

論 述

セメントレス人工膝関節置換術後の weekly PTH 療法は、
bone ingrowth を促進させる

金子 卓男 大谷 崇裕 河野 紀彦
望月 雄大 南郷 脩史 池上 博泰
武者 芳朗

臨床整形外科

第 49 卷 第 7 号 別刷
2014 年 7 月 25 日 発行

医学書院

セメントレス人工膝関節置換術後の weekly PTH 療法は, bone ingrowth を促進させる*

金子 卓男*¹⁾ 大谷 崇裕*¹⁾ 河野 紀彦*¹⁾
 望月 雄大*¹⁾ 南郷 脩史*²⁾ 池上 博泰*¹⁾
 武者 芳朗*¹⁾

Treatment with Weekly Parathyroid Hormone Improves Bone Ingrowth after Cementless Total Knee Arthroplasty

Takao KANEKO*¹⁾, Takahiro OTANI*¹⁾, Norihiko KOHNO*¹⁾,
 Yuta MOCHIZUKI*¹⁾, Nobuhito NANGO*²⁾, Hiroyasu IKEGAMI*¹⁾,
 Yoshiro MUSA*¹⁾

臨整外 49 : 583~590, 2014

Key words : 副甲状腺ホルモン製剤 [treatment with parathyroid hormone(PTH.1-34)], 骨内形成 (bone ingrowth), セメントレス人工膝関節置換術 (cementless total knee arthroplasty)

背景 : 今研究ではセメントレス人工膝関節置換術(TKA)術後に, 副甲状腺ホルモン製剤 (weekly PTH. 1-34, 56.5 μ g) 療法により人工関節と海綿骨間において bone ingrowth を促進させるかを検討した。

対象と方法 : セメントレス TKA を施行した 20 膝に対し, 術直後, 3, 6, 9 カ月に multi detector-row CT (以下: MDCT) を撮像し, 3D 骨形態計測ソフトウェアで海綿骨骨梁構造を 3 次元的に可視化し骨石灰化度を測定した。Weekly PTH 使用群 (A 群) 10 膝, 非使用群 (B 群) 10 膝に分け, 経時的に 6 つの region of interest (以下, ROI) 部位で BMC/TV 値 (体積あたりの骨石灰化度), BV/TV 値 (体積あたりの骨梁の量) を測定し 2 群間で比較検討した。

結果 : 術後, 3, 6, 9 カ月の脛骨コンポーネント, ペグ直下の内側部位で, B 群より A 群で有意に BMC/TV 値の増加を認めた。

まとめ : セメントレス TKA 術後の weekly PTH 療法により骨成長を促進できた。

Background : In this study we investigated whether weekly postoperative subcutaneous injections of teriparatide (56.5 μ g) would promote bone ingrowth between the joint prosthesis and cancellous bone after cementless total knee arthroplasty.

Methods : Cementless total knee arthroplasty with a trabecular metal modular tibia was performed to treat medial gonarthrosis in 20 knees. Multi-detector-row computed tomography (MDCT) of the knee was performed immediately postoperatively and again at 3, 6, and 9 months postoperatively. The cancellous trabecular structure of the knee was visualized three-dimensionally by using osteomorphometric software, and ossification density was calculated from the computed structural parameters. Some patients received a subcutaneous injection of teriparatide once a week (teriparatide group, n=10), and the other patients did not (control group, n=10). The bone mineral content/total volume (BMC/TV) and bone volume/total volume (BV/TV) values of the two groups were compared between over time.

Results : The mean BMC/TV value and mean BV/TV value of the medial zone under the tibia at

* 2013 年 3 月 10 日受稿

*¹⁾ 東邦大学医学部整形外科学講座(大橋) [〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6] Department of Orthopaedics Surgery (Ohashi), School of Medicine, Toho University

*²⁾ ラトックシステムエンジニアリング Ratoc System Engineering Co., Ltd.

*利益相反: なし

3, 6, and 9 months postoperatively were significantly higher in the teriparatide group.

Conclusions: Teriparatide treatment increases bone mass by promoting ossification to a rate that exceeds the rate of bone resorption, and our hypothesis that teriparatide promotes bone ingrowth between the joint prosthesis after cementless total knee arthroplasty and medial cancellous bone was verified by the results of this study.

はじめに

Weekly PTH 製剤とは、ヒト副甲状腺ホルモン(PTH)の活性部分である N 端側 34 個のアミノ酸を化学合成法により製造した日本独自の製剤である。PTH.1-34 の週 1 回注射剤であるテリパラチド(製品名: テリボン, 旭化成ファーマ(株), 日本)は 2011 年から臨床応用され、骨形成促進作用を有する初めての骨粗鬆症治療薬である。骨吸収抑制剤とは異なる機序で、骨密度や骨の微細構造、材料特性を改善し骨強度を高める^{3,5,14)}。しかし、インプラント固定初期への影響はまだ定かではない。人工膝関節置換術(TKA)術後に、脛骨近位部の骨密度は減少する^{3,9,11,13)}。この骨密度減少の原因は応力遮断であると考えられ、術後 1 年間で最も顕著であることが報告されている¹⁶⁾。本研究の目的は、副甲状腺ホルモン製剤(weekly PTH)をセメントレス TKA 術後に投与することで骨成長を促進させるか否かを検討することである。

対象および方法

対象は、2012 年 10 月から 2013 年 1 月までに変形性膝関節症に対して、セメントレス TKA (後十字靭帯温存型)を施行した 20 名である。使用機種は、tantalum を主成分とした Trabecular Metal Modular Tibia(Nexgen CR-Flex, TM, Zimmer)である。術後翌週から weekly PTH 製剤の皮下注射を 36 回施行し、それ以外の骨粗鬆症薬投与はしなかった 10 膝を A 群と、カルシウム製剤やビタミン D 製剤、骨吸収抑制剤などのすべての骨粗鬆症薬を投与しなかった 10 膝を B 群とした。性別、年齢、BMI、術前伸展、屈曲角度、術前後の Knee Society score については、Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。

TKA はすべて筆者(T.K)が、皮切は 8~11 cm で minimum invasive surgery で後十字靭帯は温

存し手術を施行した。術翌日から患者の歩行は許可した。術後単純 X 線像で malalignment 例、radiolucent line 出現例は除外した。骨石灰化度の測定は、術直後、3, 6, 9 カ月に、皮質骨相当の材質の円筒内に海綿骨相当の骨密度を持った材質を充填したファントムを膝下に敷き、MDCT 撮像し 3D 骨形態計測ソフトウェア(TRI/3D-BON64, RATOC 社)で海綿骨骨梁構造を 3 次元的に可視化し、構造パラメーターを算出した。解析項目は American Society for Bone and Mineral Research が提唱する 3 次元での DEXA (bone mineral density: BMD)値を示す bone mineral contents/total volume(BMC/TV)値と、体積あたりの骨量を示す bone volume/total volume(BV/TV)値を測定した。

検討項目は、脛骨近位部位で骨密度を測定する際に、MDCT 撮像では人工関節自体はアーチファクトを形成し骨密度を正確に描出できないため、ペグ下端 0.6 mm 下、16 mm×16 mm の容積と前後を 8 mm 区画し、さらに 16 mm×8 mm の容積で計測範囲を区画し 6 つの領域(region of interest; ROI)に分けた⁵⁾。内側領域(ROI.1)、外側領域(ROI.2)、前内側領域(ROI.3)、後内側領域(ROI.4)、前外側領域(ROI.5)、後外側領域(ROI.6)とした(図 1)。統計解析は術直後、3, 6, 9 カ月での骨石灰化度の相対変化を両群間の各層で Mann-Whitney U 検定、対応のある t 検定を用いて比較検討した。P 値が <0.05 である場合を有意差ありとした。本研究は当院の治験審査委員会によって承認され、すべての患者から、治験参加にあたりインフォームドコンセントを得た。

結果

術前の性別、年齢、BMI、術前伸展・屈曲角度、Knee Society score(knee, function)における 2 群間で有意差はなかった(表 1)。術後では術

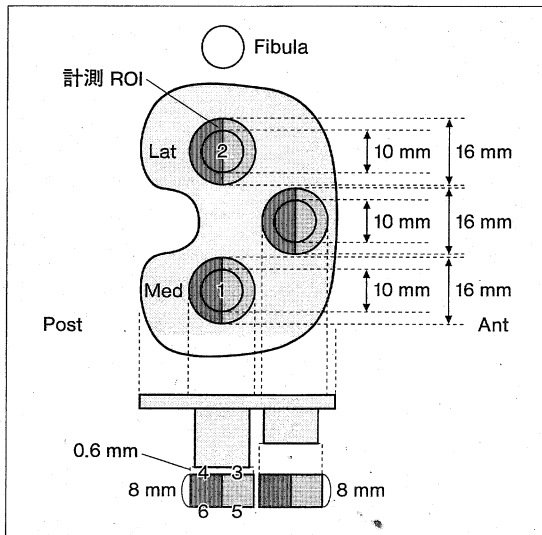


図1 脛骨コンポジット下端での測定部位

測定部位は脛骨コンポーネントのペグ下端0.6 mm以下でペグ径10 mmより大きい16 mm径で内側領域(ROI.1) (medial), 外側領域(ROI.2)とした。その16 mm径の部位を2分割し, 前側部位を前内側領域(ROI.3), 後側部位を後内側領域(ROI.4)とした。同様に外側も前外側領域(ROI.5), 後外側領域(ROI.6)とした。

後伸展・屈曲角度, Knee Society score(knee, function), Knee Society X線評価においても2群間で有意差はなかった(表2)。3D-MDCT像での水平断像の結果を示す(図2)。症例1(A群)は77歳・女性, 症例2(B群)は78歳・男性である。術直後の水平断像で, ペグ直下内外側周囲での骨石灰化度が症例2より症例1において高値であることを認める。症例2ではlateral tibial plateau部位での骨石灰化度が術後6カ月まで上昇以降減少しているが, A群ではmedial tibial plateau部位での骨石灰化度が術後6カ月以降も上昇傾向を認めた。

ROI.1(内側領域)は, BV/TV値は術後A群において増加しているが, B群では術後6カ月以降減少するも, 有意差は認めなかった(図3)。BMC/TV値は, 術後3, 6, 9カ月で2群間で有意差を認めた。特に術後9カ月においては, B群よりA群で有意な増加を認めた(図3)。ROI.2(外側領域)はBV/TV値, BMC/TV値の減少傾向を認め, 有意差は認めなかった(図4)。ROI.3(前内側領域), ROI.4(後内側領域)ではROI.1同

表1 術前

	A群(n=10)	B群(n=10)	
年齢(歳)	74.13±7.40	77.13±6.15	n.s
男/女	2/8	2/8	n.s
BMI(kg/m ²)	26.96±2.43	24.80±4.21	n.s
Knee Society Score(points)			
Knee	13.88±8.31	20.13±12.76	n.s
Function	62.50±11.95	52.50±18.52	n.s
可動域(°)			
伸展角度	11.88±5.94	12.50±4.63	n.s
屈曲角度	113.75±7.44	119.38±4.17	n.s

Results are the mean±SD

表2 術後

	A群(n=10)	B群(n=10)	
可動域(°)			
伸展角度	1.25±3.54	0.00±0.00	n.s
屈曲角度	129.38±9.43	135.63±6.23	n.s
Knee Society score(points)			
Knee	88.00±9.41	82.18±10.46	n.s
Function	79.38±10.16	78.49±9.54	n.s
Post Knee Society(°)			
α角	88.88±1.41	91.11±1.08	n.s
β角	90.45±1.62	90.18±1.42	n.s
γ角	0.82±2.42	0.81±3.47	n.s
δ角	87.71±1.44	87.70±1.46	n.s

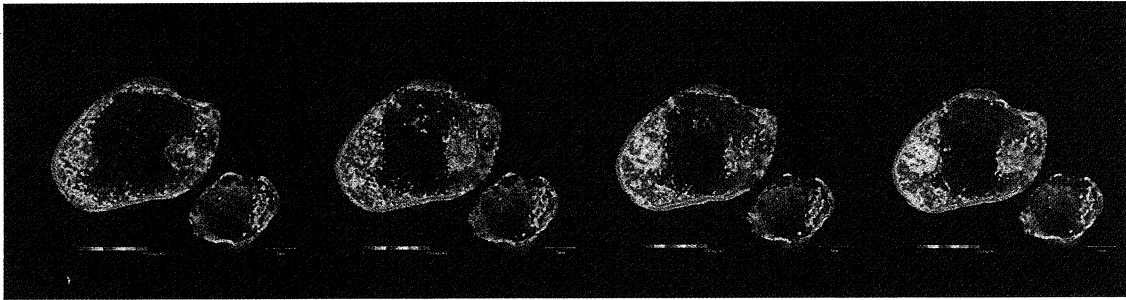
Results are the mean±SD

様, 術後3, 6, 9カ月でBMC/TV値が2群間で有意差を認めるも, BV/TV値は2群間で有意差は認めなかった。ROI.4に比べROI.3において術後9カ月でBMC/TV値は有意差(P<0.01)を認めた(図5, 6)。ROI.5(前外側領域), ROI.6(後外側領域)ではROI.2同様, 有意差は認めなかった。ROI.6では両群とも術直後から骨石灰化度の増加を認めず, 減少した。A群でBV/TV値, BMC/TV値が一定化した(図7, 8)。追跡調査中に両群20膝すべて, 脛骨コンポーネントのペグ周囲のradiolucent lineや人工膝関節周囲骨折は認めなかった。

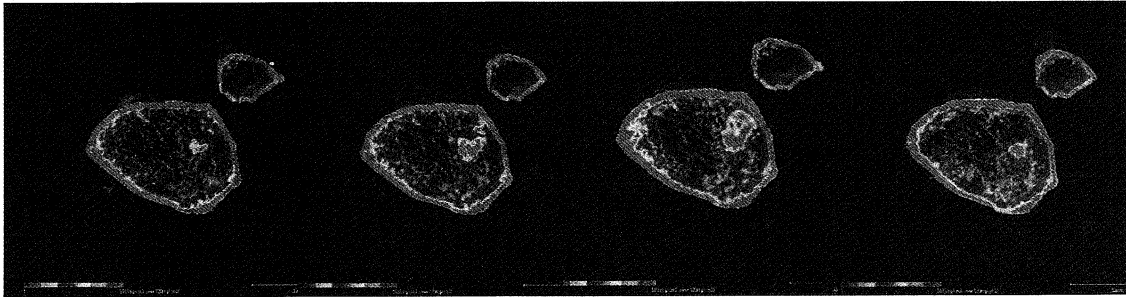
考察

Polymethylmethacrylate(PMMA)はTKAの固定法として使用されてきたが, 経時的なPMMAの劣化に伴う弛み, 感染時の抵抗性の弱

症例 1(A 群)



症例 2(B 群)



術直後

術後 3 カ月

術後 6 カ月

術後 9 カ月

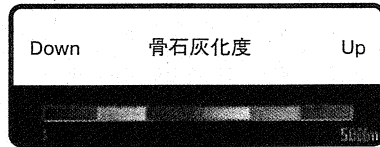
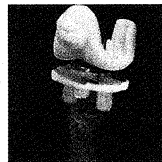


図 2 3D-MDCT : 水平断面像

3D-MDCT 像の水平断面像を示す。スライスは大臼直下より約 0.6 mm 部位での水平断面像であり術直後, 3, 6, 9 カ月での骨石灰化度の推移を示す。症例 1 は 77 歳女性(A 群), 症例 2 は 78 歳男性(B 群)である。術直後において症例 2 より症例 1 の骨皮質が非薄化し, 骨粗鬆症が顕著であることがわかる。B 群においては, lateral tibial plateau 部位での骨石灰化度が術後 6 カ月まで上昇し, 以降減少しており, また A 群では medial tibial plateau 部位での骨石灰化度が術直後から上昇し, 術後 9 カ月でも上昇していることがわかる。

さ, 再置換時の良質な骨温存性の少なさなどの問題点が指摘され, 長期間の耐年性は疑問視されてきた。特に脛骨近位部での骨密度は減少し, その主な原因は応力遮断であると考えられている^{4,15)}。セメントレス TKA はセメント TKA と比較し TKA 術後の骨損失を減少させる。1999 年, 海綿骨 (trabecular bone) に類似した構造の tantalum (原子番号: 73) からなる trabecular metal が開発された。生体親和性が優れ, 人工骨, 歯のインプラントに用いられており, 気孔率, 摩擦係数が高いため初期固定性が得られ, バイオフィilm を形成しにくいことが特徴であ

る。しかし, trabecular metal は術後 3 カ月で migration を生じ 1 年後には安定するも, 骨密度の低い患者はより migration する報告が散見される^{2,15)}。Minoda ら⁷⁾ はセメント TKA とセメントレス TKA (TM, 後十字靭帯切除型) との比較で, 術後 5 年, 脛骨コンポーネント直下の外側部位において, セメントレス TKA はセメント TKA より bone marrow density の減少が少ないと報告している。本研究では, weekly PTH 製剤を術後投与することで脛骨と海綿骨間でより初期固定が得られるかを検証した。Daily PTH 療法は, 24 カ月投与後に人工股関節置換術後の弛みが減

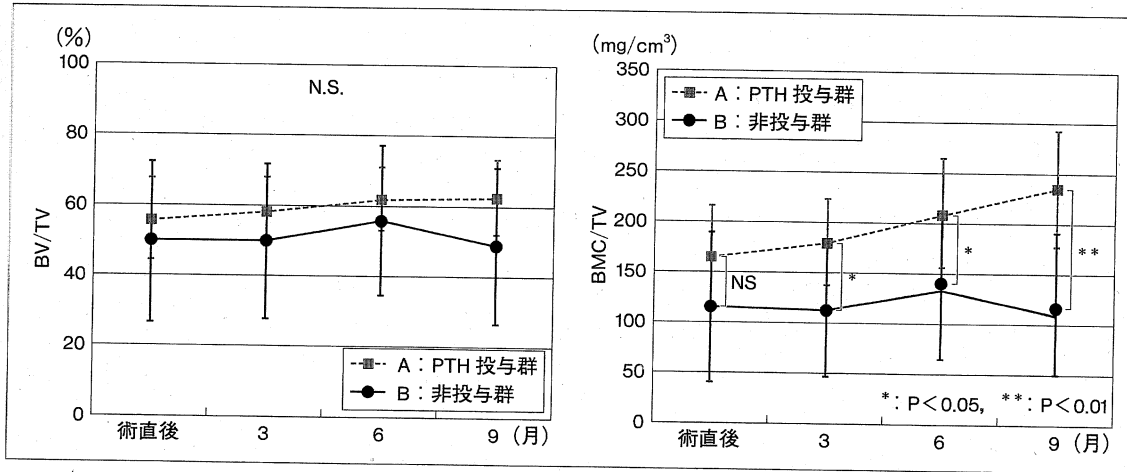


図3 ROI.1(内側領域)での経時的変化(average±SD)

BV/TV 値は術後 A 群において増加しているが、B 群では術後 6 カ月以降減少するも、有意差は認めなかった。BMC/TV 値は、術後 3, 6, 9 カ月で、2 群間で有意差を認めた (* P<0.05)。特に術後 9 カ月においては、B 群より A 群で顕著に増加がみられた (** P<0.01)。

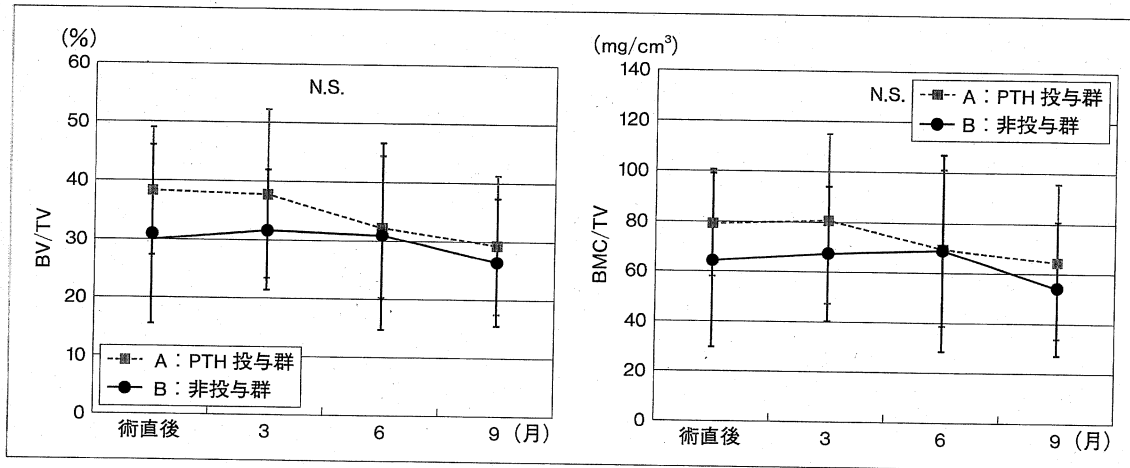


図4 ROI.2(外側領域)での経時的変化(average±SD)

2 群間ともに、BV/TV 値、BMC/TV 値の減少傾向を認め、両群間で有意差は認められなかった。

少した症例¹⁾や、28 日間投与後に、骨折や歯のインプラントの初期固定を向上させた⁵⁾報告がある。

2011 年に米国立衛生研究所 (NIH) から発表された骨粗鬆症ガイドラインにおいて、骨強度とは骨密度と骨質に依存しているとされる⁸⁾。骨質とは、骨の材質特性と、構造特性 (微細構造) により規定されるが、骨微細構造は骨吸収の亢進により異常を来す。これまで多くの骨粗鬆症治療が骨吸収を目的としたものであり、ビスフォスフォネートや選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERMs) が広く用いられてきた。これらに対し

て副甲状腺ホルモン製剤は、骨吸収抑制剤とは異なる機序で骨密度や骨の微細構造や材質特性を改善し骨強度を高める初めての骨粗鬆症治療である¹³⁾。Weekly PTH 療法における特徴は、連日投与法と異なり骨吸収は抑制され、骨梁 (BV/TV) が増加する点である^{6,7)}。TKA 術後の脛骨近位部における骨密度の減少は、術後 6 カ月間が最も顕著であり、減少幅は最大で 23% であることが報告されている¹²⁾。本症例においては、ROI. 1, 3, 4 部位において、B 群では術後 6 カ月までは BMC/TV 値は上昇し、それ以降減少したが、

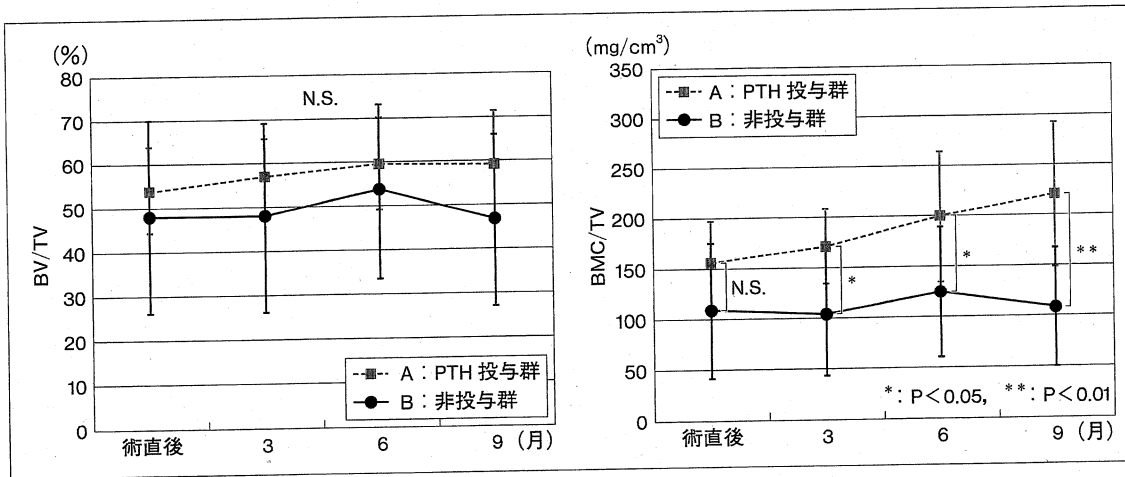


図5 ROI.3(前内側領域)での経時的変化(average±SD)

ROI.3(前内側領域)においてはROI.1同様、術後3, 6, 9カ月でBMC/TV値は両群間で有意差を認めた(* P<0.05, ** P<0.01)。BV/TV値はROI.1同様、術後A群において増加しているが、B群では術後6カ月以降減少するも、2群間で有意差は認めなかった。

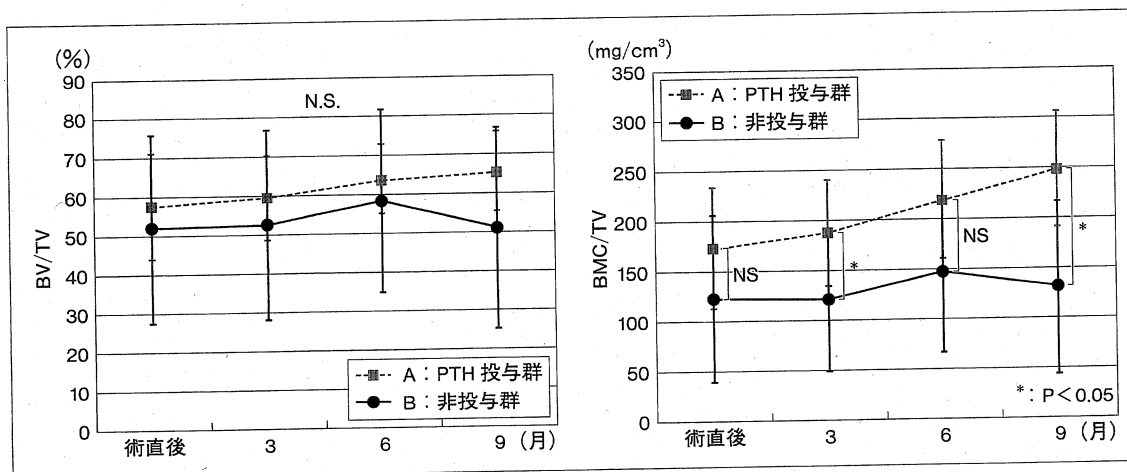


図6 ROI.4(後内側領域)での経時的変化(average±SD)

BV/TV値はROI.1, 3同様、術後A群において増加しているが、B群では術後6カ月以降減少するも、2群間で有意差は認めなかった。術後3, 6, 9カ月でBMC/TV値は両群間で有意差を認めた(* P<0.05)。

A群では術後6カ月以降も増加傾向を示し、2群間で有意差を認めたが、BV/TV値はA群で徐々に増加するも有意差は認めなかった。ROI.1, 3, 4部位つまり脛骨内側部位ではweekly PTH療法により骨石灰化度が上昇することを認めた。患者の活動レベル、骨粗鬆症の有無にもよるが、脛骨コンポーネント設置は軽度内反設置、つまり荷重線が中央より内側を通過する、neutral alignmentがよいとの最近の報告¹⁾があり、またZhaoら¹⁹⁾は、術後にインプラントに加わる力を

計測した実験では、ほぼ中間位のアライメントでも内側荷重が外側に比べ大きく計測されたと報告している。本研究においても、術後インプラントにより脛骨内側部位に荷重が加わったことが予測され、その部位にweekly PTH療法が作用し、インプラントの初期固定力を増強したと考えられた。ROI.2, 5, 6の外側部位では術後短期であるが、BMC/TV値、BV/TV値ともに2群間で有意差は認めなかったが、ROI.6においてA群では術後6カ月以降ではweekly PTH療法の兆し

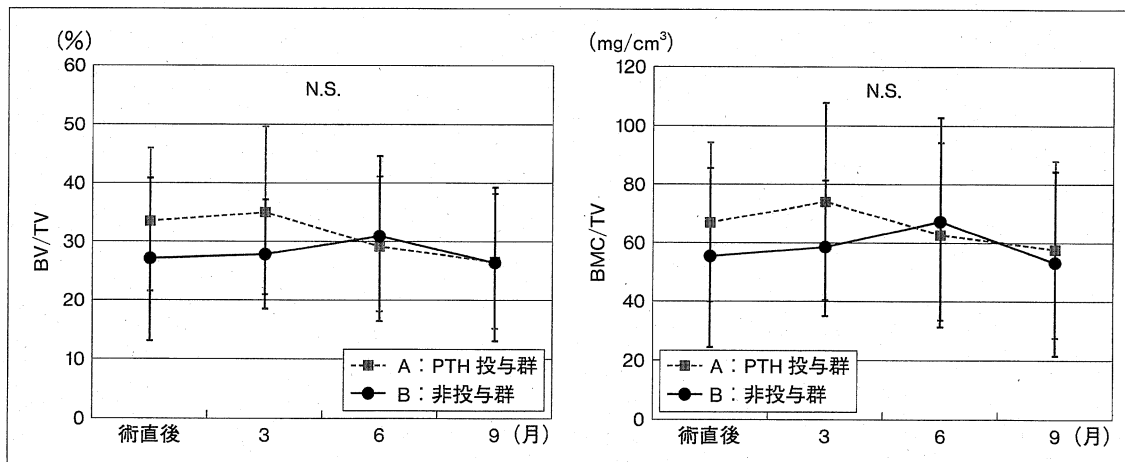


図7 ROI.5(前外側領域)での経時的変化(average±SD)
BV/TV値, BMC/TV値ともに2群間で有意差は認めなかった。

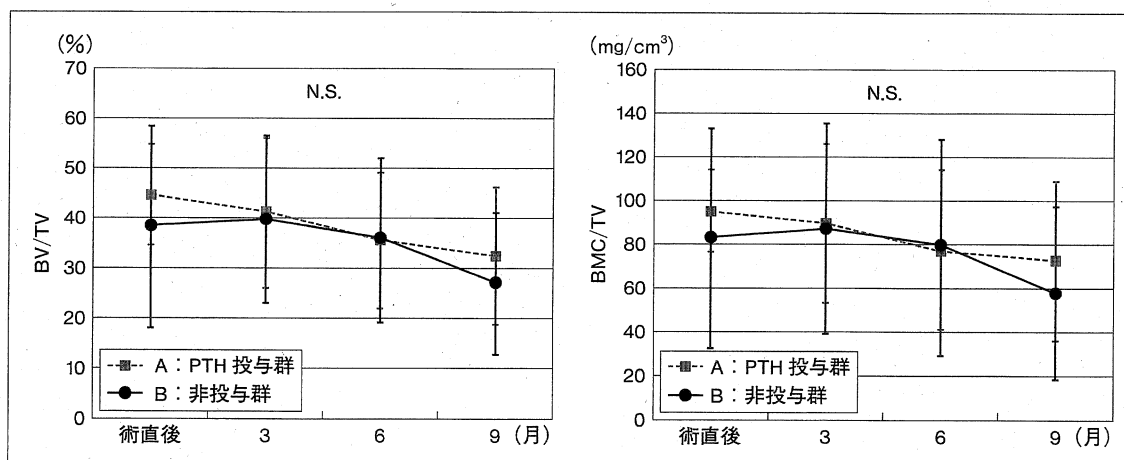


図8 ROI.6(後外側領域)での経時的変化(average±SD)

BV/TV値, BMC/TV値ともに2群間で有意差は認めなかったが,ほかのROIと比べて,術直後より骨形成濃度上昇はなく下降したが,術後6カ月以降, BMC/TV値, BV/TV値の減少は2群間で有意差は認めないが, A群では一定となる。

がみられた。本研究では, 追跡調査期間は短期であるが, セメントレスTKA術後のweekly PTH療法によって脛骨コンポーネントと海綿骨間においてbone ingrowthを促進させることが示唆された。

本研究には幾つかのlimitationがある。第1にテリパラチドはweekly製剤であり, 退院後毎週必ず通院することが条件となり, ドロップアウトする患者の割合が76.6%に上り, 症例数が減少した。第2に本研究の追跡調査期間が短く, weekly PTH療法は72回注射が推奨されている

が, 今後長期的な臨床効果を調べる必要がある。また最近の報告では, 骨吸収抑制力が最大である抗RANKL抗体であるデノスマブとテリパラチドとの併用で骨密度を顕著に上昇させるとの報告¹⁸⁾があり, これらの薬剤によりさらに人工関節の初期固定力が増強することが予想される。

まとめ

セメントレス人工膝関節置換術術後のweekly PTH療法は, 脛骨コンポーネントと海綿骨間で, 術後早期にbone growthを促進させた。

文 献

- 1) Bellemans J, Colyn W, Vandenuecker H, et al: The Chitranjan Ranawat award: is neutral mechanical alignment normal for all patients? The concept of constitutional varus. *Clin Orthop Relat Res* **470**: 45-53, 2012
- 2) Dunbar MJ, Wilson DA, Hennigar AW, et al: Fixation of a trabecular metal knee arthroplasty component. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* **91**: 1578-1586, 2009
- 3) Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al: Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* **18**: 1932-1941, 2003
- 4) Kuchler U, Luvizuto ER, Tangl S, et al: Short-term teriparatide delivery and osseointegration: a clinical feasibility study. *J Dental Res* **90**: 8.1001, 2011
- 5) Li MG, Nilsson KG: Changes in bone mineral density at the proximal tibia after total knee arthroplasty: a 2-year follow-up of 28 knees using dual energy X-ray absorptiometry. *J Orthop Res* **18**: 40-47, 2000
- 6) Miki T, Nakatsuka K, Naka H, et al: Effect and safety of intermittent weekly administration of human parathyroid hormone 1-34 in patients with primary osteoporosis evaluated by histomorphometry and microstructural analysis of iliac trabecular bone before and after 1 year of treatment. *J Bone Miner Metab* **22**: 569-576, 2004
- 7) Minoda Y, Kobayashi A, Ikebuchi M, et al: Porous tantalum tibial Component prevents periprosthetic loss of bone mineral density after total knee arthroplasty for five years. a matched Cohort Study. *J Arthroplasty* **28**(10): 1760-1764, 2013
- 8) Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al: Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* **97**: 3097-3106, 2012
- 9) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* **285**: 785-795, 2001
- 10) Oteo-Alvaro Angel, Matas JA, Alonso-Farto JC: Teriparatide (rh[1-34]PTH) improved osteointegration of a hemiarthroplasty with signs of aseptic loosening. *Orthopedics* **34**: 574-577, 2011
- 11) Petersen MM, Jensen NC, Gehrchen PM, et al: The relation between trabecular bone strength and bone mineral density assessed by dual photon and dual energy X-ray absorptiometry in the proximal tibia. *Calcif Tissue Int* **59**: 311-314, 1996
- 12) Petersen MM, Gehrchen PM, Ostgaard SE, et al: Effect of hydroxyapatite-coated tibial components on changes in bone mineral density of the proximal tibia after uncemented total knee arthroplasty: a prospective randomized study using dual-energy x-ray absorptiometry. *J Arthroplasty* **20**: 516-520, 2005
- 13) Saari T, Uvehammer J, Carlsson L, et al: Joint area constraint had no influence on bone loss in proximal tibia 5 years after total knee replacement. *J Orthop Res* **25**: 798-803, 2007
- 14) Saito M, Mori S, Mashiba T, et al: Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. *Osteoporos Int* **19**: 1343-1354, 2008
- 15) Saito M, Marumo K, Kida Y, et al: Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int* **22**: 2373-2383, 2011
- 16) Soininvaara TA, Miettinen HJ, Jurvelin JS, et al: Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty: one-year follow-up study of 69 patients. *Acta Orthop Scand* **75**: 600-605, 2004
- 17) Stilling M, Madsen F, Odgaard A, et al: Superior fixation of pegged trabecular metal over screw-fixed pegged porous titanium fiber mesh: a randomized clinical RSA study on cementless tibial components. *Acta Orthop* **82**: 177-186, 2011
- 18) Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al: Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* **382**: 50-56, 2013
- 19) Zhao D, Banks SA, D'Lima DD, et al: *In vivo* medial and lateral tibial loads during dynamic and high flexion activities. *J Orthop Res* **25**: 593-602, 2007