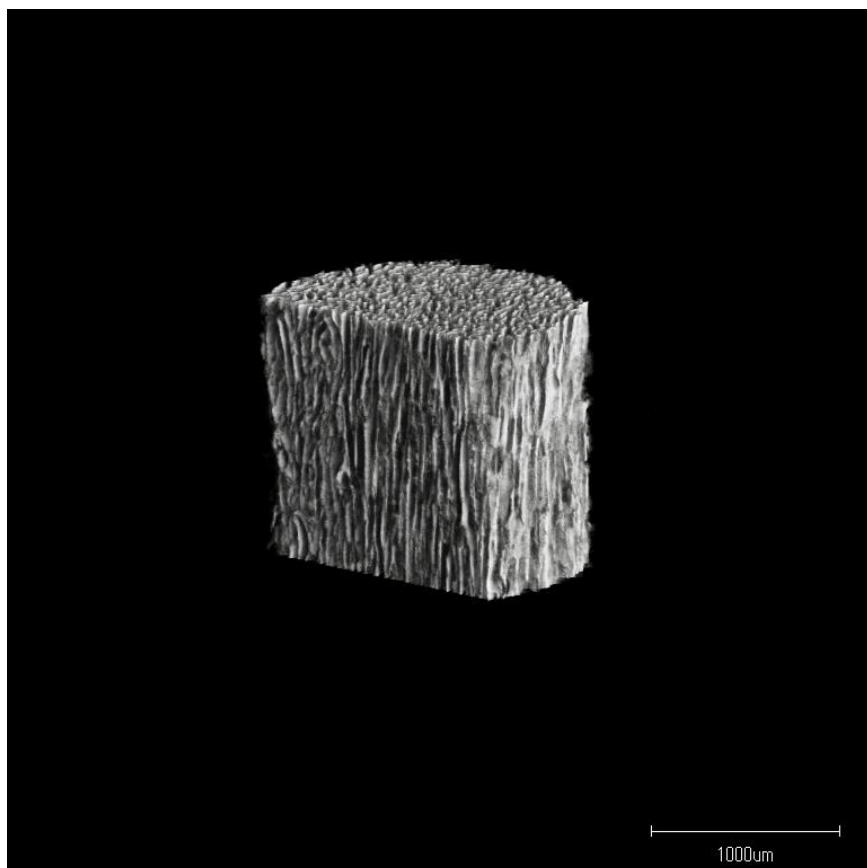


図2 3D μ CTによるUDPHApのイメージ(上)と模式図(下)
垂直方向に並ぶ配向連通孔を表す (株)クラレより提供

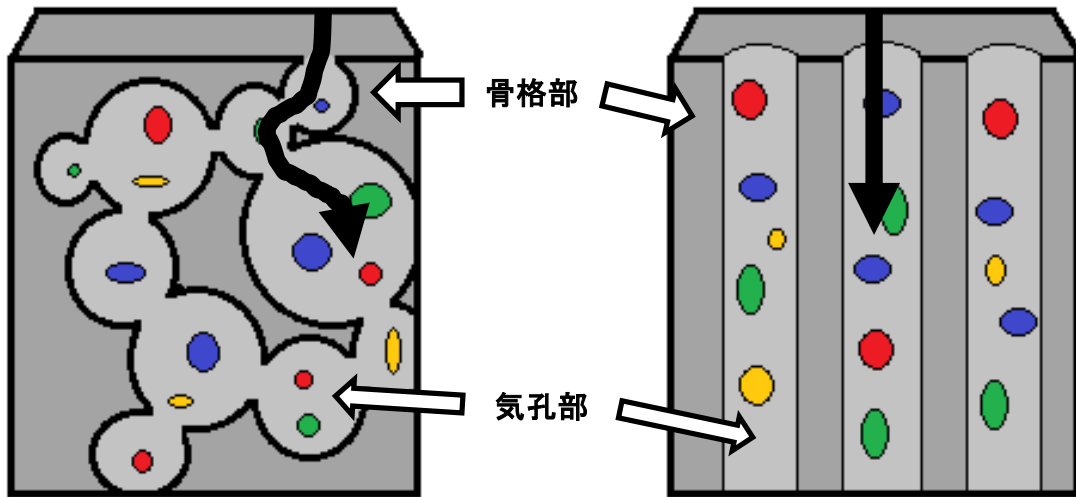
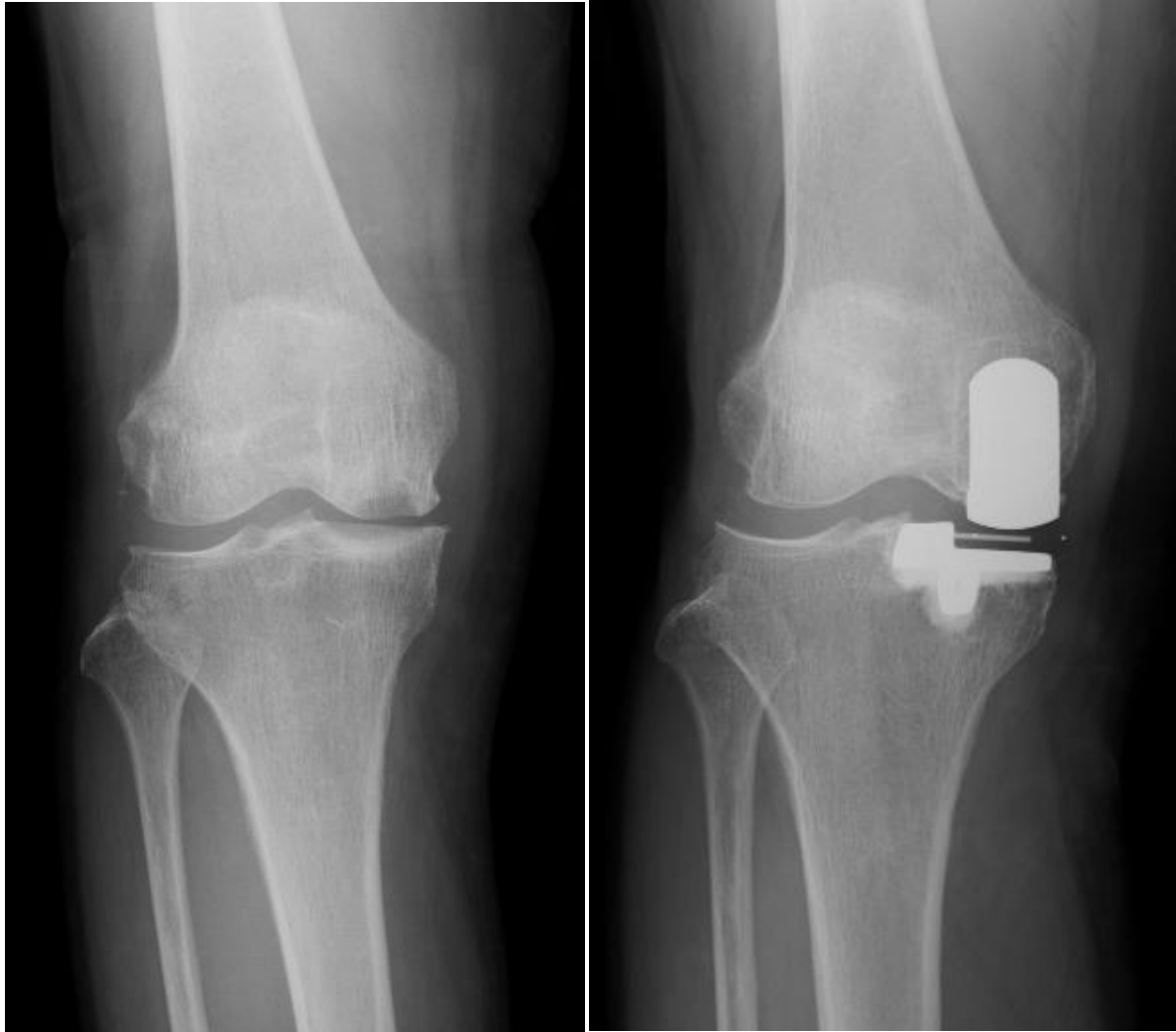


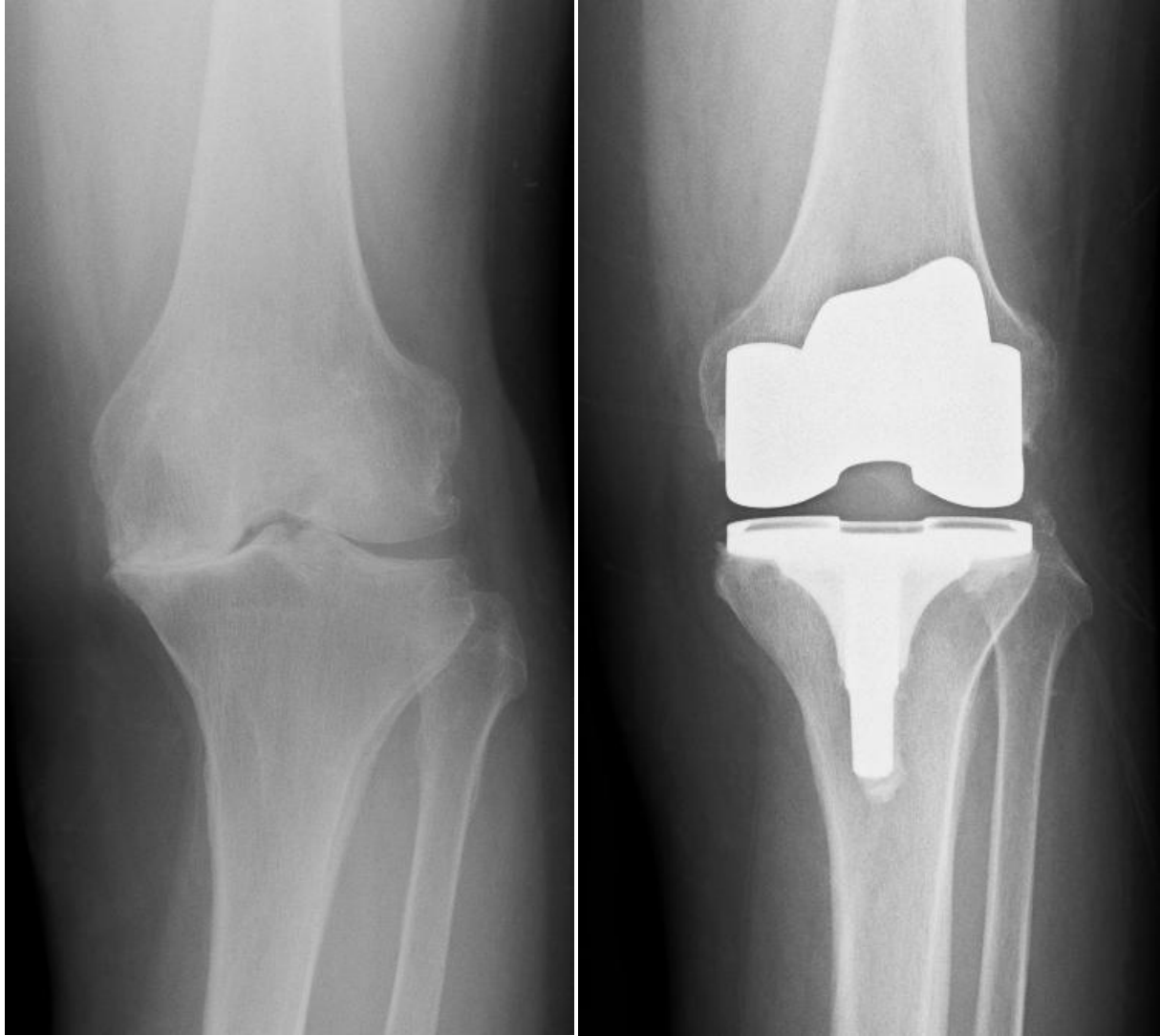
図3 一般的な連通多孔体（左）と一方向性連通多孔体（右）の構造模式図



術前

術後

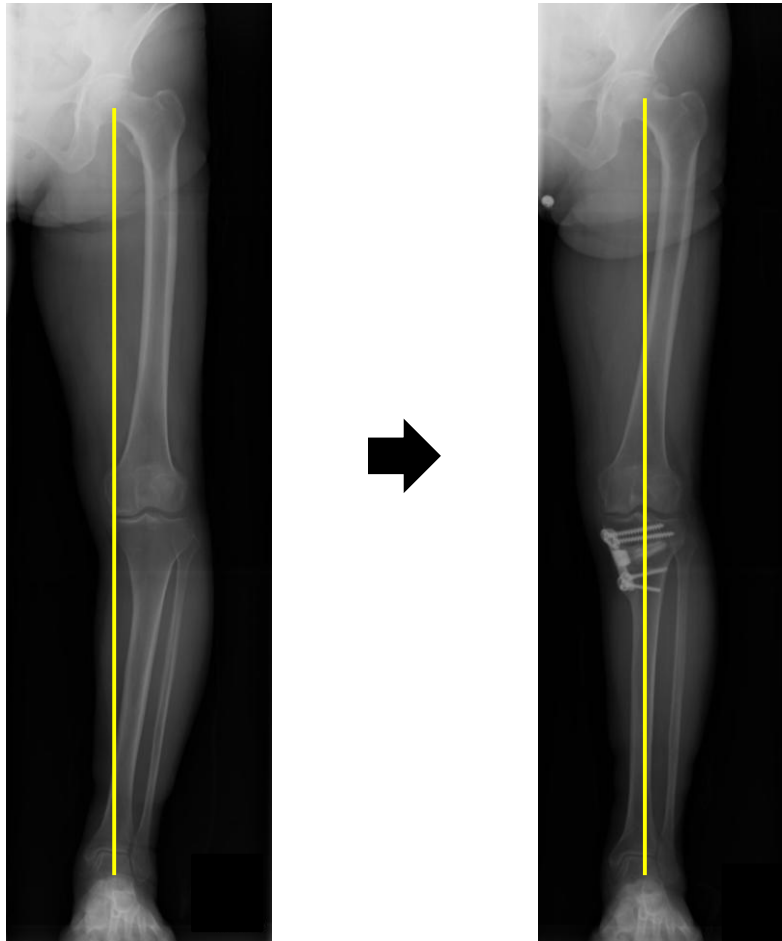
图 4 人工膝单顆置換術 (Unicompartmental Knee Arthroplasty: UKA)



術前

術後

図 5 人工膝関節全置換術 (Total Knee Arthroplasty: TKA)



術前

術後

図 6 高位脛骨骨切り術 (HTO)

荷重軸 (黄色線: 下肢全長片脚立位像にて大腿骨頭中心から足関節中心に引いた線) を変性の強い内側関節面から外側方向へ移動する

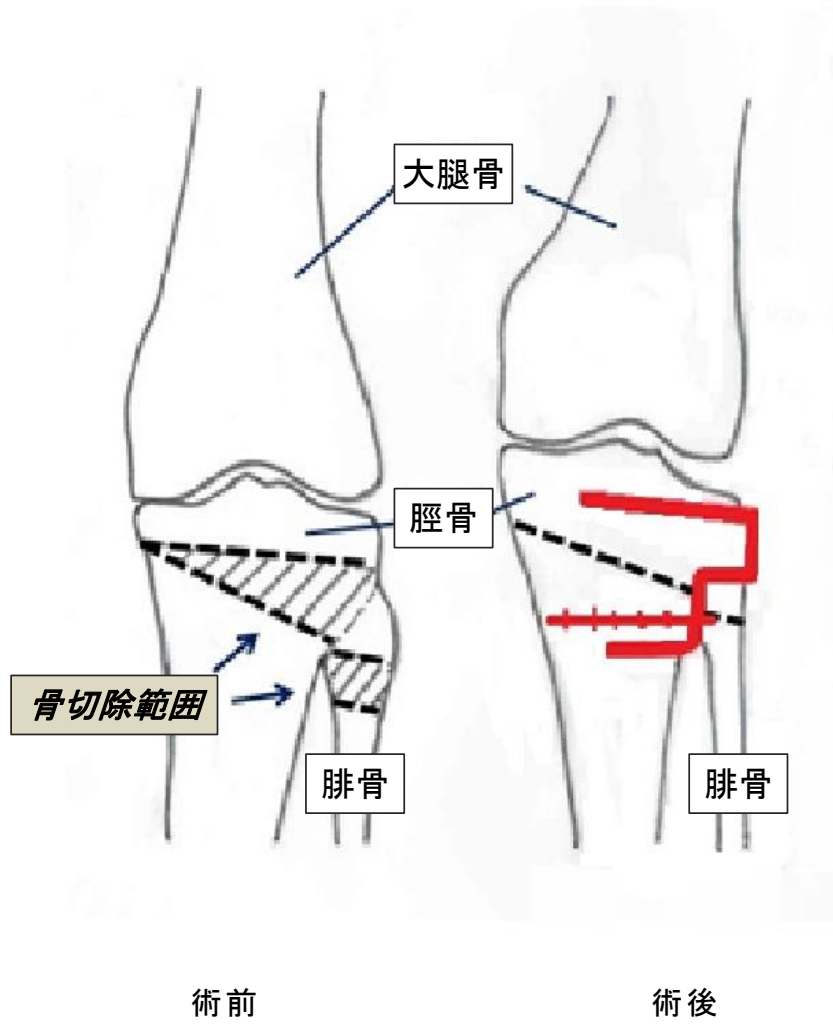
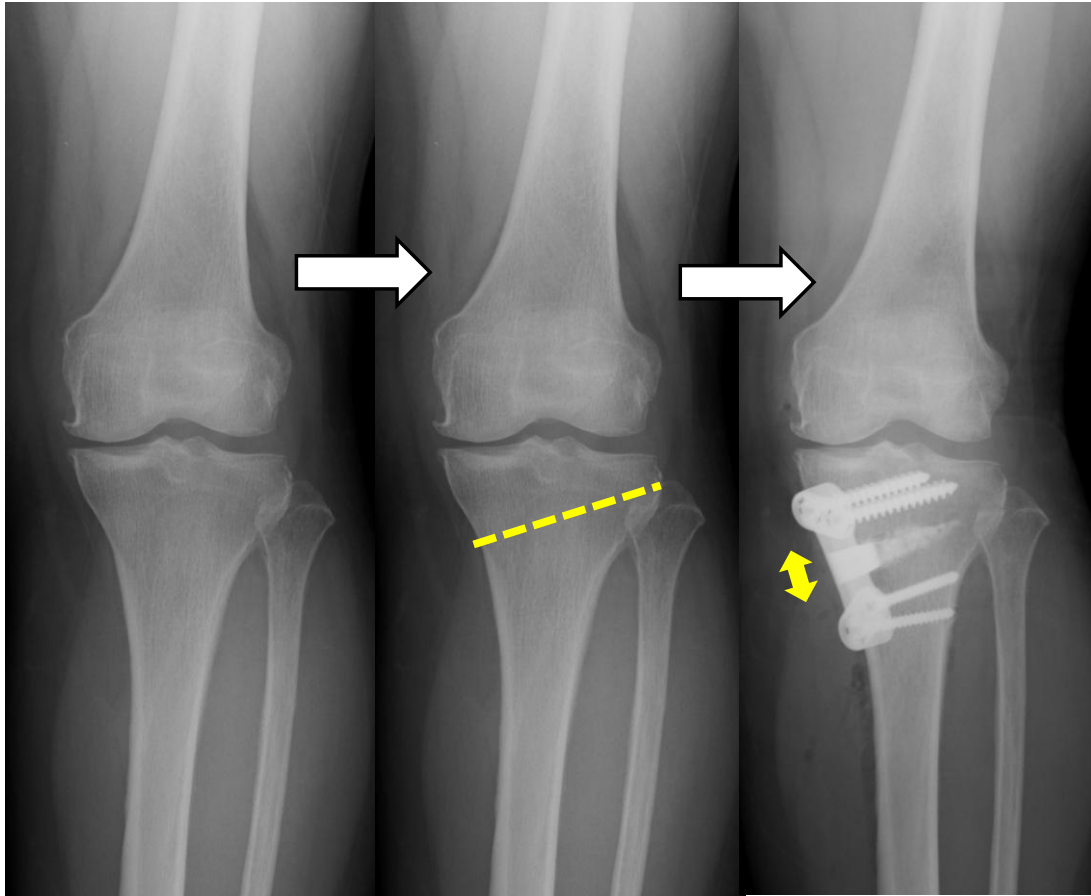


図 7 楔状型高位脛骨骨切り術 (Closed wedge HTO)

斜線が骨切除範囲、術後はプレートとスクリュー(赤)にて固定



術前

術後

図 8. 開大型楔状高位脛骨骨切り術 (Open wedge HTO)

骨切り線 (点線) 開大してできた gap (両矢印)

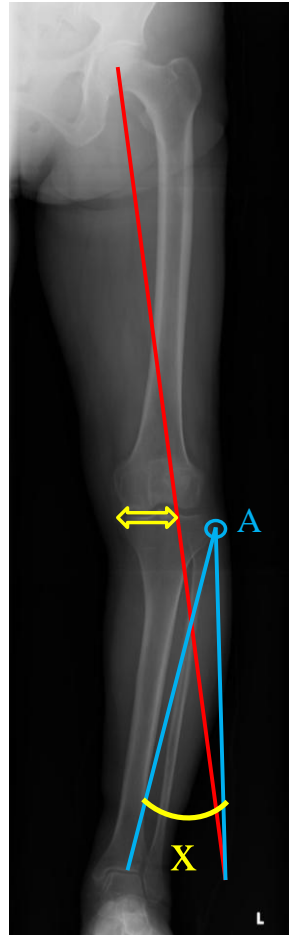


図 9 骨切り角度 (x) の決定

荷重線は脛骨近位横径の内側から約 62.5% (黄色矢印) を通る
点 A は hinge point (蝶番の頂点)

Grade 1

2

3

4

5



図 10 単純 X 線での骨癒合の経過

参考写真 (Grade1-4 の写真は左膝、5 は右膝・プレート抜去後)

Grade 1 血管期 *UDPHAp* と骨との間の境界が明瞭な時期

Grade 2 石灰化期 境界が不鮮明になってくる時期

Grade 3 骨芽細胞活性化期 骨濃度が上昇し僅かに境界がみえるのみ

Grade 4 骨緻密化期 骨切り線以外は骨透亮像がみられない時期

Grade 5 骨吸収され骨切り線も消失し一体化する時期



図 11 Mechanical Tibiofemoral Angle (mTFA)
内反位は - で表示 (本症例は -14°)

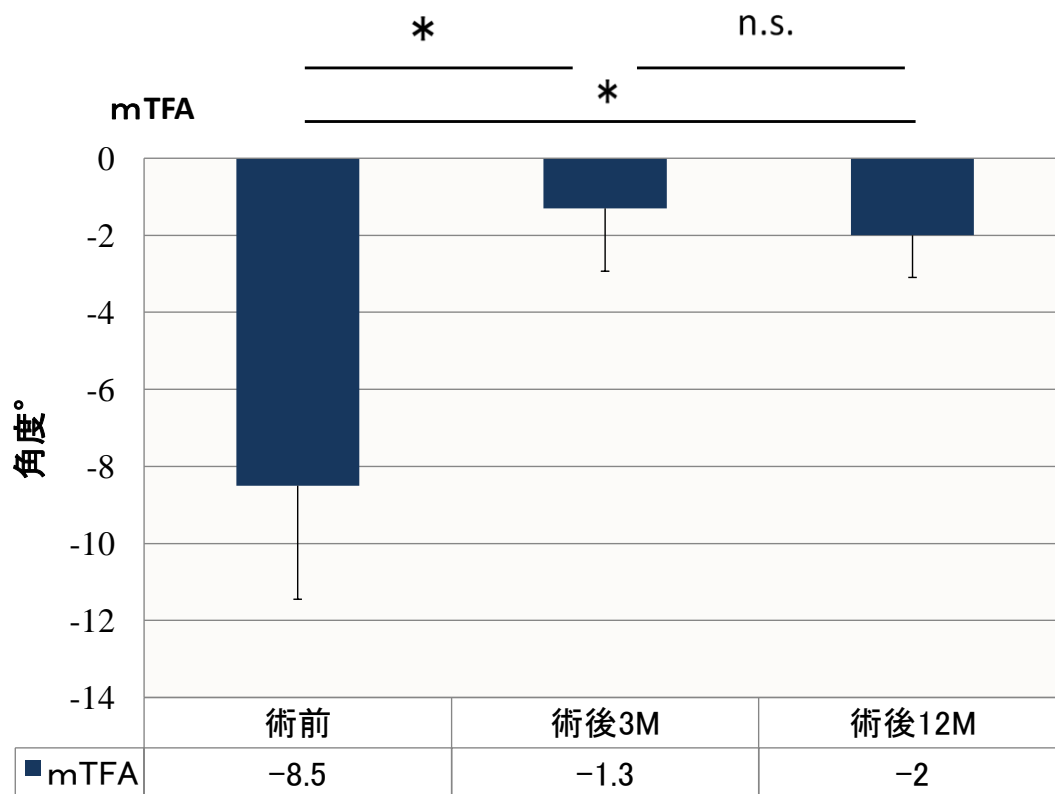


図 12 術前後の Mechanical tibiofemoral angle (mTFA)

Wilcoxon signed-rank test, * $p < 0.05$ n.s. = not significant

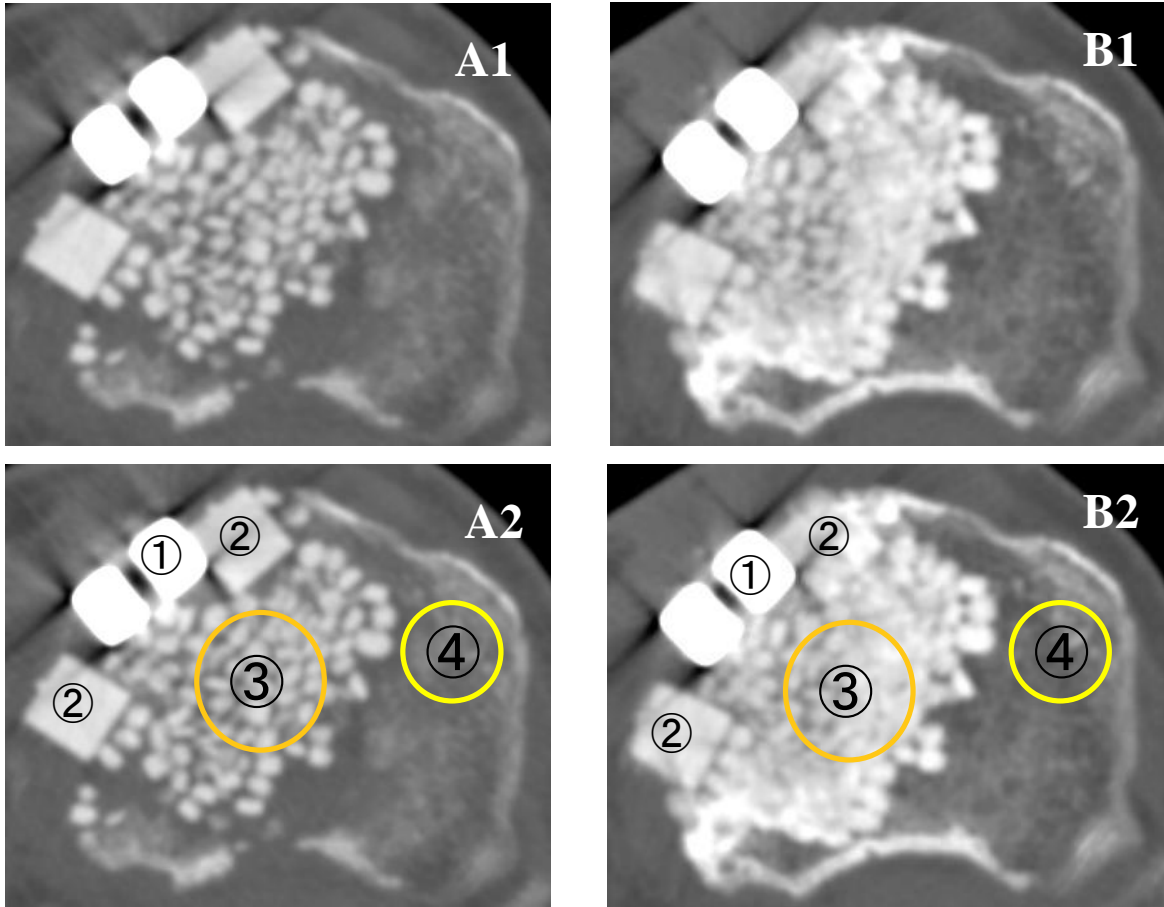


図 13 症例 5 63 歳女性

CTにおいて骨切りの中央部を水平断で再構成したもの。

術後 1 カ月 (A1,A2)と術後 12 カ月 (B1,B2)

UDPHAp のブロック (②)、顆粒 (③)、蝶番となる海綿骨 (④) の CT 値 (単位 HU) はそれぞれ 950、662、172 から 798、951、186 へと変化した。①は金属プレートを表す。

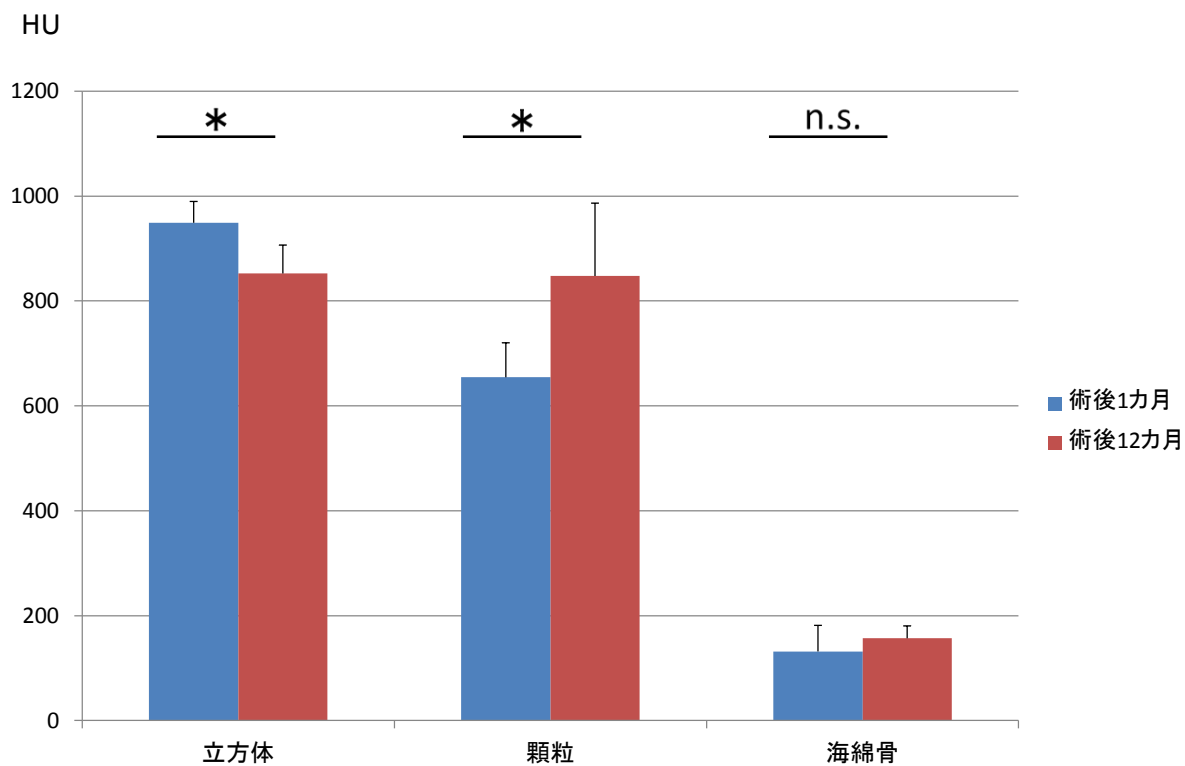


図 14 術後 1 カ月と 12 カ月の CT 値の変化

Paired t test

n.s. = not significant

*: $p < 0.05$

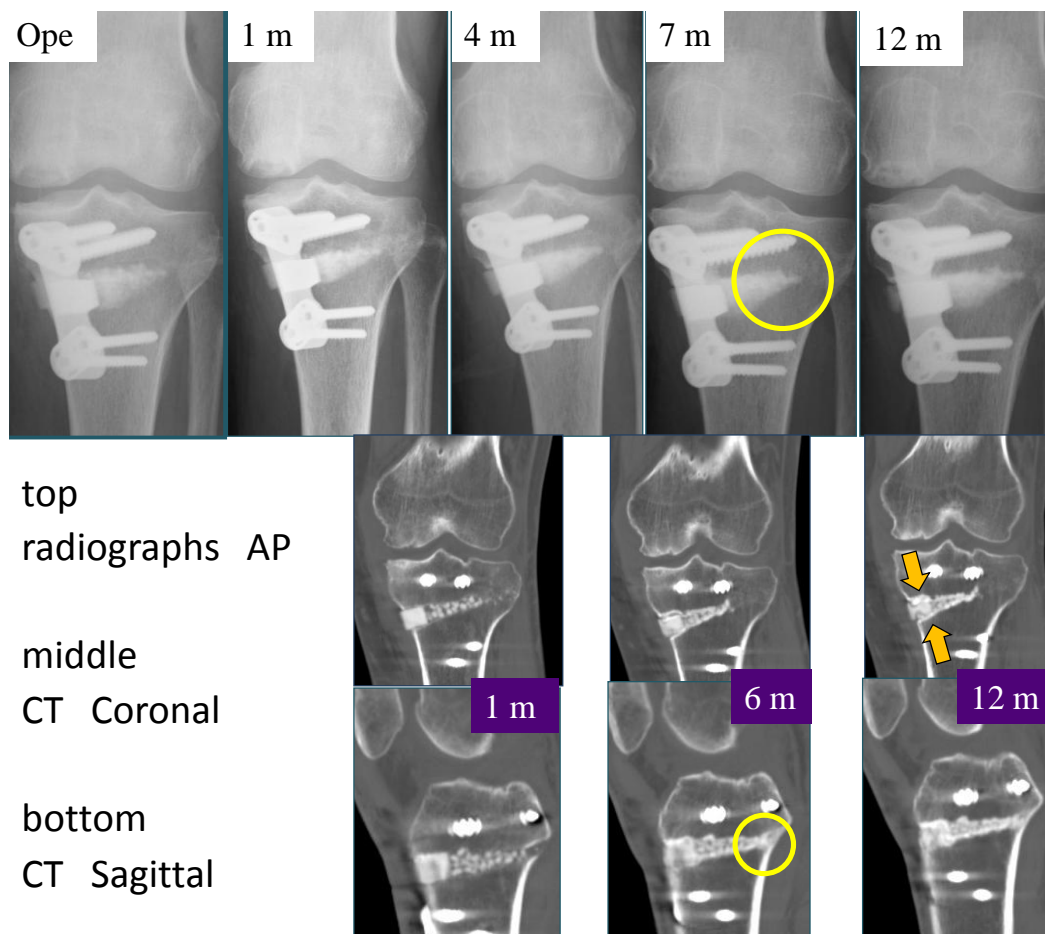


図 15 症例 5 63 歳 女性

顆粒周囲、特に内側後方部分において骨性の癒合部分を認めた（丸印）。
術後 12 カ月の時点で立方体の一部に吸収像がみられた（矢印）。

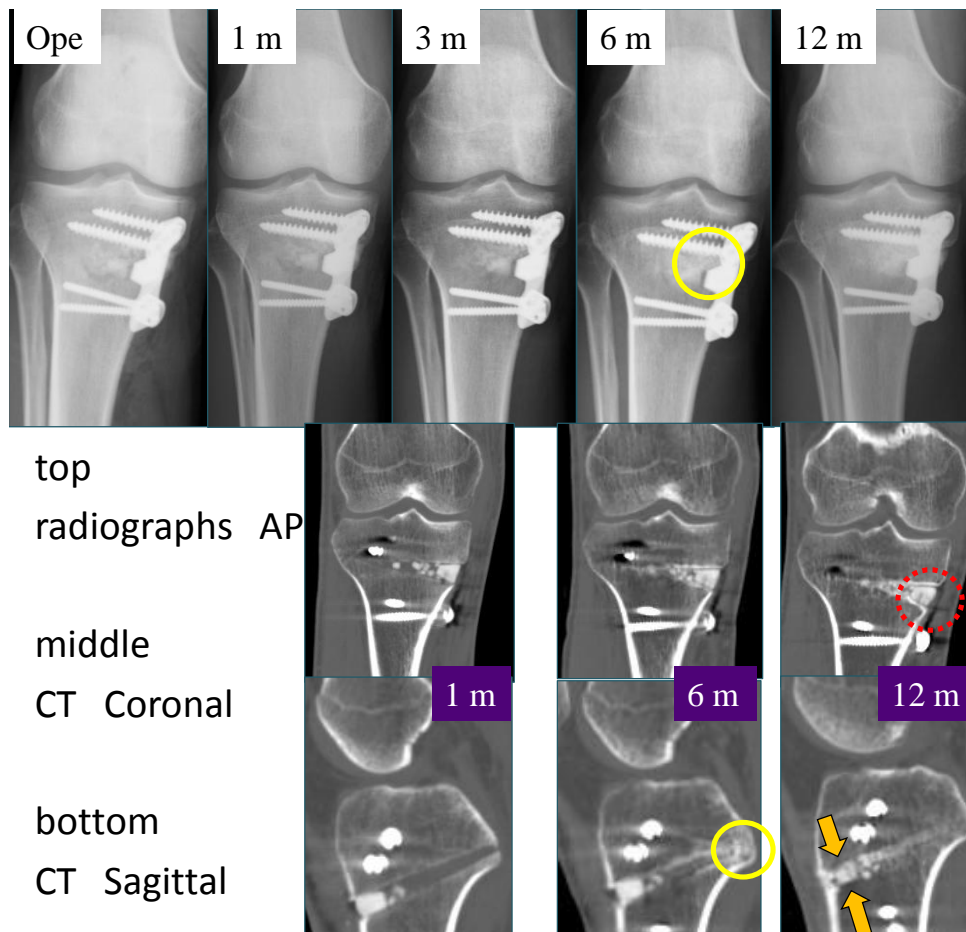


図 16 症例 6 34 歳男性

顆粒周囲の骨癒合を認める(実線丸印)

立方体の一部に吸収像がみられた(矢印)

人工骨と隣接する骨の間に骨透瞭像が残存している(破線丸印)

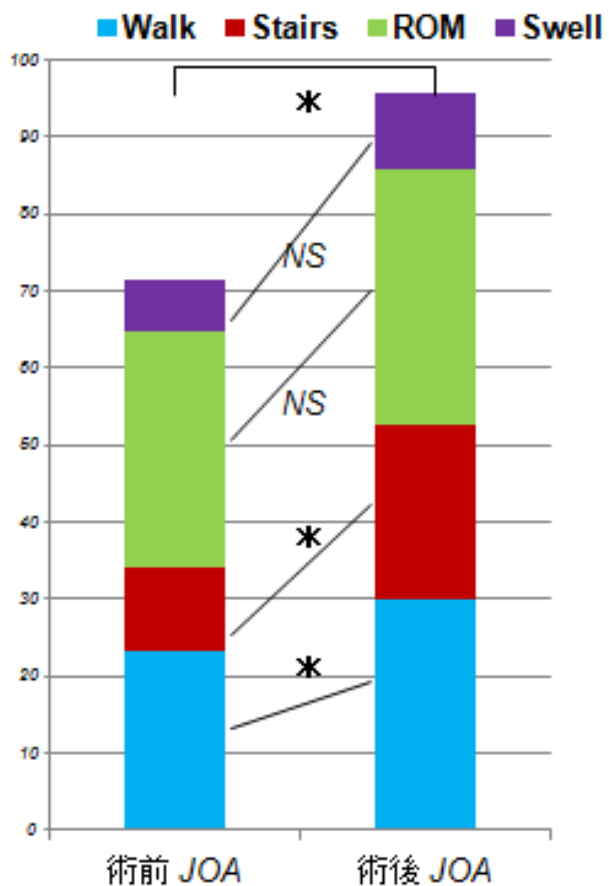


図 17 JOA スコアの術前後の比較

JOA: Japanese Orthopaedic Association

Walk: 歩行能

Stairs: 階段昇降能

ROM: Range of Motion (可動域)

Swell: 腫脹

Wilcoxon signed-rank test, * $p < 0.05$ (n = 6)

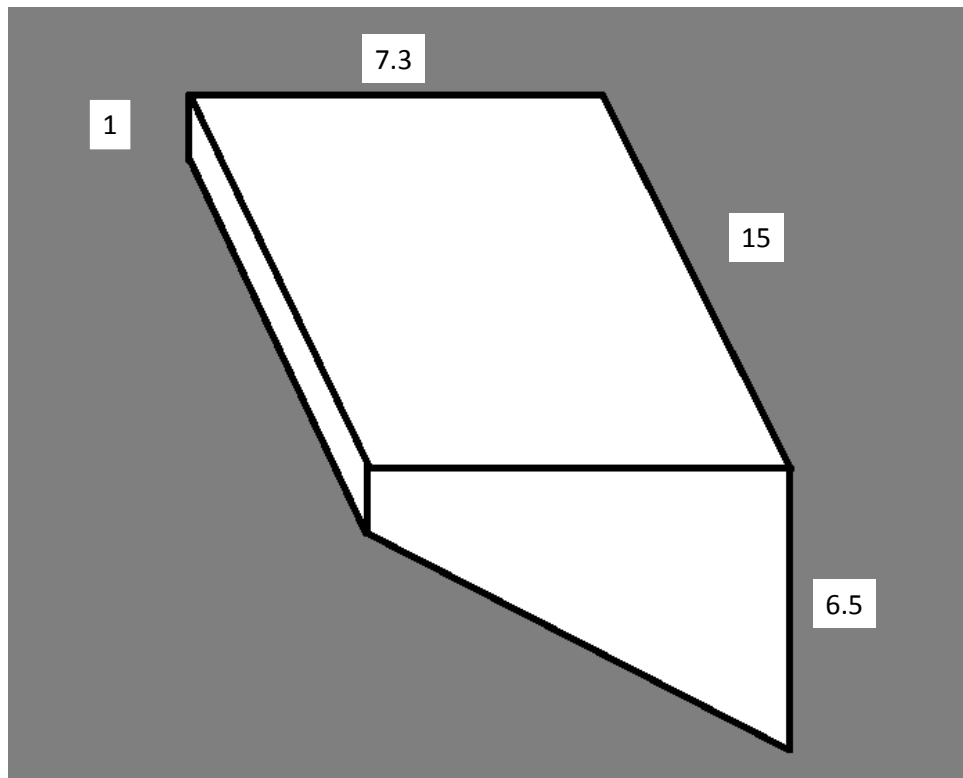


図 18 楔状の UDPHAp の模式図

Wedge 全体が骨切り部にはまり込む形となる

数字の単位 *mm*

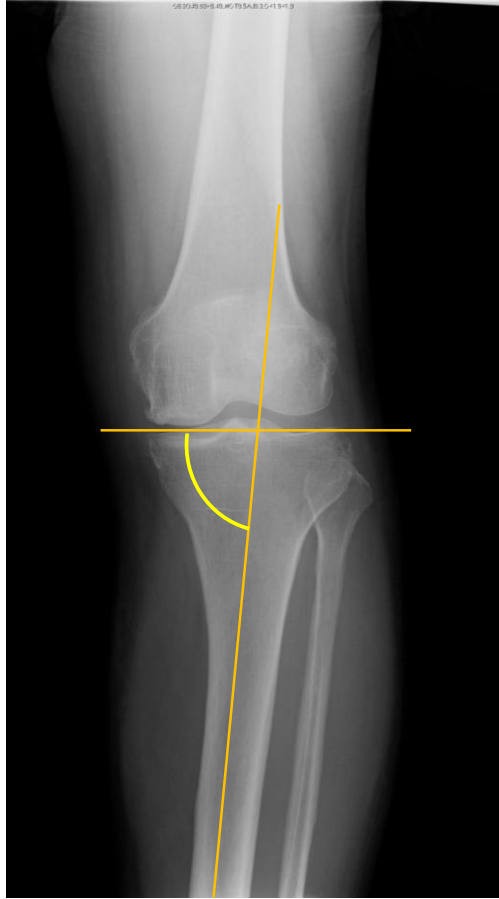


図 19 Medial Proximal Tibial Angle (MPTA)

脛骨が内反していると 90° 以下となり、本症例では 81° である。

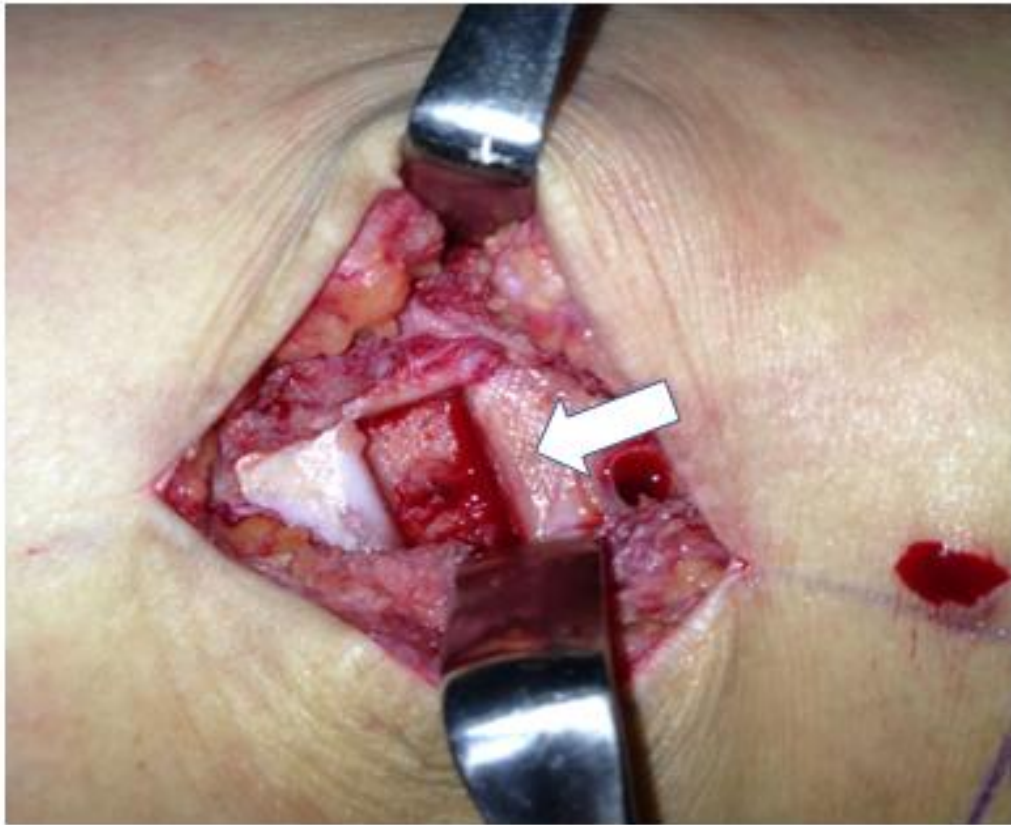


図 20 プレート抜去時の写真

プレート抜去した後に矢印の陥凹部の奥にある人工骨を一部採取
(術前に研究目的に採取することを本人に説明、同意を得てから行った)

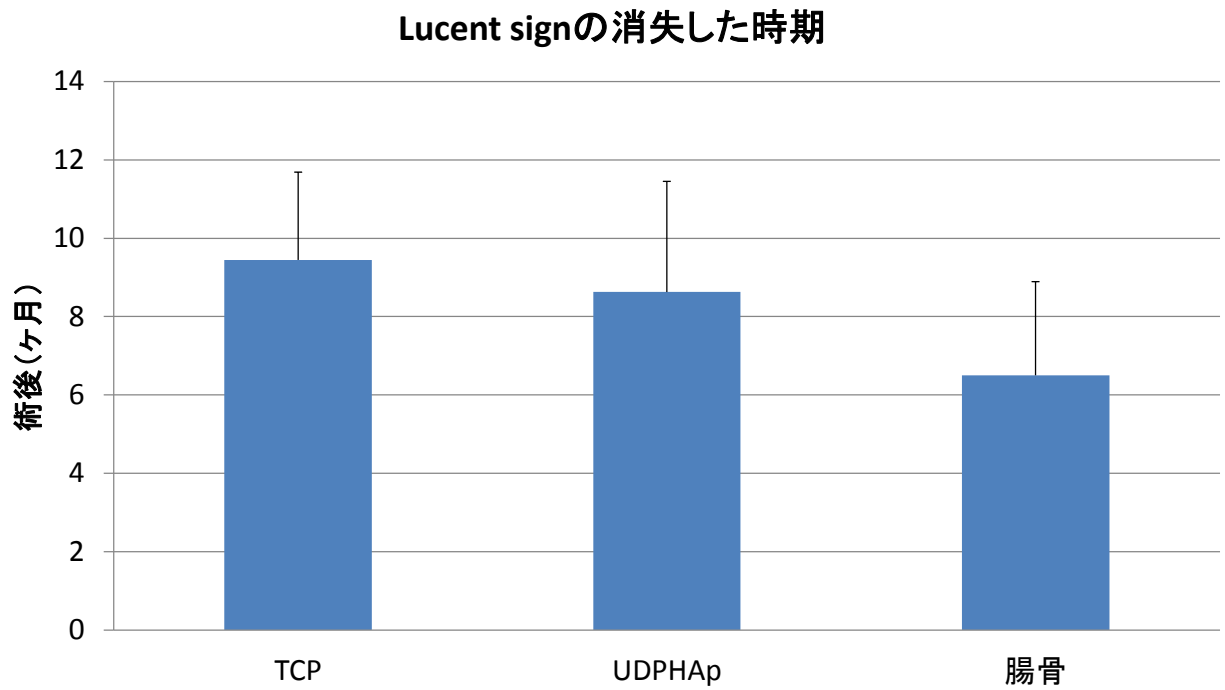


図 21. 画像上での骨癒合時期 (Lucent sign の消失した時期)

Single-factor ANOVA ($p=0.06$)

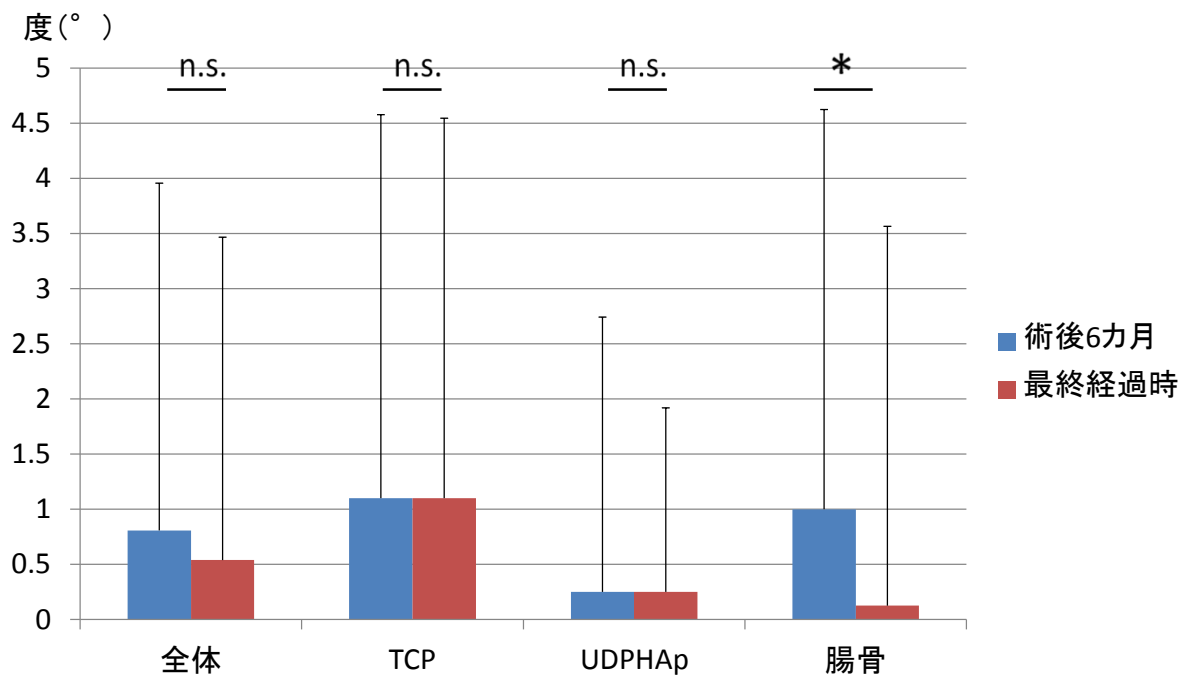


図 22. 術後の mechanical tibiofemoral angle (mTFA)の経過

Paired t test

n.s. = not significant

*: p<0.05

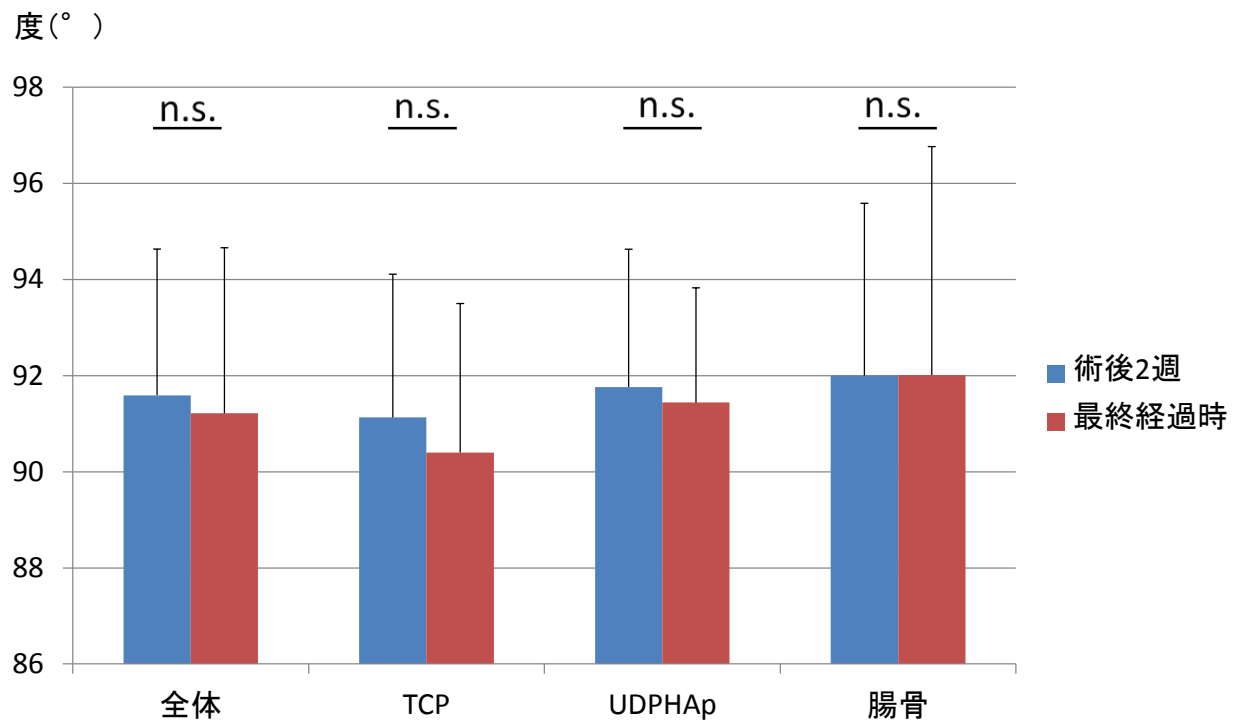


図 23. 術後の medial proximal tibial angle (MPTA) の経過

Paired t test n.s. = not significant

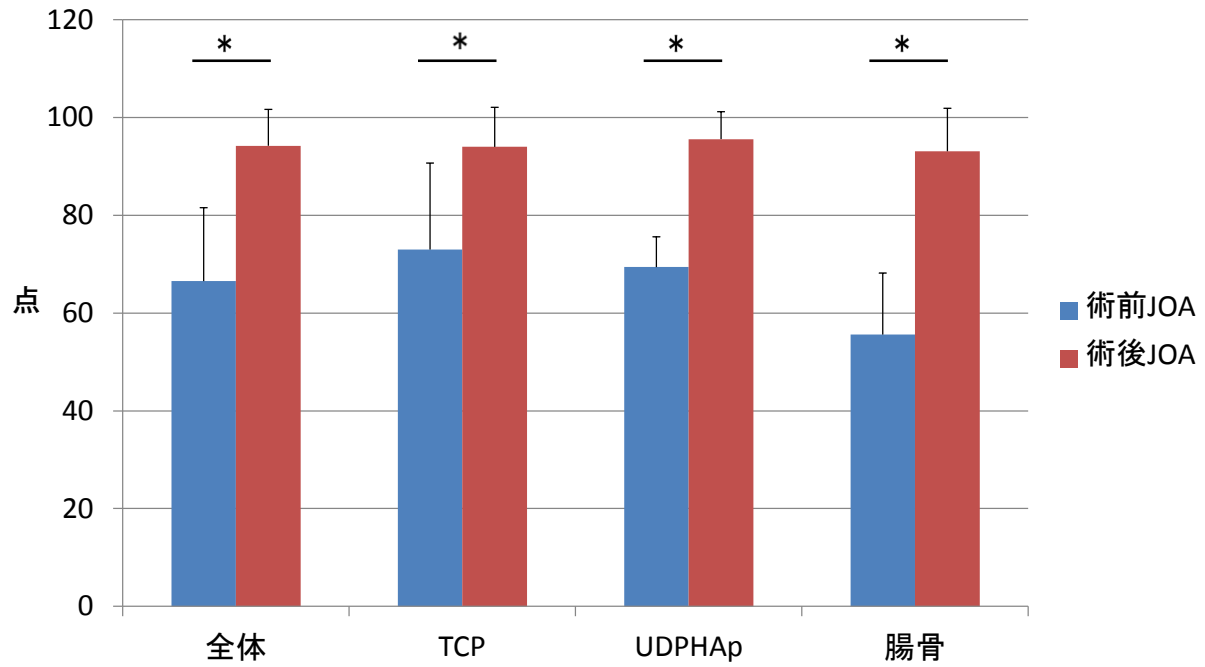
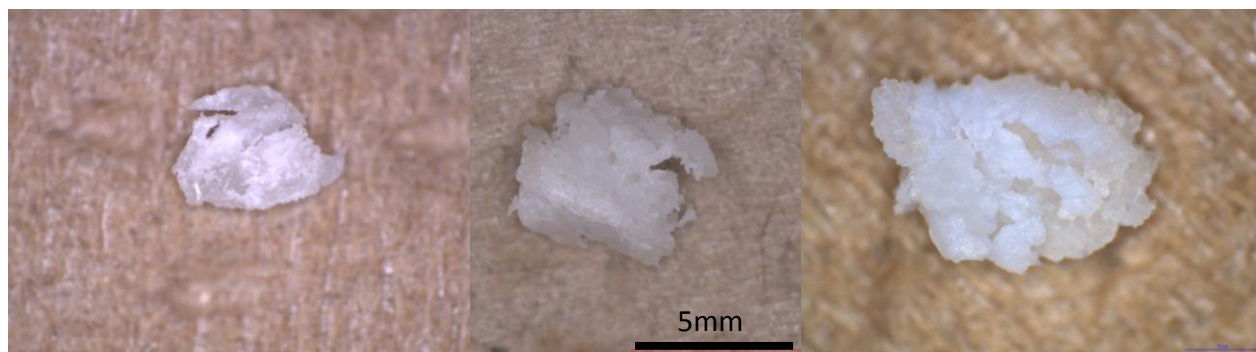


図 24. 術前後の JOA スコア

Wilcoxon signed-ranks test *: $p < 0.05$



UDPHAp

β -TCP

図 25 採取した人工骨設置部分（実体顕微鏡写真）×4

左 2 例が *UDPHAp*、右が β -*TCP*

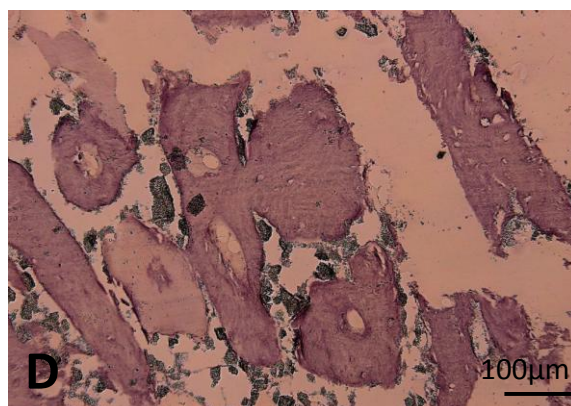
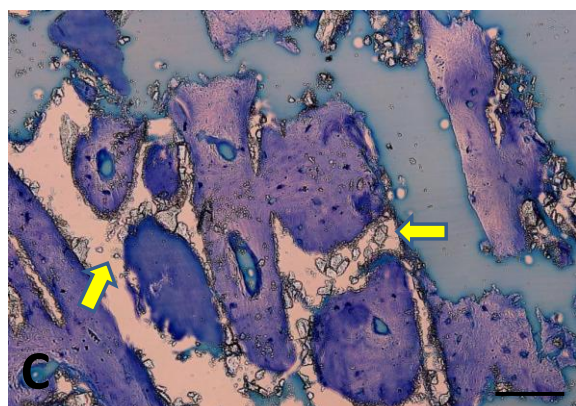
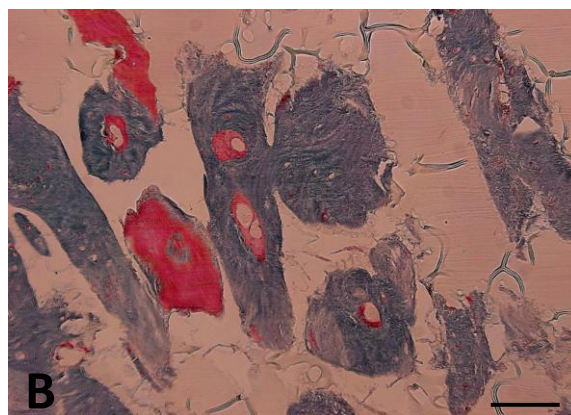
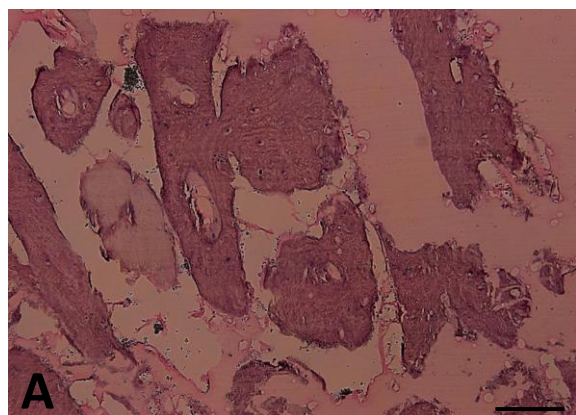


図 26 組織学的所見 (UDPHap) × 100 scale bar 100 μ m

A: Hematoxylin-Eosin (HE)染色

B: Villanueva-Goldner (VG)染色 : 紺色に染色された部分が石灰化骨、赤色に染色された部分が未石灰化骨(類骨)

C: Toluidine blue (TB)染色 : 間隙にある透明な小片(黄矢印)が UDPHap と考える

D: Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP)染色 : TRAP 陽性細胞はみられない

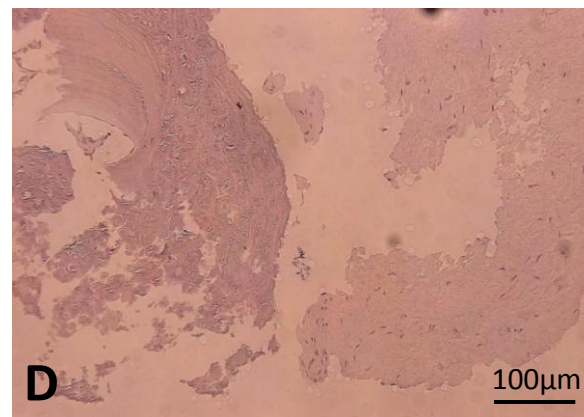
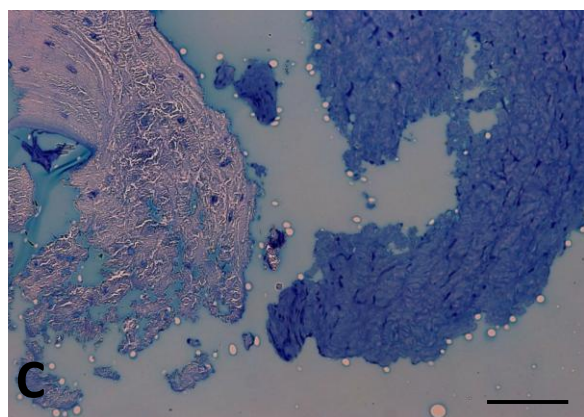
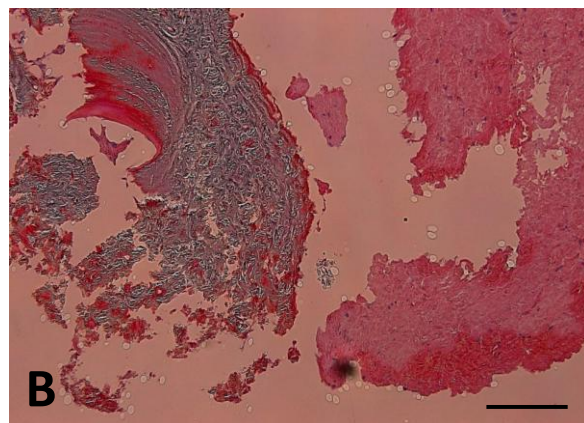
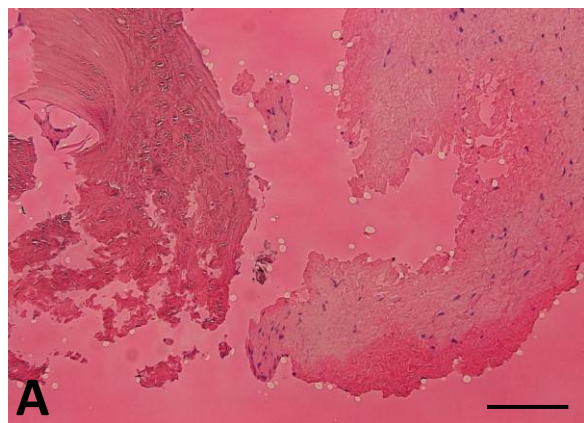


図 27 組織学的所見 (β -TCP) scale bar 100 μ m

A: Hematoxylin-Eosin (HE)染色

B: Villanueva-Goldner (VG)染色 : 紺色に染色された部分が石灰化骨

C: Toluidine blue (TB)染色 : 右側の濃染部分は繊維組織

D: Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP)染色 : TRAP 陽性細胞はみられない

著者	使用部位	症例数	経過観察期間	結果
Noguchi H., 2014	犬 脛骨	4例	1・2・3年	骨新生を確認 数年で30-50%骨吸収
Funayama T., 2013	ヤギ 椎弓形成術	17例	26週	14例で新生血管 13例で孔の変化
Noguchi H., 2013	犬 筋層内	2例	1・2年	血管新生あり 異所性骨化なし
Watanabe A., 2010	犬 脛骨骨欠損	5例	6・12週	全例 骨硬化 骨新生
Iwasashi M., 2009	兎 脛骨骨欠損	3例	2・6・12週	骨形成+ 皮質側 (荷重側)に多い
Suetsugu Y., 2007	兎 大腿骨	3例	1・2・4週	骨新生を確認

表 1. 筑波大学整形外科における UDPHAp の動物実験

著者	使用部位	症例数	経過観察期間	結果
Ikumi A., 2014	踵骨骨折	4例	術後24カ月	関節面の保持 有害事象なし
若見朋晃, 2014	大腿骨転子部骨折	10例	術後3カ月	骨折部の短縮予防 有害事象なし
Iwasashi M., 2013	橈骨遠位端骨折	1例	術後19カ月	骨細胞確認（組織） 破骨細胞なし 有害事象なし
国定俊之, 2012	骨腫瘍	24例	術後11カ月	全例骨形成 感染1例
竹田治彦, 2012	脛骨高原骨折 高位脛骨骨切り術	1例ずつ	術後4カ月	有害事象なし
田中利和, 2012	橈骨遠位端骨折	3例	術後6カ月	新生骨の形成 有害事象なし

表 2. 現在までの UDPHAp の臨床報告

疼痛・歩行能	1km以上歩行可、通常疼痛ないが、動作時たまに疼痛あってもよい	30
	1km以上歩行可、疼痛あり	25
	500m以上、1km未満の歩行可、疼痛あり	20
	100m以上、500m未満の歩行可、疼痛あり	15
	室内歩行または100m未満の歩行可、疼痛あり	10
	歩行不能	5
	起立不能	0
疼痛・階段昇降能	昇降自由・疼痛なし	25
	昇降自由・疼痛あり、手すりを使い・疼痛なし	20
	手すりを使い・疼痛あり、一歩一歩・疼痛なし	15
	一歩一歩・疼痛あり、手すりを使い一歩一歩・疼痛なし	10
	手すりを使い一歩一歩・疼痛あり	5
	出来ない	0
	強直・高度拘縮 屈曲角度および	正座可能な可動域
横座り・胡坐可能な可動域		30
110° 以上屈曲可能		25
75° 以上屈曲可能		20
35° 以上屈曲可能		10
35° 未満の屈曲、または強直、高度拘縮		0
腫脹	水腫・腫脹なし	10
	時に穿刺必要	5
	頻回に穿刺必要	0

表 3. OA 膝治療成績判定基準（JOA）100 点満点 [65]

Grade	1 month	3 months	6 months	12 months
1	100% (n = 6)			
2		50% (n = 3)		
3		50% (n = 3)	67% (n = 4)	
4			33% (n = 2)	100% (n = 6)
5				

表 4. 術後 1、3、6、12 カ月における単純 X 線での骨癒合の経過

Grade 1 血管期 UDPHAp と骨との間の境界が明瞭な時期

Grade 2 石灰化期 境界が不鮮明になってくる時期

Grade 3 骨芽細胞活性化期 骨濃度が上昇し僅かに境界がみえるのみ

Grade 4 骨緻密化期 骨切り線以外は骨透亮像がみられない時期

Grade 5 骨吸収され骨切り線も消失し一体化する時期

症例	[術前]			[術後]			Plate 長 (mm)
	ROM	JOA score	mTFA	ROM	JOA score	mTFA	
①72 F OA	5-130	70 (25/10/25/10)	-14	3-140	90 (30/20/30/10)	-3	15.0
②64 F OA	0-145	65 (25/5/30/5)	-6	0-145	85 (30/15/30/10)	-3	10.0
③50 F OA	0-150	70 (20/10/35/5)	-8	0-150	100 (30/25/35/10)	-2	11.0
④48 F OA	0-145	80 (25/15/35/5)	-6	0-145	100 (30/25/35/10)	-2	9.0
⑤63 F SPONK	0-135	70 (25/10/30/5)	-9	0-150	100 (30/25/35/10)	-2	11.0
⑥34 M LCL損傷	0-140	75 (20/15/30/10)	-8	0-140	100 (30/25/35/10)	0	10.0

表 5 術前後の JOA スコア

OA : Osteoarthritis (変形性膝関節症)

SPONK : Spontaneous Osteonecrosis of the knee (膝の特発性骨壊死)

LCL : Lateral Collateral Ligament (外側側副靭帯)

	ネオボーン®	アパセラム-AX®	リジェノス®	海綿骨	皮質骨
気孔率	75%	85%	75%		
圧縮強度	10MPa	2MPa	14MPa	2-5MPa	80-200MPa

表 6 高気孔率を特徴とする連通多孔体 HA、骨との比較

ネオボーン® (コバレントマテリアル(株))

アパセラム-AX® (HOYA(株))

リジェノス® (クラレ(株))

対象

	TCP n=10	UDPHAp n=8	腸骨 n=8	p値
術前JOA	51.3±17	56.9±12	54.6±10	0.7
男:女	5:5	2:6	5:3	0.3
身長(cm)	163±10	156±10	159±13	0.4
体重(kg)	64.6±12	57.4±7	70.5±12	0.07
BMI (kg/m ²)	24.5±4	23.7±2	28.1±4	0.05
OAの人数	8	6	7	

表 7. 研究 2 対象

一元配置分散分析 (Single-factor ANOVA)

術前

	TCP n=10	UDPHAp n=8	腸骨 n=8	p値
mTFA(°)	-10.1±3	-7.8±8	-9.5±8	0.21
MPTA(°)	82.9±3	84.8±4	83.2±4	0.47
JOA(点)	73±18	69±6	56±13	0.03

表 8. 研究 2 術前の数値の比較

一元配置分散分析 (Single-factor ANOVA)

	術後疼痛の期間	VAS	
64 歳 男性	8年	6	掃除機を長時間使えない
44 歳 男性	1カ月	6-7	逆膝(TCP)は痛くなかった
57 歳 女性	2週間	5	
58 歳 女性	2週間	5	
61 歳 女性	数日	0	違和感のみ
58 歳 男性	なし	0	触ると痛い気にならない
59 歳 男性	なし	0	

表 9 自家腸骨を移植した患者の採骨部に関する訴え（電話調査）

謝 辞

本論文の作成にあたり、御指導、御校閲を賜りました山崎正志教授に心より感謝いたします。また、疾患制御医学専攻運動器系制御医学分野の落合直之名誉教授、坂根正孝准教授、金森章浩講師の御指導、御助言、御協力に対してここに改めて感謝いたします。さらに研究を行うにあたり、多大なるご協力をいただいた筑波大学大学院 青戸克哉先生、野口裕史先生、牧原武史先生、久保田茂希氏に厚く御礼申し上げます。

患者または家族は、得られた写真やデータが掲載されることについて説明を受け、その内容に同意しております。

なお本研究実験の一部は、クラレ(株)から研究助成を得て行いました。

学 会 発 表

1. *7th World Congress on Science & Football*

Step taken to prevent injury in a J2League football team

2011年5月26日(木)-30日(月) *Toyoda Auditorium Hall, Nagoya University*

Uemura K, Shiga A, Tsukoshi T, Kawanishi M, Hirano A, Miyakawa S.

2. 第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS)

2012年7月19日(木)-21日(土) 沖縄コンベンションセンター、宜野湾市立体育館

ハイドロキシアパタイト配向連通多孔体を用いた *Opening Wedge HTO*

植村健太、金森章浩、青戸克哉、坂根正孝、落合直之

3. *MiMe - Materials in Medicine International Conference 1st edition*

2013年10月8日(火)-11日(金) *Faenza, Italy*

Novel Unidirectional Porous Hydroxyapatite Used as a Bone Substitute for

Opening Wedge High Tibial Osteotomy

Uemura K, Kanamori A, Aoto K, Yamazaki M, Sakane M.

引用文献

1. 名井陽, 山崎直美, 玉井宣行, 他. セラミックス人工骨の進歩. 人工臓器. 2008; 37: 158-162
2. Urabe K, Itoman M, Toyama Y, et al. *Current trends in bone grafting and the issue of banked bone allografts based on the fourth nationwide survey of bone grafting status from 2000 to 2004.* J Orthop Sci. 2007; 12: 520-525
3. Akao M, Aoki H, Kato K. *Mechanical properties of sintered hydroxyapatite for prosthetic applications.* J Mater Sci. 1981; 16: 809-812
4. Nakamura T, Yamamuro T, Higashi S, et al. *A new glass-ceramic for bone replacement; evaluation of its bonding to bone tissue.* J Biomed Mater Res. 1985; 19: 685-698
5. 村越琢磨, 小林訓史. ハイドロキシアパタイト/ β 型リン酸三カルシウム複合材料の力学的特性及び生体活性評価. 日本複合材料会誌. 2012; 38: 116-126.
6. 吉成正雄. インプラント材料とその表面: その2. インプラント材としてのアパタイト. 歯科学報. 2003; 103: 481-490
7. 名井陽. 人工骨の歴史とデザインコンセプト. 人工臓器. 2011; 40: 76-80
8. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, et al. *Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications.* J Bone Joint Surg Am. 2001; 83: 98-103
9. Otsuki B, Takemoto M, Fujibayashi S, et al. *Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants: Three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants.* Biomaterials. 2006; 27: 5892-5900

10. Albrektsson T, Johansson C. *Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration*. Eur Spine J. 2001; 10: 96-101
11. Urist MR. *Bone: formation by autoinduction*. Science. 1965; 150: 893-899
12. 掘田裕司. *骨侵入に優れた一方向性多孔体人工骨の開発*. セラミックス. 2011; 46: 761-764
13. Karageorgiou V, Kaplan D. *Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis*. Biomaterials. 2005; 26: 5474-5491
14. 中野貴由, 馬越佑吉. *骨組織における生体アパタイト結晶の配向性とその力学機能*. 生体医工学. 2006; 44: 503-510
15. Yang F, Qu X, Cui W, et al. *Manufacturing and morphology structure of polylactide-type microtubules orientation-structured scaffolds*. Biomaterials. 2006; 27: 4923-4933
16. 田中利和, 野内隆治, 小川健, 他. *橈骨遠位端骨折に対するハイドロキシアパタイト配向連通多孔体「リジェノス」の使用経験*. 関東整災外会誌. 2012; 43: 1-5
17. Iwasashi M, Sakane M, Suetsugu Y, et al. *Bone Regeneration at Cortical Bone Defect with Unidirectional Porous Hydroxyapatite in vivo*. Key Eng Mater. 2009; 396: 11-14
18. 吉村典子. *ロコモティブシンドローム：一般住民における運動器障害の疫学 -大規模疫学調査 ROAD より*. THE BONE. 2010; 24: 39-42
19. 千田益生. *運動療法*. 関節外科. 2010; 29: 45-51
20. 厚生労働省大臣官房統計情報部. *平成 19 年国民生活基礎調査の概況*. 2007; 24-25

21. 森田充浩, 山田治基, 伊達秀樹. *軟骨代謝マーカー*. 関節外科. 2010; 29: 19-23
22. 大森豪, 古賀良生, 遠藤和男. *疫学調査から見た内側型変形性膝関節症の発症要因*. 日整会誌. 2006; 80: 927-932
23. 齋藤知行. *特集 変形性膝関節症の治療戦略*. 関節外科. 2010; 29: 9-10
24. 丸毛啓史, 田中孝昭, 藤井克之. *変形性膝関節症に対する鏡視下半月板全切除術の中・長期的除痛効果*. 日整会誌. 2006; 80: 942-945
25. 堀内博志, 秋月章. *人工膝単顆置換術*. 関節外科. 2010; 29: 85-92
26. McAuley JP, Engh GA, Ammeen DJ. *Revision of failed unicompartmental knee arthroplasty*. Clin Orthop. 2001; 392: 279-282
27. Aleto TJ, Berend ME, Ritter MA, et al. *Early failure of unicompartmental knee arthroplasty leading to revision*. J Arthroplasty. 2008; 23: 159-163
28. Servien E, Verdonk PCM, Lustig S, et al. *Medial unicompartmental knee arthroplasty for osteonecrosis or osteoarthritis*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2008; 16: 1038-1042
29. 中村耕三, 織田弘美, 高取吉雄, 他. *人工膝関節全置換術*. 整形外科クルズス. 南江堂. 2003; 4: 579-580
30. 津村弘. *人工膝関節全置換術*. 関節外科. 2010; 29: 93-100
31. 鳥巢岳彦, 国分正一, 中村利孝, 他. *膝の特発性骨壊死*. 標準整形外科学. 医学書院. 2005; 9: 591-592

32. Ahlback S, Bauer GC, Bohne WH, et al. *Spontaneous osteonecrosis of the knee.* Arthritis Rheum. 1968; 11: 705-733
33. 新津守. 特発性骨壊死、軟骨下骨不全骨折. 膝 MRI. 医学書院. 2009; 2: 176-178
34. Jureus J, Lindstrand A, Geijer M, et al. *The natural course of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK).* Acta Orthop. 2013; 84: 410-414
35. Kantor H. *Bone marrow pressure in osteonecrosis of the femoral condyle (Ahlback's disease).* Arch Orthop Trauma Surg. 1987; 106: 349-352
36. Yamamoto T, Bullough PG. *Spontaneous osteonecrosis of the knee: The result of subchondral insufficiency fracture.* J Bone Joint Surg Am. 2000; 82: 858-866
37. Lotke PA, Abend JA, Ecker ML. *The treatment of osteonecrosis of the medial femoral condyle.* Clin Orthop. 1982; 171: 109-116
38. Myers TG, Cui Q, Kuskowski M, et al. *Outcomes of total and unicompartmental knee arthroplasty for secondary and spontaneous osteonecrosis of the knee.* J Bone Joint Surg Am. 2006; 88: 76-82
39. Coventry MB, Ilstrup DM, Wallrichs SL. *Proximal tibial osteotomy. A critical long-term study of eighty-seven cases.* J Bone Joint Surg Am. 1993; 75: 196-201
40. Marti CB, Rodriguez M, Zanetti M, et al. *Spontaneous osteonecrosis of the medial compartment of the knee: a MRI follow-up after conservative and operative treatment, preliminary results.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2000; 8: 83-88

41. 竹内良平, 石川博之, 熊谷研, 他. *内側型変形性膝関節症と膝骨壊死に対する opening-wedge HTO の手術方法とその問題点*. 整・災外. 2010; 53: 811-818
42. 青木喜満, 安田和則, 眞島任史. *楔状骨切り術(Coventry)と逆 V 字形骨切り術*. 整・災外. 2010; 53: 785-792
43. Wolcott M, Traub S, Efird C. *High tibial osteotomies in the young active patient*. Int Orthop. 2010; 34: 161-166
44. Tanaka T, Kumagae Y, Chazono M, et al. *A novel evaluation system to monitor bone formation and beta-tricalcium phosphate resorption in opening wedge high tibial osteotomy*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. Feb 2014; published online
45. Gaasbeek RDA, Welsing RTC, Verdonschot N, et al. *Accuracy and initial stability of open- and closed-wedge high tibial osteotomy: a cadaveric RSA study*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2005; 13: 689-694
46. Tunggal JAW, Higgins GA, Waddell JP. *Complications of closing wedge high tibial osteotomy*. Int Orthop. 2010; 34: 255-261
47. 久保俊一, 齋藤知行. 監訳 *膝の骨切術: アメリカからみた展望*
INSALL&SCOTT 膝の外科. Surgery of the knee. 原著 4 版 金芳堂. 1301-1366
48. Lobenhoffer P, Agneskirchner JD. *Improvements in surgical technique of valgus high tibial osteotomy*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2003; 11: 132-138
49. Takeuchi R, Bito H, Akamatsu Y, et al. *In vitro stability of open wedge high tibial osteotomy with synthetic bone graft*. Knee. 2010; 17: 217-220

50. Takeuchi R, Ishikawa H, Aratake M, et al. *Medial opening wedge high tibial osteotomy with early full weight bearing*. Arthrosc. 2009; 25: 46-53
51. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, et al. *Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes*. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84: 716-720
52. Yacobucci GN, Cocking MR. *Union of medial opening-wedge high tibial osteotomy using a corticocancellous proximal tibial wedge allograft*. Am J Sports Med. 2008; 36: 713-719
53. Santic V, Tudor A, Sestan B, et al. *Bone allograft provides bone healing in the medial opening high tibial osteotomy*. Int Orthop. 2010; 34: 225-229
54. Eastlund T. *Bacterial infection transmitted by human tissue allograft transplantation*. Cell tissue bank. 2006; 7: 147-166
55. Miller BS, Downie B, McDonough EB, et al. *Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy*. Arthrosc. 2009; 25: 639-646
56. Charnley J. *Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur*. J Bone Joint Surg Br. 1960; 42: 28-30
57. Hernigou P, Ma W. *Opening wedge tibial osteotomy with acrylic bone cement as bone substitute*. Knee. 2001; 8: 103-110
58. Hernigou P, Medevielle D, Debeyre J, et al. *Proximal tibial osteotomy for osteoarthritis with varus deformity. A ten to thirteen-year follow-up study*. J Bone Joint Surg Am. 1987; 69: 332-354

59. Pape D, Rupp S. *Preoperative planning for high tibial osteotomies*. Oper Tech Orthop. 2007; 17: 2-11
60. Aryee S, Imhoff AB, Rose T, et al. *Do we need synthetic osteotomy augmentation materials for opening-wedge high tibial osteotomy*. Biomaterials. 2008; 29: 3497-3502
61. Van Hemert WL, Willems K, Anderson PG, et al. *Tricalcium phosphate granules or rigid wedge preforms in open wedge high tibial osteotomy: a radiological study with a new evaluation system*. Knee. 2004; 11: 451-456
62. Onodera J, Kondo E, Omizu N, et al. *Beta-tricalcium shows superior absorption rate and osteoconductivity compared to hydroxyapatite in open-wedge high tibial osteotomy*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014; 22: 2763-2770
63. Chang CB, Choi JY, Koh IJ, et al. *What should be considered in using standard knee radiographs to estimate mechanical alignment of the knee?* Osteoarthr Cartil. 2010; 18: 530-538
64. Hounsfield GN. *Nobel lecture, 8 December 1979. Computed medical imaging*. J Radiol. 1980; 61: 459-468
65. 腰野富久. *OA 膝治療成績判定基準*. 日整会誌. 1988; 62: 901-902
66. 服部昌晃. *生体活性骨ペースト*. セラミックス. 2008; 11: 989-991
67. Iwasashi M, Muramatsu T, Sakane M. *Radiological and histological evaluation of Regenos® which implanted in human radial fracture: A clinical case report*. Key Eng Mater. 2013; 529: 313-316

68. Suetsugu Y, Hotta Y, Iwasashi M, et al. *Structural and tissue reaction properties of novel hydroxyapatite ceramics with unidirectional pores*. Key Eng Mater. 2007; 330: 1003-1006
69. Sakane M, Tsukanishi T, Funayama T, et al. *Unidirectional porous β -tricalcium phosphate bone substitute: examination of balance between new bone formation and absorption*. Key Eng Mater. 2012; 493: 132-134
70. Koshino T, Murase T, Takagi T, et al. *New bone formation around porous hydroxyapatite wedge implanted in opening wedge high tibial osteotomy in patients with osteoarthritis*. Biomaterials. 2001; 22: 1579-1582
71. Koshino T, Murase T, Saito T. *Medial opening-wedge high tibial osteotomy with use of porous hydroxyapatite to treat medial compartment osteoarthritis of the knee*. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85: 78-85
72. Watanabe A, Sakane M, Funayama T, et al. *Novel unidirectional porous hydroxyapatite used as a bone substitute for tibial wedge osteotomy in canines*. Biomater Res. 2010; 14: 6-9
73. Agneskirchner JD, Freiling D, Hurschler C, et al. *Primary stability of four different implants for opening wedge high tibial osteotomy*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2006; 14: 291-300
74. Spahn G, Wittig R, et al. *Primary stability of various implants in tibial opening wedge osteotomy: a biomechanical study*. J Orthop Sci. 2002; 7: 683-687
75. Funayama T, Noguchi H, Tsukanishi T, et al. *Histological analysis of bone bonding and ingrowth into connected porous hydroxyapatite spacers in spinal surgery*. Key Eng Mater. 2013; 529: 309-312

76. 佐藤浩二郎. 破骨細胞を誘導するT細胞. 腎と骨代謝. 2008;21:61-68
77. 大森清弘, 野間弘康, 岩本昌平, 他. 腸骨骨髓及び海綿骨骨梁採取の1方法. 日口腔外会誌. 1979; 25: 699-703
78. Kurz LT, Garfin SR, Booth RE Jr. *Harvesting autogenous iliac bone grafts: a review of complications and techniques.* Spine. 1989; 14: 1324-1331
79. 池田天史, 中村孝文, 藤本徹. 脊椎手術における採骨部の問題について. 整外・災外. 2000; 49: 666-668
80. 田中孝昭, 茶藷昌明, 小牧宏和. 骨補填剤 β -TCPの基礎と臨床. 日整会誌. 2006; 80: 270-275
81. Tanaka T, Kumagae Y, Saito M, et al. *Bone formation and resorption in patients after implantation of beta-tricalcium phosphate blocks with 60% and 75% porosity in opening-wedge high tibial osteotomy.* J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008; 86: 453-459
82. 田中孝昭, 熊谷吉夫, 丸毛啓史. *Puddu plate* を用いた楔状骨切り術. 整・災外. 2010; 53: 819-825
83. Yamasaki N, Hirao M, Nanno K, et al. *A comparative assessment of synthetic ceramic bone substitutes with different composition and microstructure in rabbit femoral condyle model.* J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009; 91: 788-798
84. Tamai N, Myoui A, Kudawara I, et al. *Novel fully interconnected porous hydroxyapatite ceramic in surgical treatment of benign bone tumor.* J Orthop Sci. 2010; 15: 560-568

85. Noguchi H, Sakane M, Watanabe A, et al. *A novel unidirectional porous hydroxyapatite in canines*. *Bioinspired Biomim Nanobiomater*. 2014; 3: 228-234
86. Funayama T, Sakane M, Watanabe A, et al. *Study of the mechanical properties of a novel unidirectional porous hydroxyapatite implanted in the femoral marrow of a rabbit*. *IFMBE proc*. 2010; 31: 1189-1190
87. 堤一純. 三次元連通気孔構造ハイドロキシアパタイトを用いた骨造成術-新たに歯科領域での使用が認められた「ネオボーン」の臨床応用-. *J Oral Implant*. 2010; 42: 1-9
88. Nelissen EM, Langelaan EJ, Nelissen RGHH. *Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: a failure analysis*. *Int Orthop*. 2010; 34: 217-223